

# Études cliniques sur l'anticoagulation en fibrillation auriculaire

**Fait par : Catherine Filion, PharmD, Mélodie Marin, PharmD, Anne-Catherine Provost, PharmD, Mathieu Saindon, PharmD**

**Avec la collaboration de: John Nguyen, pharmacien, Alessandra Stornini, pharmacienne, Dre Benoit Coutu, cardiologue, Dre Véronique Cyr, cardiologue, et Dre Isabelle Greiss, cardiologue, avec la collaboration du Service de cardiologie et du Département de pharmacie du CHUM**

**Date de rédaction : 2017 06 15**

**Date de révision : 2017 06 21**

**Présenté au Comité de pharmacologie du CHUM – 2017 09 20**

*Cette fiche a été réalisée au meilleur des connaissances PK/PD et de l'expérience clinique des collaborateurs au moment de la rédaction. Les auteurs s'engagent à mettre à jour les informations selon la date de révision, mais ne peuvent garantir l'exhaustivité. Les informations présentées ne remplacent pas le jugement clinique d'un professionnel de la santé. Pour tout commentaire ou question, n'hésitez pas à contacter les administrateurs de la plateforme [chumphmd@gmail.com](mailto:chumphmd@gmail.com).*



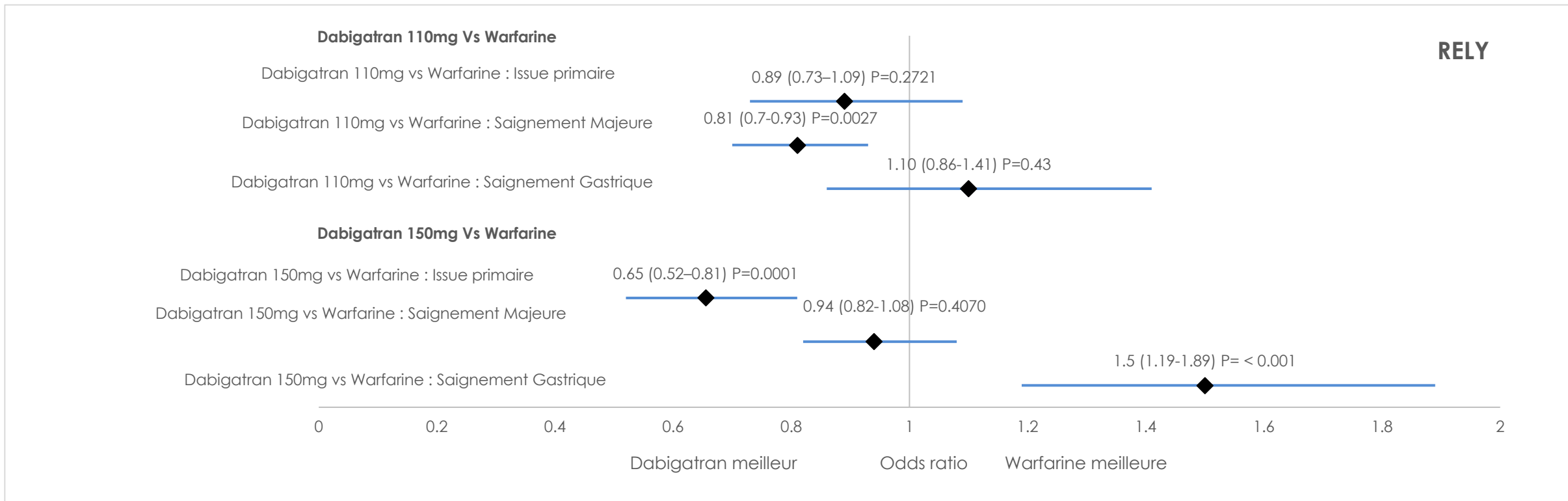
	<b>Dabigatran (Pradaxa)</b>	<b>Rivaroxaban (Xarelto)</b>	<b>Apixaban (Eliquis)</b>	<b>Edoxaban (Lixiana)</b>
Nom de l'étude	RELY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGED-AF
Dévie étude	Prospective / multicentrique	Prospective / multicentrique	Prospective / multicentrique	Prospective / multicentrique
Médicament étudié	Groupe 1 : Dabigatran 150mg BID Groupe 2 : Dabigatran 110mg BID	Rivaroxaban 20mg DIE  ↓ à 15mg DIE si : CL <sub>cr</sub> 30-49 mL/min	Apixaban 5mg BID  ↓ à 2.5mg BID si ≥ 2 critères : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 80 ans</li> <li>▪ &lt; 60 Kg</li> <li>▪ Créatinine &gt; 133 µmol/L</li> </ul>	Groupe 1 : Edoxaban 60mg DIE Groupe 2 : Edoxaban 30mg DIE  <u>si ≥ 1 critère, patient recevaient 50% de la dose prévue :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CL<sub>cr</sub> 30-49 mL/min</li> <li>▪ Poids ≤ 60 kg</li> <li>▪ Prise d'inh puissant de la pg-p (Sauf : amiodarone et vérapamil)</li> </ul>
Médicament contrôle	Warfarine (INR 2-3)	Warfarine (INR 2-3)	Warfarine (INR 2-3)	Warfarine (INR 2-3)
Nombre de patient	18 113	14 264	18 201	21 105
Âges moyens	71.5 (+/- 8.6-8.8 ans)	73 (65-78 ans)	70 (63-76 ans)	72 (64-78 ans)
Suivi (année médian)	2	1.9	1.8	2,8
CHADS <sub>2</sub> Moyen	2.1	3.5	2.1	2,8
AVC ou ICT antérieur	20%	55%	19%	28%
Prise ASA	39-40%	36-37%	31%	29%
TTR Moyen	64%	55%	62%	65%
% de réajustement		Rivaroxaban 15mg po DIE : 1474 /7131 patient (20.7% du groupe Rivaroxaban)	Apixaban 2.5mg po BID : 428 / 9120 patient (4.7% du groupe apixaban)	25% dans chaque groupe
Abréviation	AVC : Accident vasculaire Cérébrale, ICT : ischémie cérébrale transitoire, TTR : % de temps dans l'intervalle thérapeutique			

	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Edoxaban (Lixiana)
Nom de l'étude	RELY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGED-AF
Issue primaire	<p>Résultat principal : AVC ou d'embolie systémique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AVC <ul style="list-style-type: none"> <li>- Accident vasculaire cérébral</li> <li>- Type ischémiques ou incertaine d'accident vasculaire cérébral</li> <li>- AVC hémorragique</li> </ul> </li> <li>▪ Embolie systémique</li> </ul>			
Définitions saignements	<p>ISTH définition de saignement majeur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Saignements cliniquement important</li> <li>▪ ↓ 20 g/L ou plus d'hémoglobine</li> <li>▪ Transfusion d'au moins 2 unités d'hémoglobine</li> <li>▪ Saignement à un site critique</li> <li>▪ Entraînant la mort</li> </ul>			
Critère d'exclusions des maladies valvulaires	<p><u>Maladie valvulaire exclue de l'étude :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Maladie valvulaire avec atteinte hémodynamique significative</li> <li>▪ Prothèse valvulaire</li> </ul>	<p><u>Maladie valvulaire exclue de l'étude :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sténose mitral modéré à sévère (hémodynamique significative)</li> <li>▪ Prothèse valvulaire</li> </ul> <p><u>Maladies valvulaires qui ont été permis dans l'étude :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Annuloplastie avec ou sans anneau</li> <li>▪ Commissurotomie et / ou valvuloplastie</li> </ul>	<p><u>Maladie valvulaire exclue de l'étude :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sténose mitral modéré à sévère (cliniquement significative)</li> </ul>	<p><u>Maladie valvulaire exclue de l'étude :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sténose mitral modéré à sévère</li> <li>▪ Fibrillation auriculaire due à une cause réversible</li> </ul>

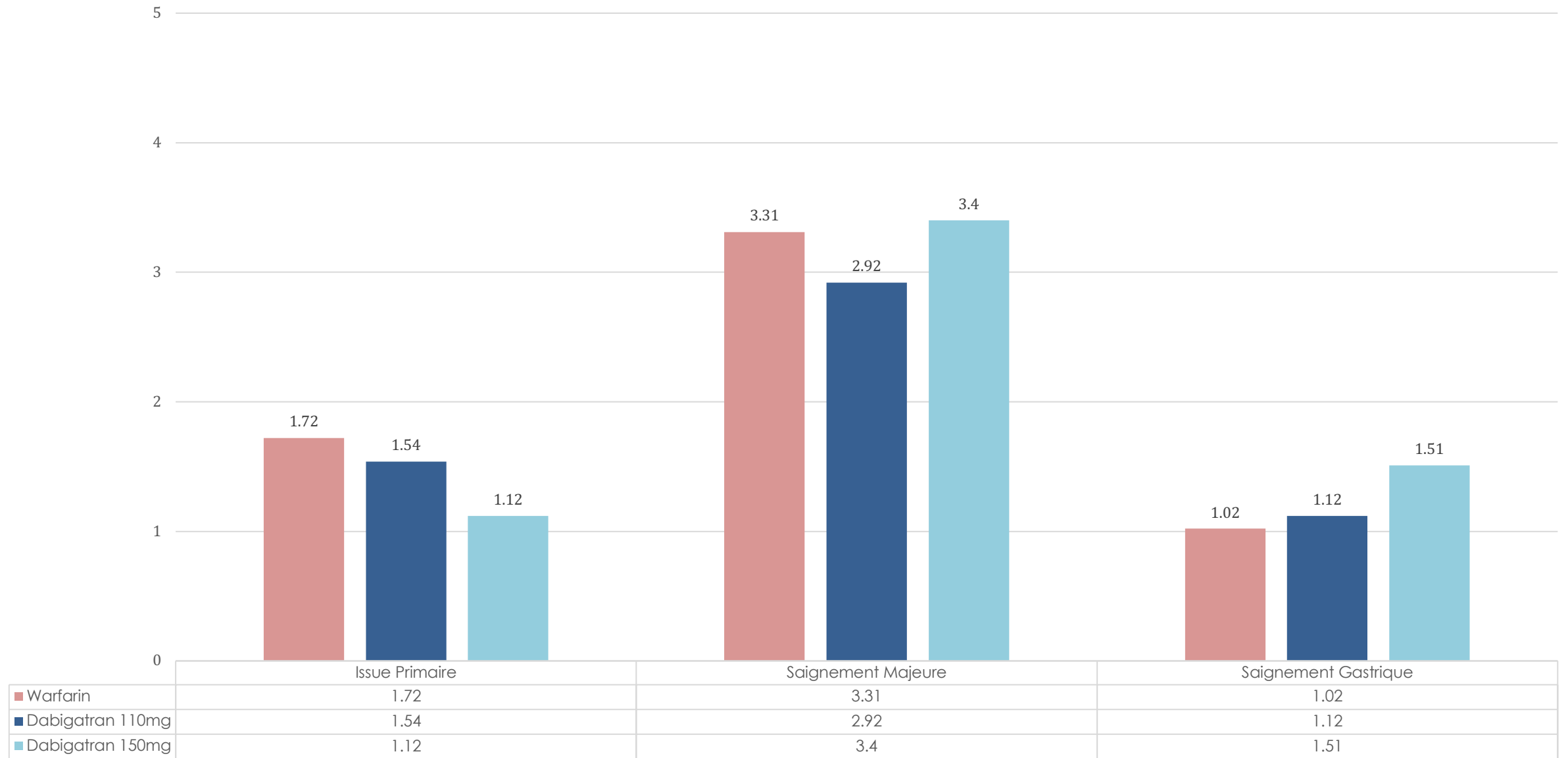
	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	Edoxaban (Lixiana)
Nom de l'étude	RELY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGED-AF
Critère d'exclusions des AVC	<p><u>AVC exclus de l'étude :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≤ 14 jours</li> <li>▪ AVC sévère ≤ 6 mois</li> </ul>	<p><u>AVC exclus de l'étude :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ICT ≤ 3 jours</li> <li>▪ AVC non invalidant ≤ 2 semaines</li> <li>▪ Grave AVC invalidant (score modifié Rankin 4-5) ≤ 3 mois</li> </ul>	<p><u>AVC exclus de l'étude :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≤ 7 jours</li> </ul>	<p><u>AVC exclus de l'étude :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≤ 7 jours</li> </ul>
Poids et dosages	<p><u>Selon modélisation pharmacocinétique :</u></p> <p><b>Patient &gt; 120 kg</b> : Exposition au médicament ↓ d'environ 20%</p> <p><b>Patient &lt; 48 kg</b> : Exposition au médicament ↑ d'environ 25%</p> <p>Comparé aux patients ayant un poids moyen</p> <p>Aucun ajustement de la dose en fonction du poids n'est jugée nécessaire</p>	<p>Faible impact du poids (&lt; 25%)</p>	<p><b>Patient &gt; 120 kg</b> : Exposition au médicament ↓ d'environ 20-30%</p> <p><b>Patient &lt; 50 kg</b> : Exposition au médicament ↑ d'environ 20-30%</p> <p>Comparé aux patients ayant un poids moyen (65-85 Kg)</p> <p>Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire autre que les critères de réajustement en FA</p>	<p>Chez les patients ayant une dose réduite, la concentration sérique était diminuée de 29%</p>
Abréviation	AVC : Accident vasculaire Cérébrale, ICT : ischémie cérébrale transitoire			

## Dabigatran : RELY

	Dabigatran 110mg n=6015	Dabigatran 150mg n=6076	Warfarine n=6022	RR (95% IC)	NNT
<b>AVC ou embolie systémique</b>	1.54 % annuel	1.12 % annuel	1.72 % annuel	110 mg vs warfarin, 0.89 (0.73–1.09) P=0.2721 150 mg vs warfarin, 0.65 (0.52–0.81) P=0.0001	Dabigatran 110mg : NNT = NS Dabigatran 150mg : NNT = 167 annuel
<b>Saignement majeur</b>	2.92 % annuel	3.40 % annuel	3.31 % annuel	110 mg vs warfarin, 0.81 (0.7-0.93) P=0.0027 150 mg vs warfarin, 0.94 (0.82-1.08) P=0.4070	Dabigatran 110mg : NNH = -256 annuel Dabigatran 150mg : NNH = NS
<b>Saignement gastrique</b>	1.12 % annuel	1.51 % annuel	1.02 % annuel	110 mg vs warfarin, 1.10 (0.86-1.41) P=0.43 150 mg vs warfarin, 1.5 (1.19-1.89) P= < 0.001	Dabigatran 110mg : NNH = NS Dabigatran 150mg : NNH = 207 annuel

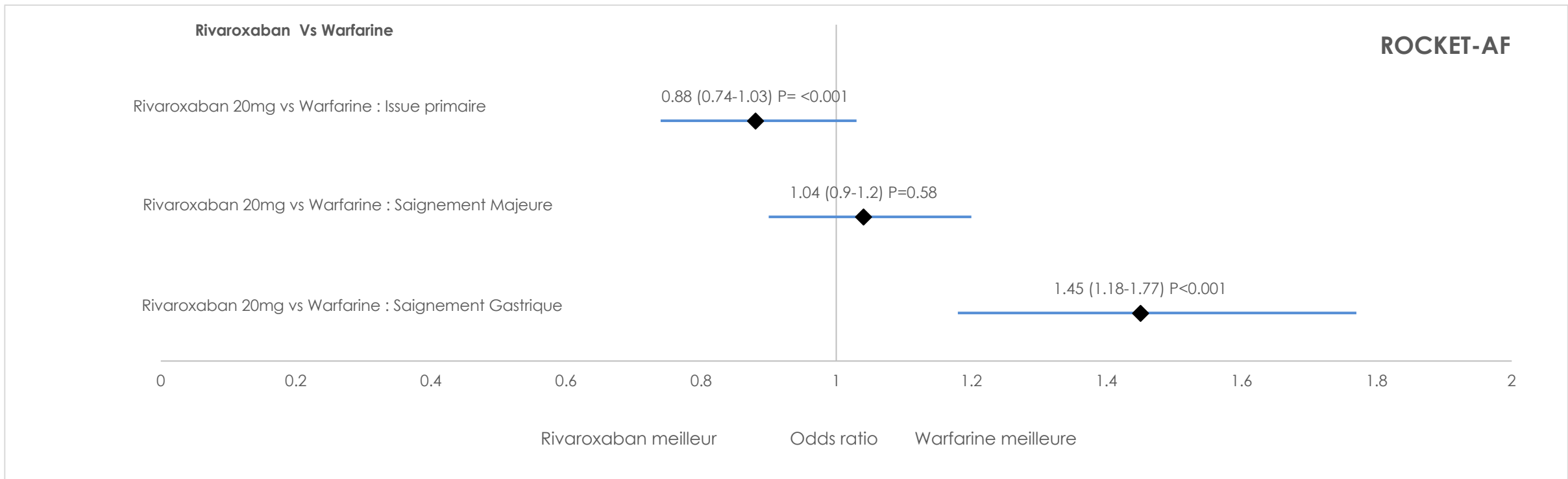


### Incidence annualisée de l'issue primaire (d'AVC et embolies systémiques) et saignements (%)

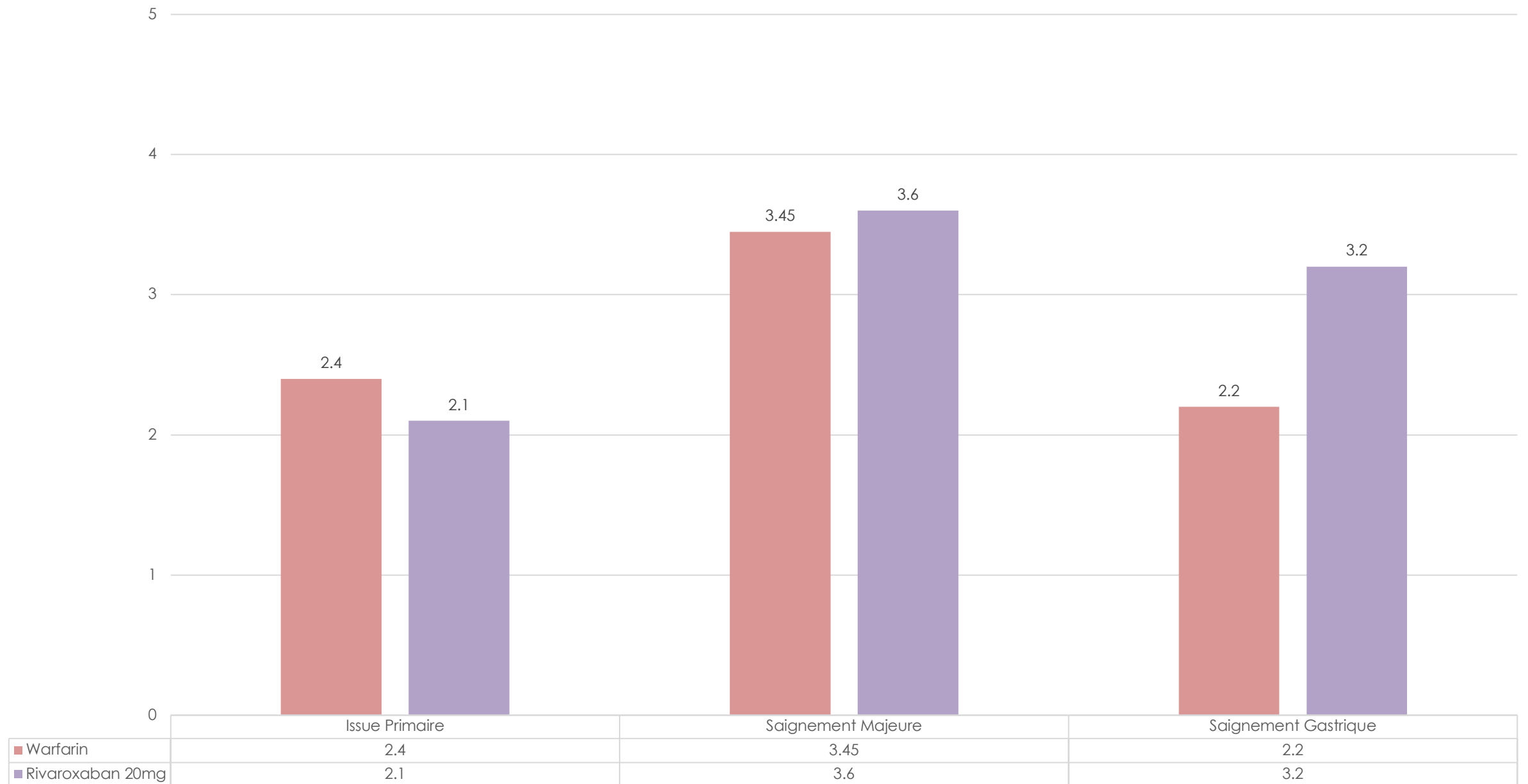


### Rivaroxaban : ROCKET-AF

	Rivaroxaban n=7131	Warfarine n=7133	RR (95% CI)	NNT
<b>AVC ou embolie systémique</b>	2.10 % annuel	2.40 % annuel	0.88 (0.74-1.03) P= <0.001	NNT = NS
<b>Saignement majeur</b>	3.60 % annuel	3.45 % annuel	1.04 (0.9-1.2) P=0.58	NNH = NS
<b>Saignement gastrique</b>	3.20 % annuel	2.20 % annuel	1.45 (1.18-1.77) P<0.001	NNH = 100 annuel



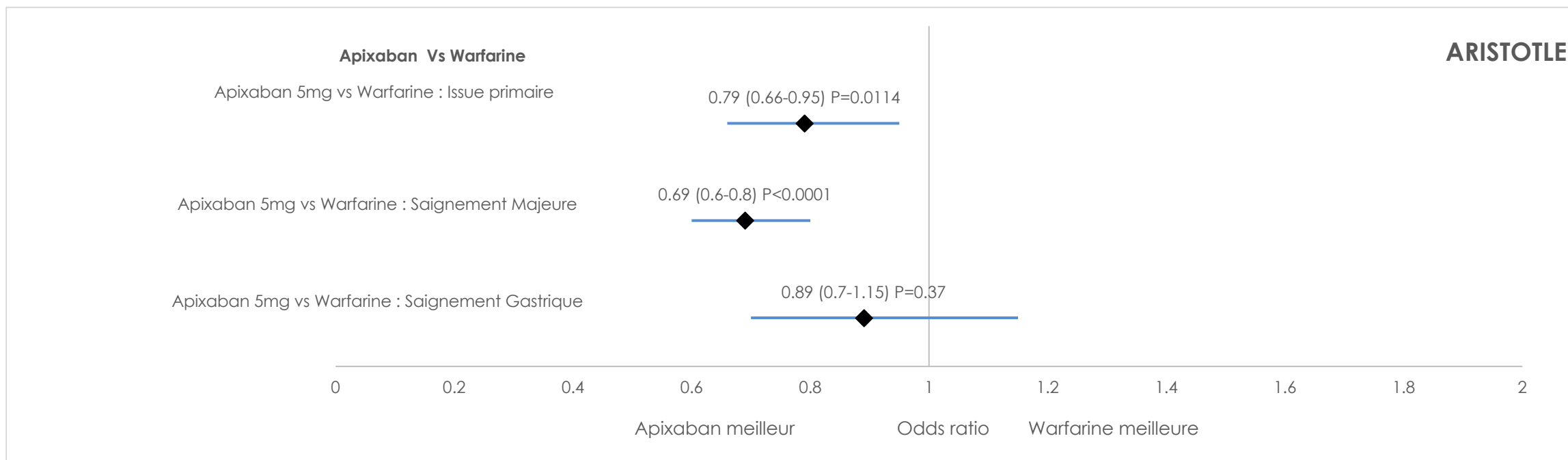
## Incidence annualisée de l'issue primaire (d'AVC et embolies systémiques) et saignements (%)



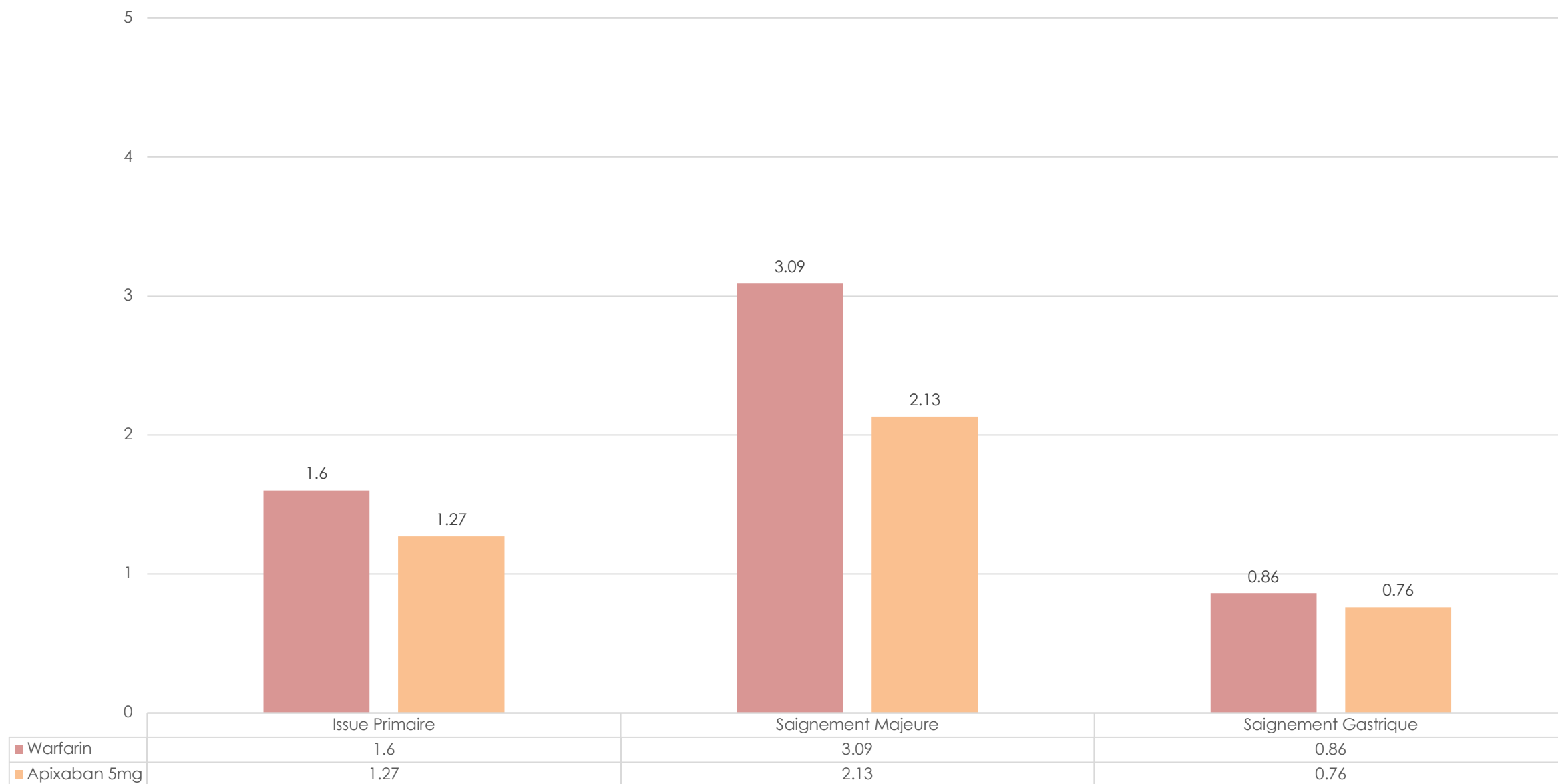


### Apixaban : ARISTOTLE

	Apixaban n=9120	Warfarine n=9081	RR (95% CI)	NNT
<b>AVC ou embolie systémique</b>	1.27 % annuel	1.60 % annuel	0.79 (0.66-0.95) P=0.0114	NNT = 303
<b>Saignement majeur</b>	2.13 % annuel	3.09 % annuel	0.69 (0.6-0.8) P<0.0001	NNH = -104 annuel
<b>Saignement gastrique</b>	0.76 % annuel	0.86 % annuel	0.89 (0.7-1.15) P=0.37	NNH = NS

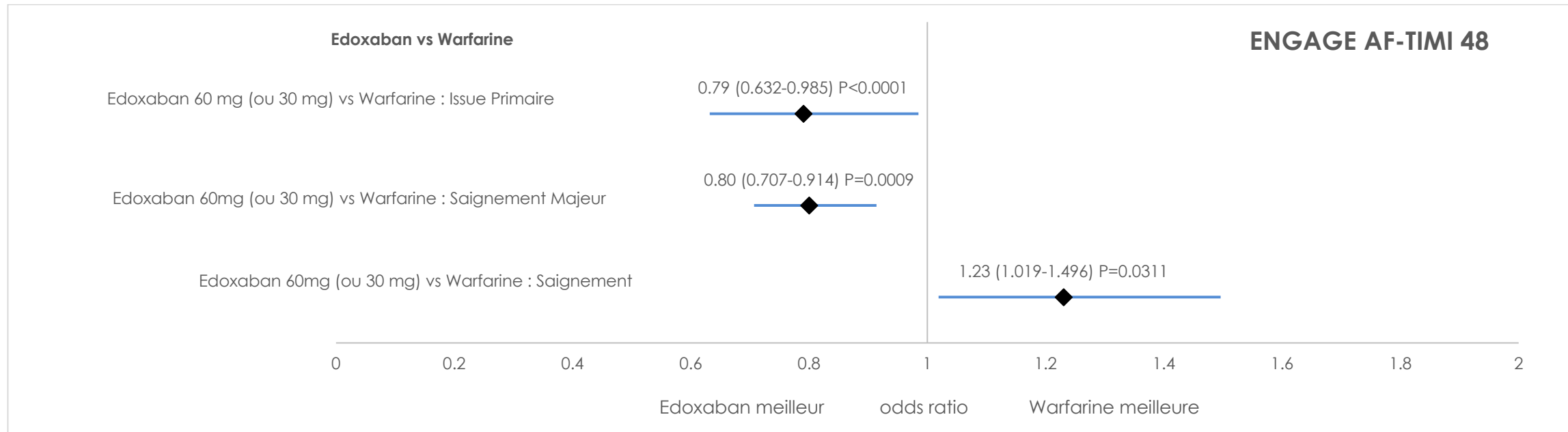


## Incidence annualisée de l'issue primaire (d'AVC et embolies systémiques) et saignements (%)

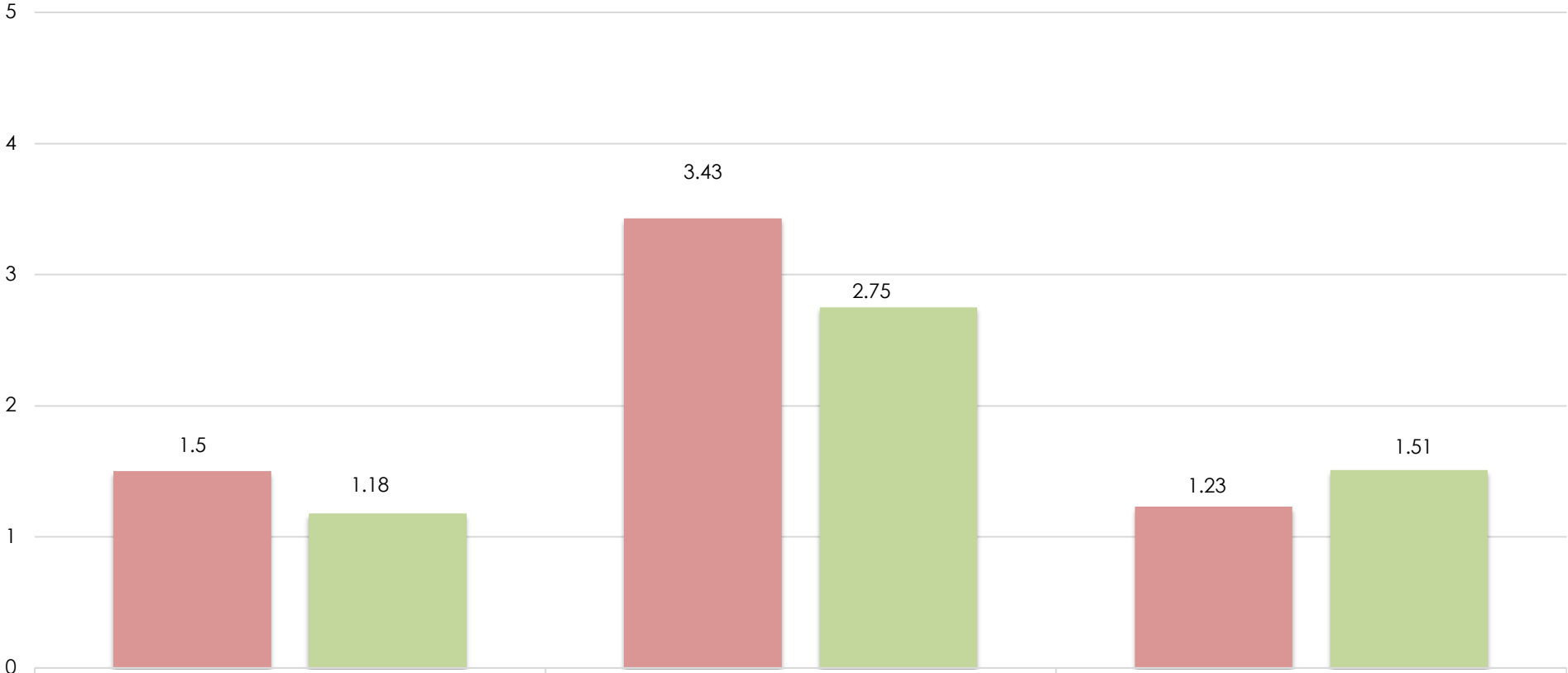


## EDOXABAN : ENGAGE AF-TIMI 48

	Edoxaban 60 mg (ou 30 mg si dose ajustée) n=7012	Edoxaban 30 mg (ou 15 mg si dose ajustée) n=7002	Warfarine n=7012	Rapport des risques instantanés (RRI)	NNT/NNH Edoxaban 60/30 mg vs Warfarine
<b>AVC ou embolie systémique</b>	1.18 % annuel	1.61 % annuel	1.50 % annuel	Edoxaban 60/30 mg vs warfarine, 0.79 (0.632–0.985) P<0.0001 (IC à 97.5%) Edoxaban 30/15 mg vs warfarine, 1.07 (0.874–1.314) P=0.0055 (IC à 97.5%)	NNT = 313
<b>Saignement majeur</b>	2.75 % annuel	1.61 % annuel	3.43 % annuel	Edoxaban 60/30 mg vs warfarine, 0.80 (0.707–0.914) P=0.0009 (IC à 95%) Edoxaban 30/15 mg vs warfarine, 0.47 (0.41–0.55) P<0.001 (IC à 95%)	NNH = -147
<b>Saignement gastrique</b>	1.51 % annuel	0.82 % annuel	1.23 % annuel	Edoxaban 60/30 mg vs warfarine, 1.23 (1.019–1.496) P=0.0311 (IC à 95%) Edoxaban 30/15 mg vs warfarine, 0.67 (0.53–0.83) P<0.001 (IC à 95%)	NNH = 357



Incidence annualisée de l'issue primaire (d'AVC et embolies systémiques) et saignements (%)



■ Warfarine	1.5	3.43	1.23
■ Edoxaban 60 mg (ou 30 mg si dose ajustée)	1.18	2.75	1.51

## RÉFÉRENCES :

Ruff CT. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62

Alberts MJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *Lancet Neurol*. 2012;11(12):1066-81

Becattini C. Treatment of Venous Thromboembolism With New Anticoagulant Agents. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(16):1941-55

Marsico F. Effects of novel oral anticoagulants on left atrial and left atrial appendage thrombi: an appraisal. *J Thromb Thrombolysis*. 2016:

Dabigatran etexilate capsule drug product monograph. Available at:  
[http://www.boehringer-ingenelheim.ca/content/dam/internet/opu/ca\\_EN/documents/humanhealth/product\\_monograph/PradaxaPMEN.pdf](http://www.boehringer-ingenelheim.ca/content/dam/internet/opu/ca_EN/documents/humanhealth/product_monograph/PradaxaPMEN.pdf).  
Accessed September 8, 2016.

Rivaroxaban tablet drug product monograph. Available at:  
<http://www.bayer.ca/omr/online/xarelto-pm-en.pdf>  
Accessed September 8, 2016.

Apixaban tablet drug product monograph. Available at: [http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201607/ELIQUIS\\_PM\\_184464\\_16June2016\\_E\\_marketed.pdf](http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201607/ELIQUIS_PM_184464_16June2016_E_marketed.pdf)  
Accessed September 11, 2016.

Edoxaban tablet drug product monograph. Available at: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code%488264&lang%4eng>. Accessed September 8, 2016.

Warfaine tablet drug product monograph. Available at:  
[http://www.bmscanada.ca/static/products/en/pm\\_pdf/COUMADIN\\_EN\\_PM.pdf](http://www.bmscanada.ca/static/products/en/pm_pdf/COUMADIN_EN_PM.pdf).  
Accessed September 8, 2016.

Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.

Patel MR. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91

Ezekowitz MD. 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.

Verheugt FW. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet*. 2015;386(9990):303-10.

Eikelboom J. Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience, *The American Journal of Medicine* 2016;129(11):S33-S40