

Notes sur les technologies de la santé en émergence

Nouveaux anticoagulants destinés à la prévention de l'accident vasculaire cérébral dû à la fibrillation auriculaire

Sommaire

- ✓ **Le dabigatran (Pradax) et le rivaroxaban (Xarelto) sont des anticoagulants oraux mis à l'épreuve en tant que solutions de rechange aux antivitamines K comme la warfarine dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) en présence de fibrillation auriculaire (FA). Leur commercialisation a été autorisée au Canada dans la seule indication de la prévention de la thromboembolie veineuse à l'arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou.**
- ✓ **Ces médicaments sont dénués des désavantages des antivitamines K, à savoir une marge thérapeutique étroite, une relation dose-effet variable, un début et une fin d'action lents, des interactions alimentaires et médicamenteuses et la nécessité de surveiller périodiquement le rapport international normalisé (RIN) et de modifier la dose en conséquence.**
- ✓ **À l'heure actuelle, ces médicaments coûtent plus cher que la warfarine et la surveillance du RIN, d'où la nécessité de les évaluer sur le plan économique pour savoir s'ils produisent des effets bénéfiques qui compensent ce coût élevé.**
- ✓ **Il n'est sans doute pas avantageux de remplacer la warfarine lorsque le RIN est stable, mais le dabigatran et le rivaroxaban peuvent être utiles lorsque la warfarine est contre-indiquée ou que le RIN est instable.**

Technologie

La fibrillation auriculaire (FA) est un trouble propice à la formation d'un thrombus auriculaire qui peut se

déplacer et obstruer une artère cérébrale causant ainsi un AVC; ce risque est de l'ordre de 4 % à 5 % des cas de FA d'origine non rhumatismale par an¹. En présence d'un risque intermédiaire ou élevé d'AVC, les lignes directrices recommandent la prophylaxie par un antivitamine K comme la warfarine (Coumadin) qui inhibe la coagulation en intervenant auprès de quatre facteurs de coagulation (II, VII, IX et X)¹⁻⁴. En plus de 60 ans, les antivitamines K ont été les seuls anticoagulants oraux^{5,6}. Ils comportent toutefois de nombreux désavantages dont une marge thérapeutique étroite, une relation dose-effet variable nécessitant la surveillance fréquente du RIN, de nombreuses interactions alimentaires et médicamenteuses ainsi qu'un début et une fin d'action lents^{4,5,7,8}.

De nouveaux anticoagulants sont apparus sur le marché, notamment le dabigatran (Pradax, Boehringer Ingelheim) et le rivaroxaban (Xarelto, Bayer). Les deux stoppent la cascade de la coagulation de façon plus sélective que ne le font les antivitamines K, le dabigatran en inhibant directement la thrombine et le rivaroxaban en inhibant directement le facteur Xa^{6,9}. Les deux commencent à agir rapidement (concentration de pointe obtenue en deux à quatre heures comparativement à 72 heures pour la warfarine) et leur demi-vie est courte (respectivement 14 à 17 heures et 5 à 13 heures) par rapport à celle de la warfarine (40 heures), ce qui facilite la prise en charge préopératoire^{5,6}.

Réglementation

Santé Canada a délivré un avis de conformité à propos du dabigatran en juin 2008 et à propos du rivaroxaban en septembre 2008, dans l'indication de la prévention de la thromboembolie veineuse à l'arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou^{10,11}. Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments a examiné la pertinence de les inscrire sur la liste des médicaments assurés dans cette indication; il a recommandé la couverture du rivaroxaban,¹² mais pas

celle du dabigatran¹³. En 2008, l'Union européenne a autorisé la mise sur le marché des deux médicaments dans la même indication chirurgicale qu'au Canada^{8,14,15}. Jusqu'à maintenant, la Food and Drug Administration aux États-Unis n'a approuvé ni l'un, ni l'autre^{16,17}.

Groupe cible

Au Canada, la FA est la dysrythmie permanente la plus prévalente, frappant de 200 000 à 250 000 personnes^{18,19}. La prévalence de la FA bondit avec l'âge, passant de 0,2 % à 30 ans à plus de 12 % à 75 ans; le risque à vie est d'environ 25 %^{1,20}. Les estimations veulent que la FA soit à l'origine de 15 % des AVC²⁰ et que l'AVC causé par la FA soit plus grave et incapacitant, et son pronostic plus sombre, que l'AVC d'autres causes²¹. Les facteurs de risque qui commandent la prophylaxie à long terme par un antivitamine K sont l'AVC ischémique, l'accident ischémique transitoire (AIT) ou l'embolie systémique, ou la présence d'au moins deux des facteurs de risque suivants : âge supérieur à 75 ans, hypertension, diabète, dysfonction ventriculaire gauche modérée ou marquée ou insuffisance cardiaque (en présence d'un seul facteur de risque, le patient se verra prescrire un antivitamine K ou de l'aspirine)³.

Pratique actuelle

La recherche démontre que l'antivitamine K abaisse le taux d'AVC en présence de FA dans une proportion de 65 % comparativement au placebo^{7,22}. La warfarine est l'antivitamine K le plus répandu en Amérique du Nord, tandis que les antivitamines K apparentés acénocoumarol et phenprocoumon sont prisés en Europe⁷. S'agissant de la prévention primaire de l'AVC en présence de FA, les lignes directrices de pratique clinique canadiennes^{1,2} et américaines³ recommandent l'aspirine ou la warfarine selon la nature du risque (quoique la plupart des patients présentent des facteurs de risque pour lesquels la warfarine est préférable à l'aspirine). Dans la prévention secondaire de l'AVC en présence de FA et d'une valve prothétique, la warfarine est recommandée s'il est entendu que le malade sera fidèle à la pharmacothérapie et à la surveillance du RIN et lorsque le risque de complications hémorragiques est bas². Il y a cependant des cas où la warfarine ne sera pas prescrite en raison de ses limites; par ailleurs, dans les groupes à qui elle est prescrite, les taux d'interruption du traitement et

d'anticoagulation sous-optimale sont élevés^{4,5,22,23}. Seulement 50 % à 67 % des candidats à la warfarine sont soumis au traitement^{7,22-24}. La période où le RIN se situe dans l'intervalle thérapeutique varie considérablement d'un établissement à un autre et d'un pays à un autre; cette période médiane correspond à 65 % du temps (écart de 46 % à 78 %; 69 % au Canada)²⁵.

Données probantes

- **Dabigatran** : L'étude Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy (RE-LY) est un essai clinique de phase III parrainé par l'industrie, comptant 18 113 participants atteints de FA et présentant au moins un facteur de risque d'AVC, répartis de façon aléatoire dans les groupes du dabigatran à raison de 110 mg deux fois par jour, du dabigatran à la dose de 150 mg deux fois par jour et de la warfarine à une dose adaptée^{4,26}. Les participants proviennent de 951 établissements de santé de 44 pays. La moitié sont traités depuis longtemps avec un antagoniste de la vitamine K et près de 40 % avec l'aspirine; le protocole de l'essai autorise l'utilisation de l'aspirine. Le principal critère de jugement de l'efficacité est le taux annuel d'AVC ou d'embolie systémique; le suivi médian est de deux ans. Le mécanisme d'insu est appliqué pour ce qui est de la dose de dabigatran, mais pas pour ce qui est de la warfarine en raison de la nécessité de surveiller le RIN; un biais de détection est donc possible²². L'efficacité du dabigatran à raison de 110 mg deux fois par jour et celle de la warfarine s'expriment par des taux respectifs de 1,53 % et de 1,69 % (risque relatif [RR] de 0,91; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,74 à 1,11; P < 0,001), sans que la différence soit statistiquement significative. (Note : l'analyse primaire est conçue pour examiner la non-infériorité du dabigatran par rapport à la warfarine.)⁴ Cependant, les résultats en ce qui concerne le dabigatran à la dose de 150 mg deux fois par jour sont supérieurs : 1,11 % contre 1,69 % pour la warfarine (RR de 0,66; IC à 95 % de 0,53 à 0,82; P < 0,001)⁴. Le nombre de patients à traiter (NNT) avec le dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour afin de prévenir un AVC non hémorragique est de 357, tandis que le NNT nécessaire pour prévenir un AVC hémorragique est de 370²². Dans le groupe de la

warfarine, le RIN est dans l'intervalle thérapeutique durant 64 % du temps. Des calculs subséquents illustrent que le risque d'AVC dans les groupes du dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour et de la warfarine serait le même si le temps passé dans l'intervalle thérapeutique était d'au moins 79 %, quoique cet objectif ne soit probablement pas réaliste^{22,25}. L'étude RELY-ABLE, prolongation à long terme de l'étude RELY, s'attarde à l'innocuité du médicament, principalement à l'occurrence de l'hémorragie majeure²⁷. Le nombre estimatif de participants est de 6 200; la collecte des données devrait s'achever en juillet 2011.

- **Rivaroxaban** : L'étude ROCKET-AF est un essai clinique de phase III parrainé par l'industrie, à double insu et à double placebo, évaluant l'efficacité et l'innocuité comparatives du rivaroxaban à la dose de 20 mg une fois par jour et de la warfarine à une dose adaptée, dont les 14 266 participants atteints de FA non valvulaire et présentant des facteurs de risque d'AVC sont répartis au hasard dans les groupes d'intervention^{28,29}. Elle est de puissance suffisante pour établir la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine du point de vue du principal critère de jugement de l'efficacité alliant l'AVC et l'embolie systémique, mais pas au système nerveux central, et pour déterminer la supériorité du rivaroxaban si elle démontre sa non-infériorité²⁹. Le recrutement s'est terminé au milieu de 2009, et la collecte des données devrait s'achever en mai 2010^{12,21}. La durée de traitement moyenne est de 18 mois, l'écart étant de 12 à 24 mois ou plus³⁰.

Effets indésirables

- **Dabigatran** : L'étude RE-LY rapporte des taux d'hémorragie majeure (baisse de l'hémoglobine ≥ 20 g/L, transfusion de deux concentrés de globules rouges au moins ou hémorragie symptomatique dans une région ou un organe critique) de près de 3 % et d'hémorragie mineure de près de 14 % des participants traités avec le dabigatran⁴. Elle ne détecte pas de différence entre le dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour et la warfarine quant au taux d'hémorragie majeure, quoique le taux d'hémorragie intracrânienne soit remarquablement plus bas dans

le groupe du dabigatran que dans le groupe de la warfarine (36 patients sur 6 076 contre 87 patients sur 6 022; RR de 0,40 [IC de 0,27 à 0,60]; $P < 0,001$). Les taux d'hémorragie majeure, d'hémorragie mineure et d'hémorragie intracrânienne (pour ce dernier, 27 patients sur 6 015 contre 87 patients sur 6 022; RR de 0,31 [IC de 0,20 à 0,47]; $P < 0,001$) sont notablement plus bas dans le groupe du dabigatran à la dose de 110 mg deux fois par jour que dans le groupe de la warfarine. Le taux de mortalité globale est d'environ 4 %; il n'y a pas de différences remarquables entre les groupes de ce point de vue ($P = 0,051$ pour le dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour comparativement à la warfarine), malgré que les décès d'origine vasculaire soient remarquablement moins nombreux dans le groupe du dabigatran à la dose de 150 mg deux fois par jour ($P = 0,04$). Il n'y a pas de différences entre les groupes quant aux autres effets indésirables, sauf en ce qui concerne la dyspepsie et l'infarctus du myocarde (IM). Le dabigatran provoque plus de dyspepsie que la warfarine (11,5 % contre 5,8 %; $P < 0,001$), probablement due à la coque formée d'acide tartrique destinée à améliorer son absorption. Les taux d'IM sont plus élevés dans les groupes du dabigatran (respectivement, 0,72 % et 0,74 % aux doses de 110 mg et de 150 mg contre 0,53 % pour la warfarine; $P = 0,07$ pour le dabigatran à la dose de 100 mg et $P = 0,048$ pour le dabigatran à la dose de 150 mg; selon les calculs, un IM surviendrait par tranche de 500 personnes traitées avec le dabigatran^{22,31}. Pas de signes d'hépatotoxicité comme ce fut le cas avec le ximélagatran (Exanta), inhibiteur direct de la thrombine retiré du marché en 2006⁵, bien que le risque d'hépatotoxicité à long terme soit incertain, de même que la fréquence de la surveillance hépatique, du fait que le suivi ne dure que deux ans. Les taux d'abandon sont également plus élevés dans les groupes du dabigatran que dans le groupe de la warfarine (15 % contre 10 % en un an; 21 % contre 17 % en deux ans; $P < 0,001$), les effets indésirables graves (sans autre précision) en étant une cause majeure.

- **Rivaroxaban** : L'information sur les effets indésirables provient d'études de phase III sur le médicament dans des indications chirurgicales orthopédiques qui répartissent les participants au hasard dans les groupes du rivaroxaban à la dose de 10 mg ($n = 4 657$) et de l'énoxaparine à raison

de 40 mg (n = 4 692)³². Du point de vue de l'innocuité, plus précisément des effets indésirables en général et des effets indésirables graves, notamment les taux d'hémorragie de toute nature (5,0 % et 6,6 %) et les taux d'hémorragie majeure (0,1 % et 0,6 %), les deux médicaments sont comparables³².

Administration et coût

Dans les indications approuvées, le dabigatran est offert en capsules de 75 mg et de 110 mg; à la dose de 110 mg deux fois par jour, le coût quotidien du traitement s'élève à 7,85 \$^{13,33} (l'étude RE-LY évalue le médicament à la dose de 150 mg deux fois par jour, mais le prix du médicament à cette concentration n'est pas connu)⁴. Le rivaroxaban se présente en comprimés de 10 mg; à la posologie recommandée de 10 mg par jour, le coût quotidien du traitement est de 9,92 \$^{12,32} (quoique l'étude ROCKET-AF l'évalue à la dose de 20 mg par jour). Par comparaison, le coût quotidien du traitement avec la warfarine est de 0,40 \$¹³. Les prix pourraient changer à l'avenir si d'autres préparations étaient offertes.

Activités dans le domaine

Outre les antivitamines K, les solutions de prévention de l'AVC en présence de FA sont l'aspirine, la warfarine à dose basse associée à l'aspirine et le clopidogrel combiné avec l'aspirine²³. Lorsque le risque d'AVC est élevé, la warfarine représente la solution de choix, tandis que l'aspirine est recommandée lorsque le risque est bas²³. Un nouvel antagoniste de la vitamine K en administration orale, ATI-5923, est en développement; la molécule devrait être plus stable que la warfarine, car elle emprunte une voie métabolique différente^{7,23}. Sont également à l'étude un inhibiteur du facteur IX et au moins quatre inhibiteurs du facteur Xa⁷. Par ailleurs, le dabigatran et le rivaroxaban sont à l'étude en tant que solutions de rechange aux médicaments en administration parentérale dans le traitement de la maladie thromboembolique aiguë (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire), dans la prévention secondaire de la thromboembolie veineuse symptomatique récurrente⁹ et dans le syndrome coronarien aigu^{6,34}.

Taux d'utilisation

Si l'utilisation du dabigatran et du rivaroxaban se limite à l'indication approuvée à l'heure actuelle, soit la prévention de la thromboembolie veineuse en chirurgie orthopédique, les médicaments seront employés durant de brèves périodes. Étant donné qu'ils n'ont pas les désavantages des antagonistes de la vitamine K, ils pourraient être utilisés hors indication, durant de longues périodes dans certains cas. Néanmoins, même s'ils sont avantageux sur certains points, notamment l'élimination de la surveillance du RIN, ils demeurent beaucoup plus coûteux que les antivitamines K.

Questions d'implantation

Comme les données probantes s'accumulent, les cliniciens devront déterminer s'il est avantageux de remplacer la warfarine par un de ces médicaments lorsque le RIN est stable; cette décision reposera sur des données probantes concluantes démontrant que la diminution du risque d'AVC l'emporte nettement sur les effets néfastes²². D'autres aspects restent à éclaircir, dont la dose optimale, la réponse des patients déjà traités avec la warfarine comparativement à la réponse des personnes jamais traitées avec la warfarine, l'effet thérapeutique chez la personne très âgée, l'absence d'antidote (quoique la recherche se penche sur le sujet)³⁵ et le comportement des médicaments chez les personnes exclues des essais cliniques pour motif d'hépatopathie ou de néphropathie^{5,6,36,37}.

Le dabigatran et le rivaroxaban sont offerts dans l'intention de combler les lacunes des antivitamines K, notamment la contrainte de la surveillance périodique en laboratoire et de l'adaptation posologique, ainsi que le début et la fin d'action lents. Toutefois, le prix de ces médicaments actuellement est plus élevé que celui de la warfarine et celui de la surveillance du RIN ensemble, d'où la nécessité de les évaluer sur le plan économique afin d'examiner si leurs effets bénéfiques cliniques compensent ce coût plus élevé. Ces médicaments pourraient être particulièrement utiles à certaines personnes atteintes de FA, à savoir celles pour qui la surveillance périodique du RIN et l'adaptation posologique ne sont pas faisables et celles dont le RIN est impossible à maintenir dans l'écart thérapeutique⁶.

Références

1. Lam J. *Clinical guide - stroke prevention in atrial fibrillation* [Internet]. Mississauga (ON): Thrombosis Interest Group of Canada; 2008. 3 p. [cité le 18 février 2009]. Accessible à : <http://www.tigc.org/pdf/thrombAF2008.pdf>
2. Lindsay P, et al. *CMAJ* [Internet]. 2008 Dec 2 [cité le 19 février 2009];179(12 Suppl):S1-S25. Accessible à : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2586332&blobtype=pdf>
3. Singer DE, et al. *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):546S-92S.
4. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
5. Zikria J, et al. *Discovery medicine* [Internet]. 2009 Dec;8(43):196-203. Accessible à : <http://www.discoverymedicine.com/Jennifer-Zikria/2009/11/17/oral-anticoagulation-with-factor-xa-and-thrombin-inhibitors-is-there-an-alternative-to-warfarin/>
6. Garcia D, et al. *Blood*. 2010 Jan 7;115(1):15-20.
7. Umer Usman MH, et al. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008 Aug;22(2):129-37.
8. Leung LLK. *Anticoagulants other than heparin and warfarin*. 2009 Sep 24 [cité le 11 janvier 2010]. Dans : UpToDate [base de données en ligne]. Version 17.3. Waltham (MA): UpToDate; c2005 - . Accessible à : <http://www.uptodate.com> Abonnement nécessaire.
9. Gross PL, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar;28(3):380-6.
10. *Base de données sur l'avis de conformité* [Internet]. Ottawa: Santé Canada; 1994 -. Informations sur l'avis de conformité : Pradax; 10 Juin 2008 [cité le 5 novembre 2009]. Accessible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/index-fra.php>
11. *Base de données sur l'avis de conformité* [Internet]. Ottawa: Santé Canada; 1994 -. Informations sur l'avis de conformité : Xarelto; 15 sept. 2008 [cité le 5 novembre 2009]. Accessible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/index-fra.php>
12. Programme commun d'évaluation des médicaments. *Rivaroxaban (Xarelto - Bayer, Inc.)* [Internet]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008. 3 p. [cité le 17 février 2009]. Accessible à : http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Xarelto_Dec-17-2008_f.pdf
13. Programme commun d'évaluation des médicaments. *Dabigatran etexilate (Pradax - Boehringer Ingelheim Canada Ltd.)* [Internet]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008. 3 p. [cité le 17 février 2009]. Accessible à : http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Pradax_March-3-2009-fr.pdf
14. Commission européenne. *Commission decision of 18-III-2008 granting marketing authorisation under Regulation (EC) no 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Pradaxa - dabigatran etexilate mesilate", a medicinal product for human use* [Internet]. Bruxelles: Commission européenne; 2008 Mar 18. [cité le 13 janvier 2010]. Accessible à : http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/2008/2008040845828/dec_45828_en.pdf Decision no. C(2008)1180.
15. Commission européenne. *Commission decision of 30.9.2008 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Xarelto - rivaroxaban", a medicinal product for human use* [Internet]. Bruxelles : Commission européenne; le 30 septembre 2008. [cité le 13 janvier]. Accessible à : http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/2008/2008093049239/dec_49239_en.pdf Decision no. C(2008)5680.
16. *Drugs@FDA* [base de données en ligne]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; [2004] - [cité le 14 janvier 2010]. Accessible à : <http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/>
17. Boehringer Ingelheim. *Dabigatran Etexilate: U.S. Fact Sheet* [Internet]. Ridgefield (CT): Boehringer Ingelheim; 2009. [cité le 11 janvier 2010]. Accessible à : http://www.bicorporation.com/newsroom/2009/files/dabigatran_factsheet.pdf
18. Fondation des maladies du cœur du Canada. *Statistics* [Internet]. Dans : News. Ottawa: Fondation des maladies du cœur du Canada; 2009 [cité le 21 janvier 2009]. Accessible à : <http://www.heartandstroke.com/site/c.ikIQLcMWJtE/b.3483991/k.34A8/Statistics.htm>

19. Fondation des maladies du cœur du Canada. *Le fardeau croissant des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada 2003* [Internet]. Ottawa: La Fondation; mai 2003 [cité le 11 janvier 2010]. Accessible à : http://www.cvdinfobase.ca/cvdbook/CVD_Fr03.pdf. Préparé en collaboration avec le Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques, Santé Canada, la Société canadienne de cardiologie et la Fondation des maladies du cœur du Canada.
20. Humphries KH, et al. *Population rates of hospitalization for atrial fibrillation/flutter in Canada* [Internet]. In: Tu JV, Ghali WA, Pilote L, Brien S, editors. *CCORT Canadian Cardiovascular Atlas*. Oakville (ON): Pulsus Group; 2006. p. 127-34. Chapter 16 [cité le 11 janvier 2010]. Accessible à : http://www.ccart.ca/Portals/0/atlas/PDF/16_Humphries_20_9_04.pdf.
21. viva.vita international [Internet]. Leverkusen (DE): Bayer HealthCare AG. Bayer completes enrollment into major phase III study with rivaroxaban (ROCKET AF); 2009 [cité le 5 novembre 2009]. Accessible à : http://www.viva.vita.bayerhealthcare.com/index.php?id=36&no_cache=1&tx_ttnews%5Btt_news%5D=13318
22. Gage BF. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Sep 17;361(12):1200-2. Accessible à : <http://content.nejm.org/cgi/reprint/361/12/1200.pdf>
23. Manning WJ, et al. *Antithrombotic therapy to prevent embolization in nonvalvular atrial fibrillation*. 2009 Oct 16 [cité le 11 janvier 2010]. Dans : UpToDate [base de données en ligne]. Version 17.3. Waltham (MA): UpToDate; c2005 - Accessible à : <http://www.uptodate.com> Abonnement nécessaire.
24. National Horizon Scanning Centre. *Dabigatran etexilate (Pradaxa) for stroke prevention in atrial fibrillation* [Internet]. Birmingham: University of Birmingham; 2008. [cité le 17 février 2009]. Accessible à : http://www.pepoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2008/may-august/Dabigatran_etexilate_Pradoxax_for_stroke_prevention.pdf
25. Connolly SJ, et al. *Circulation* [Internet]. 2008 Nov 11 [cited 2010 Feb 26];118(20):2029-37. Accessible à : <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/118/20/2029>
26. Ezekowitz MD, et al. *Am Heart J*. 2009 May;157(5):805-10, e1-2.
27. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb -. Identifier NCT00808067, RELY-ABLE Long Term Multi-center Extension of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation Who Completed RE-LY Trial; 2008 Dec 12 [cité le 11 janvier 2010; mis à jour le 8 décembre 2009]. Accessible à : <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00808067>
28. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb -. Identifier NCT00403767, Randomized, Double-Blind Study Comparing Once Daily Oral Rivaroxaban With Adjusted-Dose Oral Warfarin for the Prevention of Stroke in Subjects With Non-Valvular Atrial Fibrillation; 2006 Nov 23 [cité le 11 janvier 2010; mis à jour le 6 novembre 2009]. Accessible à : <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00403767>
29. Patel M, et al. P4198: Rationale and design of the ROCKET AF study: comparison of rivaroxaban with warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation [Internet]. Abstract presented at: ESC Congress 2009 (Société européenne de cardiologie). 2010 Aug 29 - Sept 2; Barcelona. Accessible à : <http://spo.escardio.org/abstract-book/presentation.aspx?id=69133>
30. Bayer Health Care. *About rivaroxaban clinical studies* [Internet]. Leverkusen (Germany): Bayer Schering Pharma AG; 2009. [cité le 11 janvier 2010]. Accessible à : http://www.xarelto.com/html/press/pdf/About_Rivaroxaban_Clinical_Studies.pdf
31. Tomoda H. *N Engl J Med*. 2009 Dec 31;361(27):2671-2. Comment on: *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
32. *Xarelto®* [monographie de produit sur l'Internet]. Toronto: Bayer; 2008 Sep 10. [cité le 5 novembre 2009]. Accessible à : <http://www.bayer.ca/files/XARELTO-PM-ENG-10SEP2008-119111.pdf>
33. *Pradax™* [monographie de produit sur l'Internet]. Burlington (ON): Boehringer Ingelheim Canada; 2009 Jul 31. [cité le 5 novembre 2009]. Accessible à : http://www.boehringer-ingelheim.ca/en/Home/Human_Health/Our_Products/Product_Monographs/Pradax-pm.pdf

34. Oldgren J, et al. Randomised dabigatran etexilate dose finding study in patients with acute coronary syndromes post index event with additional risk factors for cardiovascular complications also receiving aspirin and clopidogrel: RE-DEEM [diapositives sur l'Internet]. Affiche présenté American Heart Association Scientific Sessions, du 14 au 18 novembre 2009; Orlando (FL). [cité le 16 mars 2010]. Accessible à : http://directnews.americanheart.org/extras/session_s2009/slides/165_pslides.pdf
35. van Ryn J, et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* Forthcoming 2010.
36. Hankey GJ. *Curr Opin Neurol.* 2010 Feb;23(1):65-72.
37. Camm AJ. *Eur Heart J.* 2009 Nov;30(21):2554-5.

Citer comme suit : Foerster V. *Nouveaux anticoagulants destinés à la prévention de l'accident vasculaire cérébral dû à la fibrillation auriculaire* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 116]. Ottawa, Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé 2010.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce bulletin. Les opinions exprimées dans ce bulletin sont celles de l'ACMTS et ne représentent pas forcément celles de ses membres de comités consultatifs et de ses examinateurs.

L'ACMTS remercie les examinateurs externes qui ont eu l'obligeance de commenter les versions précédentes de ce bulletin. Examinateurs : **Jo-Anne Wilson, BSc Pharm, ACPR, PharmD**, Dalhousie University, **James Brophy, MEng, MD, FRCP, PhD**, McGill University.

La production de ce rapport a été rendu possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de la Saskatchewan et du Yukon.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6324 (en ligne)
ISSN 1488-6316 (imprimé)
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS N° 40026386
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865 AVENUE CARLING
OTTAWA ON K1S 5S