

AVIS SPÉCIAL AU MINISTRE

DE

**L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX**

**POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS
du 20 avril 2011**

TABLE DES MATIÈRES

1	MÉDICAMENTS D'EXCEPTION.....	1
1.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION.....	1
	PRADAX ^{MC} – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire.....	1

Veillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

composite), ainsi que l'incidence de saignements majeurs. Il s'agit d'un essai à répartition aléatoire et mené à double insu pour les groupes recevant le dabigatran, mais ouvert pour le groupe recevant la warfarine. La dose de warfarine est ajustée selon un ratio normalisé international (RNI) devant se situer entre 2,0 et 3,0.

Les 18 113 sujets inclus dans l'étude ont un diagnostic de FA non valvulaire objectivé et présentent au moins un facteur de risque thromboembolique. Ils sont comparables en ce qui a trait aux caractéristiques de base, avec un âge moyen de 71 ans et un score moyen CHADS₂ de 2,1. La prise concomitante d'AAS est observée chez 20 % des sujets pendant toute la durée de l'étude. La durée médiane de suivi est de deux ans. Les principaux résultats de l'étude RE-LY sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude RE-LY (Connolly 2010)

Paramètres d'évaluation et risque relatif (RR) ^a	Dabigatran 110 mg n = 6015 (incidence annualisée)	Dabigatran 150 mg n = 6076 (incidence annualisée)	Warfarine selon RNI n = 6022 (incidence annualisée)
Résultats d'efficacité			
AVC ou embolie systémique	183 (1,54 %)	134 (1,11 %)	202 (1,71 %)
RR (IC95 %)	0,90 (0,74 – 1,10)	0,65 (0,52 – 0,81)	
AVC ischémiques ^b	159 (1,34 %)	111 (0,92 %)	143 (1,21 %)
RR (IC95 %)	1,11 (0,88 – 1,39)	0,76 (0,59 – 0,97)	
AVC hémorragiques	14 (0,12%)	12 (0,10%)	45 (0,38%)
RR (IC95 %)	0,31 (0,17 – 0,56)	0,26 (0,14 – 0,49)	
Résultats d'innocuité			
Saignements majeurs	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
RR (IC95 %)	0,80 (0,70 – 0,93)	0,93 (0,81 – 1,07)	
Saignements intracrâniens	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
RR (IC95 %)	0,30 (0,19 – 0,45)	0,41 (0,28 – 0,60)	
Saignements gastro-intestinaux	137 (1,15 %)	188 (1,56 %)	126 (1,07 %)
RR (IC95 %)	1,08 (0,85 – 1,38)	1,48 (1,18 – 1,85)	

a Dabigatran contre warfarine (IC95 %).

b Inclut les AVC non spécifiés.

Ainsi, l'efficacité du dabigatran est appréciée à partir des résultats suivants :

- le risque relatif pour le paramètre principal satisfait au critère de non-infériorité pour les deux doses de dabigatran par rapport à la warfarine;
- la supériorité de la dose de 150 mg de dabigatran par rapport à la warfarine est aussi démontrée. Ainsi, les sujets recevant le dabigatran 150 mg présentent une réduction de 35 % du risque de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique, lorsque comparés à ceux recevant la warfarine. Cela correspond à un nombre d'individus à traiter (NNT) de 172 pour éviter un événement;

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- le risque d'AVC ischémiques ou non spécifiés est statistiquement inférieur pour les sujets recevant le dabigatran 150 mg par rapport à ceux recevant la warfarine, ce qui n'est pas le cas pour les sujets recevant le dabigatran 110 mg;
- quant à la survenue d'AVC hémorragiques, on constate une diminution significative pour les sujets recevant le dabigatran, quelque soit la dose, par rapport aux sujets sous warfarine. Ces événements demeurent rares.

Le pourcentage d'abandons à un an est de 15 % pour les sujets recevant le dabigatran 110 mg et de 16 % pour ceux sous dabigatran 150 mg, en comparaison avec les sujets recevant la warfarine (10 %). À deux ans, cette différence demeure statistiquement significative, en défaveur des groupes dabigatran. Les résultats liés à l'innocuité permettent de faire les constats suivants :

- pour la survenue de saignements majeurs, on constate un avantage significatif pour le dabigatran 110 mg lorsque comparé à la warfarine, mais non significatif pour le dabigatran 150 mg;
- pour la survenue d'un saignement intracrânien, on constate un avantage significatif en faveur du dabigatran, puisqu'une diminution est observée pour les deux doses, comparativement au groupe recevant la warfarine;
- le risque de saignements gastro-intestinaux pour les sujets recevant le dabigatran 150 mg est plus élevé que pour ceux recevant la warfarine ou le dabigatran 110 mg.

L'étude RE-LY est un essai de non-infériorité dont les validités interne et externe sont jugées bonnes. La proportion du temps où le RNI est dans l'écart thérapeutique désiré (RNI : 2,0 à 3,0) est de 64 %. Pour atténuer le fait que le groupe sous warfarine n'est pas en double insu, une analyse des événements cliniques a été réalisée par deux évaluateurs externes. La marge de non-infériorité retenue, de 1,46, a été critiquée par la Food and Drug Administration (FDA), qui considère qu'une marge de 1,38 est plus conservatrice. Cependant, on constate que les résultats des objectifs principaux de l'étude, notamment les AVC ou les embolies systémiques, sont bien en deçà de cette valeur et ainsi le dabigatran peut être jugé non inférieur à la warfarine. Toutefois, pour le résultat sur les AVC ischémiques ou non spécifiés, le risque relatif est préoccupant pour les sujets recevant le dabigatran 110 mg. En effet, bien qu'il s'agisse d'une analyse secondaire, le risque relatif de 1,11 est en défaveur du dabigatran et la marge supérieure de son intervalle de confiance atteint 1,39. Par ailleurs, l'ensemble des résultats est obtenu par une analyse selon l'intention de traiter. Or, des données non publiées d'analyse *per protocole* permettent de confirmer ces résultats.

Les résultats de l'étude RE-LY permettent aussi de faire les constats suivants :

- les infarctus du myocarde sont plus fréquents dans le groupe recevant le dabigatran, bien que cette différence ne soit pas significative. L'augmentation du risque d'infarctus ne semble pas liée à la dose de dabigatran;
- la mortalité de toutes causes, un paramètre d'évaluation secondaire, s'avère similaire pour les trois groupes à l'étude;
- la survenue de la dyspepsie est plus fréquente pour les sujets recevant le dabigatran 110 mg et 150 mg que pour ceux recevant la warfarine; cela peut expliquer, en partie, les abandons plus nombreux dans les groupes recevant le dabigatran.

En conclusion de cette étude, le dabigatran 110 mg est associé à un risque semblable à celui de la warfarine, quant à la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique. À la dose de 150 mg, le dabigatran est associé à une diminution des AVC ou des embolies systémiques, ce

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

qui démontre une supériorité sur la warfarine. Le dabigatran est associé à un pourcentage inférieur de saignements majeurs, notamment les saignements intracrâniens. Par contre, les saignements gastro-intestinaux sont significativement plus fréquents avec le dabigatran 150 mg.

L'étude RE-LY a fait l'objet de quelques sous-analyses. Celle de Wallentin (2010) évalue l'influence de la performance à contrôler le RNI dans l'écart thérapeutique ciblé sur les paramètres d'évaluation principaux et secondaires. Cette sous-analyse divise la population selon le quartile de temps pendant lequel les différents centres de l'étude arrivent à garder le RNI dans l'écart thérapeutique. Dans les centres où la warfarine se trouve dans un RNI thérapeutique 65,5 % du temps ou plus, les résultats démontrent que le risque d'un AVC ischémique s'avère équivalent pour les deux traitements pour la warfarine et le dabigatran. Le risque de saignements intracrâniens est toutefois en faveur du dabigatran, alors que le risque d'hémorragies gastro-intestinales est en sa défaveur. On note cependant des différences significatives dans les données démographiques des sous-groupes ainsi établis.

L'INESSS considère que la prudence est de mise dans l'usage du dabigatran, car :

- il n'existe qu'une seule étude clinique, de non-infériorité, en prévention de l'AVC pour le dabigatran, en présence de FA non valvulaire;
- la warfarine demeure un traitement de choix en prévention de l'AVC;
- la supériorité du dabigatran 150 mg sur la survenue d'AVC ou d'embolies systémiques se traduit par un NNT = 172, c'est-à-dire qu'il faut traiter 172 personnes pendant une période de 2 ans pour prévenir un AVC;
- la dose de dabigatran 110 mg est associée à un risque semblable à celui de la warfarine pour la prévention de l'AVC;
- les saignements gastro-intestinaux sont plus fréquents pour les sujets sous dabigatran;
- les effets indésirables gastro-intestinaux laissent présager des abandons plus nombreux pour le dabigatran;
- l'adhésion au traitement pourrait être affectée par la nécessité d'une prise biquotidienne;
- aucun produit d'usage courant n'est disponible pour renverser l'effet du dabigatran.

L'usage de la warfarine demeure un bon choix de traitement pour la prévention des AVC chez les individus dont le suivi approprié est possible. Toutefois, les personnes ayant un diagnostic de FA non valvulaire pour lesquelles l'anticoagulation à la warfarine n'atteint pas l'écart thérapeutique visé, ou pour qui le suivi d'une telle anticoagulation n'est pas disponible, pourraient bénéficier d'un traitement au dabigatran.

Finalement, bien que l'INESSS reconnaisse la valeur thérapeutique du dabigatran pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en présence de FA non valvulaire, l'ensemble des données actuelles ne soutient pas le remplacement de la warfarine, lorsque les patients bénéficient d'un bon niveau de contrôle de leur RNI.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût du traitement avec le dabigatran est de 96 \$ par période de 30 jours. Celui de la warfarine est de moins de 5 \$. Cela exclut les coûts en services professionnels du pharmacien qui sont, en général, plus élevés avec la warfarine.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée compare le dabigatran à la warfarine notamment quant au risque d'AVC et d'embolie systémique chez une

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

population âgée de 65 ans ou plus souffrant de FA non valvulaire. Une comparaison est également réalisée en tenant compte du fait que certains des sujets recevront l'AAS ou aucun traitement. Les caractéristiques de cette analyse sont les suivantes :

- un modèle de Markov simulant l'évolution de la maladie et de ses conséquences selon de nombreux états de santé;
- un horizon temporel à vie;
- les données d'efficacité proviennent de l'étude RE-LY pour le dabigatran et d'une méta-analyse (Roskell 2010) pour l'AAS et l'absence de traitement;
- selon la perspective d'un ministère de la santé, seuls sont retenus les coûts médicaux directs tels ceux de la médication, ceux associés au monitoring ainsi que ceux associés aux soins lors des événements cliniques;
- selon la perspective sociétale, les coûts liés à la surveillance d'un traitement avec la warfarine pour le patient et les aidants naturels ont été ajoutés.

Des résultats sont obtenus pour cinq comparaisons selon trois schémas posologiques. Le tableau suivant présente les principaux résultats de cette analyse ainsi que ceux obtenus selon d'autres scénarios possibles.

Ratios coût-utilité du dabigatran comparativement à la warfarine

Scénario où l'AAS est administré en 2^e intention de traitement

Fabricant					INESSS		
Ratios coût-utilité selon le schéma posologique du dabigatran (\$/QALY gagné)			Analyses de sensibilité (\$/QALY gagné)		Ratios coût-utilité selon le schéma posologique du dabigatran (\$/QALY gagné)		
Scénarios	110 mg 2 fois/jour	150 mg 2 fois/jour	Univariées	Probabilistes ^a	Scénarios	110 mg 2 fois/jour	150 mg 2 fois/jour
Perspective d'un ministère de la santé							
RE-LY ^b	28 871	8 180	110 mg : 11 515 à 78 798 ^c 150 mg : 460 à 23 139	Probabilité de 81 % pour la dose de 150 mg	INESSS ^d	31 313 à 81 750	12 140 à 19 828
Perspective sociétale							
Fabricant	Dominant ^e	Dominant ^e	S.O.	S.O.	INESSS	< 12 000	< 12 000

a Probabilité de 81 % que la dose de 150 mg de dabigatran comparativement à la warfarine corresponde à un ratio qui soit acceptable au seuil de 30 000 \$/QALY gagné.

b Scénario de base du fabricant dans lequel les sujets sous warfarine présentent un RNI qui se situe dans l'intervalle thérapeutique pendant 64 % du temps.

c Lorsque le risque relatif d'AVC ischémique avec le dabigatran est fixé à 1,38.

d Scénarios regroupant divers changements : diminution de la persistance au traitement du dabigatran, modification du pourcentage du temps durant lequel les sujets sous warfarine présentent un RNI qui se situe dans l'intervalle thérapeutique, diminution de la valeur d'utilité attribuée au dabigatran en lien avec les effets indésirables, modification des coûts pour l'AVC indépendant et pour l'AVC fatal, modification de la proportion d'hommes dans la cohorte.

e Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que ses comparateurs.

S.O. Sans objet.

Un autre scénario du fabricant correspond à un contrôle des sujets selon des conditions de vie réelle où les médecins ne prescrivent pas la warfarine à tous les patients. Les résultats obtenus sont alors plus avantageux pour le dabigatran comparativement à ceux obtenus selon les caractéristiques de l'étude RE-LY.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'appréciation de cette analyse pharmacoéconomique permet de constater que la méthodologie utilisée satisfait aux recommandations des lignes directrices canadiennes (ACMTS 2006). Toutefois, certaines limites sont identifiées :

- l'incertitude liée à une modélisation à vie réalisée à partir d'une source unique de données d'efficacité (RE-LY) pour une durée médiane de seulement deux ans;
- les conclusions pharmacoéconomiques s'appliquent à une population âgée de 65 ans ou plus.

Par ailleurs, les éléments susceptibles de faire varier à la hausse les ratios coût-utilité ont été modifiés selon d'autres sources ou d'autres hypothèses afin d'en analyser la portée :

- la prolongation de la période de temps durant laquelle le RNI se trouve dans l'écart thérapeutique (Wallentin, van Walraven 2006, Wilson 2003);
- la réduction des coûts attribués aux événements cliniques ischémiques (ACMTS 2007, ICIS);
- la réduction des taux de persistance au dabigatran en situation de vie réelle;
- les résultats d'efficacité correspondant à la non-infériorité de la dose de 110 mg de dabigatran comparativement à la warfarine au regard de la diminution des AVC;
- dans le cadre de la perspective sociétale, la réduction des coûts de perte de productivité attribués au patient et à ses aidants, en lien avec la surveillance de l'anticoagulothérapie par la warfarine (Schulman 2010, ACMTS 2007).

Ainsi, les analyses de sensibilité réalisées montrent que la modification de plusieurs paramètres correspond à des ratios d'un coût par année de vie pondérée par la qualité plus élevés que ceux présentés par le fabricant, particulièrement pour la dose de 110 mg. Entre autres, les ratios augmentent lorsque la proportion de sujets sous warfarine présentant un RNI dans l'écart thérapeutique augmente. Par exemple, selon les hypothèses retenues chez les patients adéquatement anticoagulés avec la warfarine, la dose de 110 mg est jugée une option qui n'est pas coût-efficace. Toutefois, les ratios coût-utilité obtenus demeureraient dans des limites jugées acceptables pour les patients ne bénéficiant pas d'un bon contrôle de leur RNI avec la warfarine.

En conclusion de l'analyse pharmacoéconomique, chez des personnes présentant une FA non valvulaire ainsi qu'au moins un facteur de risque de complication thromboembolique, le dabigatran représente une option de traitement coût-efficace comparativement à la warfarine lorsque l'anticoagulothérapie avec cette dernière n'est pas optimale. Ainsi, l'INESSS est d'avis que le dabigatran satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique chez cette clientèle.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Anticoagulothérapie à la warfarine : avantages et inconvénients

L'anticoagulothérapie orale par la warfarine est une approche qui est utilisée depuis longtemps en médecine et dont l'efficacité est démontrée pour la prévention des AVC. Bien que la warfarine soit considérée comme le médicament de référence dans un contexte de FA, son usage en pratique courante est parfois difficile. En effet, elle a un index thérapeutique étroit : une anticoagulation insuffisante accroît le risque d'AVC ischémique et une anticoagulation excessive peut causer des saignements. De plus, la warfarine, qui est sujette aux interactions

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

alimentaires et médicamenteuses, nécessite un suivi régulier. Pour les patients, le suivi de la warfarine exige régulièrement soit une visite à domicile, soit un déplacement à l'hôpital ou dans un centre de prélèvement, en plus d'une ponction veineuse et, pour certains, cela peut être associé à une perte de productivité.

Concernant l'adhésion au traitement, il est démontré que les patients suivis régulièrement sont davantage susceptibles de prendre leur médication de façon optimale. D'ailleurs, dans l'étude RE-LY, le pourcentage d'abandons à un an est plus élevé pour les sujets recevant le dabigatran en comparaison avec les sujets recevant la warfarine. Cela pourrait aussi être en relation avec le profil d'effets indésirables. Par ailleurs, le suivi plus étroit qu'exige la warfarine favorise la persistance chez ses utilisateurs. Pour les patients actuellement sous warfarine et bénéficiant d'un bon contrôle du RNI, la warfarine constitue une thérapie efficace et sécuritaire. À l'inverse, les patients qui cessent leur anticoagulant perdent la protection de leur traitement.

En considérant l'ensemble des limites énoncées à la suite des analyses précédentes, le choix de l'anticoagulant oral doit se faire en fonction de la balance des risques et des bénéfices propres à chaque individu. L'INESSS considère ainsi que les personnes présentant une FA non valvulaire, pour qui l'anticoagulation à la warfarine n'atteint pas l'écart thérapeutique visé, ou pour qui le suivi d'une telle anticoagulation n'est pas disponible, pourraient bénéficier d'un traitement au dabigatran.

Le fardeau du suivi de l'anticoagulation orale avec la warfarine incombe à plusieurs professionnels de la santé. Afin de prendre en charge le suivi des patients anticoagulés, divers mécanismes sont déployés dans le réseau, notamment des cliniques d'anticoagulothérapie impliquant plusieurs professionnels de la santé. L'allègement du suivi de la warfarine pourrait permettre de dégager certaines ressources professionnelles pour répondre à d'autres besoins, tant en établissement que dans l'organisation des soins à domicile. Cela est particulièrement important dans le contexte de la pénurie actuelle. L'INESSS reconnaît que ces considérations organisationnelles et humaines sont importantes.

Patients à risque d'AVC non traités par un anticoagulant

Certains patients atteints de FA ne reçoivent pas d'anticoagulant actuellement. La crainte de saignements est une raison de ne pas anticoaguler un patient sur la base de ses caractéristiques ou de son mode de vie. Par exemple, la présence d'un risque de chute élevé, un antécédent d'ulcère digestif ainsi que l'alcoolisme sont les raisons les plus souvent invoquées (Partington 2007). Or, ces risques de saignements contre-indiquent aussi la prise de dabigatran. Pour d'autres individus, un suivi diligent de l'anticoagulation par la warfarine n'est pas possible ou n'est pas disponible (Choudhry 2006). Le dabigatran offre alors une option de traitement efficace. Un monitoring thérapeutique s'impose pour tous les patients recevant un anticoagulant.

Économies en coûts de suivi d'anticoagulothérapie par la warfarine

Les personnes anticoagulées avec la warfarine en milieu ambulatoire utilisent des ressources du système de santé pour le suivi de leur thérapie qui exigent l'utilisation fréquente et constante de ressources humaines et matérielles. Une estimation des économies liées à la diminution du nombre de personnes suivies a été réalisée. Les coûts d'un tel suivi sont différents selon le type de suivi et la source de l'information. Ils varient d'environ 320 \$ (ACMTS 2007) à près de 795 \$ (Schulman 2010). D'une part, l'économie est fonction du nombre d'individus qui seraient transférés de la warfarine au dabigatran selon l'analyse d'impact budgétaire. D'autre part, elle

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

dépend du type de suivis qui seront évités au Québec. Ainsi, dans une perspective d'un système de santé, les économies potentielles pourraient varier entre 27 M\$ et 68 M\$ pour les trois premières années suivant l'inscription du dabigatran.

Notons que ces économies ne correspondent pas en totalité à des économies tangibles pour le système de santé. En effet, une proportion importante de ces coûts est imputable à la rémunération des ressources humaines. Il est estimé que 30 %, 50 % ou 77 % des coûts encourus pour le suivi de l'anticoagulothérapie sont attribuables aux ressources humaines, selon que le suivi est réalisé respectivement par un médecin en milieu hospitalier, par un pharmacien en milieu hospitalier ou par un médecin en bureau privé (Schulman 2010). La diminution du nombre de suivis permettra une réallocation des ressources humaines (médecins, pharmaciens, infirmières, technologistes médicaux, etc.) vers la dispensation d'autres soins de santé, pour une meilleure efficacité du réseau.

De plus, selon la perspective sociétale, le dabigatran, qui ne nécessite pas le même suivi que la warfarine, permet une réduction des déplacements et des autres désagréments liés à ce suivi. D'ailleurs, certaines économies liées à un gain de productivité pourraient être dégagées, que ce soit pour les patients eux-mêmes ou pour leurs aidants naturels. Selon des données dérivées de Schulman appliquées au contexte québécois, des économies en coûts indirects d'environ 490 000 \$ sont estimées pour les trois premières années suivant l'inscription du dabigatran.

Économies liées à la diminution des événements cliniques ischémiques

Chez les personnes à risque, atteintes de FA, le recours à la dose de 150 mg de dabigatran entraîne une réduction additionnelle d'AVC. La diminution de ces événements cliniques entraînera une diminution des besoins en soins de santé qui y sont liés. Toutefois, la prévision de la réduction des coûts en soins de santé qui y seraient attribuables est difficilement quantifiable. Une estimation est réalisée en considérant le nombre d'individus transférés de la warfarine au dabigatran selon l'analyse d'impact budgétaire et un NNT de 172. Ainsi, en acceptant la supériorité de l'efficacité du dabigatran 150 mg, des économies en soins de santé d'environ 2,6 M\$ à 5,8 M\$ pourraient être réalisées pour les trois premières années suivant l'inscription du dabigatran. Toutefois, les réserves avancées concernant l'ensemble des événements cliniques attribuables au dabigatran, tels les saignements gastro-intestinaux, pourraient quant à eux occasionner des coûts additionnels difficilement quantifiables. Le bilan des économies et des coûts en soins de santé qui y seraient liés ne peut être estimé.

Les économies estimées concernent les personnes assurées par la portion publique du régime général d'assurance médicaments. Il s'agit de la presque totalité des personnes visées par le transfert de la warfarine vers le dabigatran.

Impact sur le budget médicament de la RAMQ

Le fabricant présente un impact budgétaire qui cible les personnes âgées de 65 ans ou plus présentant une FA. Les parts de marché estimées pour le dabigatran sont de [REDACTED] la première année, de [REDACTED] la deuxième et de [REDACTED] la troisième. [REDACTED]. Les estimations sont présentées dans le tableau suivant.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire net de l'inscription de Pradox^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ				
	Analyse de sensibilité	Le + faible :			
		Le + élevé :			
INESSS ^b	RAMQ ^c	25 474 324 \$	42 345 275 \$	50 442 810 \$	118 262 408 \$
	Analyse de sensibilité	Scénario tenant compte de piluliers hebdomadaires			122 864 271 \$
		Le + faible : parts de marché réduites de 30 %			103 479 607 \$
		Le + élevé : parts de marché réduites de 10 %			133 045 209 \$

a Estimation du fabricant excluant le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Estimation de l'INESSS incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 \$ et une marge bénéficiaire du grossiste.

c Scénario tenant compte d'un nombre de personnes âgées de 65 ans ou plus aptes à recevoir le dabigatran estimé par l'INESSS et utilisant les parts de marché avancées par le fabricant réduites de 20 %.

Notons que certaines hypothèses avancées par le fabricant sont remises en question. De nouveaux estimés sont obtenus en considérant :

- la croissance de la population québécoise selon Statistiques Canada;
- le nombre de personnes assurées âgées de 65 ans ou plus recevant de la warfarine;
- le coût moyen de la warfarine pour ces utilisateurs assurés à la portion publique du régime général;
- une proportion de temps durant lequel le RNI est situé dans l'écart thérapeutique au Canada qui pourrait varier entre 71 % (Wallentin) et 76 % à 86 % (Wilson 2003);
- une proportion de patients dont le RNI se situe dans l'écart thérapeutique qui avoisine les pourcentages obtenus pour le temps durant lequel le RNI est dans l'écart (Griffin 2009);
- l'hypothèse que l'indication reconnue pour le paiement attribuée au dabigatran fera en sorte que les parts de marché du dabigatran estimées par le fabricant seront réduites.

En conséquence, des coûts additionnels variant entre 103 M\$ et 133 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du dabigatran à la section des médicaments d'exception. Toutefois, il se pourrait qu'une plus grande proportion d'individus présentant une FA qui ne sont pas anticoagulés actuellement le soient dorénavant avec le dabigatran. Ainsi, les coûts additionnels au budget de la RAMQ pourraient être plus élevés que les prévisions présentées.

Autres composantes du système de santé

L'effet du dabigatran, contrairement à celui de l'héparine et de la warfarine, ne peut être renversé par le sulfate de protamine ou la vitamine K, ni par aucun autre produit d'usage courant. En conséquence, l'usage du dabigatran soulève des préoccupations quant aux saignements, qui pourraient entraîner le recours accru, entre autres, à des dérivés sanguins.

En conclusion, les conséquences de l'inscription du dabigatran sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont nombreuses. Les économies estimées ne contrebalancent pas l'importance des coûts additionnels substantiels générés par l'inscription du dabigatran. Les économies tiennent compte d'une réallocation de professionnels de la santé, ce qui permet d'améliorer l'efficacité du système. D'autres conséquences sont non quantifiables monétairement, mais tout aussi importantes pour les patients autant d'un point de

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

individuel que populationnel. L'ensemble des conséquences économiques et non économiques appelle à la prudence quant à l'usage du dabigatran.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout de Pradox^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ chez les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire non valvulaire nécessitant une anticoagulation:
 - 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;

De plus, l'INESSS entend assurer un suivi de l'usage du dabigatran, prévoit procéder à sa réévaluation d'ici deux ans et envisage l'élaboration d'un guide dans l'optique d'en favoriser l'usage optimal.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.** Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada. [3e édition]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2006.
- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.** Efficacité clinique et rentabilité des appareils de surveillance au point de service de l'anticoagulation orale de longue durée. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.
- **Choudhry NK, Soumerai SB, Normand SL, et coll.** Warfarin prescribing in atrial fibrillation: the impact of physician, patient, and hospital characteristics. *Am J Med* 2006; 119(7):607-15.
- **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et coll.** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12):1139-51. Epub 2009 Aug 30.
- **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et coll.** Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363:1875-6.
- **Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et coll.** 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. Epub 2010 Nov 6.
- **Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, et coll.** 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.
- **Food and Drug Administration.** Center for drug evaluation and research; application number: 22-512; Summary review. Dabigatran etexilate. Approval of 150 mg strength; non-approval of 110 mg strength. 19 October 2010.
- **Griffin BL, Burkiewicz JS, Peppers LR, et coll.** International Normalized Ratio values in group versus individual appointments in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:1218-23.
- **Institut canadien d'information sur la santé (ICIS).** Coût des séjours en soins de courte durée selon l'affection au Canada, 2004-2005. Ottawa, ICIS, 2007.
- **Partington SL, Abid S, Teo K, et coll.** Pre-admission warfarin use in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: The appropriate use and barriers to oral anticoagulant therapy. *Thromb Res* 2007; 120(5):663-9. Epub 2007 Apr 16.
- **Roskell NS, Lip GY, Noack H, et coll.** Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2010; 104:1106-15. Epub 2010 Oct 21.
- **Schulman S, Anderson DR, Bungard TJ, et coll.** Direct and indirect costs of management of long-term warfarin therapy in Canada. *J Thromb Haemost* 2010; 8(10):2192-200.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **van Walraven C, Jennings A, Oake N, et coll.** Effect of study setting on anticoagulation control. *Chest* 2006; 129:1155-66.
- **Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et coll.** 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, et coll.** Guidelines Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran): A Report of the American College of ACCF/AHA/HRS Focused Update. *Circulation* 2011;published online Feb 14.
- **Wilson SJ, Wells PS, Kovacs MJ, et coll.** Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003;169(4):293-8.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).