

ELIQUIS^{MC} – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Eliquis

Dénomination commune : Apixaban

Fabricant : B.M.S.

Forme : Comprimé

Teneurs : 2,5 mg et 5 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'apixaban est un anticoagulant administré par voie orale qui inhibe le facteur Xa. Il est indiqué « pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire ». Parmi les autres anticoagulants utilisés pour cette indication, on trouve les antagonistes de la vitamine K inscrits à la section régulière des listes, soit la warfarine (Coumadin^{MC} et versions génériques) et le nicoumalone (Sintrom^{MC}) ainsi qu'un inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran (Pradaxa^{MC}), et un autre inhibiteur du facteur Xa, le rivaroxaban (Xarelto^{MC}), tous deux inscrits à la section des médicaments d'exception. Chez certains patients, notamment ceux à faible risque thromboembolique, l'acide acétylsalicylique (AAS), un agent antiplaquettaire, peut également être une option de traitement. Les présents travaux visent à évaluer l'usage de l'apixaban chez des adultes souffrant de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire chez qui un traitement avec un antagoniste de la vitamine K est considéré comme inadéquat. Il s'agit de la première demande d'évaluation de l'apixaban par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études ARISTOTLE (Granger 2011) et AVERROES (Connolly 2011) ainsi que des méta-analyses non publiées sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Comparaison avec la warfarine

L'étude ARISTOTLE est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban à celles de la warfarine pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique. L'étude a été menée chez 18 201 patients atteints de FA non valvulaire qui avaient au moins un facteur de risque d'AVC. L'apixaban a été utilisé à une dose de 5 mg deux fois par jour. Cette dose était diminuée à 2,5 mg deux fois par jour chez les patients qui présentaient au moins deux des trois facteurs suivants : âge \geq 80 ans, poids \leq 60 kg, créatinine sérique \geq 133 μ mol/l. La warfarine a été utilisée à une dose unique quotidienne individualisée afin d'obtenir un ratio normalisé international (RNI) entre 2,0 et 3,0. Un comité indépendant était responsable de valider à l'aveugle les différents événements cliniques. Les paramètres d'efficacité ont été analysés selon l'intention de traiter alors que ceux d'innocuité ont été analysés chez les patients ayant reçu au moins une dose de médicament et ayant été suivis jusqu'à deux jours après avoir reçu leur dernière dose. Le plan d'analyse statistique prévoyait d'abord une analyse de non-infériorité pour le paramètre d'évaluation principal, soit un composite regroupant les AVC et les embolies systémiques. Le résultat

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

satisfaisait au critère de non-infériorité lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) était inférieure à 1,38 pour le composite. Si la non-infériorité était démontrée, une analyse de supériorité était ensuite effectuée pour ce paramètre ainsi que pour les paramètres d'évaluation secondaires. Au départ de l'étude, le score CHADS₂ moyen des patients était de 2,1 et environ 57 % des patients avaient déjà été traités avec un antagoniste de la vitamine K. La durée médiane du suivi a été de 1,8 an. Durant cette période, le RNI s'est trouvé dans l'intervalle thérapeutique dans 62,2 % du temps, en moyenne, chez les patients traités avec la warfarine. Le tableau suivant illustre les principaux résultats de l'étude.

Principaux résultats de l'étude ARISTOTLE (Granger 2011)

Paramètres d'évaluation ^a	Apixaban (n = 9 120)	Warfarine (n = 9 081)	RRI (IC95 %) ^b
OBJECTIF PRINCIPAL D'EFFICACITÉ			
Accident vasculaire cérébral (AVC) et embolie systémique	1,27	1,60	0,79 (0,66 à 0,95)
OBJECTIFS SECONDAIRES D'EFFICACITÉ			
AVC ischémique ou de type incertain	0,97	1,05	0,92 (0,74 à 1,13)
AVC hémorragique	0,24	0,47	0,51 (0,35 à 0,75)
Embolie systémique	0,09	0,10	0,87 (0,44 à 1,75)
Mortalité sans égard à la cause	3,52	3,94	0,89 (0,80 à 0,998)
Infarctus du myocarde	0,53	0,61	0,88 (0,66 à 1,17)
OBJECTIF PRINCIPAL D'INNOCUITÉ			
Saignement majeur ^c	2,13	3,09	0,69 (0,60 à 0,80)
OBJECTIFS SECONDAIRES D'INNOCUITÉ			
Saignement intracrânien	0,33	0,80	0,42 (0,30 à 0,58)
Saignement gastro-intestinal	0,76	0,86	0,89 (0,70 à 1,15)

a Incidence cumulative exprimée en pourcentage de patients par année de traitement

b Rapport des risques instantanés et intervalle de confiance à 95 %

c Selon la définition du *International Society on Thrombosis and Haemostasis* : un saignement accompagné d'une diminution d'au moins 2 g/dl de l'hémoglobine ou d'une transfusion d'au moins 2 unités de globules rouges, un saignement à un site critique ou un saignement fatal

L'usage de l'apixaban se traduit donc par une réduction du composite constitué des AVC (ischémique, hémorragique et de type incertain) et des embolies systémiques, ainsi que des saignements majeurs. La réduction absolue associée à l'apixaban comparativement à la warfarine pour chacun de ces paramètres est de 0,33 % et de 0,96 % par année, respectivement. Ces proportions se traduisent par un nombre de patients à traiter avec l'apixaban (NNT : *number needed to treat*) de 303 pour prévenir un AVC ou une embolie systémique et de 104 pour prévenir un saignement majeur. Finalement, l'usage de l'apixaban semble associé à une réduction de la mortalité sans égard à la cause comparativement à la warfarine, toutefois cette réduction est à la limite du seuil de la signification statistique.

L'étude est jugée de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire mène à des groupes comparables qui représentent bien la population québécoise atteinte de FA non valvulaire. L'insu semble avoir été respecté notamment par l'usage d'un double placebo et de faux suivis du RNI chez les patients traités avec l'apixaban. Concernant le paramètre d'évaluation principal d'efficacité, les résultats obtenus avec l'apixaban découlent surtout de son efficacité à réduire les AVC hémorragiques. De fait, lorsque pris séparément, la différence en ce

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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 concerne l'embolie systémique et l'AVC ischémique ou de type incertain n'atteint pas le seuil de signification statistique. Ainsi, puisque l'hémorragie représente davantage un effet indésirable, il s'agit plutôt d'un paramètre d'innocuité que d'efficacité.

Cette étude démontre que l'apixaban est plus efficace que la warfarine quant à son efficacité à réduire les AVC et les embolies systémiques. De plus, les comparaisons d'innocuité sont également en faveur de l'apixaban en raison d'une réduction des saignements majeurs.

Comparaison avec l'AAS

L'étude AVERROES est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban à celles de l'AAS chez 5 599 patients atteints de FA non valvulaire chez qui un traitement avec un antagoniste de la vitamine K était considéré comme inadéquat. Les principaux résultats associent l'apixaban à :

- une réduction absolue de 2,1 % par année du paramètre d'évaluation principal composé, soit l'AVC ou l'embolie systémique (1,6 % contre 3,7 %) pour un RRI de 0,45 (IC95 % : 0,32 à 0,62);
- une augmentation absolue de 0,2 % par année du paramètre d'innocuité principal, soit les saignements majeurs, sans toutefois que cela constitue une différence statistiquement significative (1,4 % contre 1,2 %) pour un RRI de 1,13 (IC95 % : 0,74 à 1,75).

Cette étude présente plusieurs limites importantes quant à sa validité externe. Premièrement, les différentes raisons pour lesquelles les patients sont jugés inadmissibles à la warfarine sont hétérogènes et subjectives. Le choix de l'AAS comme comparateur n'est pas optimal compte tenu que le dabigatran ou le rivaroxaban serait maintenant utilisé chez cette population. Aussi, l'intervalle des doses quotidiennes d'AAS est large, variant de 81 mg à 324 mg et leur détermination était laissée à la discrétion des cliniciens. Finalement, l'étude a été interrompue précocement après un suivi médian de 1,1 an à la suite de la première analyse intérimaire planifiée où le bénéfice associé à l'apixaban satisfait aux critères d'interruption prédéterminés. Ceci pourrait potentiellement faire en sorte que les résultats obtenus avec l'apixaban soient surestimés.

Comparaison avec d'autres anticoagulants oraux

Aucun essai clinique n'évalue directement l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban comparativement à celles du dabigatran ou du rivaroxaban. Afin de pallier cette absence de données, le fabricant a soumis deux analyses non publiées, soit une comparaison indirecte chez les patients admissibles à la warfarine (qui intègre les résultats de l'étude ARISTOTLE) et une méta-analyse en réseau chez tous les patients sans égard à leur admissibilité à la warfarine (qui intègre les résultats des études ARISTOTLE et AVERROES). Pour ces deux analyses, les données des études contrôlées avec la warfarine sont utilisées pour les deux comparateurs, soit RE-LY pour le dabigatran (Connolly 2009) et ROCKET-AF pour le rivaroxaban (Patel 2011).

La qualité de ces analyses est jugée adéquate. Toutefois, elles sont associées à plusieurs incertitudes qui découlent des différences notables quant aux devis et aux caractéristiques de base des populations des études utilisées. Par exemple, RE-LY est une étude ouverte alors que les autres études sont à double insu. Les patients de l'étude ROCKET-AF ont un score CHADS₂ moyen de 3,5 à l'inclusion alors qu'il est de 2,1 chez les patients d'ARISTOTLE et de RE-LY. La proportion moyenne du temps où le RNI se trouve dans l'intervalle thérapeutique est plus faible

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

dans ROCKET-AF (55 %) comparativement aux deux autres études (62 % et 64 % dans ARISTOTLE et RE-LY, respectivement). Finalement, dans ARISTOTLE, la dose d'apixaban pouvait être réduite chez les sujets qui présentaient un risque élevé de saignement alors que pour les comparateurs, cet ajustement n'était pas permis (RE-LY) ou permis seulement en fonction de la créatinine (ROCKET-AF). Ainsi, les conclusions de la comparaison indirecte et de la méta-analyse en réseau ne sont pas retenues par l'INESSS.

En conclusion, comparativement à la warfarine, l'usage de l'apixaban se traduit par une réduction du paramètre composé des AVC et des embolies systémiques ainsi que des saignements majeurs. Quant à l'efficacité et à l'innocuité relatives de l'apixaban par rapport aux autres anticoagulants oraux, l'INESSS ne peut se positionner compte tenu de l'absence de comparaison directe et de l'incertitude liée aux comparaisons indirectes fournies. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'apixaban satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour l'indication visée par les présents travaux.

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

Le coût mensuel du traitement avec l'apixaban, à raison d'une administration de 2,5 mg ou de 5 mg deux fois par jour, est de 96 \$. Il est équivalent à celui du dabigatran (96 \$) et supérieur à celui du rivaroxaban (85 \$) et de la warfarine (2 \$ à 9 \$). Notons que les coûts excluent ceux en services professionnels du pharmacien qui sont, en général, plus élevés avec la warfarine puisque cette dernière nécessite des ajustements de doses plus fréquents.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-efficacité et coût-utilité non publiée est évaluée. Elle a pour objectif d'estimer les ratios différentiels de l'apixaban comparativement à différentes options quant à la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des adultes souffrant de FA non valvulaire. Deux populations sont ciblées, soit celle pouvant bénéficier d'un traitement avec un anticoagulant, où les comparateurs sont la warfarine, le dabigatran et le rivaroxaban, soit celle ne pouvant bénéficier d'une telle thérapie, où l'AAS est retenu pour les fins de comparaison. L'analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie et de ses conséquences selon plusieurs états de santé;
- porte sur un horizon temporel à vie;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité tirées des études AVERROES et ARISTOTLE pour la comparaison de l'apixaban avec l'AAS et la warfarine, respectivement, ainsi que de comparaisons indirectes dérivées d'une méta-analyse en réseau non publiée pour la comparaison de l'apixaban avec le dabigatran et le rivaroxaban;
- intègre les valeurs d'utilité spécifiques aux états de santé et au traitement qui proviennent de diverses sources de la documentation scientifique;
- est réalisée selon les perspectives d'un ministère de la santé canadien et québécois, dans lesquelles sont considérés les coûts directs en médicaments, en monitoring, en visite de routine chez le médecin, en soins lors de la survenue des événements cliniques et en prise en charge des effets indésirables. Une analyse selon la perspective sociétale québécoise est également présentée, dans laquelle sont considérés les coûts indirects en perte de productivité.

Plusieurs ratios coût-utilité incrémentaux sont présentés dans l'étude pharmacoéconomique, soit un pour chacun des différents comparateurs dans l'une ou l'autre des deux populations

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

d'intérêt. Toutefois, comme mentionné précédemment, la comparaison contre l'AAS n'est pas retenue pour la population chez qui un traitement avec un antagoniste de la vitamine K est considéré comme inadéquat puisque ce sont plutôt le dabigatran et le rivaroxaban qui sont utilisés à ce jour. En ce qui concerne l'efficacité relative de l'apixaban avec ces deux anticoagulants oraux, l'INESSS juge que les différences importantes quant aux devis et aux populations des études sélectionnées apportent une grande incertitude aux conclusions avancées. Ainsi, les ratios incrémentaux de l'apixaban contre le dabigatran et le rivaroxaban ne sont pas retenus.

Ratios coût-utilité différentiels de l'apixaban par rapport à la warfarine pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des adultes souffrant de FA non valvulaire (résultats selon les perspectives québécoises)

Comparativement à la warfarine	Coût différentiel moyen par patient	QALY différentiel total moyen par patient
Fabricant		
PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ		
	1 816 \$	0,215
Ratio coût-utilité différentiel	8 433 \$/QALY gagné	
PERSPECTIVE SOCIÉTALE		
	1 780 \$	0,215
Ratio coût-utilité différentiel	8 262 \$/QALY gagné	
Analyses de sensibilité		
Déterministes	4 781 \$/QALY gagné à 22 775 \$/QALY gagné	
Probabilistes	La probabilité est de 94 % que le ratio soit < 50 000 \$/QALY gagné et de 96 % que le ratio soit < 100 000 \$/QALY gagné.	
INESSS (PERSPECTIVE SOCIÉTALE)		
Ratio coût-utilité différentiel	<16 000 \$/QALY gagné	

Selon l'INESSS, l'étude pharmacoéconomique est de bonne qualité. Toutefois, la modélisation fournie par le fabricant comporte certaines limites :

- Une incertitude existe quant au maintien de l'efficacité de l'apixaban tout au long de l'utilisation du traitement, car les données d'efficacité proviennent d'études dans lesquelles la durée médiane ou moyenne d'utilisation est de moins de deux ans.
- L'augmentation du risque de mortalité et de récurrence des événements ainsi que les valeurs d'utilité attribuées aux états de santé demeurent constantes à travers le temps; une variation aurait été préconisée en présence d'une atteinte pouvant être plus invalidante au cours des premiers mois, comme l'AVC.

Par ailleurs, deux des éléments susceptibles de faire varier à la hausse les ratios coût-utilité ont été modifiés afin d'en analyser la portée. Ainsi, l'avantage accordé à l'apixaban face à la warfarine sur certains paramètres cliniques dans la modélisation est retiré puisqu'aucune différence statistiquement significative n'est démontrée dans l'essai. De plus, alors que la fréquence du monitoring du RNI pour la warfarine semble adéquate, celle du suivi de routine est revue à la baisse afin qu'elle soit équivalente à celle de l'apixaban. La modification de ces paramètres se traduit par une hausse du ratio coût-utilité différentiel de l'apixaban comparativement à la warfarine, pour atteindre environ 16 000 \$/QALY gagné. Sur cette base, l'INESSS juge qu'Elquis^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des adultes souffrant de FA non valvulaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

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

L'effet de l'apixaban, 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, des préoccupations quant aux saignements, qui pourraient entraîner le recours accru à des dérivés sanguins, demeurent présentes.

Pour certaines personnes atteintes de FA, un suivi diligent de l'anticoagulation par la warfarine n'est pas possible ou pas accessible. L'apixaban offre alors une option de traitement efficace additionnelle à celles apportées par le dabigatran et le rivaroxaban. Un monitoring thérapeutique s'impose toutefois pour tous les patients recevant un anticoagulant.

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'inscription de l'apixaban chez les adultes souffrant de FA non valvulaire pour qui un traitement avec un antagoniste de la vitamine K est inadéquat, le fabricant a présenté une analyse basée sur l'historique des demandes de remboursement. Il est estimé que █ % , █ % et █ % des parts de marché seraient détenues par l'apixaban au cours des trois premières années suivant son inscription; ces parts proviendraient du dabigatran et du rivaroxaban, d'une manière proportionnelle au marché détenu par chacun.

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

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ	188 529 \$	407 488 \$	705 104 \$	1 301 121 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			871 111 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			2 614 724 \$
INESSS	RAMQ	183 224 \$	353 366 \$	507 984 \$	1 044 574 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles ^b			757 438 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés ^c			1 750 938 \$

a Coûts incluant une marge bénéficiaire du grossiste

b Estimation tenant compte d'une diminution des parts de marché détenues par l'apixaban

c Estimation tenant compte d'une augmentation des demandes de remboursement en relation avec le code diagnostique de la fibrillation auriculaire

Selon l'INESSS, la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, le marché des nouveaux anticoagulants oraux est revu à la baisse, en fonction des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, en relation avec le code diagnostique de la fibrillation auriculaire. En retenant l'estimation émise par le fabricant concernant les parts de marché détenues par l'apixaban au cours des trois premières années, il ressort que des coûts additionnels d'environ 1,04 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription.

L'utilisation du dabigatran, du rivaroxaban ainsi que de l'apixaban, comparativement à celle d'un antagoniste de la vitamine K, entraîne des conséquences économiques importantes sur le système de santé. Notamment, au cours de la période allant du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013, les coûts totaux de la warfarine se chiffrent à 11 M\$ alors que ceux du dabigatran et du rivaroxaban, indiqués pour le traitement des sujets chez qui un antagoniste de la vitamine K est

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

inadéquat, surpassent les 19 M\$. Puisque la population visée par ces deux derniers ne représente que 26 % de celle totale recevant un traitement anticoagulant pour un diagnostic de FA, une augmentation considérable des coûts est anticipée pour le budget de la RAMQ advenant l'élargissement de leur indication de remboursement. En se basant sur ces données économiques et considérant le coût de l'apixaban, l'INESSS juge que ce dernier ne satisfait au critère des conséquences sur le système de santé que lorsqu'un antagoniste de la vitamine K est considéré comme inadéquat.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS tient compte principalement des éléments suivants :

- Comparativement à l'usage de la warfarine, celui de l'apixaban se traduit par une réduction des AVC et des embolies systémiques ainsi que des saignements majeurs.
- Des conclusions quant à l'efficacité et à l'innocuité relatives de l'apixaban face aux autres anticoagulants oraux ne peuvent être émises compte tenu de l'absence de comparaison directe et de l'incertitude liée aux comparaisons indirectes fournies.
- Le coût du traitement avec l'apixaban est équivalent à celui du dabigatran et supérieur à celui du rivaroxaban et de la warfarine.
- Le rapport entre le coût et l'efficacité de l'apixaban comparativement à la warfarine se situe dans les valeurs habituellement jugées acceptables.
- Des coûts supplémentaires d'environ 1,04 M\$ seraient à prévoir sur le budget de la RAMQ, puisque le coût de traitement avec l'apixaban est équivalent ou plus élevé que celui des anticoagulants actuellement utilisés lorsqu'un traitement avec un antagoniste de la vitamine K est inadéquat.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Eliquis^{MC}, aux teneurs de 2,5 mg et de 5 mg, à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. De plus, il recommande que son inscription soit précédée d'une étoile (★) pour favoriser le traitement de la demande d'autorisation dans les plus brefs délais. 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;

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et coll.** Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-17.
- **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.
- **Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et coll.** Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
- **Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et coll.** Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).