INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

AVRIL 2019

GUIDES ET NORMES

Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse

Annexes complémentaires

Québec

Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse

Annexes complémentaires

Le présent document contient les annexes complémentaires aux rapports « Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse – Rapport de revues systématiques » et « Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse – Rapport en soutien aux guides d'usage optimal ».
Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et les rapports finaux sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation des rapports « Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse – Rapport de revues systématiques » et « Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse – Rapport en soutien aux guides d'usage optimal » aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIERES

SIGLES ET ABRÉVIATIONS I
ANNEXE A 1
Stratégies de repérage de l'information scientifique 1
ANNEXE B 20
Sélection des études 20
Liste des documents retenus 21
Liste des documents exclus 35
ANNEXE C 51
Évaluation de la qualité méthodologique des documents 51
ANNEXE D 70
Aspects pharmacologiques - caractérisques et résultats des études retenues 70
Efficacité et innocuité – caractéristiques des études 147
Efficacité et innocuité – résultats des études (fibrillation auriculaire) 191
Efficacité et innocuité – résultats des études (thromboembolie veineuse) 214
Efficacité et innocuité – résultats des études (antidotes) 238
Efficacité et innocuité – résultats des études (autogestion et autosurveillance) 240
Perspective patient – caractéristiques des études 242
ANNEXE E 244
Appréciation de la preuve scientifique 244
Fibrillation auriculaire 247
Thromboembolie veineuse 268
Antidote 294
Autosurveillance/autogestion 296
ANNEXE F 301
Modalités de traitement (tableaux d'extraction des données provenant des monographies) 301
Aspects cliniques (tableaux d'extraction des données provenant des GPC) 318
ANNEXE G 383
Données post-commercialisation 383
ANNEXE H 425
Interactions médicamenteuses avec les AOD 425
ANNEXE I 438
Appréciation de l'ensemble de la preuve 438
ANNEXE J 467
Mandat du comité consultatif 467

ANNEXE K 468
Commentaires des lecteurs externes et réponses de l'équipe projet 468
RÉFÉRENCES 489

LISTE DES TABLEAUX

Tableau B-1 Liste des documents retenus pour répondre aux questions d'efficacité et d'innocuité de la revue systématique 21
Tableau B-2 Liste des études retenues pour répondre aux autres questions de recherche 28
Tableau B-3 Liste des documents exclus par sujet et les raisons d'exclusion 35
Tableau C-1a Évaluation des revues systématiques - Grille R-AMSTAR détaillée 51
Tableau C-1b Évaluation des revues systématiques - Grille R-AMSTAR détaillée (suite) 52
Tableau C-1c Évaluation des revues systématiques - Grille R-AMSTAR détaillée (suite) 53
Tableau C-1d Évaluation des revues systématiques - Grille R-AMSTAR détaillée (suite) 54
Tableau C-2a Évaluation de la qualité méthodologique des essais comparatifs à répartition aléatoire à partir de la grille CASP-ECRA 55
Tableau C-2b Évaluation de la qualité méthodologique des essais comparatifs à répartition aléatoire à partir de la grille CASP-ECRA (suite) 56
Tableau C-3a Évaluation de la qualité méthodologique des études observationnelles à partir de la grille CASP-Cohortes 57
Tableau C-3b Évaluation de la qualité méthodologique des études observationnelles à partir de la grille CASP-Cohortes (suite) 58
Tableau C-4a Évaluation des GPC - Grille AGREE II détaillée 59
Tableau C-4b Évaluation des GPC - Grille AGREE II détaillée (suite) 60
Tableau C-4c Évaluation des GPC - Grille AGREE II détaillée (suite) 62
Tableau C-4d Évaluation des GPC - Grille AGREE II détaillée (suite) 63
Tableau C-5a Évaluation des GPC - Sommaire de la grille AGREE II 65
Tableau C-5b Évaluation des GPC - Sommaire de la grille AGREE II (suite) 65
Tableau C-5c Évaluation des GPC - Sommaire de la grille AGREE II (suite) 66
Tableau C-5d Évaluation des GPC - Sommaire de la grille AGREE II (suite) 66
Tableau C-6 Évaluation de la littérature grise - Grille AACODS 67
Tableau D-1a Caractéristiques des études primaires retenues pour les paramètres pharmacocinétiques des AOD 70
Tableau D-1b Caractéristiques des études primaires retenues pour les paramètres pharmacocinétiques des AOD (suite) 94
Tableau D-2 Paramètres pharmacocinétiques des AOD 108
Tableau D-3 Conclusions, conflits d'intérêt et limites méthodologiques des études de pharmacocinétique 120

Tableau D-4 Paramètres pharmacodynamiques des AOD et de la warfarine inclus dans les monographies 138
Tableau D-5 Analyses pharmacodynamiques des AOD et de la warfarine incluses dans les monographies 144
Tableau D-6 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour la population générale incluant des patients avec FA et TEV (comparateur : AVK incluant la warfarine) [Almutairi *et al.*, 2017] 147
Tableau D-7 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour la prévention secondaire de la TEV (traitement prolongé) (comparateur : AAS) [Sterne *et al.*, 2017] 148
Tableau D-8 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients atteints de FA (comparateur : AAS) [Tereshchenko *et al.*, 2016] 151
Tableau D-9 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients atteints de FA (AAS administré en concomitance) [Bennaghmouch *et al.*, 2017] 153
Tableau D-10 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients âgés atteints de FA [Bai *et al.*, 2018] 155
Tableau D-11 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients avec une insuffisance rénale atteints de FA [Kimachi *et al.*, 2017] 156
Tableau D-12 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients en surplus de poids ou obèses atteints de FA [Proietti *et al.*, 2017] 158
Tableau D-13 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients diabétiques atteints de FA [Patti *et al.*, 2017] 159
Tableau D-14 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients âgés atteints de TEV [Sharma *et al.*, 2015] 160
Tableau D-15 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients atteints d'insuffisance rénale) [Raccah *et al.*, 2016] 161
Tableau D-16 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients en surplus de poids ou obèses atteints de TEV [Boonyawat *et al.*, 2017] 163
Tableau D-17 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients ayant un cancer actif [Brunetti *et al.*, 2017] 164
Tableau D-18 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients ayant le syndrome des antiphospholipides [Bala *et al.*, 2017] 165
Tableau D-19 Caractéristiques de la revue systématique retenue sur l'auto-gestion de la warfarine [Heneghan *et al.*, 2016] 167
Tableau D-20 Caractéristiques de la revue systématique retenue sur les perspectives des patients prenant des anticoagulants [Loewen *et al.*, 2017] 169
Tableau D-21 Caractéristiques de l'étude de cohorte rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité des AOD, de l'AAS et des AVK chez des patients avec une FA [Gieling *et al.*, 2017] 170
Tableau D-22 Caractéristiques de l'étude de cohorte rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban et de la warfarine chez des patients ayant une insuffisance rénale [Stanton *et al.*, 2017] 171

Tableau D-23 Caractéristiques de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de l'AAS chez des patients susceptible d'avoir une TEV [Weitz *et al.*, 2017] 173
Tableau D-24 Caractéristiques de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban et de la daltéparine pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'un cancer [Raskob *et al.*, 2018] – Étude Hokusai VTE Cancer 175
Tableau D-25 Caractéristiques de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de la daltéparine pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'un cancer [Young *et al.*, 2018] – Étude SELECT-D ... 177
Tableau D-26 Caractéristiques de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban et de la daltéparine pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'un cancer [McBane II *et al.*, 2018] – Étude ADAM VTE 180
Tableau D-27 Caractéristiques de l'étude de cohorte rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et du dalteparin chez des patients susceptibles d'avoir une TEV et atteints d'un cancer [Chaudhury *et al.*, 2018] 182
Tableau D-28 Caractéristiques de l'étude de cohorte rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de la warfarin et aux HFPM chez des patients susceptibles d'avoir une TEV et atteints d'un cancer [Uppuluri *et al.*, 2019] 183
Tableau D-29 Caractéristiques de l'étude de cohorte rétrospective comparant l'innocuité des AOD, de la warfarin et des HBPM chez des patients ayant une TEV et atteints d'un cancer [Zakai *et al.*, 2018] 184
Tableau D-30 Caractéristiques de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du dabigatran et de la warfarin chez des patients avec le syndrome des antiphospholipides [Goldhaber *et al.*, 2016] 186
Tableau D-31 Caractéristiques de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de la warfarine chez des patients avec le syndrome des antiphospholipides [Pengo *et al.*, 2018] – Étude TRAPS 187
Tableau D-32 Caractéristiques de l'étude de cohorte prospective comparant l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab pour renverser l'effet anticoagulant du dabigatran [Pollack *et al.*, 2017] – Étude RE-VERSE AD 189
Tableau D-33 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour la population générale atteinte d'AF (comparateur : AVK incluant la warfarine) [Almutairi *et al.*, 2017] 191
Tableau D-34 Résultats globaux de l'étude de cohorte de cohorte rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité des AOD (28,5 % dabigatran; 71,5% rivaroxaban), de l'AAS (≤325 mg) chez les patients atteints de FA [Gieling *et al.*, 2017]... 195
Tableau D-35 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients atteints de FA[1] (AAS administré en concomitance) [Bennaghmouch *et al.*, 2017] 196
Tableau D-36 Résultats complémentaires de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de la warfarine administrés avec ou sans l'AAS chez les patients atteints de FA – Étude ROCKET AF [Shah *et al.*, 2016]..... 200

Tableau D-37 Résultats complémentaires de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban et de la warfarine administrés avec ou sans l'AAS chez les patients atteints de FA – Étude ARISTOTLE [Alexander *et al.*, 2014] 201

Tableau D-38 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients âgés (≥ 65 ans) atteints de FA[1] [Bai *et al.*, 2018]. 202

Tableau D-39 Résultats complémentaires de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban et de la warfarine chez les patients âgés atteints de FA – Étude ENGAGE AF–TIMI 48 [Kato *et al.*, 2016] 203

Tableau D-40 Résultats complémentaires de l'ECRA comparant l'innocuité du dabigatran et de la warfarine chez les patients âgés atteints de FA – Étude RE-LY [Eikelboom *et al.*, 2011]..... 205

Tableau D-41 Résultats complémentaires de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban et de la warfarine chez les patients âgés atteints de FA – Étude ROCKET AF [Halperin *et al.*, 2014]..... 206

Tableau D-42 Résultats complémentaires de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban et de la warfarine chez les patients âgés atteints de FA – Étude ARISTOTLE [Halvorsen *et al.*, 2014] 208

Tableau D-43 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients avec insuffisance rénale atteints de FA[1] [Kimachi *et al.*, 2017] 209

Tableau D-44 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients en surplus de poids ou obèses atteints de FA[1] [Proietti *et al.*, 2017] 210

Tableau D-45 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients diabétiques atteints de FA [Patti *et al.*, 2017]..... 212

Tableau D-46 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients traités pour une TEV [Almutairi *et al.*, 2017] 214

Tableau D-47 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients atteints de TEV[1] (comparateur : AAS) [Sterne *et al.*, 2017]..... 217

Tableau D-48 Résultats globaux de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de l'AAS lors du traitement prolongé de patients déjà traités pour une TEV – Étude EINSTEIN CHOICE [Weitz *et al.*, 2017]..... 219

Tableau D-49 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients âgés atteints de TEV[1] [Sharma *et al.*, 2015] 220

Tableau D-50 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients avec insuffisance rénale et atteints de FA ou de TEV [Raccah *et al.*, 2016] 224

Tableau D-51 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients de faible poids (≤ 60 kg) ou de poids élevé (≥ 100 kg) atteints de FA ou de TEV [Boonyawat *et al.*, 2017] 226

Tableau D-52 Résultats globaux de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban et de la dalteparine chez les patients avec une TEV et atteints d'un cancer (étude HOKUSAI VTE cancer) [Raskob *et al.*, 2018]..... 229

Tableau D-53 Résultats globaux de l'étude comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de la dalteparine chez les patients avec une TEV et atteints d'un cancer (étude SELECT-D) [Young *et al.*, 2018] 230
Tableau D-54 Résultats globaux de l'étude comparant l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban et de la dalteparine chez les patients avec une TEV et atteints d'un cancer (étude ADAM VTE) [McBane II *et al.*, 2018] 231
Tableau D-55 Résultats globaux de l'étude de cohorte rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de la dalteparine chez les patients avec une TEV et atteints d'un cancer [Chaudhury *et al.*, 2018] 232
Tableau D-56 Résultats globaux de l'étude de cohorte rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité des AOD, de la warfarine et des HBPM chez les patients avec une TEV et atteints d'un cancer ou présentant un antécédant de cancer [Uppuluri *et al.*, 2019] 233
Tableau D-57 Résultats de l'étude rétrospective comparant l'innocuité des AOD, des HBPM et de la warfarine chez les patients avec une TEV et atteints d'un cancer [Zakai *et al.*, 2018] 234
Tableau D-59 Résultats globaux de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du dabigatran et de la warfarine chez les patients avec le syndrome des antiphospholipides – Études RE-COVER, RE-COVER II et RE-MEDY [Goldhaber *et al.*, 2016a] 236
Tableau D-60 Résultats globaux de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de la warfarine chez les patients avec le syndrome des antiphospholipides (triples positifs) – Étude TRAPS [Pengo *et al.*, 2018] 237
Tableau D-61 Résultats globaux de l'étude de cohorte prospective non comparative retenue sur l'efficacité de l'idarucizumab pour renverser l'effet du dabigatran [Pollack *et al.*, 2017] 238
Tableau D-62 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue sur l'autogestion et l'autosurveillance du traitement à la warfarine[1,2] [Heneghan *et al.*, 2016] 240
Tableau D-63 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour la perspective patient [Loewen *et al.*, 2017] 242
Tableau E-1 Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques 244
Tableau E-2 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les adultes atteints de FANV (comparateur : AVK) 247
Tableau E-3 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les adultes atteints de FANV (AAS administré en concomitance) 251
Tableau E-4 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients âgés atteints de FANV 255
Tableau E-5 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients atteints de FANV avec insuffisance rénale 259
Tableau E-6 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients en surplus de poids ou obèses atteints de FANV 263
Tableau E-7 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients diabétiques atteints de FANV 265

Tableau E-8 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients adultes traités pour une TEV 268
Tableau E-9 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD pour la prévention secondaire de la TEV chez les patients traités pour une période prolongée 273
Tableau E-10 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients âgés traités pour une TEV 276
Tableau E-11 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients avec insuffisance rénale traités pour une TEV 279
Tableau E-12 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients de poids corporel faible ou élevé traités pour une TEV 282
Tableau E-13 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD pour le traitement de la TEV chez les patients ayant un cancer 285
Tableau E-14 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD pour la prévention secondaire de la TEV chez les patients avec le syndrome d'antiphospholipides 289
Tableau E-15 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab dans le renversement de l'effet du dabigatran 294
Tableau E-16 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité de l'auosurveillance des patients sous anticoagulothérapie à la warfarine comparativement à un suivi standard 296
Tableau E-17 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité de l'autogestion des patients sous anticoagulothérapie à la warfarine comparativement à un suivi standard 298
Tableau F-1 Modalités de traitement avec les AOD et la warfarine incluses dans les monographies 301
Tableau F-2 Définition de la fibrillation auriculaire (FA) 318
Tableau F-3 Facteurs de risque thromboembolique (fibrillation auriculaire) 319
Tableau F-4 Choix du traitement (fibrillation auriculaire) 322
Tableau F-5 Posologies (fibrillation auriculaire) 326
Tableau F-6 Facteurs de risque (thromboembolie veineuse) 329
Tableau F-7 Choix du traitement (population générale – thromboembolie veineuse) 331
Tableau F-8 Choix du traitement (personnes avec un cancer – thromboembolie veineuse) 334
Tableau F-9 Posologies (thromboembolie veineuse) 340
Tableau F-10 Durée du traitement (thromboembolie veineuse) 342
Tableau F-11 Interruption du traitement 347
Tableau F-12 Suivi 347
Tableau F-13 Interactions médicamenteuses 350
Tableau F-14 Usage concomitant avec AAS, AINS, clopidogrel ou autres antiplaquettaires 352

Tableau F-15 Contre-indications 354
Tableau F-16 Populations particulières pour lesquelles les AOD ne sont pas recommandées ou qui nécessitent des précautions particulières 357
Tableau F-17 Modalités de bonne pratique pour l'usage des antidotes 364
Tableau F-18 Effets indésirables (Risques de saignements) 366
Tableau F-19 Prise en charge des saignements 367
Tableau F-20 Opérations chirurgicales 374
Tableau F-21 Dose oubliée 378
Tableau F-22 Transfert d'un anticoagulant à un autre 379
Tableau F-23 Stabilité des AOD 379
Tableau F-24 Outils de gradation du niveau de peuve et des recommandations 380
Tableau G-1 Effets indésirables des anticoagulants oraux déclarés à MedEffet Canada 383
Tableau G-2 Hémorragies associées avec l'utilisation des anticoagulants oraux déclarés à MedEffet Canada 385
Tableau G-3 Avis de Santé Canada reliés aux intoxications médicamenteuses et à l'innocuité 390
Tableau G-4 Avertissements et rappels émis par la FDA sur les anticoagulants oraux 404
Tableau G-5 Cas de décès du Bureau du coroner du Québec concernant les anticoagulants oraux 422
Tableau H-1 Interactions médicamenteuses 425
Tableau I-1 : Critères décisionnels pour l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve 438
Tableau I-2 Formulaire d'appréciation des recommandations 439
Tableau I-3 Appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve concernant la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'évènement systémique en présence de fibrillation auriculaire 440
Tableau I-4 Appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve concernant le traitement et la prévention secondaire de la thromboembolie veineuse (traitement de courte durée et traitement prolongé) 451
Tableau I-5 Appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve concernant l'autosurveillance et l'autogestion de l'anticoagulothérapie par antagoniste de la vitamine K 463

LISTE DES FIGURES

Figure B-1 Diagramme de flux 20

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AOD	Anticoagulant oraux directs
AAS	Acide acétylsalicylique
AVK	Antagoniste de la vitamine K (warfarine)
BID	2 fois par jour
C_{max}	La concentration maximale (ou pic de concentration) observée
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCP	Concentrés de complexe de prothrombine
DIE	1 fois par jour
E_{max}	Effet maximum possible d'un agonist
ECRA	essai comparatif avec répartition aléatoire
GPC	Guide de pratique clinique
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
I^2	indicateur de l'hétérogénéité inter-études
IC	Intervalle de confiance
IC à 95 %	intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IP	intervalle de prédiction
GUO	guide d'usage optimal
NA	Non applicable
PFC	Plasma frais congelé
RCT	Randomized controlled trial
Obs.	Étude observationnelle
LMWH	low-molecular-weight heparin
VKAs	Vitamin K antagonists
RNI	Ratio normalisé international
p	valeur de p
s. o.	Sans objet
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
s. o.	sans objet
NCEC	National Clinical Effectiveness Committee
POR	pratiques organisationnelles requises

PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
R-AMSTAR	Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews
RAMQ	Régie de l’assurance maladie du Québec
RC	rapport des cotes
RR	risque relatif
RRI	rapport des risques instantanés
RS	revue systématique
Test Q	Test Q de Cochran, variance totale
UETMIS	Unité d’évaluation des technologies et des modes d’intervention en santé

ANNEXE A

Stratégies de repérage de l'information scientifique

Bases de données bibliographiques

Date de la recherche : 9-30 novembre 2017
Limites : 2012-

PubMed (NLM)

#1 apixaban[tiab] OR BMS 562247[tiab] OR BMS-562247[tiab] OR BMS562247[tiab] OR eliques[tiab] OR eliquis[tiab] OR apixaban[ot] OR BMS 562247[ot] OR BMS-562247[ot] OR BMS562247[ot] OR eliques[ot] OR eliquis[ot]

#2 dabigatran[tiab] OR BIBR 953[tiab] OR BIBR953[tiab] OR BIBR 1048[tiab] OR pradaxa[tiab] OR dabigatran[ot] OR BIBR 953[ot] OR BIBR953[ot] OR BIBR 1048[ot] OR pradaxa[ot]

#3 du 176b[tiab] OR du176b[tiab] OR du176[tiab] OR edoxaban[tiab] OR endoxaban[tiab] OR lixiana[tiab] OR savaysa[tiab] OR du 176b[ot] OR du176b[ot] OR du176[ot] OR edoxaban[ot] OR endoxaban[ot] OR lixiana[ot] OR savaysa[ot]

#4 bay 59 7939[tiab] OR bay 59-7939[tiab] OR bay 597939[tiab] OR bay59 7939[tiab] OR bay59-7939[tiab] OR bay597939[tiab] OR rivaroxaban[tiab] OR xarelto[tiab] OR bay 59 7939[ot] OR bay 59-7939[ot] OR bay 597939[ot] OR bay59 7939[ot] OR bay59-7939[ot] OR bay597939[ot] OR rivaroxaban[ot] OR xarelto[ot]

#5 acetonylbenzylhydroxycoumarin[tiab] OR adoisine[tiab] OR aldocumar[tiab] OR alpha acetonylbenzyl 4 hydroxycoumarin dimethylaminoethanol[tiab] OR antrombin k[tiab] OR athrombin[tiab] OR athrombine k[tiab] OR athrombinek[tiab] OR befarin[tiab] OR carfin[tiab] OR circuvit[tiab] OR compound 42[tiab] OR coumadan[tiab] OR coumadin[tiab] OR coumadine[tiab] OR coumafene[tiab] OR coumaphene[tiab] OR dagonal[tiab] OR farin[tiab] OR jantoven[tiab] OR kumatox[tiab] OR maforan[tiab] OR marevan[tiab] OR orfarin[tiab] OR panwarfarin[tiab] OR panwarfin[tiab] OR prothromadin[tiab] OR simarc-2[tiab] OR sodium warfarinum[tiab] OR sofarin[tiab] OR tintorane[tiab] OR tedicumar[tiab] OR uniwarfin[tiab] OR wafarin[tiab] OR waran[tiab] OR warf compound 42[tiab] OR warfant[tiab] OR warfar[tiab] OR warfarin[tiab] OR warfarine[tiab] OR warfarinum sodium[tiab] OR warfil 5[tiab] OR warfilone[tiab] OR warnerin[tiab] OR acetonylbenzylhydroxycoumarin[ot] OR adoisine[ot] OR aldocumar[ot] OR alpha acetonylbenzyl 4 hydroxycoumarin dimethylaminoethanol[ot] OR antrombin k[ot] OR athrombin[ot] OR athrombine k[ot] OR athrombinek[ot] OR befarin[ot] OR carfin[ot] OR circuvit[ot] OR compound 42[ot] OR coumadan[ot] OR coumadin[ot] OR coumadine[ot] OR coumafene[ot] OR coumaphene[ot] OR dagonal[ot] OR farin[ot] OR jantoven[ot] OR kumatox[ot] OR maforan[ot] OR marevan[ot] OR orfarin[ot] OR panwarfarin[ot] OR panwarfin[ot] OR prothromadin[ot] OR simarc-2[ot] OR sodium warfarinum[ot] OR sofarin[ot] OR tintorane[ot] OR tedicumar[ot] OR uniwarfin[ot] OR wafarin[ot] OR waran[ot] OR warf compound 42[ot] OR warfant[ot] OR warfar[ot] OR warfarin[ot] OR warfarine[ot] OR warfarinum sodium[ot] OR warfil 5[ot] OR warfilone[ot] OR warnerin[ot]

#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

#7 oral anti coagulant*[tiab] OR oral anti coagulating[tiab] OR oral anticoagulant*[tiab] OR oral anticoagulating[tiab] OR oral anticoagulation[tiab] OR oral anticoagulative[tiab] OR oral antithrombotic[tiab] OR oral indirect thrombin inhibitors[tiab] OR oral anti coagulant*[ot] OR oral anti coagulating[ot] OR oral anticoagulant*[ot] OR oral anticoagulating[ot] OR oral anticoagulation[ot] OR oral anticoagulative[ot] OR oral antithrombotic[ot] OR oral indirect thrombin inhibitors[ot]

#8 #6 OR #7

#9 lung embolism[tiab] OR lung embolization[tiab] OR lung embolus[tiab] OR lung emboly[tiab] OR lung microembolism[tiab] OR lung microembolization[tiab] OR lung microembolus[tiab] OR pulmonary embolism*[tiab] OR pulmonary embolization[tiab] OR pulmonary embolus[tiab] OR pulmonary microembolism[tiab] OR pulmonary thromboembolic disease[tiab] OR pulmonary thromboembolism*[tiab] OR vein thromboembolism[tiab] OR venous thromboembolism[tiab] OR lung embolism[ot] OR lung embolization[ot] OR lung embolus[ot] OR lung emboly[ot] OR lung microembolism[ot] OR lung microembolization[ot] OR lung microembolus[ot] OR pulmonary embolism*[ot] OR pulmonary embolization[ot] OR pulmonary embolus[ot] OR pulmonary microembolism[ot] OR pulmonary thromboembolic disease[ot] OR pulmonary thromboembolism*[ot] OR vein thromboembolism[ot] OR venous thromboembolism[ot]

#10 therap*[tiab] OR treatment[tiab] OR therap*[ot] OR treatment[ot]

#11 #9 AND #10

#12 acute stroke[tiab] OR apoplectic stroke[tiab] OR apoplexia[tiab] OR apoplexy[tiab] OR brain accident[tiab] OR brain attack[tiab] OR brain blood flow disturbance[tiab] OR brain insult[tiab] OR brain insultus[tiab] OR brain ischaemic attack[tiab] OR brain ischemic attack[tiab] OR brain vascular accident[tiab] OR cerebral apoplexia[tiab] OR cerebral insult[tiab] OR cerebral stroke[tiab] OR cerebral vascular accident[tiab] OR cerebral vascular insufficiency[tiab] OR cerebro vascular accident[tiab] OR cerebrovascular accident[tiab] OR cerebrovascular arrest[tiab] OR cerebrovascular failure[tiab] OR cerebrovascular injury[tiab] OR cerebrovascular insufficiency[tiab] OR cerebrovascular insult[tiab] OR cerebrovascular stroke[tiab] OR cerebrum vascular accident[tiab] OR cryptogenic stroke [tiab] OR ischaemic cerebral attack[tiab] OR ischaemic seizure[tiab] OR ischemic cerebral attack[tiab] OR ischemic seizure[tiab] OR CVA[tiab] OR acute stroke[ot] OR apoplectic stroke[ot] OR apoplexia[ot] OR apoplexy[ot] OR brain accident[ot] OR brain attack[ot] OR brain blood flow disturbance[ot] OR brain insult[ot] OR brain insultus[ot] OR brain ischaemic attack[ot] OR brain ischemic attack[ot] OR brain vascular accident[ot] OR cerebral apoplexia[ot] OR cerebral insult[ot] OR cerebral stroke[ot] OR cerebral vascular accident[ot] OR cerebral vascular insufficiency[ot] OR cerebro vascular accident[ot] OR cerebrovascular accident[ot] OR cerebrovascular arrest[ot] OR cerebrovascular failure[ot] OR cerebrovascular injury[ot] OR cerebrovascular insufficiency[ot] OR cerebrovascular insult[ot] OR cerebrovascular stroke[ot] OR cerebrum vascular accident[ot] OR cryptogenic stroke [ot] OR ischaemic cerebral attack[ot] OR ischaemic seizure[ot] OR ischemic cerebral attack[ot] OR ischemic seizure[ot] OR CVA[ot]

#13 embolism[tiab] OR embolus[tiab] OR embolism[ot] OR embolus[ot]

#14 atrial fibrillation[tiab] OR atrium fibrillation[tiab] OR auricular fibrilation[tiab] OR auricular fibrillation[tiab] OR heart fibrillation atrium[tiab] OR atrial fibrillation[ot] OR atrium fibrillation[ot] OR auricular fibrilation[ot] OR auricular fibrillation[ot] OR heart fibrillation atrium[ot]

#15 (#12 OR #13) AND #14

#16 prevention[tiab] OR preventative[tiab] OR preventive[tiab] OR prevention[ot] OR preventative[ot] OR preventive[ot]

#17 #15 AND #16

#18 vein thromboembolism[tiab] OR venous thromboembolism[tiab] OR vein thromboembolism[ot] OR venous thromboembolism[ot]

#19 hip arthroplast*[tiab] OR hip joint replacement*[tiab] OR hip prosthesis implantation[tiab] OR hip replacement*[tiab] OR knee arthroplast*[tiab] OR knee joint replacement*[tiab] OR knee replacement*[tiab] OR hip arthroplast*[ot] OR hip joint replacement*[ot] OR hip prosthesis implantation[ot] OR hip replacement*[ot] OR knee arthroplast*[ot] OR knee joint replacement*[ot] OR knee replacement*[ot]

#20 #16 AND #18 AND #19

#21 #8 AND (#11 OR #17 OR #20)

#22 #8 AND (#9 OR #12 OR #14 OR #19)

#23 adverse drug effect*[tiab] OR adverse drug event[tiab] OR adverse drug reaction*[tiab] OR adverse effect*[tiab] OR adverse reaction*[tiab] OR drug side effect*[tiab] OR drug toxicity[tiab] OR efficacy[tiab] OR safety[tiab] OR side effects of drug*[tiab] OR treatment effec*[tiab] OR adverse drug effect*[ot] OR adverse drug event[ot] OR adverse drug reaction*[ot] OR adverse effect*[ot] OR adverse reaction*[ot] OR drug side effect*[ot] OR drug toxicity[ot] OR efficacy[ot] OR safety[ot] OR side effects of drug*[ot] OR treatment effec*[ot]

#24 #22 AND #23

#25 "randomized controlled trials as topic"[mh] OR randomized controlled trial[pt]

#26 best practice*[tiab] OR cohort analysis[tiab] OR cohort stud*[tiab] OR concurrent stud*[tiab] OR guide line*[tiab] OR guideline*[tiab] OR incidence stud*[tiab] OR practical guide*[tiab] OR randomised controlled trial*[tiab] OR randomized controlled trial*[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR systematic research*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR systematic search*[tiab] OR best practice*[ot] OR cohort analysis[ot] OR cohort stud*[ot] OR concurrent stud*[ot] OR guide line*[ot] OR guideline*[ot] OR incidence stud*[ot] OR practical guide*[ot] OR randomised controlled trial*[ot] OR randomized controlled trial*[ot] OR systematic overview*[ot] OR systematic research*[ot] OR systematic review*[ot] OR systematic search*[ot]

#27 case reports[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]

#28 (#25 OR #26) NOT #27

#29 #24 AND #28

#30 algorithm*[tiab] OR best practice*[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR committee opinion*[tiab] OR consensus[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR evidence base*[tiab] OR guidance[tiab] OR guide line*[tiab] OR guideline*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR position statement*[tiab] OR practical guide*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR standard[tiab] OR standards[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR algorithm*[ot] OR best practice*[ot] OR clinical pathway*[ot] OR committee opinion*[ot] OR consensus[ot] OR critical pathway*[ot] OR evidence base*[ot] OR guidance[ot] OR guide line*[ot] OR guideline*[ot] OR policy statement*[ot] OR position statement*[ot] OR practical guide*[ot] OR practice parameter*[ot] OR recommendation*[ot] OR standard[ot] OR standards[ot] OR CPG[ot] OR CPGs[ot]

#31 (#21 AND #30) NOT #27

#32 self care[tiab] OR self management[tiab] OR self monitoring[tiab] OR self treatment[tiab] OR self care[ot] OR self management[ot] OR self monitoring[ot] OR self treatment[ot]

#33 #21 AND #32

#34 antibod*[tiab] OR antidote*[tiab] OR antidotic[tiab] OR antidotum[tiab] OR efficacy[tiab] OR reversal[tiab] OR theriacs[tiab] OR antibod*[ot] OR antidote*[ot] OR antidotic[ot] OR antidotum[ot] OR efficacy[ot] OR reversal[ot] OR theriacs[ot]

#35 #21 AND #34

#36 (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (systematic*[ot] AND (review*[ot] OR overview*[ot] OR search*[ot] OR research*[ot]))

#37 #35 AND #36

#38 "benefits and costs" OR cost benefit[tiab] OR cost effectiveness[tiab] OR cost efficiency[tiab] OR cost utility[tiab] OR "costs and benefits"[ot] OR "benefits and costs" OR cost benefit[ot] OR cost effectiveness[ot] OR cost efficiency[ot] OR cost utility[ot] OR "costs and benefits"[ot]

#39 #21 AND #38

#40 activities of daily living[tiab] OR activity of daily living[tiab] OR daily activit*[tiab] OR mood problem*[tiab] OR psychologic*[tiab] OR quality of life[tiab] OR qol[tiab] OR return to work[tiab] OR work abilit*[tiab] OR working capabilit*[tiab]

#41 client*[ti] OR consumer*[ti] OR customer*[ti] OR individual[ti] OR individuals[ti] OR inpatient*[ti] OR outpatient*[ti] patient*[ti] OR people*[ti] OR person*[ti] OR respondent*[ti] OR user*[ti]

#42 accept[ti] OR acceptability[ti] OR acceptable[ti] OR acceptance[ti] OR accepted[ti] OR adheren*[ti] OR adoption[ti] OR attitude*[ti] OR belie*[ti] OR choice*[ti] OR choose*[ti] OR choosing[ti] OR collaborat*[ti] OR complian*[ti] OR decide*[ti] OR deciding[ti] OR decision*[ti] OR elicit*[ti] OR empower*[ti] OR engag*[ti] OR expect*[ti] OR experienc*[ti] OR input*[ti] OR involv*[ti] OR needs[ti] OR nonadheren*[ti] OR opinion*[ti] OR particip*[ti] OR perceive*[ti] OR perception*[ti] OR perspective*[ti] OR prefer[ti] OR preference*[ti] OR preferred[ti] OR prefers[ti] OR reported[ti] OR satisf*[ti] OR valuation[ti] OR value[ti] OR values[ti] OR view[ti] OR views[ti] OR voice*[ti] OR wish*[ti]

#43 #41 AND #42

#44 participant*[ti]

#45 accept[ti] OR acceptability[ti] OR acceptable[ti] OR acceptance[ti] OR accepted[ti] OR adheren*[ti] OR adoption[ti] OR attitude*[ti] OR belie*[ti] OR choice*[ti] OR choose*[ti] OR choosing[ti] OR collaborat*[ti] OR complian*[ti] OR decide*[ti] OR deciding[ti] OR decision*[ti] OR elicit*[ti] OR empower*[ti] OR engag*[ti] OR expect*[ti] OR experienc*[ti] OR input*[ti] OR involv*[ti] OR needs[ti] OR nonadheren*[ti] OR opinion*[ti] OR perceive*[ti] OR perception*[ti] OR perspective*[ti] OR prefer[ti] OR preference*[ti] OR preferred[ti] OR prefers[ti] OR reported[ti] OR satisf*[ti] OR valuation[ti] OR value[ti] OR values[ti] OR view[ti] OR views[ti] OR voice*[ti] OR wish*[ti]

#46 #44 AND #45

#47 patient acceptance[tiab] OR patient’s acceptance[tiab] OR patients acceptance[tiab] OR patient activation[tiab] OR patient's activation[tiab] OR patients activation[tiab] OR patient adherence[tiab] OR patient’s adherence[tiab] OR patients adherence[tiab] OR patient adoption[tiab] OR patient advisor[tiab] OR patient advisors[tiab] OR patient attitude*[tiab] OR patient's attitude*[tiab] OR patients attitude*[tiab] OR patient awareness[tiab] OR patient’s awareness[tiab] OR patients awareness[tiab] OR patient belie*[tiab] OR patients belie*[tiab] OR patient’s belie*[tiab] OR patient centered[tiab] OR patient centred[tiab] OR patient choice*[tiab] OR patient’s choice*[tiab] OR patients choice*[tiab] OR patient collaboration[tiab] OR patient's collaboration[tiab] OR patient compliance*[tiab] OR patient’s compliance*[tiab] OR patients compliance*[tiab] OR patient consent*[tiab] OR patient’s consent*[tiab] OR patients consent*[tiab] OR patient decision*[tiab] OR patient’s decision*[tiab] OR patients decision*[tiab] OR patient desire*[tiab] OR patient's desire*[tiab] OR patients desire*[tiab] OR patient empowerment[tiab] OR patient’s empowerment[tiab] OR patient engagement*[tiab] OR patient’s engagement*[tiab] OR patient expectation*[tiab] OR patient’s expectation*[tiab] OR patients expectation*[tiab] OR patient experience[tiab] OR patient experiences[tiab] OR patient’s experience*[tiab] OR patients experience*[tiab] OR patient expertise[tiab] OR patient’s expertise[tiab] OR patient focus*[tiab] OR patient's hope*[tiab] OR patients hope*[tiab] OR patient hope*[tiab] OR patient input*[tiab] OR patient’s input*[tiab] OR patient involve*[tiab] OR patient’s involve*[tiab] OR patients involve*[tiab] OR patient's issue*[tiab] OR patients issue*[tiab] OR patient issue*[tiab] OR patient need[tiab] OR patient needs[tiab] OR patient’s needs[tiab] OR patients needs[tiab] OR patient opinion*[tiab] OR patient’s opinion*[tiab] OR patients opinion*[tiab] OR patient participation[tiab] OR patient’s participation[tiab] OR patients participation[tiab] OR patient partnership*[tiab] OR patient perception*[tiab] OR patients perception*[tiab] OR patient’s perception*[tiab] OR patient perceiv*[tiab] OR patients perceiv*[tiab] OR patient perspective*[tiab] OR patient’s perspective*[tiab] OR patients perspective*[tiab] OR patient’s point of view[tiab] OR patient preference*[tiab] OR patient’s preference*[tiab] OR patients preference*[tiab] OR patient preferred[tiab] OR patient prefers[tiab] OR patient reported[tiab] OR patients reported[tiab] OR patient representative*[tiab] OR patient

satisfaction[tiab] OR patient's satisfaction[tiab] OR patients satisfaction[tiab] OR patient's unmet need*[tiab] OR patients unmet need*[tiab] OR patient value*[tiab] OR patient's value*[tiab] OR patients value*[tiab] OR patient view*[tiab] OR patient's view*[tiab] OR patients view*[tiab] OR patient voice*[tiab] OR patient's voice*[tiab] OR patients voice*[tiab] OR patient wish*[tiab] OR patient's wish*[tiab] OR patients wish*[tiab]

#48 user acceptance[tiab] OR user's acceptance[tiab] OR users acceptance[tiab] OR user adherence[tiab] OR users adherence[tiab] OR user adoption[tiab] OR user attitude*[tiab] OR user's attitude*[tiab] OR users attitude*[tiab] OR user awareness[tiab] OR user's awareness[tiab] OR users awareness[tiab] OR user collaboration[tiab] OR user compliance*[tiab] OR user's compliance*[tiab] OR users compliance*[tiab] OR user consent*[tiab] OR user decision*[tiab] OR user's decision*[tiab] OR user desire*[tiab] OR users desire*[tiab] OR user empowerment[tiab] OR user engagement*[tiab] OR user's engagement*[tiab] OR user experience*[tiab] OR user's experience*[tiab] OR users experience*[tiab] OR user expertise*[tiab] OR user expectation*[tiab] OR user's expectation*[tiab] OR users expectation*[tiab] OR user focus*[tiab] OR users focus*[tiab] OR user input*[tiab] OR user's input*[tiab] OR users input*[tiab] OR user involvement[tiab] OR users involvement[tiab] OR user issue*[tiab] OR user need*[tiab] OR user's need*[tiab] OR users need*[tiab] OR user opinion*[tiab] OR user's opinion*[tiab] OR users opinion*[tiab] OR user participation[tiab] OR user's participation[tiab] OR users participation[tiab] OR user perceiv*[tiab] OR user perception*[tiab] OR users perception*[tiab] OR user's perception*[tiab] OR user perspective*[tiab] OR user's perspective*[tiab] OR users perspective*[tiab] OR user preference*[tiab] OR user's preference*[tiab] OR users preference*[tiab] OR user satisfaction[tiab] OR user's satisfaction[tiab] OR users satisfaction[tiab] OR user value*[tiab] OR users value*[tiab] OR user view*[tiab] OR user's view*[tiab] OR users view*[tiab] OR user voice*[tiab] OR user's voice*[tiab] OR users voice*[tiab]

#49 individual acceptance[tiab] OR individual's acceptance[tiab] OR individual activation[tiab] OR individual adherence[tiab] OR individual attitude*[tiab] OR individual's attitude*[tiab] OR individual choice*[tiab] OR individual's choice*[tiab] OR individual compliance*[tiab] OR individual consent*[tiab] OR individual decision*[tiab] OR individual's decision*[tiab] OR individual desire*[tiab] OR individual's desire*[tiab] OR individuals desire*[tiab] OR individual engagement*[tiab] OR individual's engagement*[tiab] OR individual experience*[tiab] OR individual expectation*[tiab] OR individual's expectation*[tiab] OR individual's experience*[tiab] OR individuals experience*[tiab] OR individual expertise[tiab] OR individual focus*[tiab] OR individual input*[tiab] OR individual involve*[tiab] OR individual issue*[tiab] OR individual need[tiab] OR individual needs[tiab] OR individual's need*[tiab] OR individuals need*[tiab] OR individual opinion*[tiab] OR individual participation[tiab] OR individual's participation[tiab] OR individual perception*[tiab] OR individuals perception*[tiab] OR individual's perception*[tiab] OR individual perceiv*[tiab] OR individuals perceiv*[tiab] OR individual perspective*[tiab] OR individual's perspective*[tiab] OR individuals perspective*[tiab] OR individual preference*[tiab] OR individual's preference*[tiab] OR individual preference*[tiab] OR individual satisfaction[tiab] OR individual value*[tiab] OR individual's value*[tiab] OR individuals value*[tiab] OR individual view[tiab] OR individual views[tiab] OR individual's view*[tiab] OR individual voice*[tiab] OR individual wish*[tiab]

#50 people's belie*[tiab] OR people experience*[tiab] OR people's experience*[tiab] OR people participation[tiab] OR people's participation[tiab] OR people perception[tiab] OR people's perception*[tiab] OR people's perspective*[tiab] OR people's preference*[tiab] OR people's satisfaction[tiab] OR people's view*[tiab] OR person's belie*[tiab] OR person experience*[tiab] OR person's experience*[tiab] OR persons experience*[tiab] OR person perception*[tiab] OR person's perception*[tiab] OR person perspective*[tiab] OR person's perspective*[tiab] OR person view*[tiab] OR person's view*[tiab]

#51 consumer decision*[tiab] OR consumer's decision*[tiab] OR consumers decision*[tiab] OR consumer engagement*[tiab] OR consumer involvement[tiab] OR consumer's involvement[tiab] OR consumer participation[tiab] OR consumer's participation[tiab] OR consumer perception*[tiab] OR consumer's perception*[tiab] OR consumers perception*[tiab] OR consumer perspective*[tiab] OR consumer's perspective*[tiab] OR consumers perspective*[tiab] OR

consumer preference*[tiab] OR consumer's preference*[tiab] OR consumers preference*[tiab] OR consumer satisfaction[tiab] OR consumer's satisfaction[tiab] OR consumer satisfaction[tiab]

#52 customer participation[tiab] OR customer perspective*[tiab] OR customer's perspective*[tiab] OR customer preference*[tiab] OR customer satisfaction[tiab] OR customer's satisfaction[tiab] OR customer satisfaction[tiab]

#53 client engagement*[tiab] OR client input*[tiab] OR client involvement[tiab] OR client's involvement[tiab] OR client perspective*[tiab] OR client's perspective*[tiab] OR clients perspective*[tiab] OR client preference*[tiab] OR client's preference*[tiab] OR clients preference*[tiab] OR client perception*[tiab] OR clients perception*[tiab] OR client participation[tiab] OR client's participation[tiab] OR clients participation[tiab] OR client satisfaction[tiab] OR client's satisfaction[tiab] OR client satisfaction[tiab] client value*[tiab] OR client's value*[tiab] OR clients value*[tiab]

#54 participant attitude*[tiab] OR participant engagement*[tiab] OR participant experience*[tiab] OR participant's experience*[tiab] OR participants experience*[tiab] OR participant involve*[tiab] OR participant perception*[tiab] OR participant's perception*[tiab] OR participant perceiv*[tiab] OR participants perceiv*[tiab] OR participant perspective*[tiab] OR participant's perspective*[tiab] OR participants perspective*[tiab] OR participant preference*[tiab] OR participant's preference*[tiab] OR participant value*[tiab] OR participant reported[tiab] OR participant satisfaction[tiab] OR participants value*[tiab] OR participant view*[tiab] OR participants view*[tiab] OR (participant*[tiab] AND treatment preference*[tiab])

#55 care preference*[tiab] OR eliciting preference[tiab] OR focus group*[tiab] OR healthcare preference*[tiab] OR intervention decision*[tiab] OR intervention preference*[tiab] OR intervention satisfaction[tiab] OR interview*[tiab] OR lived experience*[tiab] OR participatory design approach*[tiab] OR participatory design process*[tiab] OR patient centered care[tiab] OR preference elicitation[tiab] OR preferred intervention*[tiab] preferred therap*[tiab] OR preferred treatment*[tiab] OR questionnaire*[tiab] OR shared decision*[tiab] OR shared discussion*[tiab] OR treatment decision*[tiab] OR treatment of choice[tiab] OR treatment preference*[tiab] OR treatment satisfaction[tiab] OR therapy decision*[tiab] OR therapy preference*[tiab] OR therapy satisfaction[tiab] OR values clarification*[tiab]

#56 #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55

#57 #40 OR #43 OR #46 OR #56

#58 #21 AND #57

#59 academi*[ti] OR agenc*[ti] OR decision maker*[ti] OR decisionmaker*[ti] OR employer*[ti] OR government*[ti] OR institution[ti] OR institutions[ti] OR manager*[ti] OR payer*[ti] OR policy maker*[ti] OR policymaker*[ti] OR provider*[ti] OR stakeholder*[ti] OR stake holder*[ti] OR supplier*[ti]

#60 citizen*[ti] OR communit*[ti] OR people*[ti] OR person*[ti] OR population*[ti] OR public*[ti]

#61 accept[ti] OR acceptability[ti] OR acceptable[ti] OR acceptance[ti] OR accepted[ti] OR adheren*[ti] OR adoption[ti] OR attitude*[ti] OR choice*[ti] OR choose*[ti] OR choosing[ti] OR collaborat*[ti] OR complian*[ti] OR decide*[ti] OR deciding[ti] OR decision*[ti] OR elicit*[ti] OR empower*[ti] OR engag*[ti] OR expect*[ti] OR experienc*[ti] OR input*[ti] OR involv*[ti] OR needs[ti] OR nonadheren*[ti] OR opinion*[ti] OR particip*[ti] OR perceiv*[ti] OR perception*[ti] OR perspective*[ti] OR prefer[ti] OR preference*[ti] OR preferred[ti] OR prefers[ti] OR reported[ti] OR satisf*[ti] OR valuation[ti] OR value[ti] OR values[ti] OR view[ti] OR views[ti] OR voice*[ti] OR wish*[ti]

#62 (#59 OR #60) AND #61

#63 stakeholder consultation[tiab] OR stakeholder engagement*[tiab] OR stakeholder involve*[tiab] OR stakeholder involve*[tiab] OR stakeholder participation[tiab] OR stakeholder participation[tiab] OR stakeholders participation[tiab] OR stakeholder partner*[tiab] OR

stakeholder perception*[tiab] OR stakeholder perspective*[tiab] OR stakeholder's perspective*[tiab] OR stakeholders perspective*[tiab] OR stakeholder preference*[tiab] OR stakeholders preferences[tiab] OR stakeholder value*[tiab] OR stakeholders value*[tiab] OR stakeholder view*[tiab]

#64 citizen engagement*[tiab] OR citizen expectation*[tiab] OR citizen involvement[tiab] OR citizen participation[tiab] OR citizen's participation[tiab] OR citizen perception*[tiab] OR citizen perspective*[tiab] OR citizen's perspective*[tiab] OR citizen preference*[tiab]

#65 public choice*[tiab] OR public consultation[tiab] OR public decision*[tiab] OR public empowerment[tiab] OR public engagement*[tiab] OR public expectation*[tiab] OR public's expectation*[tiab] OR public input*[tiab] OR public involvement[tiab] OR public's involvement[tiab] OR public need*[tiab] OR public opinion*[tw] OR public's opinion*[tw] OR public participation[tiab] OR public's participation[tiab] OR public perception*[tiab] OR public perspective*[tiab] OR public's perspective*[tiab] OR public preference*[tiab] OR public's preference*[tiab] OR public preferred[tiab] OR public prefers[tiab] OR public value*[tiab] OR public's value*[tiab] OR public view*[tiab] OR public's view*[tiab] OR views perception*[tiab]

#66 community-based participat*[tiab] OR community consultation[tiab] OR community decision*[tiab] OR community empowerment[tiab] OR community engagement*[tiab] OR community expectation*[tiab] OR community input*[tiab] OR community involvement[tiab] OR community need[tiab] OR community needs[tiab] OR community opinion*[tiab] OR community participation[tiab] OR community partners*[tiab] OR community perception*[tiab] OR community perspective*[tiab] OR community preference*[tiab] OR community value*[tiab] OR community view*[tiab] OR participatory research[tw]

#67 #63 OR #64 OR #65 OR #66

#68 #21 AND (#62 OR #67)

#69 carer[ti] OR carers[ti] OR carer's[ti] OR caring[ti] OR care giver*[ti] OR caregiver*[ti] OR caregiving[ti] OR support person*[ti]

#70 accept[ti] OR acceptability[ti] OR acceptable[ti] OR acceptance[ti] OR accepted[ti] OR adheren*[ti] OR adoption[ti] OR attitude*[ti] OR belie*[ti] OR choice*[ti] OR choose*[ti] OR choosing[ti] OR collaborat*[ti] OR complian*[ti] OR decide*[ti] OR deciding[ti] OR decision*[ti] OR elicit*[ti] OR empower*[ti] OR engag*[ti] OR expect*[ti] OR experienc*[ti] OR experiences[ti] OR input*[ti] OR involv*[ti] OR needs[ti] OR nonadheren*[ti] OR opinion*[ti] OR particip*[ti] OR perceive*[ti] OR perception*[ti] OR perspective*[ti] OR prefer[ti] OR preference*[ti] OR preferred[ti] OR prefers[ti] OR reported[ti] OR satisf*[ti] OR valuation[ti] OR value[ti] OR values[ti] OR view[ti] OR views[ti] OR voice*[ti] OR wish*[ti]

#71 #69 AND #70

#72 bereaved[ti] OR brother*[ti] OR child*[ti] OR couple*[ti] OR famil*[ti] OR friend[ti] OR friends[ti] OR husband*[ti] OR parent*[ti] OR partner[ti] OR partners[ti] OR relative*[ti] OR sibling*[ti] OR sister*[ti] OR spous*[ti] OR wife[ti] OR wives[ti]

#73 carer[tiab] OR carers[tiab] OR carer's[tiab] OR caring[tiab] OR care giver*[tiab] OR caregiver*[tiab] OR caregiving[tiab] OR support person*[tiab]

#74 #70 AND #72 AND #73

#75 caregiver experience*[tiab] OR caregiver's experience*[tiab] OR caregiver perception*[tiab] OR caregiver's perception*[tiab] OR caregiver perspective*[tiab] OR caregiver's perspective*[tiab] OR caregivers perspective*[tiab] OR carer experience*[tiab] OR carer's experience*[tiab] OR carers experience*[tiab] OR carer perception*[tiab] OR carer's perception*[tiab] OR carer perspective*[tiab] OR carer's perspective*[tiab] OR carers perspective*[tiab] OR caregiving experience*[tiab] OR caring partner*[tiab]

#76 parent engagement[tiab] OR parent experience*[tiab] OR parents experience*[tiab] OR parent's experience*[tiab] OR parent participation[tiab] OR parent perception*[tiab] OR parents perception*[tiab] OR parent's perception*[tiab] OR parent perspective*[tiab] OR parents perspective*[tiab] OR parent's perspective*[tiab] OR parent preference*[tiab] OR parent satisfaction[tiab] OR parents satisfaction[tiab] OR parent's satisfaction[tiab] OR parents view*[tiab] OR parental engagement[tiab] OR parental experience*[tiab] parental perception[tiab] OR parental perspective*[tiab] OR parental satisfaction[tiab] OR parental view*[tiab]

#77 family engagement[tiab] OR family experience*[tiab] OR family participation[tiab] OR family perception[tiab] OR family perspective*[tiab] OR family preference*[tiab] OR family satisfaction[tiab]

#78 #75 OR #76 OR #77

#79 #21 AND (#71 OR #74 OR #78)

#80 choice behavior[mh] OR community participation[mh] OR decision making[mh] OR patient acceptance of health care[mh] OR patient-centered care[mh] OR policy making[mh] OR public opinion[mh]

#81 #21 AND #80

#82 #29 OR #31 OR #33 OR #37 OR #39 OR #58 OR #68 OR #79 OR #81

EBM Reviews (OvidSP) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

#1 (apixaban OR BMS 562247 OR BMS-562247 OR BMS562247 OR eliques OR eliquis).mp.

#2 (dabigatran OR BIBR 953 OR BIBR953 OR BIBR 1048 OR pradaxa).mp.

#3 (du 176b OR du176b OR du176 OR edoxaban OR endoxaban OR lixiana OR savaysa).mp.

#4 (bay 59 7939 OR bay 59-7939 OR bay 597939 OR bay59 7939 OR bay59-7939 OR bay597939 OR rivaroxaban OR xarelto).mp.

#5 (acetonylbenzylhydroxycoumarin OR adoisine OR aldocumar OR alpha acetonylbenzyl 4 hydroxycoumarin dimethylaminoethanol OR antrombin k OR athrombin OR athrombine k OR athrombinek OR befarin OR carfin OR circuvit OR compound 42 OR coumadan OR coumadin OR coumadine OR coumafene OR coumaphene OR dagonal OR farin OR jantoven OR kumatox OR maforan OR marevan OR orfarin OR panwarfarin OR panwarfin OR prothromadin OR simarc-2 OR sodium warfarinum OR sofarin OR tintorane OR tedicumar OR uniwarfin OR wafarin OR waran OR warf compound 42 OR warfant OR warfar OR warfarin OR warfarine OR warfarinum sodium OR warfil 5 OR warfilone OR warnerin).mp.

#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

#7 (oral anti coagulant* OR oral anti coagulating OR oral anticoagulant* OR oral anticoagulating OR oral anticoagulation OR oral anticoagulative* OR oral antithrombotic OR oral indirect thrombin inhibitors).mp.

#8 #6 OR #7

#9 (lung embolism OR lung embolization OR lung embolus OR lung emboly OR lung microembolism OR lung microembolization OR lung microembolus OR pulmonary embolism* OR pulmonary embolization OR pulmonary embolus OR pulmonary microembolism OR pulmonary thromboembolic disease OR pulmonary thromboembolism* OR vein thromboembolism OR venous thromboembolism).mp.

#10 (therap* OR treatment).mp.

#11 #9 AND #10

#12 (acute stroke OR apoplectic stroke OR apoplexia OR apoplexy OR brain accident OR brain attack OR brain blood flow disturbance OR brain insult OR brain insultus OR brain ischaemic attack OR brain ischemic attack OR brain vascular accident OR cerebral apoplexia OR cerebral insult OR cerebral stroke OR cerebral vascular accident OR cerebral vascular insufficiency OR cerebro vascular accident OR cerebrovascular accident OR cerebrovascular arrest OR cerebrovascular failure OR cerebrovascular injury OR cerebrovascular insufficiency OR cerebrovascular insult OR cerebrovascular stroke OR cerebrum vascular accident OR cryptogenic stroke OR ischaemic cerebral attack OR ischaemic seizure OR ischemic cerebral attack OR ischemic seizure OR CVA).mp.

#13 (embolism OR embolus).mp.

#14 (atrial fibrillation OR atrium fibrillation OR auricular fibrilation OR auricular fibrillation OR heart fibrillation atrium OR nonvalvular atrial fibrillation).mp.

#15 (#12 OR #13) AND #14

#16 (prevention OR preventative OR preventive).mp.

#17 #15 AND #16

#18 (vein thromboembolism OR venous thromboembolism).mp.

#19 (hip arthroplast* OR hip joint replacement* OR hip prosthesis implantation OR hip replacement* OR knee arthroplast* OR knee joint replacement* OR knee replacement*).mp.

#20 #16 AND #18 AND #19

#21 #8 AND (#11 OR #17 OR #20)

#22 #8 AND (#9 OR #12 OR #14 OR #19)

#23 (adverse drug effect* OR adverse drug event OR adverse drug reaction* OR adverse effect* OR adverse reaction* OR drug side effect* OR drug toxicity OR efficacy OR safety OR side effects of drug* OR treatment effec*).mp.

#24 #22 AND #23

#25 (cohort analysis OR cohort stud* OR concurrent studies OR incidence studies OR random*).mp.

#26 (algorithm* OR (best ADJ3 practice*) OR (clinical ADJ3 pathway*) OR committee opinion* OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR evidence base* OR guidance OR guide line* OR guideline* OR policy statement* OR position statement* OR practical guide* OR practice parameter* OR recommendation* OR standard OR standards OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*)) OR CPG OR CPGs).mp.

#27 #25 OR #26

#28 #24 AND #27

#29 (algorithm* OR (best ADJ3 practice*) OR (clinical ADJ3 pathway*) OR committee opinion* OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR evidence base* OR guidance OR guide line* OR guideline* OR policy statement* OR position statement* OR practical guide* OR practice parameter* OR recommendation* OR standard OR standards OR CPG OR CPGs).mp.

#30 #21 AND #29

#31 (self care OR self management OR self monitoring OR self treatment).mp.

#32 #8 AND #31

#33 (antibod* OR antidote* OR antidotic OR antidotum OR efficacy OR reversal OR theriacs).mp.

#34 #8 AND #33

#35 ("benefits and costs" OR cost benefit OR cost-effectiveness OR cost efficiency OR cost-utility OR "costs and benefits").mp.

#36 #21 AND #35

#37 #28 OR #30 OR #32 OR #34 OR #36

Embase

#1 (apixaban OR BMS 562247 OR BMS-562247 OR BMS562247 OR eliques OR eliquis).ti,ab.

#2 (dabigatran OR BIBR 953 OR BIBR953 OR BIBR 1048 OR pradaxa).ti,ab.

#3 (du 176b OR du176b OR du176 OR edoxaban OR endoxaban OR lixiana OR savaysa).ti,ab.

#4 (bay 59 7939 OR bay 59-7939 OR bay 597939 OR bay59 7939 OR bay59-7939 OR bay597939 OR rivaroxaban OR xarelto).ti,ab.

#5 (acetonylbenzylhydroxycoumarin OR adoisine OR aldocumar OR alpha acetonylbenzyl 4 hydroxycoumarin dimethylaminoethanol OR antrombin k OR athrombin OR athrombine k OR athrombinek OR befarin OR carfin OR circuvit OR compound 42 OR coumadan OR coumadin OR coumadine OR coumafene OR coumaphene OR dagonal OR farin OR jantoven OR kumatox OR maforan OR marevan OR orfarin OR panwarfarin OR panwarfin OR prothromadin OR simarc-2 OR sodium warfarinum OR sofarin OR tintorane OR tedicumar OR uniwarfin OR wafarin OR waran OR warf compound 42 OR warfant OR warfar OR warfarin OR warfarine OR warfarinum sodium OR warfil 5 OR warfilone OR warnerin).ti,ab.

#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

#7 (oral anti coagulant OR oral anti coagulating OR oral anticoagulant* OR oral anticoagulating OR oral anticoagulation* OR oral anticoagulative* OR oral antithrombotic OR oral indirect thrombin inhibitors).ti,ab.

#8 #6 OR #7

#9 (lung embolism OR lung embolization OR lung embolus OR lung emboly OR lung microembolism OR lung microembolization OR lung microembolus OR pulmonary embolism* OR pulmonary embolization OR pulmonary embolus OR pulmonary microembolism OR pulmonary thromboembolic disease OR pulmonary thromboembolism* OR vein thromboembolism OR venous thromboembolism).ti,ab.

#10 (therap* OR treatment).ti,ab.

#11 #9 AND #10

#12 (acute stroke OR apoplectic stroke OR apoplexia OR apoplexy OR brain accident OR brain attack OR brain blood flow disturbance OR brain insult OR brain insultus OR brain ischaemic attack OR brain ischemic attack OR brain vascular accident OR cerebral apoplexia OR cerebral insult OR cerebral stroke OR cerebral vascular accident OR cerebral vascular insufficiency OR cerebro vascular accident OR cerebrovascular accident OR cerebrovascular arrest OR cerebrovascular failure OR cerebrovascular injury OR cerebrovascular insufficiency OR cerebrovascular insult OR cerebrovascular stroke OR cerebrum vascular accident OR cryptogenic stroke OR ischaemic cerebral attack OR ischaemic seizure OR ischemic cerebral attack OR ischemic seizure OR CVA).ti,ab.

#13 (embolism OR embolus).ti,ab.

#14 (atrial fibrillation OR atrium fibrillation OR auricular fibrilation OR auricular fibrillation OR heart fibrillation atrium OR nonvalvular atrial fibrillation).ti,ab.

#15 (#12 OR #13) AND #14

#16 (prevention OR preventative OR preventive).ti,ab.

#17 #15 AND #16

#18 (vein thromboembolism OR venous thromboembolism).ti,ab.

#19 (hip arthroplast* OR hip joint replacement* OR hip prosthesis implantation OR hip replacement* OR knee arthroplast* OR knee joint replacement* OR knee replacement*).ti,ab.

#20 #16 AND #18 AND #19

#21 #8 AND (#11 OR #17 OR #20)

#22 #8 AND (#9 OR #12 OR #14 OR #19)

#23 (adverse drug effect* OR adverse drug event OR adverse drug reaction* OR adverse effect* OR adverse reaction* OR drug side effect* OR drug toxicity OR efficacy OR safety OR side effects of drug* OR treatment effec*).ti,ab.

#24 #22 AND #23

#25 "randomized controlled trial (topic)"/ OR randomized controlled trial/

#26 ((best ADJ3 practice*) OR cohort analysis OR cohort stud* OR concurrent studies OR guide line* OR guideline* OR incidence studies OR practical guide* OR randomised controlled trial* OR randomized controlled trial* OR systematic overview* OR systematic research* OR systematic review* OR systematic search*).ti,ab.

#27 case report/ OR editorial/ OR letter/

#28 (#25 OR #26) NOT #27

#29 #24 AND #28

#30 (algorithm* OR (best ADJ3 practice*) OR (clinical ADJ3 pathway*) OR committee opinion* OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR evidence base* OR guidance OR guide line* OR guideline* OR policy statement* OR position statement* OR practical guide* OR practice parameter* OR recommendation* OR standard OR standards OR CPG OR CPGs).ti,ab.

#31 (#21 AND #30) NOT #27

#32 (self care OR self management OR self monitoring OR self treatment).ti,ab.

#33 #8 AND #32

#34 (antibod* OR antidote* OR antidotic OR antidotum OR efficacy OR reversal OR theriacs).ti,ab.

#35 #21 AND #34

#36 ("benefits and costs" OR cost benefit OR cost-effectiveness OR cost efficiency OR cost-utility OR "costs and benefits").ti,ab.

#37 #21 AND #36

#38 ((daily ADJ2 activit*) OR mood problem* OR psychologic* OR quality of life OR qol OR return to work OR work abilit* OR working capabilit*).ti,ab.

#39 (client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user*).ti.

#40 (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experience OR experiences OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR

opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*).ti.

#41 #39 ADJ3 #41

#42 participant*.ti.

#43 (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experience OR experiences OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*).ti.

#44 #42 AND #43

#45 (client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user*).ab.

#46 (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experience OR experiences OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*).ab.

#47 #45 ADJ #46

#48 (focus group* OR interview* OR lived experience* OR ((patient centered) ADJ2 care) OR ((prefer* OR decision* OR satif* OR choice) ADJ2 (care OR healthcare OR elict* OR intervention* OR treatment* OR therap*)) OR (shar* ADJ2 (decision* OR discussion*)) OR participatory design approach* OR participatory design process* OR questionnaire* OR values clarification*).ti.

#49 #21 AND (#38 OR #41 OR #44 OR #47 OR #48)

#50 (academi* OR agenc* OR decision maker* OR decisionmaker* OR employer* OR government OR institution OR institutions OR manager* OR payer* OR policy maker* OR policymaker* OR provider* OR stakeholder* OR stake holder* OR supplier*).ti.

#51 (citizen* OR communit* OR people* OR person* OR population* OR public).ti.

#52 (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experience OR experiences OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*).ti.

#53 (#50 OR #51) AND #52

#54 (academi* OR agenc* OR decision maker* OR decisionmaker* OR employer* OR government OR institution OR institutions OR manager* OR payer* OR policy maker* OR policymaker* OR provider* OR stakeholder* OR stake holder* OR supplier*).ab.

#55 (citizen* OR communit* OR people* OR person* OR population* OR public).ab.

#56 (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experience OR experiences OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*).ab.

#57 (#54 OR #55) ADJ3 #56

#58 #21 AND (#53 OR #57)

#59 (carer OR carers OR caring OR care giver* OR caregiver* OR caregiving OR support person*).ti.

#60 (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experience OR experiences OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*).ti.

#61 #59 AND #60

#62 (carer OR carers OR caring OR care giver* OR caregiver* OR caregiving OR support person*).ab.

#63 (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experience OR experiences OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*).ab.

#64 #62 ADJ3 #63

#65 (bereaved OR brother* OR child* OR couple* OR famil* OR friend OR friends OR husband* OR parent* OR partner OR partners OR relative* OR sibling* OR sister* OR spous* OR wife OR wives).ti.

#66 #60 AND #62 AND #65

#67 #21 AND (#61 OR #64 OR #66)

#68 community participation/ OR decision making/ OR family decision making/ OR exp patient attitude/ OR patient decision making/ OR patient-reported outcome/ OR policy making/ OR public opinion/ OR shared decision making/

#69 #21 AND #68

#70 #29 OR #31 OR #33 OR #35 OR #49 OR #58 OR #67 OR #69

CINAHL (EBSCO)

#1 TI (apixaban OR BMS 562247 OR BMS-562247 OR BMS562247 OR eliques OR eliquis) OR AB (apixaban OR BMS 562247 OR BMS-562247 OR BMS562247 OR eliques OR eliquis)

#2 TI (dabigatran OR BIBR 953 OR BIBR953 OR BIBR 1048 OR pradaxa) OR AB (dabigatran OR BIBR 953 OR BIBR953 OR BIBR 1048 OR pradaxa)

#3 TI (du 176b OR du176b OR du176 OR edoxaban OR endoxaban OR lixiana OR savaysa) OR AB (du 176b OR du176b OR du176 OR edoxaban OR endoxaban OR lixiana OR savaysa)

#4 TI (bay 59 7939 OR bay 59-7939 OR bay 597939 OR bay59 7939 OR bay59-7939 OR bay597939 OR rivaroxaban OR xarelto) OR AB (bay 59 7939 OR bay 59-7939 OR bay 597939 OR bay59 7939 OR bay59-7939 OR bay597939 OR rivaroxaban OR xarelto)

#5 TI (acetonylbenzylhydroxycoumarin OR adoisine OR aldocumar OR alpha acetonylbenzyl 4 hydroxycoumarin dimethylaminoethanol OR antrombin k OR athrombin OR athrombine k OR athrombinek OR befarin OR carfin OR circuvit OR compound 42 OR coumadan OR coumadin OR coumadine OR coumafene OR coumaphene OR dagonal OR farin OR jantoven OR kumatox OR maforan OR marevan OR orfarin OR panwarfarin OR panwarfin OR prothromadin OR simarc-2 OR sodium warfarinum OR sofarin OR tintorane OR tedicumar OR uniwarfin OR wafarin OR waran OR warf compound 42 OR warfant OR warfar OR warfarin OR warfarine OR warfarinum sodium OR warfil 5 OR warfilone OR warnerin) OR AB (acetonylbenzylhydroxycoumarin OR adoisine OR aldocumar OR alpha acetonylbenzyl 4 hydroxycoumarin dimethylaminoethanol OR antrombin k OR athrombin OR athrombine k OR athrombinek OR befarin OR carfin OR circuvit OR compound 42 OR coumadan OR coumadin OR coumadine OR coumafene OR coumaphene OR dagonal OR farin OR jantoven OR kumatox OR maforan OR marevan OR orfarin OR panwarfarin OR panwarfin OR prothromadin OR simarc-2 OR sodium warfarinum OR sofarin OR tintorane OR tedicumar OR uniwarfin OR wafarin OR waran OR warf compound 42 OR warfant OR warfar OR warfarin OR warfarine OR warfarinum sodium OR warfil 5 OR warfilone OR warnerin)

#6 S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5

#7 TI (oral anti coagulant* OR oral anti coagulating OR oral anticoagulant* OR oral anticoagulating OR oral anticoagulation OR oral anticoagulative OR oral antithrombotic OR oral indirect thrombin inhibitors) OR AB (oral anti coagulant* OR oral anti coagulating OR oral anticoagulant* OR oral anticoagulating OR oral anticoagulation OR oral anticoagulative OR oral antithrombotic OR oral indirect thrombin inhibitors)

#8 S6 OR S7

#9 TI (lung embolism OR lung embolization OR lung embolus OR lung emboly OR lung microembolism OR lung microembolization OR lung microembolus OR pulmonary embolism* OR pulmonary embolization OR pulmonary embolus OR pulmonary microembolism OR pulmonary thromboembolic disease OR pulmonary thromboembolism* OR vein thromboembolism OR venous thromboembolism) OR AB (lung embolism OR lung embolization OR lung embolus OR lung emboly OR lung microembolism OR lung microembolization OR lung microembolus OR pulmonary embolism* OR pulmonary embolization OR pulmonary embolus OR pulmonary microembolism OR pulmonary thromboembolic disease OR pulmonary thromboembolism* OR vein thromboembolism OR venous thromboembolism)

#10 TI (acute stroke OR apoplectic stroke OR apoplexia OR apoplexy OR brain accident OR brain attack OR brain blood flow disturbance OR brain insult OR brain insultus OR brain ischaemic attack OR brain ischemic attack OR brain vascular accident OR cerebral apoplexia OR cerebral insult OR cerebral stroke OR cerebral vascular accident OR cerebral vascular insufficiency OR cerebro vascular accident OR cerebrovascular accident OR cerebrovascular arrest OR cerebrovascular failure OR cerebrovascular injury OR cerebrovascular insufficiency OR cerebrovascular insult OR cerebrovascular stroke OR cerebrum vascular accident OR cryptogenic stroke OR ischaemic cerebral attack OR ischaemic seizure OR ischemic cerebral attack OR ischemic seizure OR CVA) OR AB (acute stroke OR apoplectic stroke OR apoplexia OR apoplexy OR brain accident OR brain attack OR brain blood flow disturbance OR brain insult OR brain insultus OR brain ischaemic attack OR brain ischemic attack OR brain vascular accident OR cerebral apoplexia OR cerebral insult OR cerebral stroke OR cerebral vascular accident OR cerebral vascular insufficiency OR cerebro vascular accident OR cerebrovascular accident OR cerebrovascular arrest OR cerebrovascular failure OR cerebrovascular injury OR cerebrovascular insufficiency OR cerebrovascular insult OR cerebrovascular stroke OR

cerebrum vascular accident OR cryptogenic stroke OR ischaemic cerebral attack OR ischaemic seizure OR ischemic cerebral attack OR ischemic seizure OR CVA)

#11 TI (atrial fibrillation OR atrium fibrillation OR auricular fibrilation OR auricular fibrillation OR heart fibrillation atrium) OR AB (atrial fibrillation OR atrium fibrillation OR auricular fibrilation OR auricular fibrillation OR heart fibrillation atrium)

#12 TI (hip arthroplast* OR hip joint replacement* OR hip prosthesis implantation OR hip replacement* OR knee arthroplast* OR knee joint replacement* OR knee replacement*) OR AB (hip arthroplast* OR hip joint replacement* OR hip prosthesis implantation OR hip replacement* OR knee arthroplast* OR knee joint replacement* OR knee replacement*)

#13 S8 AND (S9 OR S10 OR S11 OR S12)

#14 TI ((daily N2 activit*) OR "mood problem*" OR psychologic* OR "quality of life" OR qol OR "return to work" OR "work abilit*" OR "working capabilit*")

#15 TI (client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR outpatient* patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user*)

#16 TI (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*)

#17 S15 AND S16

#18 TI participant*

#19 TI (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*)

#20 S18 AND S19

#21 AB (client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user*)

#22 AB (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experience OR experiences OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*)

#23 S21 N3 S22

#24 TI ("action research*" OR focus group*" OR interview* OR (lived N3 experience*) OR ("patient centered" N2 care) OR ((prefer* OR decision* OR satif* OR choice) N2 (care OR healthcare OR elict* OR intervention* OR treatment* OR therap*)) OR (shar* N2 (decision* OR discussion*)) OR "participatory design" OR questionnaire*OR "values clarification*")

#25 S14 OR S17 OR S20 OR S23 OR S24

#26 S13 AND S25

#27 TI (carer OR carers OR caring OR care giver* OR caregiver* OR caregiving OR support person*)

#28 TI (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experience OR experiences OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*)

#29 S27 AND S28

#30 AB (carer OR carers OR caring OR care giver* OR caregiver* OR caregiving OR support person*)

#31 AB (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experience OR experiences OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*)

#32 S30 AND S31

#33 TI (bereaved OR brother* OR child* OR couple* OR famil* OR friend OR friends OR husband* OR parent* OR partner OR partners OR relative* OR sibling* OR sister* OR spous* OR wife OR wives)

#34 S28 AND S30 AND S33

#35 S29 OR S32 OR S34

#36 S13 AND S35

#37 TI (academi* OR agenc* OR decision maker* OR decisionmaker* OR employer* OR government* OR institution OR institutions OR manager* OR payer* OR policy maker* OR policymaker* OR provider* OR stakeholder* OR stake holder* OR supplier*)

#38 TI (citizen* OR communit* OR people* OR person* OR population* OR public*)

#39 TI (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceiv* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*)

#40 (S37 OR S38) AND S39

#41 AB (academi* OR agenc* OR "decision maker*" OR decisionmaker* OR employer* OR government OR institution OR institutions OR manager* OR payer* OR "policy maker*" OR policymaker* OR provider* OR stakeholder* OR "stake holder*" OR supplier*)

#42 AB (citizen* OR communit* OR people* OR person* OR population* OR public)

#43 AB (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR

expect* OR experience OR experiences OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*)

#44 (S41 OR S42) AND S43

#45 S40 OR S44

#46 S13 AND S45

#47 S26 OR S36 OR S46

Littérature grise

Évaluation des technologies en santé (ÉTS), guides de pratique et organismes gouvernementaux

Limites : anglais et français. GPC : 2016 et plus.

Canada

- Agence canadienne des médicaments et des technologies/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (ACMTS/CADTH) (http://www.cadth.ca/fr) (date de la consultation du site : 06 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- Avis/Rappel de Santé Canada (http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/search-recherche/result-resultat?search_text_1=) (date de la consultation du site : 17 août 2017; mots-clés : NACO, anticoagulant, apixaban/Eliquis, dabigatran/Pradaxa/Pradax, edoxaban/Lixiana, rivaroxaban/Xarelto, warfarine)
- Bureau du coroner du Québec (https://www.coroner.gouv.qc.ca/) (date de la consultation du site : le 14 août 2017 ; mot-clés : apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarine)
- Institute of Health Economics (IHE) (https://www.ihe.ca/) (date de la consultation du site : 01 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) (www.ices.on.ca) (date de la consultation du site : 06 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- Med Effect[MC] (http://webprod3.hc-sc.gc.ca/arquery-rechercheei/index-eng.jsp) (date de la consultation du site : le 11 août 2017 pour les AODs, le 13 novembre 2017 pour la warfarine et le 07 mars 2018 pour l'idarucizumab ;limites : 1998 à 2017-03-31 ; mot-clés : APO-Warfarin, GEN-Warfarin, Mylan-Warfarin, Taro-Warfarin, Novo-Warfarin, Teva-Warfarin, Warfarin sodium), warfarine, coumadin, apixaban, Eliquis, dabigatran, Pradax, Pradaxa, edoxaban, Lixiana, rivaroxaban, Xarelto, praxbind, idarucizumab)
- Health Quality Ontario (HQO) et Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC) (http://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Ontario-Health-Technology-Advisory-Committee) (date de la consultation du site : 15 août 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)

- Réseau québécois de cardiologie tertiaire (RQCT) (http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000913/?&date=ASC) (date de la consultation du site : 6 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- Société canadienne de cardiologie (SCC) (https://www.ccs.ca/fr/) (date de la consultation du site : 6 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)

International

- American Heart Association (AHA) (http://www.heart.org/HEARTORG/) (date de la consultation du site : 15 août 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (https://www.ahrq.gov/) (date de la consultation du site : 15 août 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- American Academy of Family Physicians (AAFP) (https://www.aafp.org/home.html) (date de la consultation du site : 22 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC) (https://www.nhmrc.gov.au/) (date de la consultation du site : 01 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- BCGuidelines.ca (http://www2.gov.bc.ca) (date de la consultation du site : 01 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- Cochrane (http://www.cochrane.org/) (date de la consultation du site : 15 août 2017; mots-clés : anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- Cochrane France (http://france.cochrane.org/) (date de la consultation du site : 5 août 2017; mot-clé : anticoagulant)
- European Society of Cardiology (ESC) (https://www.escardio.org/) (date de la consultation du site : 15 août 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- Food and Drug Administration (FDA) (https://www.fda.gov/) (date de la consultation du site : 16 novembre 2017; mots-clés : apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarin)
- Freedom of Information Act - Département de la justice des États-Unis (FOIA) (https://www.foia.gov/) (date de la consultation du site : 16 novembre 2017; mots-clés : apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarin)
- Haute Autorité de Santé (HAS) (https://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil) (date de la consultation du site : 01 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (https://www.nice.org.uk/) (date de la consultation du site : 15 août 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (http://www.sign.ac.uk/) (date de la consultation du site : 01 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- EuroScan (date de la consultation du site : 06 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- Guidelines International Network (G-I-N) (http://www.g-i-n.net/) (date de la consultation du site : 06 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association) (https://www.cma.ca/Fr/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx) (date de la consultation du site : 06 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO) (http://apps.who.int/trialsearch) (date de la consultation du site : 06 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (http://www.inahta.org) (date de la consultation du site : 06 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- National Guideline Clearinghouse (NGC) (http://www.guideline.gov) (date de la consultation du site : 06 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG) (http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group) (date de la consultation du site : 06 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- The Campbell Collaboration Library of Systematic Reviews (http://www.campbellcollaboration.org/lib) (date de la consultation du site : 06 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- Toward Optimized Practice (TOP) (http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/cpgupdatessubscribehere/?sid_id=-1&gid_id=609&lid=1) (date de la consultation du site : 06 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)
- World Health Organization (WHO) (www.who.int/fr) (date de la consultation du site : 06 novembre 2017; mots-clés: NOAC, anticoagulant, apixaban, dabigatran edoxaban, rivaroxaban)

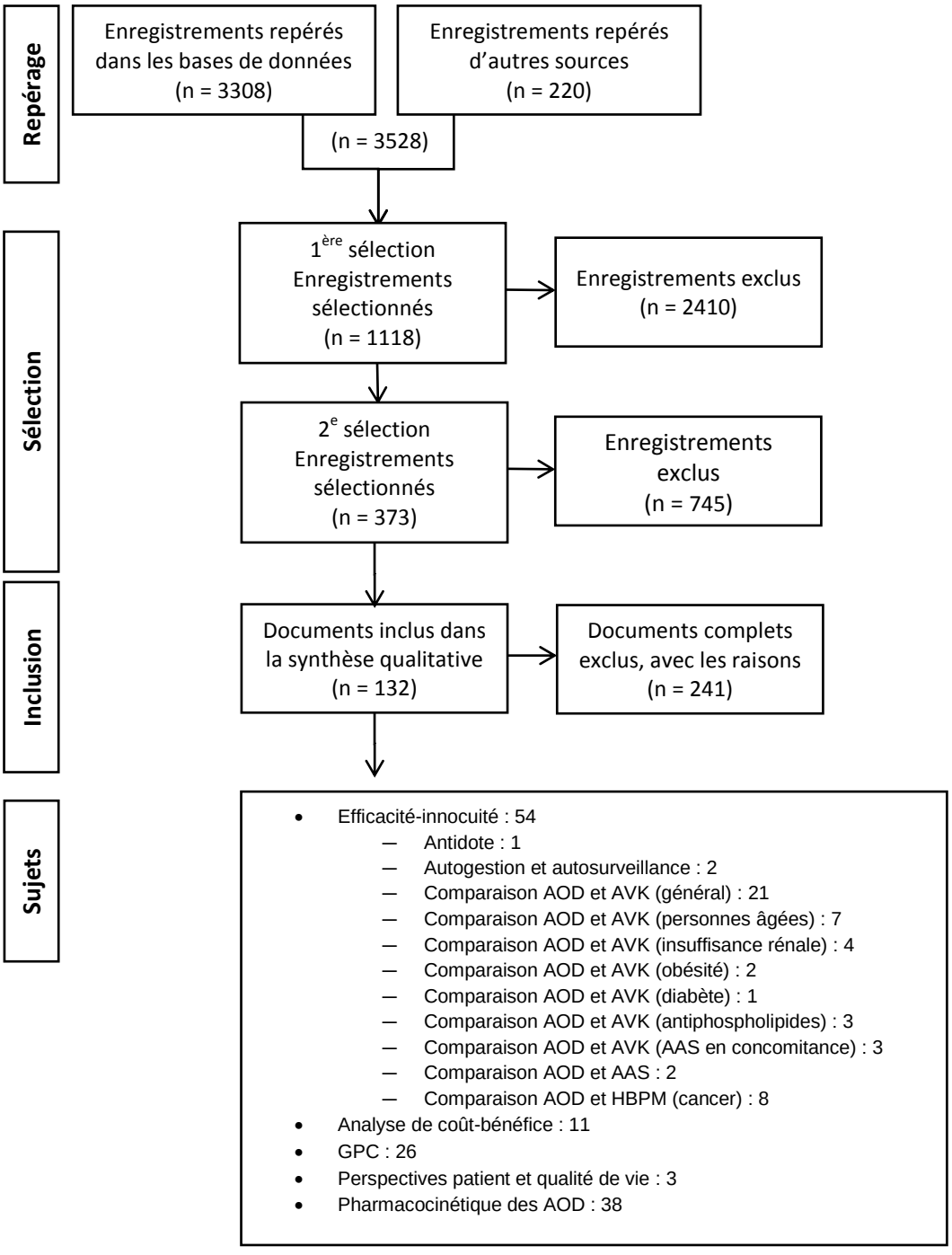
Moteur de recherche

- Google (https://www.google.ca) (mots clés : apixaban, aspirin, clopidogrel, cost-effectiveness, dabigatran, drug-drug interaction, edoxaban, pharmacokinetic, pantoprazole rivaroxaban, stability)

ANNEXE B

Sélection des études

Figure B-1 Diagramme de flux



Liste des documents retenus

Tableau B-1 Liste des documents retenus pour répondre aux questions d'efficacité et d'innocuité de la revue systématique

Sujet	Référence	Identification	Raison d'inclusion	Type d'étude	Conclusion dans le sens des RS
Antidote (idarucizumab)	Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—Full cohort analysis. N Eng J Med 2017;377(5):431-41.	Pollack 2017	Répond à tous les critères de sélection	Étude de cohorte prospective	s. o.
Autogestion/auto-surveillance	Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, Ward AM, Perera R, Bankhead C, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev 2016;7:CD003839.	Heneghan 2016	Retenue pour l'auto-gestion	RS	s. o.
Autogestion/auto-surveillance	Larsen TB, Skjoth F, Grove EL, Nielsen PB, Christensen TD. Effectiveness of self-managed oral anticoagulant therapy in patients with recurrent venous thromboembolism. A propensity-matched cohort study. Thromb Haemost 2016;116(3):524-9.	Larsen 2016	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS de Heneghan 2016	Étude de cohorte rétrospective (propensity-matched)	s. o.
AOD vs AVK (FA et TEV)	Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, Lo-Ciganic WH. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analyses. Clin Ther 2017;39(7):1456-78.e36.	Almutairi 2017	Répond à tous les critères de sélection et l'année de publication est récente	RS	s. o.
AOD vs AVK (FA)	Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, White J, Rosenberg A, Abarca J, et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Manag Care Spec Pharm 2017;23(9):968-78.	Adeboyeje 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte rétrospective	Oui
AOD vs AVK (FA)	Denas G, Gennaro N, Ferroni E, Fedeli U, Saugo M, Zoppellaro G, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulation with non-vitamin K antagonists compared to well-managed vitamin K antagonists in naive patients with non-valvular atrial fibrillation: Propensity score matched cohort study. Int J Cardiol 2017;249:198-203.	Denas 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte rétrospective	Oui
AOD vs AVK (FA)	Forslund T, Wettermark B, Andersen M, Hjemdahl P. Stroke and bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: A population-based cohort study. Europace 2018;20(3):420-8.	Forslund 2018	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte rétrospective	Oui

Sujet	Référence	Identification	Raison d'inclusion	Type d'étude	Conclusion dans le sens des RS
AOD vs AVK (FA)	Friberg L et Oldgren J. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation. Open Heart 2017;4(2):e000682.	Friberg 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte rétrospective	Oui
AOD vs AVK (FA)	Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study. BMJ 2016;353:i3189.	Larsen 2016	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte rétrospective	Oui
AOD vs AVK (FA)	Lip GY, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, et al. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: A "real-world" observational study in the United States. Int J Clin Pract 2016;70(9):752-63.	Lip 2016	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte rétrospective	Oui
AOD vs AVK (FA)	Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Larsen TB. Effectiveness and safety of standard-dose nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin among patients with atrial fibrillation with a single stroke risk factor: A nationwide cohort study. JAMA Cardiol 2017;2(8):872-81.	Lip 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte prospective	Oui
AOD vs AVK (FA)	Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, Kjaeldgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study. BMJ 2017;356:j510.	Nielsen 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte rétrospective	Oui
AOD vs AVK (FA)	Russo-Alvarez G, Martinez KA, Valente M, Bena J, Hu B, Luxenburg J, et al. Thromboembolic and major bleeding events with rivaroxaban versus warfarin use in a real-world setting. Ann Pharmacother 2018;52(1):19-25.	Russo-Alvarez 2018	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte rétrospective	Oui
AOD vs AVK (FA)	Shosha RI, Ibrahim OM, Setiha ME, Abdelwahab AA. The efficacy and safety of rivaroxaban as an alternative to warfarin for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. Int J Pharm Sci Rev Res 2017;43(2):38-48.	Shosha 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	ECRA	Oui
AOD vs AVK (FA)	Staerk L, Fosbol EL, Lip GY, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. Eur Heart J 2017;38(12):907-15.	Staerk 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte rétrospective	Oui
AOD vs AVK (FA)	Gieling EM, van den Ham HA, van Onzenoort H, Bos J, Kramers C, de Boer A, et al. Risk of major bleeding and stroke associated with the use of vitamin K antagonists, nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and aspirin in patients with atrial fibrillation: Acohort study. Br J Clin Pharmacol 2017;83(8):1844-59.	Gieling 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète les RS d'Almutairi 2017 et de Tereshchenko 2016	Étude de cohorte rétrospective	Non

Sujet	Référence	Identification	Raison d'inclusion	Type d'étude	Conclusion dans le sens des RS
AOD vs AVK (AAS en concomitance) (FA)	Bennaghmouch N, de Veer AJ, Bode K, Mahmoodi BK, Dewilde WJ, Lip GY, et al. Efficacy and safety of the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and concomitant aspirin therapy: A meta-analysis of randomized trials. Circulation 2017;137(11):1117-29.	Bennaghmouch 2017	AAS en concommitance dans un contexte de FA	RS	s. o.
AOD vs AVK (AAS en concomitance) (FA)	Shah R, Hellkamp A, Lokhnygina Y, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, et al. Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: Findings from the ROCKET AF trial. Am Heart J 2016;179:77-86.	Shah 2016	Étude incluse dans la RS de Bennaghmouch 2017. Complément d'information extrait de cet article.	ECRA (ROCKET AF)	s. o.
AOD vs AVK (AAS en concomitance) (FA)	Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, Alings M, Atar D, Aylward P, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 2014;35(4):224-32.	Alexander 2014	Étude incluse dans la RS de Bennaghmouch 2017. Complément d'information extrait de cet article.	ECRA (ARISTOTLE)	s. o.
AOD vs AVK (FA – personnes âgées)	Bai Y, Guo SD, Deng H, Shantsila A, Fauchier L, Ma CS, Lip GY. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. Age Ageing 2018;47(1):9-17.	Bai 2018	Répond à tous les critères de sélection	RS	s. o.
AOD vs AVK (FA – personnes âgées)	Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. Heart 2017;103(13):1015-23.	Lauw 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS de Bai 2018	ECRA (RE-LY)	Oui
AOD vs AVK (FA – personnes âgées)	Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation 2011;123(21):2363-72.	Eikelboom 2011	Étude incluse dans la RS de Bai 2018. Complément d'information extrait de cet article.	ECRA (RE-LY)	s. o.
AOD vs AVK (FA – personnes âgées)	Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Circulation 2014;130(2):138-46.	Halperin 2014	Étude incluse dans la RS de Bai 2018. Complément d'information extrait de cet article.	ECRA (ROCKET AF)	s. o.
AOD vs AVK (FA – personnes	Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation:	Halvorsen 2014	Étude incluse dans la RS de Bai 2018. Complément	ECRA (ROCKET AF)	s. o.

Sujet	Référence	Identification	Raison d'inclusion	Type d'étude	Conclusion dans le sens des RS
âgées)	Observations from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 2014;35(28):1864-72.		d'information extrait de cet article.		
AOD vs AVK (FA – personnes âgées)	Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. J Am Heart Assoc 2016;5(5):e003432.	Kato 2016	Étude incluse dans la RS de Bai 2018. Complément d'information extrait de cet article.	ECRA (ENGAGE AF-TIMI 48)	s. o.
AOD vs AVK (FA – insuffisance rénale)	Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;11:CD011373.	Kimachi 2017	Répond à tous les critères de sélection et l'année de publication est récente.	RS	s. o.
AOD vs AVK (FA et TEV – insuffisance rénale)	Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. Pharmacotherapy 2017;37(4):412-9.	Stanton 2017	Étude observationnelle non incluse dans la RS de Kimachi 2017	Étude de cohorte rétrospective	Oui
AOD vs AVK (FA – obèses ou chirurgie bariatrique)	Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY. Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant trials. Stroke 2017;48(4):857-66.	Proietti 2017	Publication sur les patients obèses, année de publication récente	RS	s. o.
AOD vs AVK (FA – diabète)	Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. Diabetes Metab Res Rev 2017;33(3):e2876.	Patti 2017	Répond à tous les critères de sélection	RS	s. o.
AOD vs AVK (TEV)	Coleman CI, Bunz TJ, Turpie AG. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin for treatment and prevention of recurrence of venous thromboembolism. Thromb Haemost 2017;117(10):1841-7.	Coleman 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte rétrospective	Oui
AOD vs AVK (TEV)	Goldhaber SZ, Schellong S, Kakkar A, Eriksson H, Feuring M, Kreuzer J, et al. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran versus warfarin. A pooled analysis of data from RE-COVER and RE-COVER II. Thromb Haemost 2016;116(4):714-21.	Goldhaber 2016	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	ECRA avec données combinées (RE-COVER et RE-COVER II)	Oui
AOD vs AVK (TEV)	Jun M, Lix LM, Durand M, Dahl M, Paterson JM, Dormuth CR, et al. Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: Multicentre, population based, observational study. BMJ 2017;359:j4323.	Jun 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte rétrospective	Oui

Sujet	Référence	Identification	Raison d'inclusion	Type d'étude	Conclusion dans le sens des RS
AOD vs AVK (TEV)	Larsen TB, Skjoth F, Kjaeldgaard JN, Lip GYH, Nielsen PB, Sogaard M. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in patients with unprovoked venous thromboembolism: A propensity-matched nationwide cohort study. Lancet Haematol 2017;4(5):e237-44.	Larsen 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte rétrospective	Oui
AOD vs AVK (TEV)	Raskob GE, Ageno W, Cohen AT, Brekelmans MP, Grosso MA, Segers A, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. Lancet Haematol 2016;3(5):e228-36.	Raskob 2016a	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	ECRA (Hokusai-VTE)	Oui
AOD vs AVK (TEV)	Santos SM, Cunha S, Baptista R, Monteiro S, Monteiro P, Goncalves F, Pego M. Early, real-world experience with direct oral anticoagulants in the treatment of intermediate-high risk acute pulmonary embolism. Rev Port Cardiol 2017;36(11):801-6.	Santos 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte rétrospective	Oui
AOD vs AVK (TEV)	Turpie AG, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, et al. Analysis of patients with deep vein thrombosis switched from standard therapy to rivaroxaban in the non-interventional XALIA study. Thromb Res 2017;155:23-7.	Turpie 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	Étude de cohorte prospective (switch)	Oui
AOD vs AVK (TEV)	Verhamme P, Wells PS, Segers A, Ageno W, Brekelmans MP, Cohen AT, et al. Dose reduction of edoxaban preserves efficacy and safety for the treatment of venous thromboembolism. An analysis of the randomised, double-blind HOKUSAI VTE trial. Thromb Haemost 2016;116(4):747-53.	Verhamme 2016	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS d'Almutairi 2017	ECRA (Hokusai-VTE)	Oui
AOD vs AAS (TEV – prévention secondaire)	Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, Lopez-Lopez JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2017;21(9):1-386.	Sterne 2017	Retenue pour la population générale et comparaison avec enoxaparine	RS	s. o.
AOD vs AAS (TEV – prévention secondaire)	Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Eng J Med 2017;376(13):1211-22.	Weitz 2017	Répond à tous les critères de sélection et complète la RS de Sterne *et al.*, 2017	ECRA (EINSTEIN Choice)	Oui
AOD vs AVK (TEV – personnes âgées)	Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. Circulation 2015;132(3):194-204.	Sharma 2015	Répond à tous les critères de sélection	RS	s. o.
AOD vs AVK (TEV –	Raccah BH, Perlman A, Danenberg HD, Pollak A, Muszkat M, Matok I. Major bleeding and hemorrhagic stroke with direct oral anticoagulants in patients with renal failure: Systematic review	Raccah 2016	Répond à tous les critères de sélection et l'année de	RS	s. o.

Sujet	Référence	Identification	Raison d'inclusion	Type d'étude	Conclusion dans le sens des RS
insuffisance rénale)	and meta-analysis of randomized trials. Chest 2016;149(6):1516-24.		publication est récente		
AOD vs AVK (TEV – insuffisance rénale)	Sarratt SC, Nesbit R, Moye R. Safety outcomes of apixaban compared with warfarin in patients with end-stage renal disease. Ann Pharmacother 2017;51(6):445-50.	Sarratt 2017	Étude observationnelles non incluses dans les RS retenues	Étude de cohorte rétrospective	Oui
AOD vs AVK (TEV – obèses ou chirurgie bariatrique)	Boonyawat K, Caron F, Li A, Chai-Adisaksopha C, Lim W, Iorio A, et al. Association of body weight with efficacy and safety outcomes in phase III randomized controlled trials of direct oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2017;15(7):1322-3.	Boonyawat 2017	Publication sur les patients obèses, année de publication récente	RS	s. o.
AOD vs HBPM (TEV – cancer)	Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Eng J Med 2018;378(7):615-24.	Raskob 2018	Répond à tous les critères de sélection	ECRA (Hokusai-VTE cancer)	s. o.
AOD vs HBPM (TEV – cancer)	Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol 2018;36(20):2017-23.	Young 2018	Répond à tous les critères de sélection	ECRA (SELECT-D)	s. o.
AOD vs HBPM (TEV – cancer)	Chaudhury A, Balakrishnan A, Thai C, Holmstrom B, Nanjappa S, Ma Z, Jaglal MV. The efficacy and safety of rivaroxaban and dalteparin in the treatment of cancer associated venous thrombosis. Indian J Hematol Blood Transfus 2018;34(3):530-4.	Chaudhury 2018	Répond à tous les critères de sélection	Étude de cohorte rétrospective	s. o.
AOD vs HBPM (TEV – cancer)	Ross JA, Miller MM, Rojas Hernandez CM. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) versus conventional anticoagulation for the treatment of cancer-related venous thromboembolism: A retrospective analysis. Thromb Res 2017;150:86-9.	Ross 2017	Répond à tous les critères de sélection	Étude de cohorte rétrospective	s. o.
AOD vs HBPM (TEV – cancer)	Uppuluri EM, Burke KR, Haaf CM, Shapiro NL. Assessment of venous thromboembolism treatment in patients with cancer on low molecular weight heparin, warfarin, and the direct oral anticoagulants. J Oncol Pharm Pract 2019;25(2):261-8.	Uppuluri 2019	Répond à tous les critères de sélection	Étude de cohorte rétrospective	s. o.
AOD vs HBPM (TEV – cancer)	Zakai NA, Walker RF, MacLehose RF, Adam TJ, Alonso A, Lutsey PL. Impact of anticoagulant choice on hospitalized bleeding risk when treating cancer-associated venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2018;16(12):2403-12.	Zakai 2018	Répond à tous les critères de sélection	Étude de cohorte rétrospective	s. o.
AOD vs HBPM (TEV – cancer)	McBane II RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J, Ashrani AA, Tafur AJ, Gundabolu K, et al. Apixaban, dalteparin, in Active Cancer Associated Venous Thromboembolism, the ADAM VTE Trial. Blood 2018;132(Suppl 1):421 [abstract].	McBane II 2018	Répond à tous les critères de sélection	ECRA	s. o.

Sujet	Référence	Identification	Raison d'inclusion	Type d'étude	Conclusion dans le sens des RS
	McBane II R, Loprinzi CL, Ashrani A, Perez-Botero J, Leon Ferre RA, Henkin S, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. The ADAM VTE Trial. Thromb Haemost 2017;117(10):1952-61.				
AOD vs AVK (FA et TEV – syndrome d'antiphospholipides)	Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz MJ, Undas A. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2017;10:CD012169.	Bala 2017	Conservée même si la publication n'inclut pas d'étude observationnelle car elle est sur les patients avec antiphospholipides	RS	s. o.
AOD vs AVK (FA et TEV – syndrome d'antiphospholipides)	Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, Schellong S, Feuring M, Fraessdorf M, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVERTM II, and RE-MEDYTM. Vasc Med 2016;21(6):506-14.	Goldhaber 2016	Complète la RS de Bala 2017	ECRA (données combinées de RE-COVER and RE-COVER II)	Oui
AOD vs AVK (FA et TEV – syndrome d'antiphospholipides)	Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood 2018;132(13):1365-71.	Pengo 2018	Complète la RS de Bala 2017	ECRA	Non

Tableau B-2 Liste des études retenues pour répondre aux autres questions de recherche

Sujet	Référence	Identification	Raison d'inclusion	Type d'étude
GPC	Banerjee S et Picheca L. CHAD65 and CHA2DS2-VASc risk stratification tools for patients with atrial fibrillation: A review of clinical effectiveness and guidelines. CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2017.	ACMTS (CHADS) 2017	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, et al. 2016 focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. Can J Cardiol 2016;32(10):1170-85.	SCC 2016 (AF)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, Parkash R, Leblanc K, Atzema C, et al. 2018 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. Can J Cardiol 2018;34(11):1371-92.	Andrade 2018	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37(38):2893-962.	ESC 2016 (AF)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018;39(3):213-60.	ESC 2017	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Wein T, Lindsay MP, Côté R, Foley N, Berlingieri J, Bhogal S, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. Int J Stroke 2018;13(4):420-43.	Wein 2018	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: Guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Thrombolysis 2016;14(6):1308-13.	SSC-ISTH 2016 (AOD)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016;149(2):315-52.	CHEST 2016	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol 2016;17(10):e452-66.	Farge 2016	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Apixaban (ELIQUIS®). Thrombosis Canada, 4 p.	Thrombosis Canada 2018 (Apixaban)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Dabigatran (PRADAXA®). Thrombosis Canada, 4 p.	Thrombosis Canada 2017	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC

Sujet	Référence	Identification	Raison d'inclusion	Type d'étude
		(Dabigatran)		
GPC	Edoxaban (LIXIANA®). Thrombosis Canada, 4 p.	Thrombosis Canada 2018 (Edoxaban)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Rivaroxaban (XARELTO®). Thrombosis Canada, 5 p.	Thrombosis Canada 2019 (Rivaroxaban)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	NOACS/DOACS*: Comparison and frequently-asked questions. Thrombosis Canada, 8 p.	Thrombosis Canada 2018 (AOD)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Stroke prevention in atrial fibrillation. Thrombosis Canada, 6 p.	Thrombosis Canada 2018 (AF)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Deep vein thrombosis (DVT): Treatment, Thrombose Canada 7 p.	Thrombosis Canada 2018 (DVT treatment)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Venous thromboembolism: Duration of treatment, Thrombose Canada 8 p.	Thrombosis Canada 2018 (duration)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Direct oral anticoagulants in obese patients, Thrombose Canada 3 p.	Thrombosis Canada 2018 (obésité)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Cancer and thrombosis. Thrombosis Canada, 5 p.	Thrombosis Canada 2018 (Cancer)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Pregnancy: Thromboprophylaxis. Thrombosis Canada, 6 p.	Thrombosis Canada 2017 (Pregnancy)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Pregnancy: Venous thromboembolism treatment, Thrombose Canada 4 p.	Thrombosis Canada 2018 (DVT and PE treatment in pregnancy)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	
GPC	NOACS/DOACS*: Coagulation tests. Thrombosis Canada, 5 p.	Thrombosis Canada 2018 (Coag)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	NOACS/DOACS*: Management of bleeding. Thrombosis Canada, 6 p.	Thrombosis Canada 2019 (Bleeding)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	NOACS/DOACS*: Peri-operative management. Thrombosis Canada, 7 p.	Thrombosis Canada 2018	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC

Sujet	Référence	Identification	Raison d'inclusion	Type d'étude
		(Peri-Op)		
GPC	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidance on the use of point-of-care testing of international normalized ratio for patients on oral anticoagulant therapy. CADTH Optimal Use Report. Ottawa, ON : CADTH; 2014.	ACMTS 2014 (POC INR)	Ce GPC répond à tous les critères d'inclusion	GPC
GPC	Jennings I, Kitchen D, Keeling D, Fitzmaurice D, Heneghan C. Patient self-testing and self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014;167(5):600-7.	Jennings 2014	Répond à tous les critères de sélection	GPC
Coût-bénéfice FA	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). LIXIANA[MC] – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique en présence de fibrillation auriculaire. Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2017.	INESSS 2017 (Édoxaban FA)	Répond à tous les critères de sélection	Étude de coût
Coût-bénéfice FA	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). ELIQUIS[MC] – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire. Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2013.	INESSS 2013 (Apixaban FA)	Répond à tous les critères de sélection	Étude de coût
Coût-bénéfice FA	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). XARELTO[MC] – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire. Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2012.	INESSS 2012 (Rivaroxaban FA)	Répond à tous les critères de sélection	Étude de coût
Coût-bénéfice FA	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). PRADAX[MC] – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire. Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2011.	INESSS 2011 (Dabigatran FA)	Répond à tous les critères de sélection	Étude de coût
Coût-bénéfice FA	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pharmacoeconomic Review Report – Edoxaban (Lixiana) [atrial fibrillation]. Common Drug Review. Ottawa, ON : CADTH; 2017.	CADTH 2017	Répond à tous les critères de sélection	Étude de coût
Coût-bénéfice TEV	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). LIXIANA[MC] – Traitement des thromboembolies veineuses et prévention des récidives. Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2017.	INESSS 2017 (Édoxaban TEV)	Répond à tous les critères de sélection	Étude de coût
Coût-bénéfice TEV	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). ELIQUIS[MC] – Traitement des thromboembolies veineuses et prévention des récidives. Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2015.	INESSS 2015 (Apixaban TEV)	Répond à tous les critères de sélection	Étude de coût
Coût-bénéfice TEV	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). XARELTO[MC] – Traitement de l'embolie pulmonaire. Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2014.	INESSS 2014 (Rivaroxaban TEV)	Répond à tous les critères de sélection	Étude de coût
Coût-bénéfice	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). XARELTO[MC] – Traitement de la thromboembolie veineuse profonde (TVP).	INESSS 2012 (Rivaroxaban	Répond à tous les critères de sélection	Étude de coût

Sujet	Référence	Identification	Raison d'inclusion	Type d'étude
TEV	Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2012.	TEV)		
Coût-bénéfice TEV	Klarenbach S, Lee K, Boucher M, So H, Manns B, Tonelli M. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolic events: Economic evaluation. CADTH Technology Review. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2016.	Klarenbach 2016	Répond à tous les critères de sélection	Étude de coût
Coût-bénéfice Autogestion et autosurveillance	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). CoaguChek XS PT Test[MC] – Mesure du rapport international normalisé. Québec, Qc : INESSS; 2014.	INESSS 2014 (CoaguChek)	Répond à tous les critères de sélection	Étude de coût
Perspectives patient et qualité de vie	Loewen PS, Ji AT, Kapanen A, McClean A. Patient values and preferences for antithrombotic therapy in atrial fibrillation. A Narrative Systematic Review. Thromb Haemost 2017;117(6):1007-22.	Loewen 2017	Répond à tous les critères de sélection	RS
Perspectives patient et qualité de vie	Lane DA, Meyerhoff J, Rohner U, Lip GY. Atrial fibrillation patient preferences for oral anticoagulation and stroke knowledge: Results of a conjoint analysis. Clin Cardiol 2018;41(6):855-61.	Lane 2018	Complète la RS de Loewen 2017	Sondage transversal en ligne
Perspectives patient et qualité de vie	Bajorek B, Saxton B, Anderson E, Chow CK. Patients' preferences for new versus old anticoagulants: A mixed-method vignette-based study. Eur J Cardiovasc Nurs 2018;17(5):429-38.	Bajorek 2018	Complète la RS de Loewen 2017	Étude de méthodologie mixte basée sur des vignettes
Pharmacocinétique	Bashir B, Stickle DF, Chervoneva I, Kraft WK. Drug-drug interaction study of apixaban with cyclosporine and tacrolimus in healthy volunteers. Clin Transl Sci 2018;11(6):590-6.	Bashir 2018	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Bathala MS, Masumoto H, Oguma T, He L, Lowrie C, Mendell J. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. Drug Metab Dispos 2012;40(12):2250-5.	Bathala 2012	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Clemens A, van Ryn J, Sennewald R, Yamamura N, Stangier J, Feuring M, Hartter S. Switching from enoxaparin to dabigatran etexilate: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety profile. Eur J Clin Pharmacol 2012;68(5):607-16.	Clemens 2012	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	De Vriese AS, Caluwe R, Bailleul E, De Bacquer D, Borrey D, Van Vlem B, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2015;66(1):91-8.	De Vriese 2015	Données pharmacocinétiques	Étude de cohorte prospective
Pharmacocinétique	Dias C, Moore KT, Murphy J, Ariyawansa J, Smith W, Mills RM, Weir MR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. Am J Nephrol 2016;43(4):229-36.	Dias 2016	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2013;75(2):476-87.	Frost 2012	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Frost C, Nepal S, Wang J, Schuster A, Byon W, Boyd RA, et al. Safety,	Frost 2013	Données	ECRA

Sujet	Référence	Identification	Raison d'inclusion	Type d'étude
tique	pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2013;76(5):776-86.		pharmacocinétiques	
Pharmacocinétique	Frost C, Shenker A, Gandhi MD, Pursley J, Barrett YC, Wang J, et al. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. Br J Clin Pharmacol 2014;78(4):877-85.	Frost 2014	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Frost C, Song Y, Barrett YC, Wang J, Pursley J, Boyd RA, LaCreta F. A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban. Clin Pharmacol 2014;6:179-87.	Frost 2014	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Frost CE, Song Y, Shenker A, Wang J, Barrett YC, Schuster A, et al. Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. Clin Pharmacokinet 2015;54(6):651-62.	Frost 2015	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Girgis IG, Patel MR, Peters GR, Moore KT, Mahaffey KW, Nessel CC, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation: Results from ROCKET AF. J Clin Pharmacol 2014;54(8):917-27.	Girgis 2014	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Härtter S, Yamamura N, Stangier J, Reilly PA, Clemens A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects after oral administration of dabigatran etexilate. Thromb Haemost 2012;107(2):260-9.	Hartter 2012	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Härtter S, Sennewald R, Schepers C, Baumann S, Fritsch H, Friedman J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of comedication of clopidogrel and dabigatran etexilate in healthy male volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2013;69(3):327-39.	Härtter 2013	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Kröll D, Stirnimann G, Vogt A, Lai DL, Borbély YM, Altmeier J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban in obese patients prior to and after bariatric surgery. Br J Clin Pharmacol 2017;83(7):1466-75.	Kroll 2017	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor—are not affected by aspirin. J Clin Pharmacol 2006;46(9):981-90.	Kubitza 2006	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Kubitza D, Becka M, Mück W, Schwers S. Effect of co-administration of rivaroxaban and clopidogrel on bleeding time, pharmacodynamics and pharmacokinetics: A phase I study. Pharmaceuticals (Basel) 2012;5(3):279-96.	Kubita 2012	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Kubitza D, Becka M, Roth A, Mueck W. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—An oral, direct Factor Xa inhibitor. J Clin Pharmacol 2013;53(3):249-55.	Kubitza 2013	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. Clin Pharmacol Drug Dev 2013;2(4):358-66.	Matsushima 2013	Données pharmacocinétiques	ECRA

Sujet	Référence	Identification	Raison d'inclusion	Type d'étude
Pharmacociné-tique	Mendell J, Lee F, Chen S, Worland V, Shi M, Samama MM. The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor. J Cardiovasc Pharmacol 2013;62(2):212-21.	Mendell 2013	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacociné-tique	Moore KT, Plotnikov AN, Thyssen A, Vaccaro N, Ariyawansa J, Burton PB. Effect of multiple doses of omeprazole on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban. J Cardiovasc Pharmacol 2011;58(6):581-8.	Moore 2011	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacociné-tique	Mueck W, Kubitza D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: Pharmacokinetic effects in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2013;76(3):455-66.	Mueck 2013	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacociné-tique	Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2010;50(7):743-53.	Ogata 2010	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacociné-tique	Parasrampuria DA, Marbury T, Matsushima N, Chen S, Wickremasingha PK, He L, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. Thromb Haemost 2015;113(4):719-27.	Parasrampuria 2015	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacociné-tique	Parasrampuria DA, Weilert D, Maa JF, Dishy V, Kochan J, Shi M, Brown KS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nonvitamin k antagonist oral anticoagulant edoxaban when administered alone or after switching from rivaroxaban or dabigatran etexilate in healthy subjects. Clin Drug Investig 2016;36(2):127-36.	Parasrampuria 2016	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacociné-tique	Song Y, Chang M, Suzuki A, Frost RJ, Kelly A, LaCreta F, Frost C. Evaluation of crushed tablet for oral administration and the effect of food on apixaban pharmacokinetics in healthy adults. Clin Ther 2016;38(7):1674-85.e1.	Song 2016	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacociné-tique	Stampfuss J, Kubitza D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. Int J Clin Pharmacol Ther 2013;51(7):549-61.	Stampfuss 2013	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacociné-tique	Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. J Clin Pharmacol 2005;45(5):555-63.	Stangier 2005	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacociné-tique	Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. Clin Pharmacokinet 2008;47(1):47-59.	Stangier 2008	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacociné-tique	Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: An open-label, parallel-group, single-centre study. Clin Pharmacokinet 2010;49(4):259-68.	Stangier 2010	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacociné-	Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Reseski K, Körnicke T.	Stangier 2012	Données	ECRA

Sujet	Référence	Identification	Raison d'inclusion	Type d'étude
tique	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, with coadministration of digoxin. J Clin Pharmacol 2012;52(2):243-50.		pharmacocinétiques	
Pharmacocinétique	Parasrampuria DA, Mendell J, Shi M, Matsushima N, Zahir H, Truitt K. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. Br J Clin Pharmacol 2016;82(6):1591-600.	Truitt 2016	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Upreti VV, Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2012;76(6):908-16.	Upreti 2013	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Wang X, Mondal S, Wang J, Tirucherai G, Zhang D, Boyd RA, Frost C. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. Am J Cardiovasc Drugs 2014;14(2):147-54.	Wang 2014	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. J Clin Pharmacol 2016;56(5):628-36.	Wang 2016	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Zahir H, Matsushima N, Halim AB, He L, Zhang G, Lee F, et al. Edoxaban administration following enoxaparin: A pharmacodynamic, pharmacokinetic, and tolerability assessment in human subjects. Thromb Haemost 2012;108(1):166-75.	Zahir 2012	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique	Zhang L, Peters G, Haskell L, Patel P, Nandy P, Moore KT. A cross study analysis evaluating the effects of food on the pharmacokinetics of rivaroxaban in clinical studies. J Clin Pharmacol 2017;57(12):1607-15.	Zhang 2017	Données pharmacocinétiques	ECRA
Pharmacocinétique pour patients obèses ou ayant eu une chirurgie bariatrique	Mahlmann A, Gehrisch S, Beyer-Westendorf J. Pharmacokinetics of rivaroxaban after bariatric surgery: A case report. J Thromb Thrombolysis 2013;36(4):533-5.	Mahlmann 2013	Patient ayant subi une opération bariatrique	Rapport de cas
Pharmacocinétique pour patients obèses ou ayant eu une chirurgie bariatrique	Rottenstreich A, Barkai A, Arad A, Raccah BH, Kalish Y. The effect of bariatric surgery on direct-acting oral anticoagulant drug levels. Thromb Res 2018;163:190-5.	Rottenstreich 2017	Concerne les patients ayant eu une chirurgie bariatrique	Étude de cohorte prospective

Liste des documents exclus

Tableau B-3 Liste des documents exclus par sujet et les raisons d'exclusion

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
Antidotes	Dubé PA, Monast PO. (2016). Idarucizumab: a specific antidote for dabigatran. INSPQ. 6 pages.	Seulement une étude de phase III incomplète incluse
Antidotes	Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. (2015) Safety, tolerability, and effi cacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant eff ect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. The Lancet, 386: 680-690.	Devis innaproprié
Antidotes	Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J et al. (2015) Idarucizumab for Dabigatran Reversal. The New England Journal of Medicine 373 (6): 511-520.	Résultats complets de cette étude publiés dans Pollack 2017
Antidotes	Schulman, S., B. Ritchie, et al. (2017). "Reversal of dabigatran-associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: A prospective cohort study." Thromb Res 152: 44-48.	Intervention inadéquate
Antidotes	Xu Y, Schulman S, Dowlatshahi D, Holbrook AM, et al. (2017) Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin-Related Major Bleeding - Characteristics, Reversal Strategies, and Outcomes From a Multicenter Observational Study.CHEST, 152(1): 81-91.	Pas de résultats d'efficacité-innocuité
Antidotes	Idarucizumab for Reversing Anticoagulation in Adults Treated with Dabigatran: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines. Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, CADTH. January 2017, 16 pages.	Seulement une étude de phase III incomplète incluse
Antidotes	Glund S, Stangier J, Schmohl M, Moschetti V, Haazen W, De Smet M, et al. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: Immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. Blood. 2014;124:344.	Résumé seulement
Arrêt péri-opératoire	Abed, H. S., V. Chen, et al. (2016). "Periprocedural Management of Novel Oral Anticoagulants During Atrial Fibrillation Ablation: Controversies and Review of the Current Evidence." Heart Lung Circ 25(12): 1164-1176.	Revue narrative
Arrêt péri-opératoire	Abed, H. S., V. Chen, et al. (2016). "Periprocedural Management of Novel Oral Anticoagulants During Atrial Fibrillation Ablation: Controversies and Review of the Current Evidence." Heart Lung Circ 25(12): 1164-1176.	Revue narrative
Arrêt péri-opératoire	Ahmed, A., S. Kozek-Langenecker, et al. (2017). "European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Patients with preexisting coagulation disorders and after severe perioperative bleeding." Eur J Anaesthesiol.	Pas de méthodologie
Arrêt péri-opératoire	Yoshimura, A., Y. Iriki, et al. (2017). "Evaluation of safety and efficacy of periprocedural use of rivaroxaban and apixaban in catheter ablation for atrial fibrillation." J Cardiol 69(1): 228-235.	Étude prospective
Auto-gestion	Anonymous (2016). "Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation." Drug and Therapeutics Bulletin 54 (10): 111-111.	Revue narrative
Auto-gestion	Barcellona, D., L. Fenu, et al. (2017). "Point-of-care testing INR: an overview." Clin Chem Lab Med 55(6): 800-805.	Revue narrative
Auto-gestion	Hayes and Inc (2016). "Self-monitoring and self-management of oral anticoagulant therapy (Structured abstract)." Health Technology Assessment Database(4).	Résumé seulement
Auto-gestion	Healthcare Improvement Scotland (2016). "Is patient self-monitoring (including self-testing and self-management) of oral anticoagulation therapy safe, efficacious, and cost effective? (update of EN 27) (Structured abstract)." Health Technology Assessment Database(4).	Résumé seulement

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
Auto-gestion	Llanos-Mendez, A. (2016). "Effectiveness of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists (Structured abstract)." Health Technology Assessment Database(4).	Résumé seulement
Auto-gestion	Myles, S. (2016). "Is patient self-monitoring (including self-testing and selfmanagement) of oral anticoagulation therapy safe, efficacious and cost-effective? (Structured abstract)." Health Technology Assessment Database(4).	Résumé d'affiche
Auto-gestion	Thompson (2016). "Is patient self-monitoring (including self-testing and self-management) of oral anticoagulation therapy safe, efficacious and cost-effective? (Structured abstract)." Health Technology Assessment Database(4).	Résumé seulement
Auto-gestion	Meneghelo, Z. M., C. M. Q. Barroso, et al. (2015). "Comparison of the international normalized ratio levels obtained by portable coagulometer and laboratory in a clinic specializing in oral anticoagulation." International Journal of Laboratory Hematology 37(4): 536-543.	Hors sujet
Auto-gestion	Nagler, M., L. M. Bachmann, et al. (2014). "Patient self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in everyday practice: Efficacy and safety in a nationwide long-term prospective cohort study." PLoS One 9 (4) (no pagination)(e95761).	Comparateur inadéquat
Auto-gestion	Schaefer, C., W. A. Wuillemin, et al. (2016). "Predictors of anticoagulation quality in 15 834 patients performing patient self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in real-life practice: a survey of the International Self-Monitoring Association of Orally Anticoagulated Patients." British Journal of Haematology 175 (4): 677-685.	Hors sujet
Auto-gestion	Talboom-Kamp, E. P. W. A., N. A. Verdijk, et al. (2017). "Effect of a combined education and eHealth programme on the control of oral anticoagulation patients (PORTALS study): A parallel cohort design in Dutch primary care." BMJ Open 7 (9) (no pagination)(e017909).	Pas de résultats d'efficacité-innocuité
Auto-gestion	Tamayo Aguirre E, Galo-Anza A, Dorronsoro-Barandiaran O, Uranga-Saez del Burgo E, Ostiza Irigoyen A, Garcia-Carro A, Lopez-Fernandez I, Colera N, Saez-Garbayo P and Tamayo-Uria I. (2016) Oral anticoagulation with vitamin K inhibitors and determinants of successful self-management in primary care. BMC Cardiovascular Disorders (2016) 16:180:1-12.	Pas de résultats d'efficacité-innocuité
Auto-gestion	Tompson, A., C. Heneghan, et al. (2016). "Impact of self-funding on patient experience of oral anticoagulation self-monitoring: A qualitative study." BMJ Open 6 (12) (no pagination)(e013123).	Pas de résultats d'efficacité-innocuité
Auto-gestion	Ward, A., A. Tompson, et al. (2015). "Cohort study of anticoagulation self-monitoring (CASM): A prospective study of its effectiveness in the community." British Journal of General Practice 65 (636): e428-e437.	Pas de résultats d'efficacité-innocuité
Comparaison AOD et aspirine	Bai, Y., S. D. Guo, et al. (2018). "Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis." Age Ageing 47(1):9-17.	L'AAS est comparée à la warfarine et non aux AOD
Comparaison AOD et aspirine	Ng, K. H., O. Shestakovska, et al. (2016). "Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial." Age Ageing 45(1): 77-83.	Année de publication antérieure à la RS retenue
Comparaison AOD et aspirine, HBPM	Nielen, J. T., P. C. Dagnelie, et al. (2016). "Safety and efficacy of new oral anticoagulants and low-molecular-weight heparins compared with aspirin in patients undergoing total knee and hip replacements." Pharmacoepidemiol Drug Saf 25(11): 1245-1252.	Hors sujet
Coût-bénéfice	Ademi, Z., K. Pasupathi, et al. (2015). "Cost-effectiveness of apixaban compared to warfarin in the management of atrial fibrillation in Australia." Eur J Prev Cardiol 22(3): 344-353.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Amin, A., A. Bruno, et al. (2016). "Real-World Medical Cost Avoidance When New Oral Anticoagulants are Used Versus Warfarin for Venous Thromboembolism in the United States." Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 22 (1): 5-11.	Contexte différent du Québec

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
Coût-bénéfice	Coleman, C. I., C. Baugh, et al. (2017). "Healthcare costs associated with rivaroxaban or warfarin use for the treatment of venous thromboembolism." J Med Econ 20(2): 200-203.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	de Jong, L. A., E. Dvortsin, et al. (2017). "Cost-effectiveness Analysis for Apixaban in the Acute Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism in the Netherlands." Clin Ther 39(2): 288-302 e284.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Diken, A. I., A. Yalcinkaya, et al. (2017). "Rivaroxaban vs. warfarin on extended deep venous thromboembolism treatment: A cost analysis." Phlebology: 268355516688358.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Elias, I., I. Oyaguez, et al. (2016). "Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to low-molecularweight heparins and vitamin k antagonists for treatment and secondary prevention of venous thromboembolism." Farm Hosp 40(3): 187-208.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Heisen, M., M. J. Treur, et al. (2017). "Cost-effectiveness analysis of rivaroxaban for treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in the Netherlands." J Med Econ 20(8): 813-824.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Jugrin, A. V., V. Hosel, et al. (2016). "Indirect comparison and cost-utility of dabigatran etexilate and rivaroxaban in the treatment and extended anticoagulation of venous thromboembolism in a UK setting." J Med Econ 19(1): 1-10.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Lanitis, T., R. Leipold, et al. (2017). "Cost-effectiveness of apixaban versus low molecular weight heparin/vitamin k antagonist for the treatment of venous thromboembolism and the prevention of recurrences." BMC Health Serv Res 17(1): 74.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Law, S., D. Ghag, et al. (2016). "A pharmacoeconomic study of traditional anticoagulation versus direct oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolism in the emergency department." CJEM 18(5): 340-348.	Étude basée seulement sur des données rétrospectives
Coût-bénéfice	Miller, J. D., X. Ye, et al. (2016). "Cost-effectiveness of edoxaban versus rivaroxaban for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) in the US." Clinicoecon Outcomes Res 8: 215-226.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Monahan, M., J. Ensor, et al. (2017). "Economic evaluation of strategies for restarting anticoagulation therapy after a first event of unprovoked venous thromboembolism." J Thromb Haemost 15(8): 1591-1600.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Peng, S., K. A. Deger, et al. (2017). "Cost-effectiveness analysis of dabigatran versus rivaroxaban for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation using real-world evidence in elderly US Medicare beneficiaries." Curr Med Res Opin: 1-9.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Quon, P., H. H. Le, et al. (2016). "Clinical and economic benefits of extended treatment with apixaban for the treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism in Canada." J Med Econ 19(6): 557-567.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Salata, B. M., D. W. Hutton, et al. (2016). "Cost-Effectiveness of Dabigatran (150 mg Twice Daily) and Warfarin in Patients ≥ 65 Years With Nonvalvular Atrial Fibrillation." American Journal of Cardiology 117(1): 54-60.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Shah, A., A. Shewale, et al. (2016). "Cost-Effectiveness of Oral Anticoagulants for Ischemic Stroke Prophylaxis Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients." Stroke (00392499) 47(6): 1555-1561.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Stevanovic, J., L. A. de Jong, et al. (2016). "Dabigatran for the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism; A Cost-Effectiveness Analysis for the Netherlands." PLoS One 11(10): e0163550.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Zhao, Y. J., L. Lin, et al. (2016). "Cost-effectiveness modelling of novel oral anticoagulants incorporating real-world elderly patients with atrial fibrillation." Int J Cardiol 220: 794-801.	Contexte différent du Québec
Coût-bénéfice	Economic Evaluation of Unfractionated Heparin Versus Low-Molecular-Weight Heparin to Prevent Venous Thromboembolism in General Medical and Non-Orthopedic Surgical Patients. CADTH TECHNOLOGY	Hors sujet

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
	REVIEW. April 2017, 57 pages.	
Coût-bénéfice et perspective-patients	Hallinen, T., E. J. Soini, et al. (2016). "Cost-effectiveness of apixaban and warfarin in the prevention of thromboembolic complications among atrial fibrillation patients." Springerplus 5(1): 1354.	Contexte différent du Québec
Efficacité-innocuité	Ezekowitz, M. D., J. Eikelboom, et al. (2016). "Long-term evaluation of dabigatran 150 vs. 110 mg twice a day in patients with non-valvular atrial fibrillation." Europace 18(7): 973-978.	Comparateur inadéquat
Efficacité-innocuité	Staerk, L., T. A. Gerds, et al. (2017). "Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study." J Intern Med.	Comparateur inadéquat
Efficacité-innocuité	Trujillo-Santos, J., P. Di Micco, et al. (2017). "Real-life treatment of venous thromboembolism with direct oral anticoagulants: The influence of recommended dosing and regimens." Thrombosis and haemostasis 117(2): 382-389.	Comparateur inadéquat
Efficacité-innocuité	Asim, M., H. Al-Thani, et al. (2017). "Recurrent Deep Vein Thrombosis After the First Venous Thromboembolism Event: A Single-Institution Experience." Med Sci Monit 23: 2391-2399.	N'inclut pas les AOD
Efficacité-innocuité	Bo, M., F. Li Puma, et al. (2017). "Effects of oral anticoagulant therapy in older medical in-patients with atrial fibrillation: a prospective cohort observational study." Aging Clin Exp Res 29(3): 491-497.	Pas spécifique aux AOD
Efficacité-innocuité	Cristobal, G. M., G. N. Nieves, et al. (2016). "Oral anticoagulants in the treatment of atrial fibrillation: Experience in a Spanish tertiary hospital." European Journal of Clinical Pharmacy 18 (2): 71-74.	Issues cliniques différentes de celles recherchées
Efficacité-innocuité	Lai, C. L., H. M. Chen, et al. (2017). "Comparative Effectiveness and Safety of Dabigatran and Rivaroxaban in Atrial Fibrillation Patients." J Am Heart Assoc 6(4).	Comparateur inadéquat
Efficacité-innocuité	Lasek-Bal, A., T. Urbanek, et al. (2015). "Analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulant drugs in the secondary stroke prevention in patients with AF: single center experience based on 311 patients." Int Angiol 34(6): 552-561.	Aucun groupe comparateur
Efficacité-innocuité	Macha, K., B. Volbers, et al. (2016). "Early Initiation of Anticoagulation with Direct Oral Anticoagulants in Patients after Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke." J Stroke Cerebrovasc Dis 25(9): 2317-2321.	Autres issues cliniques que celles recherchées
Efficacité-innocuité	McGrath, E. R., A. S. Go, et al. (2017). "Use of Oral Anticoagulant Therapy in Older Adults with Atrial Fibrillation After Acute Ischemic Stroke." Journal of the American Geriatrics Society 65(2): 241-248.	N'inclut pas les AOD
Efficacité-innocuité	Miyares, M. A. (2015). "One-Year Risk of Bleeding With Dabigatran in Patients With Atrial Fibrillation: Placing Real-World Results Into Perspective." JAMA Internal Medicine 175(7): 1242-1243.	Type de devis inapproprié
Efficacité-innocuité	Riley, T. R., M. L. Gauthier-Lewis, et al. (2017). "Evaluation of Bleeding Events Requiring Hospitalization in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dabigatran, Warfarin, or Antiplatelet Therapy." J Pharm Pract 30(2): 214-218.	Population trop spécifique
Efficacité-innocuité	Roldan, T., J. J. Rios, et al. (2017). "Complications associated with the use of oral anticoagulation in patients with pulmonary arterial hypertension from two referral centers." Pulm Circ 7(3): 692-701.	Sujet trop spécifique
Efficacité-innocuité	Russo, V., A. Rago, et al. (2017). "Efficacy and safety of the target-specific oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: the real-life evidence." Ther Adv Drug Saf 8(2): 67-75.	Type de devis inapproprié
Efficacité-innocuité	Washam, J. B., A. S. Hellkamp, et al. (2017). "Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients Taking Nondihydropyridine Calcium Channel Blockers for Atrial Fibrillation (from the ROCKET AF Trial)." Am J Cardiol 120(4): 588-594.	N'inclut pas les AOD
Efficacité-innocuité	Weimar, C., S. H. Hohnloser, et al. (2012). "Preventing cardioembolic stroke in atrial fibrillation with dabigatran." Current Neurology and Neuroscience Reports 12 (1): 17-23.	Autres issues cliniques que celles recherchées
Efficacité-innocuité (AVK – insuffisance rénale)	Bohula, E. A., R. P. Giugliano, et al. (2016). "Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial." Circulation 134(1): 24-36.	Année de publication antérieure à la RS

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
		retenue
Efficacité-innocuité (AVK – insuffisance rénale)	Fordyce, C. B., A. S. Hellkamp, et al. (2016). "On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF." Circulation 134(1): 37-47.	Année de publication antérieure à la RS retenue
Efficacité-innocuité (AVK)	Abdalwahab, M., Y. Mansour, et al. (2015). "A study on the role of rivaroxaban in management of venous thromboembolism." Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis 64 (4): 893-896.	Intervention inadéquate
Efficacité-innocuité (AVK)	Chan, Y. H., C. T. Kuo, et al. (2016). "Thromboembolic, Bleeding, and Mortality Risks of Rivaroxaban and Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation." J Am Coll Cardiol 68(13): 1389-1401.	Étude sur la population asiatique seulement
Efficacité-innocuité (AVK)	Chen, S. T., A. S. Hellkamp, et al. (2017). "Outcome of Patients Receiving Thrombolytic Therapy While on Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation (from Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)." Am J Cardiol 120(10): 1837-1840.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (AVK)	De Caterina, R., G. Renda, et al. (2017). "Valvular Heart Disease Patients on Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial." J Am Coll Cardiol 69(11): 1372-1382.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (AVK)	De Caterina, R., U. Andersson, et al. (2016). "History of bleeding and outcomes with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation in the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial." Am Heart J 175: 175-183.	Hors sujet
FA Efficacité-innocuité (AVK)	Eisen, A., R. P. Giugliano, et al. (2016). "Edoxaban vs warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the US Food and Drug Administration approval population: An analysis from the Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) trial." Am Heart J 172: 144-151.	Date de publication antérieure à la RS retenue
Efficacité-innocuité (AVK)	Guimaraes, P. O., D. M. Wojdyla, et al. (2017). "Anticoagulation therapy and clinical outcomes in patients with recently diagnosed atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial." Int J Cardiol 227: 443-449.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (AVK)	Hong, K. S., S. U. Kwon, et al. (2017). "Rivaroxaban vs Warfarin Sodium in the Ultra-Early Period After Atrial Fibrillation-Related Mild Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial." JAMA Neurol 74(10): 1206-1215.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (AVK)	Hu, P. T., R. D. Lopes, et al. (2017). "Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Peripheral Artery Disease: Insights From the ARISTOTLE Trial." J Am Heart Assoc 6(1).	Hors sujet
Efficacité-innocuité (AVK)	Iann, A. D., R. Pisters, et al. (2016). "Net clinical benefit of edoxaban for stroke, mortality, and bleeding risk modeling projections for a European population." JACC: Clinical Electrophysiology 2 (1): 47-54.	Devis innaproprié
Efficacité-innocuité (AVK)	Ruff, C. T., R. P. Giugliano, et al. (2015). "Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial." Lancet 385(9984): 2288-2295.	Date de publication antérieure à la RS retenue
Efficacité-innocuité (AVK)	Saji, N., K. Kimura, et al. (2016). "Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulant treatment compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation who develop acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a multicenter prospective cohort study (daVinci study)." J Thromb Thrombolysis 42(4): 453-462.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (AVK)	Schulman, S., S. Z. Goldhaber, et al. (2015). "Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer." Thrombosis and haemostasis 114(1): 150-157.	Comparateur inadéquat
Efficacité-innocuité	Sun, Y., D. Hu, et al. (2017). "Efficacy and safety of rivaroxaban versus	Étude sur la

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
(AVK)	warfarin in patients from mainland China with nonvalvular atrial fibrillation: A subgroup analysis from the ROCKET AF trial." Thrombosis Research 156: 184-190.	population asiatique seulement
Efficacité-innocuité (AVK)	Turpie, A. G., S. Haas, et al. (2014). "A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment." Thrombosis and haemostasis 111(1): 94-102.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (AVK)	Yamada, N., A. Hirayama, et al. (2015). "Oral rivaroxaban for Japanese patients with symptomatic venous thromboembolism - the J-EINSTEIN DVT and PE program." Thromb J 13: 2.	Étude sur la population asiatique seulement
Efficacité-innocuité (AVK)	Yamashita, T., Y. Koretsune, et al. (2016). "Edoxaban vs. Warfarin in East Asian Patients With Atrial Fibrillation- An ENGAGE AF-TIMI 48 Subanalysis." Circ J 80(4): 860-869.	Étude sur la population asiatique seulement
Efficacité-innocuité (AVK)	Yap, L. B., D. T. Eng, et al. (2016). "A Comparison of Dabigatran With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in an Asian Population." Clin Appl Thromb Hemost 22(8): 792-797.	Étude sur la population asiatique seulement
Efficacité-innocuité (HBPM)	Ageno, W., L. G. Mantovani, et al. (2016). "Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study." Lancet Haematol 3(1): e12-21.	Date de publication antérieure à la RS retenue
Efficacité-innocuité (HBPM)	Cieri, N. E., K. Kusmierski, et al. (2017). "Retrospective Evaluation of Postoperative Adverse Drug Events in Patients Receiving Rivaroxaban After Major Orthopedic Surgery Compared with Standard Therapy in a Community Hospital." Pharmacotherapy 37(2): 170-176.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (HBPM)	Eriksson, B. I., O. E. Dahl, et al. (2015). "Oral dabigatran etexilate versus enoxaparin for venous thromboembolism prevention after total hip arthroplasty: pooled analysis of two phase 3 randomized trials." Thromb J 13: 36.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (HBPM)	Fuji, T., S. Fujita, et al. (2014). "Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery." Thromb Res 133(6): 1016-1022.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (HBPM)	Fuji, T., C. J. Wang, et al. (2014). "Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan." J Arthroplasty 29(12): 2439-2446.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (HBPM)	Fuji, T., C. J. Wang, et al. (2014). "Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial." Thromb Res 134(6): 1198-1204.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (HBPM)	Fuji, T., S. Fujita, et al. (2015). "Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V." Thromb J 13: 27.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (HBPM)	Gombar, C., G. Horvath, et al. (2014). "Comparison of minor bleeding complications using dabigatran or enoxaparin after cemented total hip arthroplasty." Arch Orthop Trauma Surg 134(4): 449-457.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (HBPM)	Hisatake, S., T. Kabuki, et al. (2017). "Short-Term Subcutaneous Fondaparinux and Oral Edoxaban for Acute Venous Thromboembolism." Circ J 81(6): 855-861.	Pas de résultats d'efficacité-innocuité pertinents
Efficacité-innocuité (HBPM)	Lazo-Langner, A., J. L. Fleet, et al. (2014). "Rivaroxaban vs. low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a cohort study." J Thromb Haemost 12(10): 1626-1635.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (HBPM)	Loganathan, L., A. Hua, et al. (2016). "Efficacy and safety of rivaroxaban thromboprophylaxis after arthroplasty of the hip or knee: retrospective cohort study." Ann R Coll Surg Engl 98(7): 507-515.	Hors sujet

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
Efficacité-innocuité (HBPM)	Malhotra, R., S. Babhulkar, et al. (2017). "Thromboprophylaxis with dabigatran after total hip arthroplasty in Indian patients: A subanalysis of a double-blind, double-dummy, randomized RE-NOVATE II study." Asian J Surg 40(2): 145-151.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (HBPM)	Mantha, S., E. Laube, et al. (2017). "Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: a prospective cohort study." J Thromb Thrombolysis 43(2): 166-171.	Comparateur inadéquat
Efficacité-innocuité (HBPM)	Mirdamadi, A., S. Dashtkar, et al. (2014). "Dabigatran versus Enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: A randomized clinical trial." ARYA Atheroscler 10(6): 292-297.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (HBPM)	Nakamura, M., M. Nishikawa, et al. (2015). "Apixaban for the Treatment of Japanese Subjects With Acute Venous Thromboembolism (AMPLIFY-J Study)." Circ J 79(6): 1230-1236.	Date de publication antérieure à la RS retenue
Efficacité-innocuité (HBPM)	Pignataro, B. S., K. Nishinari, et al. (2017). "Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism in 400 Patients With Active Cancer: A Single-Center Experience." Clin Appl Thromb Hemost 23(7): 883-887.	Comparateur inadéquat
Efficacité-innocuité (HBPM)	Prins, M. H., A. W. Lensing, et al. (2014). "Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials." Lancet Haematol 1(1): e37-46.	Comparateur inadéquat
Efficacité-innocuité (HBPM)	Tang, Y., K. Wang, et al. (2017). "A RCT study of Rivaroxaban, low-molecular-weight heparin, and sequential medication regimens for the prevention of venous thrombosis after internal fixation of hip fracture." Biomed Pharmacother 92: 982-988.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (HBPM)	Tran, E., A. Duckett, et al. (2017). "Appropriateness of direct oral anticoagulant dosing for venous thromboembolism treatment." J Thromb Thrombolysis 43(4): 505-513.	Comparateur inadéquat
Efficacité-innocuité (placebo)	Camporese, G., E. Bernardi, et al. (2016). "Efficacy of Rivaroxaban for thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy (ERIKA). A phase II, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised study." Thrombosis and haemostasis 116(2): 349-355.	Hors sujet
Efficacité-innocuité (placebo)	Wells, P. S., M. H. Prins, et al. (2016). "Long-term Anticoagulation With Rivaroxaban for Preventing Recurrent VTE: A Benefit-Risk Analysis of EINSTEIN-Extension." Chest 150(5): 1059-1068.	Année de publication
Patients âgés	Khan, F., H. Huang, et al. (2016). "Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation." J Thromb Thrombolysis 42(4): 573-578.	Comparateur inadéquat
Patients avec le syndrome d'antiphospholipides ou de thromboembophillie	Cohen, H., B. J. Hunt, et al. (2016). "Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial." Lancet Haematol 3(9): e426-436.	Année de publication
Patients ayant un cancer	Brunetti, N. D., E. Gesuete, et al. (2017). "Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study." Int J Cardiol 230: 214-221.	Comparateur inadéquat
Patients ayant un cancer	Raskob, G. E., N. van Es, et al. (2016). "Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial." Lancet Haematol 3(8): e379-387.	Comparateur inadéquat
Patients ayant un cancer	Agnelli, G., H. R. Buller, et al. (2015). "Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial." J Thromb Haemost 13(12): 2187-2191.	Comparateur inadéquat
Patients ayant un cancer	Jean, G. W., K. Kelly, et al. (2017). "Venous thromboembolism treatment outcomes in cancer patients and effect of third-party payers	Comparateur inadéquat

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
	on anticoagulant choice." Support Care Cancer 25(1): 59-66.	
Patients ayant un cancer	Laube, E. S., A. Yu, et al. (2017). "Rivaroxaban for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Active Cancer." Am J Cardiol 120(2): 213-217.	Comparateur inadéquat
Patients ayant un cancer	Renni, M. J. P., M. L. C. Araujo, Jr., et al. (2017). "Rivaroxaban Used in the Treatment Patients With Gynecologic Cancer and Venous Thromboembolism: The Experience of Instituto Nacional de Cancer-Rio de Janeiro, Brazil." Int J Gynecol Cancer 27(5): 1042-1045.	Comparateur inadéquat
Patients ayant une insuffisance rénale	Samama, C. M., N. Rosencher, et al. (2016). "Observational study of dabigatran etexilate 150 mg in patients with moderate renal impairment undergoing elective total hip or knee replacement." Thromb Res 143: 103-110.	Hors sujet
Patients ayant une insuffisance rénale	Yao, X., N. D. Shah, et al. (2017). "Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction." J Am Coll Cardiol 69(23): 2779-2790.	Comparateur inadéquat
GPC	2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism–web addenda The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) - Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)	Type de devis inapproprié
GPC	Ageno, W., J. Beyer-Westendorf, et al. (2016). "Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites." J Thromb Thrombolysis 41(1): 129-143.	Ce guide n'inclut pas les AOD
GPC	Ageno, W., J. Beyer-Westendorf, et al. (2017). "Once- versus twice-daily direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation." Expert Opinion on Pharmacotherapy 18 (13): 1325-1332.	Revue sans recommandation. De plus, aucune méthode n'est présentée.
GPC	Antithrombotic Management of Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: Executive Summary of the Korean Clinical Practice Guidelines for Stroke	Pays non inclus dans l'OCDE
GPC	Apixaban (Eliquis VTE) for Thromboembolic events (venous), treatment and prevention of recurrence	Informations caviardées dans le document
GPC	Apixaban and Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Safety	Liste de références; pas de recommandations à proprement parler
GPC	Best Clinical Practice: Controversies in Outpatient Management of Acute Pulmonary Embolism	Pas de méthodologie
GPC	Commission de la transparence – Avis 6 juillet 2016	Pas de méthodologie
GPC	Comparaison de la mesure RIN au point de service et de la mesure du RIN en laboratoire : Que nous disent les preuves?	Document résumé
GPC	Consensus on Management of Deep Vein Thrombosis with Emphasis on NOACs (Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants): Recommendations from Inter-Disciplinary Group of Indian Experts	Pays pas de l'OCDE ou Amérique du Nord
GPC	Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation	Basé sur le guide AHA de 2014, dans le cadre du projet, le guide AHA 2017 a été extrait
GPC	Direct oral anticoagulants: A quick guide	Aucune méthodologie
GPC	Direct oral anticoagulants: A user's guide	Aucune méthodologie
GPC	Edoxaban in Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism-Ten Key Questions and Answers: A Practical Guide	Aucune méthodologie

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
GPC	European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery in the elderly	Pas de méthodologie
GPC	Foody, J. M. (2017). "Reducing the risk of stroke in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: a practical guide for clinicians." Clin Interv Aging 12: 175-187.	Revue sans recommandation. De plus, aucune méthode n'est présentée.
GPC	Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites	Ce guide n'inclut pas les AOD
GPC	Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism	Ce guide n'inclut pas les AOD
GPC	Guide d'utilisation - Les anticoagulants oraux directs (AOD) - Guide NACO édition 2.0 (octobre 2017) - CHUS	Méthodologie manquante
GPC	Guideline for managing patients on a factor Xa inhibitor –Apixaban (Eliquis®) or Rivaroxaban (Xarelto®) Document Number # QH-GDL-950:2014-2	Absence de références
GPC	Guidelines for the management of cancer and thrombosis - Special aspects in women	Guide issu de guides déjà publiés
GPC	Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (II). Recommendations according to aetiological sub-type	N'inclut pas suffisamment d'information sur les AOD
GPC	Italian intersociety consensus on DOAC use in internal medicine	Pas de méthodologie
GPC	Les nouveaux anticoagulants oraux – CHUS	Méthodologie manquante
GPC	Lip, G. Y. H., J. P. Collet, et al. (2017). "Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE)." Europace 19(11): 1757-1758.	FA avec maladie valvulaire
GPC	Management of bleeding or urgent interventions in patients treated with direct oral anticoagulants: 2017 recommendations for Poland	Pas de méthodologie
GPC	Newly Detected Atrial Fibrillation: AAFP Updates Guideline on Pharmacologic Management	Méthodologie absente
GPC	Post-Operative Anticoagulation of Elderly Surgical Patients with Impaired Renal Function: Clinical Effectiveness and Guidelines	Liste de références; pas de recommandations à proprement parler
GPC	Practical guidance for using rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: balancing benefit and risk	Aucune méthodologie
GPC	Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation	Trop sommaire en ce qui concerne les AOD
GPC	Prisco, D., W. Ageno, et al. (2017). "Italian intersociety consensus on DOAC use in internal medicine." Intern Emerg Med 12(3): 387-406.	pas de méthodologie
GPC	Pruszczyk, P., A. Tomaszuk-Kazberuk, et al. (2017). "Management of bleeding or urgent interventions in patients treated with direct oral anticoagulants: 2017 recommendations for Poland." Pol Arch Intern Med 127(5): 343-351.	pas de méthodologie
GPC	Review of venous thromboembolism and race: the generalizability of treatment guidelines for high-risk populations	N'inclut pas les AOD

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
GPC	Risk-adapted management of acute pulmonary embolism: recent evidence, new guidelines	Aucune méthodologie
GPC	Sikorska, J. and J. Uprichard (2017). "Direct oral anticoagulants: A quick guide." European Cardiology Review 12 (1): 40-45.	Aucune méthodologie
GPC	Summary of evidence-based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology	Plutôt une évaluation de la revue du NICE qu'un GPC en soi
GPC	Synthèse d'avis de la Commission de la transparence - LIXIANA (edoxaban), anticoagulant par voie orale	Pas de méthodologie
GPC	The newer direct oral anticoagulants: a practical guide	Aucune méthodologie
GPC	Updated Guidelines on Management of Atrial Fibrillation from the ACCF/AHA/HRS	Guide pratique sous forme d'une revue narrative et métho-dologie absente
GPC	Warfarin Therapy - Management During Invasive Procedures and Surgery	Ne présente aucune information sur les AOD ou sur l'auto-gestion
GPC	Warfarin Therapy Management	Ne présente aucune information sur les AOD ou sur l'auto-gestion
GPC	Warfarin: Peri-Operative Management	N'inclut aucune comparaison avec les AOD
GPC	Witt, D. M., N. P. Clark, et al. (2016). "Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism." J Thromb Thrombolysis 41(1): 187-205.	Qualité méthodologique faible, n'inclut pas les AOD
GPC	Central Venous Catheter Related Deep Vein Thrombosis. Thrombosis Canada, 3 pages.	Trop spécifique
GPC	Cerebral Venous Thrombosis. Thrombosis Canada, 4 pages.	Trop spécifique
GPC	Portal Vein Thrombosis. Thrombosis Canada, 3 pages.	Trop spécifique
GPC	Allison E. Burnett, Charles E. Mahan, Sara R. Vazquez, Lynn B. Oertel, David A. Garcia, Jack Ansell. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. J Thromb Thrombolysis (2016) 41:206–232	Qualité méthodologique faible
GPCMonitoring for Atrial Fibrillation in Discharged Stroke and Transient Ischemic Attack Patients: A Clinical and Cost-Effectiveness Analysis and Review of Patient Preferences. CADTH OPTIMAL USE REPORT. March 2016, 14 pages.Hors sujetGPCMonitoring for Atrial Fibrillation in Discharged Stroke and Transient Ischemic Attack Patients:	Graham, D. J., M. E. Reichman, et al. (2016). "Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation." JAMA Internal Medicine 176(11): 1662-1671.	Comparateur inadéquat

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
Recommendations. CADTH OPTIMAL USE REPORT March 2016, 148 pages.Hors sujetGPCStreiff, M. B., G. Agnelli, et al. (2016). "Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism." J Thromb Thrombolysis 41(1): 32-67.Qualité méthodologique faibleGPCStroke: Thrombolysis and Endovascular Therapy. Thrombosis Canada, 4 pages.Hors sujetGPCTomkowski, W., P. Kuca, et al. (2017). "Venous thromboembolism-recommendations on the prevention, diagnostic approach and management. The 2017 polish consensus statement." Acta Angiologica 23 (2): 35-71.Qualité méthodologique faibleGPC (position paper) femmes enceintesLinnemann, B., U. Scholz, et al. (2016). "Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH)." Vasa 45(2): 103-118.Qualité méthodologique faiblePatients âgés		
Patients âgés	Sommerauer, C., L. Schlender, et al. (2017). "Effectiveness and safety of vitamin K antagonists and new anticoagulants in the prevention of thromboembolism in atrial fibrillation in older adults - a systematic review of reviews and the development of recommendations to reduce inappropriate prescribing." BMC Geriatr 17(Suppl 1): 223.	Type d'étude non approprié (RS avec MA de RS)
Patients avec le syndrome	Abdelwahab, M., A. El-Dib, et al. (2015). "Role of new oral antithrombin in management of thrombophilia presented with multiple infarctions	Issues cliniques différentes de

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
d'antiphospholipides ou de thromboembophillie	(cerebral, myocardial and pulmonary embolism)." Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis 64 (1): 255-259.	celles recherchées dans le projet
Patients avec le syndrome d'antiphospholipides ou de thromboembophillie	Chang, C., M. Hoyos, et al. (2018). "Direct Oral Anticoagulant Use in Atypical Thrombosis-Related Conditions." Annals of Pharmacotherapy 52(2): 185-197.	Qualité méthodologique faible
Patients avec le syndrome d'antiphospholipides ou de thromboembophillie	Undas, A. and T. Goralczyk (2017). "Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with severe inherited thrombophilia: A series of 33 patients." Blood Coagulation and Fibrinolysis 28 (6): 438-442.	Type d'étude non approprié
Patients ayant un cancer	Ay C; Pabinger I; Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. 2017 Thrombosis and Haemostasis 2 : 219-230.	Revue narrative
Patients ayant un cancer	Di Nisio, M., E. Porreca, et al. (2016). "Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy." Cochrane Database Syst Rev 12: CD008500.	N'inclut pas les AOD
Patients ayant un cancer	Palmaro, A., M. E. Rouge-Bugat, et al. (2017). "Real-life practices for preventing venous thromboembolism in multiple myeloma patients: a cohort study from the French health insurance database." Pharmacoepidemiol Drug Saf 26(5): 578-586.	N'inclut pas les AOD
Patients ayant un cancer	Peris, M., D. Jimenez, et al. (2016). "Outcome during and after anticoagulant therapy in cancer patients with incidentally found pulmonary embolism." Eur Respir J 48(5): 1360-1368.	N'inclut pas les AOD
Patients ayant un cancer	van der Hulle, T., P. L. den Exter, et al. (2016). "Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients." J Thromb Haemost 14(1): 105-113.	N'inclut pas les AOD
Patients ayant un cancer	Elsey, R., T. Jansen, et al. (2015). "Direct-acting oral anticoagulants for venous thromboembolism in cancer patients." U.S Pharmacist. 40 (11 Supplement): 7-10.	Revue narrative
Patients ayant un cancer	Gerotziafas, G. T., I. Mahe, et al. (2014). "New orally active anticoagulant agents for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients." Ther Clin Risk Manag 10: 423-436.	Revue narrative
Patients ayant un cancer	Karakatsanis, S. J., A. Roumpi, et al. (2016). "The use of novel oral anticoagulants in cancer patients with venous thromboembolism." Seminars in Oncology 43 (6): 655-665.	Revue narrative
Patients ayant un cancer	Maraveyas, A., I. Muazzam, et al. (2017). "Advances in managing and preventing thromboembolic disease in cancer patients." Curr Opin Support Palliat Care 11(4): 347-354.	Pas de méthodologie
Patients ayant un cancer	Ravikumar, R., C. S. Lim, et al. (2017). "The Role of New Oral Anticoagulants (NOACs) in Cancer Patients." Adv Exp Med Biol 906: 137-148.	Type de devis inapproprié
Patients ayant un cancer	Rojas-Hernandez, C. M., T. H. Oo, et al. (2017). "Risk of intracranial hemorrhage associated with therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis." J Thromb Thrombolysis 43(2): 233-240.	N'inclut pas les AOD
Patients ayant un cancer	Ross, J. A., M. Miller, et al. (2016). "OC-13 - Safe and effective use of direct oral anticoagulants (DOAC) versus conventional anticoagulation for the treatment of cancer-related venous thromboembolism." Thromb Res 140 Suppl 1: S173-174.	Résumé d'affiche
Patients ayant un cancer	Schulman, S., M. Zondag, et al. (2015). "Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis." J Thromb Haemost 13(6): 1010-1018.	Cette publication n'inclut pas les AOD

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
Patients ayant un cancer	Voigtlaender, M. and F. Langer (2017). "Direct oral anticoagulants for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. What do we know so far?" Hamostaseologie 37(4): 241-255.	Revue narrative
Patients ayant un cancer	Wells, P. S., I. A. Theberge, et al. (2016). "PO-41 - Rivaroxaban is effective therapy for high risk cancer patients with venous thromboembolic disease." Thromb Res 140 Suppl 1: S191-192.	Résumé d'affiche
Patients ayant une insuffisance rénale	Ando, G. and P. Capranzano (2017). "Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis." Int J Cardiol 231: 162-169.	Période de recherche trop vieille
Patients ayant une insuffisance rénale	Bauersachs, R. M., A. W. A. Lensing, et al. (2014). "Rivaroxaban versus enoxaparin/vitamin K antagonist therapy in patients with venous thromboembolism and renal impairment." Thrombosis Journal 12 (1): 1-8.	Étude primaire non couverte par les RS sélectionnées car TEV
Patients ayant une insuffisance rénale	Molteni, M., M. Bo, et al. (2017). "Dabigatran etexilate: appropriate use in patients with chronic kidney disease and in the elderly patients." Intern Emerg Med 12(4): 425-435.	Revue narrative
Patients ayant une insuffisance rénale	Turpie, A. G. G., D. Purdham, et al. (2017). "Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with renal impairment." Ther Adv Cardiovasc Dis 11(9): 243-256.	Revue narrative
Patients ayant une insuffisance rénale	Zou, R., J. Tao, et al. (2017). "Meta-analysis of safety and efficacy for direct oral anticoagulation treatment of non-valvular atrial fibrillation in relation to renal function." Thromb Res 160: 41-50.	Période de recherche trop vieille
Patients obèses ou ayant eu une chirurgie bariatrique	Ihaddadene, R. and M. Carrier (2016). "The use of anticoagulants for the treatment and prevention of venous thromboembolism in obese patients: implications for safety." Expert Opin Drug Saf 15(1): 65-74.	Revue narrative
Patients obèses ou ayant eu une chirurgie bariatrique	Uprichard, J. (2016). "Management of rivaroxaban in relation to bodyweight and body mass index." Ther Adv Cardiovasc Dis 10(5): 294-303.	Revue narrative
Perspectives patient et qualité de vie	Balcı, K. G. (2016). Psychological effects of treatment with novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients, KARE Publishing. 16: 364-365.	Editorial
Perspectives patient et qualité de vie	Desteghe, L., L. Engelhard, et al. (2016). "Knowledge gaps in patients with atrial fibrillation revealed by a new validated knowledge questionnaire." International Journal of Cardiology 223: 906-914.	Sujet non relié aux issues cliniques recherchées
Perspectives patient et qualité de vie	Elewa, H. F., C. E. DeRemer, et al. (2014). "Patients satisfaction with warfarin and willingness to switch to dabigatran: a patient survey." J Thromb Thrombolysis 38(1): 115-120.	Année de publication antérieure à celle de la RS retenue
Perspectives patient et qualité de vie	Shaw, R. L., C. Borg Xuereb, et al. (2016). "Patients' and physicians' experiences of atrial fibrillation consultations and anticoagulation decision-making: A multi-perspective IPA design." Psychology & Health 31(4): 436-455.	N'inclut pas les AOD
Perspectives patient et qualité de vie	Brekelmans, M. P., M. Kappelhof, et al. (2017). "Preference for direct oral anticoagulants in patients treated with vitamin K antagonists for venous thromboembolism." Neth J Med 75(2): 50-55.	Sujet non relié aux issues cliniques recherchées
Perspectives patient et qualité de vie	De Caterina AF, Brüggenjürgen B, Dariusc H, Köhlerd S et al. (2017) Quality of life and patient satisfaction in patients with atrial fibrillation on stable vitamin K antagonist treatment or switched to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant during a 1-year follow-up: APREFER in AF Registry substudy. Archives of Cardiovascular Disease (2017) 11 pages.	Sujet non relié aux issues cliniques recherchées
Perspectives patient et qualité de vie	Keita, I., I. Aubin-Auger, et al. (2017). "Assessment of quality of life, satisfaction with anticoagulation therapy, and adherence to treatment in patients receiving long-course vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants for venous thromboembolism." Patient Prefer Adherence 11: 1625-1634.	Sujet non relié aux issues cliniques recherchées
Perspectives patient et qualité de vie	Wilke T, Bauer S, Mueller S, Kohlmann T, Bauersachs R. (2017) Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A	RS sur les préférences des

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
	Systematic Literature Review. Patient (2017) 10:17–37.	patients seulement (pas sur les valeurs)
Pharmacocinétique	Escolar, G., M. Diaz-Ricart, et al. (2014). "The pharmacokinetics of edoxaban for the prevention and treatment of venous thromboembolism." Expert Opin Drug Metab Toxicol 10(3): 445-458.	Revue narrative
Pharmacocinétique	Kreutz, R. (2014). "A clinical and pharmacologic assessment of once-daily versus twice-daily dosing for rivaroxaban." Journal of Thrombosis and Thrombolysis 38 (2): 137-149.	Revue narrative
Pharmacocinétique	Yin, O. Q., K. Tetsuya, et al. (2014). "Edoxaban population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with non-valvular atrial fibrillation." Eur J Clin Pharmacol 70(11): 1339-1351.	N'inclut pas les paramètres à extraire
Pharmacocinétique	Zheng, S. S., J. J. Chong, et al. (2016). "Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy of apixaban in the treatment of thrombosis." Expert Opin Drug Metab Toxicol 12(5): 575-580.	Revue narrative
RS	Al Yami, M. S., M. A. Silva, et al. (2017). "Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: a mixed treatment comparison meta-analysis." J Thromb Thrombolysis.	La publication n'inclut pas d'étude observationnelle
RS	Andras, A., A. Sala Tenna, et al. (2017). "Vitamin K antagonists versus low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism." Cochrane Database Syst Rev 7: CD002001.	N'inclut pas les AOD
RS	Bai, Y., H. Deng, et al. (2017). "Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis." Stroke 48(4): 970-976.	La publication n'inclut pas d'ECRA
RS	Bai, Y., X. B. Shi, et al. (2017). "Meta-Analysis of Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation With Focus on Apixaban." Am J Cardiol 120(9): 1689-1695.	La publication n'inclut pas de résultat pour la TEV
RS	Boonyawat, K., F. Caron, et al. (2017). "Association of body weight with efficacy and safety outcomes in phase III randomized controlled trials of direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis." J Thromb Haemost 15(7): 1322-1333.	La publication n'inclut pas d'études observationnelles
RS	Brunetti, N. D., E. Gesuete, et al. (2017). "Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study." Int J Cardiol 230: 214-221.	La publication n'inclut pas d'études observationnelles
RS	Caldeira, D., C. David, et al. (2017). "Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis." Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.	La publication n'inclut pas d'études observationnelles et population trop spécifique
RS	Carmo, J., J. Ferreira, et al. (2017). "Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin at different levels of INR control in atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized trials." Int J Cardiol 244: 196-201.	La publication n'inclut pas d'études observationnelles
RS	Chen, J., L. Y. Wang, et al. (2017). "The safety and efficacy of oral anticoagulants with dual versus single antiplatelet therapy in patients after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis." Medicine (Baltimore) 96(37): e8015.	N'inclut pas les AOD
RS	Fuentes, H. E., D. M. Oramas, et al. (2017). "Meta-analysis on anticoagulation and prevention of thrombosis and mortality among patients with lung cancer." Thromb Res 154: 28-34.	N'inclut pas les AOD
RS	Guo, L., S. Li, et al. (2017). "Comparative Efficacy of Clinical Events Prevention of Five Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation (A Network Meta-Analysis)." Am J Cardiol 119(4): 585-593.	La publication n'inclut pas d'études observationnelles
RS	Heil, J., W. Miesbach, et al. (2017). "Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremity." Dtsch Arztebl Int 114(14): 244-249.	Trop spécifique

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
RS	Hunter, B. D., T. Minichiello, et al. (2017). "Anticoagulation for the treatment of venous thromboembolism in patients with brain metastases: a meta-analysis and systematic review." J Thromb Thrombolysis.	La publication n'inclut pas les AOD
RS	López-López, JA, Sterne, JAC, Thom, HHZ et al. (2017) Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. BMJ 2017;359:j5058	Publication seulement sur la FA
RS	Moseley, A., R. Doukky, et al. (2017). "Indirect Comparison of Novel Oral Anticoagulants in Women with Nonvalvular Atrial Fibrillation." J Womens Health (Larchmt) 26(3): 214-221.	La publication n'est pas une revue systématique
RS	Norby, F. L. and A. Alonso (2017). "Comparative effectiveness of rivaroxaban in the treatment of nonvalvular atrial fibrillation." J Comp Eff Res 6(6): 549-560.	Un seul AOD traité
RS	Ntaios, G., V. Papavasileiou, et al. (2017). "Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Int J Stroke 12(6): 589-596.	La publication n'inclut pas d'études observationnelles
RS	Ntaios, G., V. Papavasileiou, et al. (2017). "Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis." Stroke 48(9): 2494-2503.	La publication n'inclut pas d'ECRA
RS	Oertel, L. B. and A. E. Fogerty (2017). "Use of direct oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation." Journal of the American Association of Nurse Practitioners 29(9): 551-561.	La publication n'est pas une réelle revue systématique
RS	Owens, R. E., R. Kabra, et al. (2017). "Direct oral anticoagulant use in nonvalvular atrial fibrillation with valvular heart disease: a systematic review." Clin Cardiol 40(6): 407-412.	La publication n'inclut pas d'études observationnelles
RS	Pan, K. L., D. E. Singer, et al. (2017). "Effects of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." J Am Heart Assoc 6(7).	La publication n'inclut pas d'études observationnelles
RS	Patti, G., G. Di Gioia, et al. (2017). "Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials." Diabetes Metab Res Rev 33(3).	La publication n'inclut pas d'études observationnelles
RS	Piovella, F. and D. I. Iosub (2017). "Extended non-vitamin K antagonist oral anticoagulation therapy for prevention of recurrent venous thromboembolism." Thromb Res 152: 87-92.	Revue narrative
RS	Proietti, M., P. Cheli, et al. (2017). "Balancing thromboembolic and bleeding risk with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): A systematic review and meta-analysis on gender differences." Pharmacol Res 117: 274-282.	Période de recherche non mentionnée, n'inclut pas la VTE
RS	Romanelli, R. J., L. Nolting, et al. (2016). "Dabigatran Versus Warfarin for Atrial Fibrillation in Real-World Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis." Circ Cardiovasc Qual Outcomes 9(2): 126-134.	La publication n'inclut pas d'ECRA
RS	Salmeron Febres, L. M. and J. Cuenca Manteca (2017). "Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Venous Thromboembolic Disease." Ann Vasc Surg 42: 337-350.	Période de recherche non identifiée, pas de méta-analyse
RS	Schulman, S., D. Singer, et al. (2017). "NOACs for treatment of venous thromboembolism in clinical practice." Thrombosis and haemostasis 117(7): 1317-1325.	La publication n'inclut pas d'ECRA et n'est que sur la TEV
RS	Senoo, K., Y. Kondo, et al. (2017). "Safety and efficacy of direct oral	La publication

Sujet	Référence	Raison d'exclusion
	anticoagulants over warfarin in Japanese patients with acute venous thromboembolism: A meta-analysis." J Cardiol 69(5): 763-768.	n'inclut pas d'études observationnelles
RS	Shrestha, S., S. Coy, et al. (2017). "Oral Antiplatelet and Anticoagulant Agents in the Prevention and Management of Ischemic Stroke." Curr Pharm Des 23(9): 1377-1391.	Revue narrative
RS	Sulieman, A. K. (2016). "Comparison of benefit between dabigatran and warfarin among patients with atrial fibrillation: A systematic review." Archives of Pharmacy Practice 7 (2): 33-42.	Trop spécifique, sur un seul AOD
RS	Thakkar, R. N., S. W. Rathbun, et al. (2017). "Role of Direct Oral Anticoagulants in the Management of Anticoagulation." South Med J 110(4): 293-299.	Revue narrative
RS	Thomas, I., J. EncisoSilva, et al. (2017). "Anticoagulation therapy and NOACs in heart failure." Handbook of Experimental Pharmacology 243: 515-535.	Revue narrative
RS	Wang, K. L., H. R. Buller, et al. (2017). "Extracranial arterial and venous thromboembolism in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials." Heart Rhythm 14(4): 599-605.	La publication n'inclut pas d'études observationnelles
RS	Wehling, M., R. Collins, et al. (2017). "Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016)." Drugs & Aging 34(7): 499-507.	Aucune méta-analysis, n'inclut pas d'étude observationnelle, n'inclut pas la TEV

ANNEXE C

Évaluation de la qualité méthodologique des documents

Tableau C-1a Évaluation des revues systématiques - Grille R-AMSTAR détaillée

	Almutairi *et al.*, 2017		Bai *et al.*, 2018		Bala *et al.*, 2017		Bennaghmouch *et al.*, 2017		Boonyawat *et al.*, 2017	
Évaluateurs	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	3	4	3	3	4	3	3	3	3	2
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4	4	4	4	4	3	4	3	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	3	3	2	2	4	2	3	3	3	3
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	2	2	2	2	3	4	2	2	2	2
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4	4	1	4	4	4	3	4	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	3	4	2	4	4	4	3	3	2	4
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	1	1	1	1	4	4	2	3	4	3
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	4	4	4	4	3	4	3	4	3	4
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	4	3	3	4	3	2	3	2	3	3
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	3	3	4	3	3	4	2	2	2	3
Total (4 max. points par question)	**35**	**36**	**33**	**32**	**40**	**39**	**32**	**33**	**33**	**36**
Pourcentage moyen	**81 %**		**74 %**		**91 %**		**74 %**		**79 %**	
Qualité méthodologique	**Bonne**		**Moyenne**		**Bonne**		**Moyenne**		**Bonne**	

Tableau C-1b Évaluation des revues systématiques - Grille R-AMSTAR détaillée (suite)

	Brunetti *et al.*, 2017		Chang *et al.*, 2018		Geldhof *et al.*, 2014		Heneghan *et al.*, 2016		Johansen *et al.*, 2015	
Évaluateurs	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	3	3	2	3	3	2	4	4	4	3
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	4	4	1	1	1	1	4	3	4	4
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4	4	4	1	1	4	4	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	4	2	2	2	1	2	3	3	3	3
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	3	1	1	1	1	1	4	4	4	4
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4	2	1	2	1	4	4	4	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	2	4	1	1	1	1	4	4	4	4
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	1	1	1	3	1	2	4	4	4	4
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	3	4	s. o.	s. o.	1	3	3	4	3	4
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	3	3	s. o.	s. o.	1	1	4	3	3	3
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	2	2	3	3	1	2	4	4	4	4
Total (max. 4 points par question)	**30**	**32**	**19**	**19**	**14**	**17**	**42**	**41**	**41**	**41**
Pourcentage moyen	**71 %**		**46 %**		**36 %**		**94 %**		**93 %**	
Qualité méthodologique	**Moyenne**		**Faible**		**Faible**		**Bonne**		**Bonne**	

Tableau C-1c Évaluation des revues systématiques - Grille R-AMSTAR détaillée (suite)

	Karakatsanis *et al.*, 2016		Kimachi *et al.*, 2017		Loewen *et al.*, 2017		Patti *et al.*, 2017		Proietti *et al.*, 2017	
Évaluateurs	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	2	1	4	3	4	4	3	2	4	2
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	1	1	2	2	4	4	4	3	4	4
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	2	2	3	4	2	3	2	3	2	2
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	1	1	4	4	2	2	2	2	1	1
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	1	1	4	4	4	4	3	2	3	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	1	1	4	4	3	4	2	3	3	2
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	1	2	3	4	2	3	1	3	1	3
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	s. o.	s. o.	3	4	s. o.	s. o.	4	4	3	4
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	s. o.	s. o.	3	2	2	1	2	3	2	1
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	2	2	4	3	3	2	1	1	3	3
Total (max. 4 points par question)	**15**	**14**	**38**	**38**	**30**	**31**	**28**	**30**	**30**	**29**
Pourcentage moyen	**41 %**		**86 %**		**76 %**		**66 %**		**67 %**	
Qualité méthodologique	**Faible**		**Bonne**		**Bonne**		**Moyenne**		**Moyenne**	

Tableau C-1d Évaluation des revues systématiques - Grille R-AMSTAR détaillée (suite)

	Raccah *et al.*, 2016		Sharma *et al.*, 2015		Sterne *et al.*, 2017		Tereshchenko *et al.*, 2016	
Évaluateurs	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	4	4	4	4	4	4	3	3
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	4	4	4	4	4	4	2	2
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4	4	4	4	3	1	2
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	3	4	3	3	2	4	1	2
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	2	2	4	4	4	2	1	2
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	3	2	4	4	4	4	4	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	3	3	1	4	1	4	2	4
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	1	1	1	4	2	4	2	3
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	3	4	3	4	3	4	1	4
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	2	3	3	3	3	3	3	4
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	2	4	2	4	4	4	3	2
Total (max. 4 points par question)	**31**	**35**	**33**	**42**	**35**	**40**	**23**	**32**
Pourcentage moyen	**75 %**		**85 %**		**86 %**		**63 %**	
Qualité méthodologique	**Bonne**		**Bonne**		**Bonne**		**Moyenne**	

Tableau C-2a Évaluation de la qualité méthodologique des essais comparatifs à répartition aléatoire à partir de la grille CASP-ECRA

Questions		Goldhaber *et al.*, 2016a		Raskob *et al.*, 2018		Raskob *et al.*, 2016b	
		1	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
1	**L'essai repose-t-il sur une question bien définie?**	1	1	1	1	1	1
2	**L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire ?**	1	1	1	1	1	1
3	**Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?**	0	0	1	1	1	0
4	**L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?**	1	1	0	0	1	1
5	**Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?**	1	0	1	0	0	0
6	**Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?**	1	1	1	1	1	1
7 et 8	**Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?**	1	0	0,5	1	1	0
9	**Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?**	1	1	1	1	1	1
10	**Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?**	1	1	0,5	1	0	1
11	**Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?**	0	0	0,5	1	1	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflit d'intérêt potentiel, les auteurs ont reçu du financement de compagnies pharmaceutiques		Conflit d'intérêt potentiel, étude financée par Daiichi Sankyo.		Conflit d'intérêt potentiel, les auteurs ont reçu du financement de compagnies pharmaceutiques	
Total de oui (questions 1 à 6)		**5**	**4**	**5**	**4**	**5**	**4**
Évaluation de la qualité méthodologique		**Moyenne**		**Moyenne**		**Moyenne**	

Tableau C-2b Évaluation de la qualité méthodologique des essais comparatifs à répartition aléatoire à partir de la grille CASP-ECRA (suite)

Questions		Weitz *et al.*, 2017		Young *et al.*, 2018		Pengo *et al.*, 2018		McBane II *et al.*, 2018	
		1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire ?	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	0	1	1	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	0	0	0	0	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	0,5	0	1	0	1	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1
7 et 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	0,5	0	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	0,5	1	1	1	0,5	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	1	1	0,5	1	1	0	0,5	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflit d'intérêt potentiel, étude financée par Bayer		Conflit d'intérêt potentiel, étude financée par une subvention éducative sans restriction de Bayer AG, qui a aussi fourni les médicaments à l'étude.		Conflit d'intérêt potentiel, étude financée par Bayer.		Conflit d'intérêt potentiel, étude financée par Bristol-Myers Squibb.	
Total de oui (questions 1 à 6)		4	4	4,5	4	5	4	5	4
Évaluation de la qualité méthodologique		Moyenne		Moyenne		Moyenne		Moyenne	

Tableau C-3a Évaluation de la qualité méthodologique des études observationnelles à partir de la grille CASP-Cohortes

Questions		Chaudhury *et al.*, 2018		Gieling *et al.*, 2017		Pollack *et al.*, 2017		Stanton *et al.*, 2017		Uppuluri *et al.*, 2019	
		1	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0
6b	Le suivi des sujets était-il assez long?	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	1	1	1	1	s. o.	s. o.	0	0	1	0
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	1	1	1	0	0	s. o.	1	0	1	1
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0
12	En quoi cette étude pourrait-elle influer sur la pratique?	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucun conflit d'intérêt apparent		Conflit d'intérêt potentiel car cofinancement de certaines compagnies pharmaceutiques		Conflit d'intérêt potentiel, étude financée par Boehringer Ingelheim.		Aucun conflit d'intérêt apparent		Aucun conflit d'intérêt apparent	
Total de « oui » (items 1 à 5b)*		**4**	**4**	**4**	**4**	**3**	**3**	**4**	**4**	**4**	**3**
Évaluation de la qualité méthodologique*		**Moyenne**		**Moyenne**		**Faible**		**Moyenne**		**Faible**	

Tableau C-3b Évaluation de la qualité méthodologique des études observationnelles à partir de la grille CASP-Cohortes (suite)

Questions		Zakai *et al.*, 2018	
		1	**2**
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	1	1
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	1	1
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	1	1
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	1	1
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	0,5	0
6b	Le suivi des sujets était-il assez long?	0,5	0
7 et 8	Quels sont les résultats? Quelle est la précision des résultats?	0	0
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	1	1
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	1	1
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	0	0
12	En quoi cette étude pourrait-elle influer sur la pratique?	0,5	1
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucun conflit d'intérêt apparent	
Total de « oui » (items 1 à 5b)*		**5**	**5**
Évaluation de la qualité méthodologique*		**Bonne**	

Tableau C-4a Évaluation des GPC - Grille AGREE II détaillée

	ESC 2017 (CAD) [Valgimigli *et al.*, 2018]		ESC 2016 (AF) [Kirchhof *et al.*, 2016]		SCC 2016 (AF) [Macle *et al.*, 2016]		SSC-ISTH 2016 (AOD) [Martin *et al.*, 2016]	
Évaluateurs	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.	4	5	5	7	7	7	7	7
2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.	1	1	1	1	6	5	4	5
3. La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.	2	3	3	4	6	6	6	6
4. Le groupe de travail ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.	5	4	7	3	4	4	5	5
5. Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées.	1	1	1	1	1	1	1	1
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.	6	7	7	4	3	7	6	7
7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.	1	1	1	1	1	1	3	4
8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.	1	1	1	1	3	3	1	3
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.	4	4	3	3	6	6	7	6
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.	3	3	5	2	1	3	1	1
11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.	3	7	2	7	4	5	6	7
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.	6	7	7	5	6	7	5	5
13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.	3	3	3	2	1	1	1	2
14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.	1	5	7	7	2	3	1	1
15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.	7	7	6	7	7	7	6	7
16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.	7	7	7	6	6	7	7	7
17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.	7	7	7	7	5	7	6	7
18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.	1	1	1	2	1	1	1	1
19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.	3	3	3	2	3	2	1	1

	ESC 2017 (CAD) [Valgimigli *et al.*, 2018]		ESC 2016 (AF) [Kirchhof *et al.*, 2016]		SCC 2016 (AF) [Macle *et al.*, 2016]		SSC-ISTH 2016 (AOD) [Martin *et al.*, 2016]	
Évaluateurs	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
20. Les répercussions potentielles sur les ressources de l'application des recommandations ont été examinées.	1	1	1	1	1	1	1	1
21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.	2	3	1	2	1	1	1	1
22. Le point de vue des organismes de financement n'a pas influencé le contenu de la RPC.	6	5	6	6	1	3	1	3
23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.	5	5	4	7	1	1	3	4
Score total (/161)	**80**	**90**	**90**	**87**	**77**	**89**	**82**	**90**
Qualité générale du guide (1 à 7)	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**
Recommandation de l'utilisation du guide	**Oui**	**Oui**	**Oui**	**Oui**	**Oui**	**Oui**	**Oui**	**Oui**

Tableau C-4b Évaluation des GPC - Grille AGREE II détaillée (suite)

	Burnett *et al.*, 2016		CHEST 2016 [Kearon *et al.*, 2016]		Farge *et al.*, 2016		Khorana *et al.*, 2016	
Évaluateurs	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.	3	5	6	6	5	5	6	7
2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.	5	6	7	7	4	5	6	5
3. La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.	3	4	7	4	6	5	3	4
4. Le groupe de travail ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.	4	4	3	7	1	6	4	4
5. Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées.	1	1	1	3	1	1	1	1
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.	5	7	1	4	3	3	3	4
7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.	5	4	4	4	7	7	3	4
8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.	4	4	1	3	7	7	1	1
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.	5	6	7	7	6	7	4	5
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.	1	3	5	7	1	3	1	3
11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.	4	4	7	7	5	6	5	6

	Burnett *et al.*, 2016		CHEST 2016 [Kearon *et al.*, 2016]		Farge *et al.*, 2016		Khorana *et al.*, 2016	
Évaluateurs	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.	5	5	7	7	7	7	3	3
13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.	2	1	2	3	6	6	2	1
14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.	1	1	7	5	3	5	1	1
15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.	7	7	7	6	6	6	5	5
16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.	6	7	5	7	7	7	7	7
17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.	7	7	7	7	7	7	7	7
18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.	1	1	1	1	1	3	1	1
19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.	1	1	1	3	1	1	1	1
20. Les répercussions potentielles sur les ressources de l'application des recommandations ont été examinées.	1	1	3	3	3	4	1	1
21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.	1	1	1	1	1	1	1	1
22. Le point de vue des organismes de financement n'a pas influencé le contenu de la RPC.	3	4	5	4	4	4	3	4
23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.	3	3	7	7	3	3	3	3
Score total (/161)	**77**	**86**	**102**	**109**	**95**	**108**	**72**	**77**
Qualité générale du guide (1 à 7)	**3**	**3**	**---**	**5**	**4**	**5**	**3**	**2**
Recommandation de l'utilisation du guide	**Non**	**Non**	**Oui**	**Oui**	**Oui**	**Oui**	**Non**	**Non**

Tableau C-4c Évaluation des GPC - Grille AGREE II détaillée (suite)

	Streiff *et al.*, 2016		Tomkowski *et al.*, 2017		Witt *et al.*, 2016		Linnemann *et al.*, 2016	
Évaluateurs	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.	7	7	5	5	7	7	5	6
2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.	7	5	4	4	6	7	2	3
3. La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.	4	6	5	5	4	5	5	5
4. Le groupe de travail ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.	4	4	4	4	4	4	4	4
5. Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées.	1	1	1	1	1	1	1	1
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.	6	7	1	1	6	7	3	6
7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.	5	5	1	1	2	1	1	1
8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.	3	3	1	1	1	1	1	1
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.	7	5	2	2	2	1	6	4
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.	1	1	1	3	1	3	1	1
11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.	6	4	1	2	4	5	6	5
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.	5	4	3	3	5	5	3	3
13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.	2	1	1	1	2	1	1	1
14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.	1	1	1	1	1	1	1	1
15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.	7	5	4	6	5	6	4	5
16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.	6	7	6	7	6	7	6	7
17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.	7	7	2	4	7	7	5	5
18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.	1	1	1	1	1	1	1	1
19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.	1	1	1	1	1	1	1	1

	Streiff *et al.*, 2016		Tomkowski *et al.*, 2017		Witt *et al.*, 2016		Linnemann *et al.*, 2016	
Évaluateurs	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
20. Les répercussions potentielles sur les ressources de l'application des recommandations ont été examinées.	1	1	1	1	1	3	1	1
21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.	1	1	1	1	1	1	1	1
22. Le point de vue des organismes de financement n'a pas influencé le contenu de la RPC.	3	4	1	1	3	3	1	1
23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.	3	2	1	1	3	2	1	2
Score total (/161)	**89**	**81**	**48**	**58**	**72**	**79**	**59**	**66**
Qualité générale du guide (1 à 7)	**3**	**3**	**2**	**2**	**3**	**3**	**2**	**2**
Recommandation de l'utilisation du guide	**Non**	**Non**	**Non**	**Non**	**Non**	**Non**	**Non**	**Non**

Tableau C-4d Évaluation des GPC - Grille AGREE II détaillée (suite)

	Wein *et al.*, 2018		Jennings *et al.*, 2014		Andrade *et al.*, 2018	
Évaluateurs	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.	7	7	7	5	7	7
2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.	7	7	5	4	7	6
3. La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.	7	5	3	2	7	4
4. Le groupe de travail ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.	7	6	6	6	6	6
5. Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées.	5	4	1	1	1	1
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.	7	7	5	5	7	7
7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.	2	1	5	5	1	1
8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.	1	1	1	1	4	3
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.	6	5	6	5	6	6
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.	4	3	5	5	5	5
11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.	5	5	7	7	7	7

	Wein *et al.*, 2018		Jennings *et al.*, 2014		Andrade *et al.*, 2018	
Évaluateurs	**1**	**2**	**1**	**2**	**1**	**2**
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.	7	7	7	7	7	7
13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.	5	4	3	4	7	6
14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.	6	6	1	1	7	6
15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.	7	7	7	5	7	7
16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.	7	7	7	7	7	7
17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.	7	7	7	7	7	7
18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.	3	2	1	1	1	1
19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.	7	6	1	1	1	2
20. Les répercussions potentielles sur les ressources de l'application des recommandations ont été examinées.	1	1	7	7	1	1
21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.	7	6	1	1	1	1
22. Le point de vue des organismes de financement n'a pas influencé le contenu de la RPC.	7	5	1	1	7	6
23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.	5	5	1	3	3	4
Score total (/161)	**127**	**113**	**95**	**91**	**114**	**108**
Qualité générale du guide (1 à 7)	**7**	**5**	**7**	**4**	**7**	**5**
Recommandation de l'utilisation du guide	**Oui**	**Oui**	**Oui**	**Oui**	**Oui**	**Oui**

Tableau C-5a Évaluation des GPC - Sommaire de la grille AGREE II

	ESC 2017 (CAD)				ESC 2016 (AF)				SCC 2016 (AF)				SSC-ISTH 2016 (AOD)			
Évaluateurs	**1**	**2**			**1**	**2**			**1**	**2**			**1**	**2**		
Dimensions			**T**	**%**		***T***	**%**			**T**	**%**			**T**	**%**	
Champ d'application et objectifs	7	9	16	27,8	9	12	21	41,7	19	18	37	86,1	17	18	35	80,6
Participation des groupes concernés	12	12	24	50,0	15	8	23	47,2	8	12	21	41,7	12	13	25	52,8
Rigueur du processus d'élaboration du guide	22	31	53	38,5	30	28	58	43,8	24	29	53	38,5	25	27	52	37,5
Clarté et présentation	21	21	42	100	20	20	40	94,4	18	21	39	91,7	19	21	40	94,4
Applicabilité	7	8	15	14,6	6	6	12	8,3	6	5	11	6,3	4	4	8	0
Indépendance éditoriale	11	10	21	70,8	10	13	23	79,2	2	4	6	8,3	4	6	10	25,0
Total	80	90	170		90	87	177		77	89	166		82	90	172	
Score global				**44,9**				**47,5**				**43,5**				**45,7**
Recommandation de l'utilisation du guide	***Oui***				***Oui***				***Oui***				***Oui***			

Tableau C-5b Évaluation des GPC - Sommaire de la grille AGREE II (suite)

	BURNETT 2016 (VTE)				CHEST 2016				FARGE 2016				KHORANA 2016			
Évaluateurs	**1**	**2**			**1**	**2**			**1**	**2**			**1**	**2**		
Dimensions			**T**	**%**		***T***	**%**			**T**	**%**			**T**	**%**	
Champ d'application et objectifs	11	15	26	55,6	20	17	37	86,1	15	16	31	69,4	15	16	31	69,4
Participation des groupes concernés	9	12	21	41,7	5	13	18	33,3	5	10	15	25,0	8	9	17	30,6
Rigueur du processus d'élaboration du guide	26	27	53	38,5	40	41	81	67,7	42	48	90	77,1	20	24	44	29,2
Clarté et présentation	20	21	41	97,2	19	20	39	91,7	20	20	40	94,4	19	19	38	88,9
Applicabilité	5	4	9	2,1	6	8	14	12,5	6	9	15	14,6	4	4	8	0
Indépendance éditoriale	6	6	12	33,3	12	11	23	79,2	7	6	13	37,5	6	6	12	33,3
Total	77	86	163		102	109	211		95	108	203		72	77	149	
Score global				**42,4**				**59,8**				**56,9**				**37,3**
Recommandation de l'utilisation du guide	***Non***				***Oui***				***Oui***				***Non***			

Tableau C-5c Évaluation des GPC - Sommaire de la grille AGREE II (suite)

	STREIFF 2016				TOMKOWSKI 2017				WITT 2016				LINNEMANN 2016			
Évaluateurs	**1**	**2**			**1**	**2**			**1**	**2**			**1**	**2**		
Dimensions			**T**	**%**			***T***	**%**			**T**	**%**			**T**	**%**
Champ d'application et objectifs	18	18	36	100	14	15	29	63,9	17	19	36	83,3	12	14	26	55,6
Participation des groupes concernés	11	12	23	47,2	6	6	12	16,7	11	12	23	47,2	8	11	19	36,1
Rigueur du processus d'élaboration du guide	30	22	52	37,5	12	14	26	10,4	17	18	35	19,8	20	17	37	21,9
Clarté et présentation	20	19	39	91,7	11	16	27	58,3	17	20	37	86,1	14	16	30	66,7
Applicabilité	4	4	8	0	4	4	8	0	4	6	10	4,2	4	4	8	0
Indépendance éditoriale	6	6	12	33,3	2	2	4	0	6	3	9	20,8	2	3	5	4,2
Total	90	81	171		48	58	106		72	79	151		59	66	125	
Score global				**45,3**				**21,7**				**38,0**				**28,6**
Recommandation de l'utilisation du guide	***Non***				***Non***				***Non***				***Non***			

Tableau C-5d Évaluation des GPC - Sommaire de la grille AGREE II (suite)

	WEIN 2018				JENNINGS 2014				ANDRADE 2018			
Évaluateurs	**1**	**2**			**1**	**2**			**1**	**2**		
Dimensions			**T**	**%**			**T**	**%**			**T**	**%**
Champ d'application et objectifs	21	19	40	94,4	15	11	26	50,6	21	17	38	88,9
Participation des groupes concernés	19	17	36	83,3	12	12	24	50	14	14	28	61,1
Rigueur du processus d'élaboration du guide	36	32	68	65	35	35	70	67,5	44	41	85	71,9
Clarté et présentation	21	21	42	100	21	19	40	94,4	21	21	42	100
Applicabilité	18	15	33	52,1	10	10	20	38,9	4	5	9	2,1
Indépendance éditoriale	12	10	22	75	2	4	6	8,3	10	10	20	66,7
Total	127	113	240		95	91	186		114	108	222	
Score global				**70,3**				**50,7**				**63,8**
Recommandation de l'utilisation du guide	***Oui***				***Oui***				***Oui***			

Tableau C-6 Évaluation de la littérature grise - Grille AACODS

Domaines	Questions	ACMTS 2014 (POC INR)		ACMTS 2017 (CHADS)		Thrombosis Canada[1]	
	Évaluateurs	1	2	1	2	1	2
Compétence	Déterminer qui est responsable du contenu intellectuel. **Un seul auteur :**	non	non	non	non	inconnu	inconnu
	Associé à une organisation réputée?	s. o.	s. o.	oui	oui	oui	oui
	Détenant des compétences professionnelles ou une expérience considérable?	s. o.	s. o.	oui	oui	s. o.	s. o.
	Ayant produit ou publié d'autres travaux (littérature grise / noire) dans le domaine?	s. o.	s. o.	oui	oui	s. o.	s. o.
	Étant un expert reconnu, nommé dans d'autres sources?	s. o.	s. o.	oui	oui	s. o.	s. o.
	Étant cité par d'autres (utiliser Google Scholar pour une vérification rapide)?	s. o.	s. o.	inconnu	oui	s. o.	s. o.
	Étant étudiant à un cycle supérieur, sous la supervision d'« experts »?	s. o.	s. o.	inconnu	non	s. o.	s. o.
	Une organisation ou un groupe :						
	L'organisation est-elle réputée (p. ex., l'Organisation mondiale de la Santé)?	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	L'organisation est-elle une autorité dans le domaine?	oui	non	non	non	non	oui
	Dans tous les cas :						
	Le document présente-t-il une liste de références détaillée ou une bibliographie?	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	Commentaires	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Exactitude	**L'objectif ou le résumé du document est-il clairement énoncé?**	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	Le cas échéant, le document répond-il à l'objectif ou le résumé correspond-il au contenu du document?	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	La méthodologie est-elle précisée?	oui	oui	oui	oui	non	non
	Le cas échéant, est-elle respectée?	oui	oui	oui	oui	s. o.	s. o.
	Le document a-t-il fait l'objet d'une revue par les pairs?	non	inconnu	oui	inconnu	oui	oui
	A-t-il été édité par une autorité réputée?	oui	non	non	non	non	non
	A-t-il été soutenu par des références documentées et faisant autorité ou des sources fiables?	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	Est-il représentatif des travaux dans le domaine?	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	Si ce n'est pas le cas, le document constitue-t-il une contrepartie valide?	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
	Toutes les collectes de données sont-elles explicites et répondent-elles aux besoins de la recherche?	oui	oui	oui	oui	oui	non
	Si le document est de source secondaire (p. ex., orientation en matière de politiques d'un rapport technique), se reporter à l'original.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

Domaines	Questions	ACMTS 2014 (POC INR)		ACMTS 2017 (CHADS)		Thrombosis Canada[1]	
	Évaluateurs	1	2	1	2	1	2
	L'interprétation ou l'analyse est-elle exacte et objective?	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	Commentaires	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Étendue	Tous les documents ont des paramètres qui définissent l'étendue de leur contenu. Ces limites pourraient signifier qu'un travail fait référence à un groupe populationnel en particulier ou qu'il exclut certains types de publications. Un rapport peut être conçu pour répondre à une question précise ou s'appuyer sur des statistiques issues d'une étude particulière. **Les limites sont-elles clairement énoncées?**	oui	oui	oui	oui	non	non
Objectivité	Il est important de déceler les biais, en particulier s'ils ne sont pas énoncés ou reconnus. **Une opinion, qu'elle vienne d'un expert ou non, demeure une opinion : la perspective de l'auteur est-elle claire?**	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	La présentation du travail semble-t-elle équilibrée?	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	Commentaires	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Date	Pour que l'étude éclaire votre recherche, elle doit être datée afin de confirmer sa pertinence. **Le document indique-t-il précisément une date relativement à son contenu? L'absence de date (qui devrait pouvoir être trouvée facilement) est fortement préoccupante.**	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	Si le document n'est pas daté mais que sa date peut être vérifiée avec précision, existe-il une raison valide qui justifie l'absence de date?	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
	Vérification de la bibliographie : des références contemporaines clés ont-elles été incluses?	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	Commentaires	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Portée	C'est une évaluation de la valeur du document, dans le domaine de recherche pertinent. **Le document est-il significatif (ce qui comprend la faisabilité, l'utilité et la pertinence)?**	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	Met-il la recherche en contexte?	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	Enrichit-il la recherche ou y ajoute-t-il quelque chose d'unique?	non	oui	oui	oui	s. o.	oui
	Renforce-t-il ou réfute-t-il une position actuelle?	oui	oui	oui	oui	oui	oui

Domaines	Questions	ACMTS 2014 (POC INR)		ACMTS 2017 (CHADS)		Thrombosis Canada[1]	
	Évaluateurs	1	2	1	2	1	2
	Le domaine de recherche serait-il moins riche sans ce document?	non	oui	non	non	non	oui
	Est-il intégral, représentatif, caractéristique?	oui	oui	oui	oui	inconnu	non
	A-t-il une incidence (dans le sens d'influence sur le travail ou le comportement d'autrui)?	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	Commentaires	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Score	Nombre de réponses positives/total de question (excluant les réponses s. o.)	22/26	22/26	26/32	26/32	18/25	20/26
	Résultat (%)	85 %	85 %	81 %	81 %	72 %	77 %

[1]Les documents sélectionnés et évalués de Thrombosis Canada sont : Thrombosis Canada 2017 (AF), Thrombosis Canada 2016 (CVT), Thrombosis Canada 2016 (PVT), Thrombosis Canada 2017 (AOD), Thrombosis Canada 2017 (Apixaban), Thrombosis Canada 2017 (Bleeding), Thrombosis Canada 2017 (Cancer), Thrombosis Canada 2017 (Coag), Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran), Thrombosis Canada 2017 (DVT), Thrombosis Canada 2017 (DVT treatment), Thrombosis Canada 2017 (duration), Thrombosis Canada 2017 (Edoxaban), Thrombosis Canada 2017 (obésité), Thrombosis Canada 2017 (Peri-Op), Thrombosis Canada 2017 (Pregnancy), Thrombosis Canada 2017 (DVT and PE treatment in pregnancy), Thrombosis Canada 2017 (Rivaroxaban), Thrombosis Canada 2017 (Stroke).

ANNEXE D

Aspects pharmacologiques - caractérisques et résultats des études retenues

Tableau D-1a Caractéristiques des études primaires retenues pour les paramètres pharmacocinétiques des AOD

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
Apixaban																
Frost (study 2) 2012	USA	ECRA	Apixa-ban	Not applicable	USA	BMS Clinical Research Center	To evaluate apixaban single dose safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics and assess the effect of food on apixaban pharmacokinetics.	Open label, randomized, two period, two treatment, crossover study	Yes	No	2x5mg	SD	Fast	minimum 5 days	Yes	Declaration of Helsinki and the ICH Guideline for GCP
Frost (study 2) 2012	USA	ECRA	Apixa-ban	Not applicable	USA	BMS Clinical Research Center	To evaluate apixaban single dose safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics and assess the effect of food on apixaban pharmacokinetics.	Open label, randomized, two period, two treatment, crossover study	Yes	No	2x5mg	SD	**Fed**	minimum 5 days	Yes	Declaration of Helsinki and the ICH Guideline for GCP
Frost 2013	USA	ECRA	Apixa-ban	Not applicable	Not mentioned	Single centre not identified	To examine the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple dose apixaban.	Single centre, placebo-controlled, double-blind, parallel group, ascending multiple dose study	Yes	Yes	2.5 mg twice daily	Twice daily dose administered on 7 days (blood collection done on days 1 and 7)	Fast	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki, GPC and TPP
Frost 2013	USA	ECRA	Apixa-ban	Not applicable	Not mentioned	Single centre not identified	To examine the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple dose apixaban.	Single centre, placebo-controlled, double-blind, parallel group, ascending multiple dose study	Yes	Yes	5 mg twice daily	Twice daily dose administered on 7 days (blood collection done on days 1 and 7)	Fast	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki, GPC and TPP
Frost 2013	USA	ECRA	Apixa-ban	Not applicable	Not mentioned	Single centre not identified	To examine the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple dose apixaban.	Single centre, placebo-controlled, double-blind, parallel group, ascending multiple dose study	Yes	Yes	10 mg once daily	Once daily dose administered on 7 days (blood collection done on days 1 and 7)	Fast	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki, GPC and TPP
Frost 2013	USA	ECRA	Apixa-ban	Not applicable	Not mentioned	Single centre not identified	To examine the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple dose apixaban.	Single centre, placebo-controlled, double-blind, parallel group, ascending multiple dose study	Yes	Yes	10 mg twice daily	Twice daily dose administered on 7 days (blood collection done on days 1 and 7)	Fast	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki, GPC and TPP
Frost 2013	USA	ECRA	Apixa-ban	Not applicable	Not mentioned	Single centre not identified	To examine the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple dose apixaban.	Single centre, placebo-controlled, double-blind, parallel group, ascending multiple dose study	Yes	Yes	25 mg once daily	Once daily dose administered on 7 days (blood collection done on days 1 and 7)	Fast	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki, GPC and TPP
Frost 2013	USA	ECRA	Apixa-	Not applicable	Not	Single	To examine the safety, pharmacokinetics	Single centre, placebo-	Yes	Yes	25 mg twice	Twice daily dose	Fast	Not	Yes	Declaration of

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
			ban		mentioned	centre not identified	and pharmacodynamics of multiple dose apixaban.	controlled, double-blind, parallel group, ascending multiple dose study			daily	administered on 7 days (blood collection done on days 1 and 7)		applicable		Helsinki, GPC and TPP
Frost 2014	USA	ECRA	Apixa-ban	Not applicable	the Netherlands	PRA International, Zuidlaren, the Netherlands	Compare the pharmacokinetics and anti-factor Xa activity (AXA) of apixaban and rivaroxaban.	Randomized, open-label, two-period, two-treatment crossover study in 14 healthy subjects	yes	No	2.5 mg BID (every 12 hours) for 4 days	MD	Not mentioned, yes is supposed	≥ 4.5 day	Yes	GCP, ICH, Declaration of Helsinki
Frost 2015	USA	Cohort study	Apixa-ban	Not applicable	USA	a single centre (Seaview Research, Miami, FL, USA)	The primary objective of this study was to assess the effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics of apixaban. Secondary objectives were to assess the effects of age and sex on the single-dose pharmacodynamics of apixaban, along with the safety and tolerability profile.	Open-label, single-dose, 2 x 2 factorial study	Not applicable	Not applicable	20 mg	SD	Fast	Not applicable	Yes	GCP, Declaration of Helsinki
Song 2016	Japan and USA	ECRA	Apixa-ban	Not applicable	Not mentioned	Not mentioned	To evaluate the relative bioavailability of crushed apixaban tablets and the effect of food on apixaban pharmacokinetic properties.	Open-label,randomized,crossover study	Yes	No	5 mg	SD	Fed	6 days	Yes	GCP, ICH, Declaration of Helsinki
Song 2016	Japan and USA	ECRA	Apixa-ban	Not applicable	Not mentioned	Not mentioned	To evaluate the relative bioavailability of crushed apixaban tablets and the effect of food on apixaban pharmacokinetic properties.	Open-label, randomized, crossover study	Yes	No	2 x 5 mg	SD	Fast	4 days	Yes	GCP, ICH, Declaration of Helsinki
Song 2016	Japan and USA	ECRA	Apixa-ban	Not applicable	Not mentioned	Not mentioned	To evaluate the relative bioavailability of crushed apixaban tablets and the effect of food on apixaban pharmacokinetic properties.	Open-label, randomized,crossover study	Yes	No	5 mg	SD	Fast	5 days	Yes	GCP, ICH, Declaration of Helsinki
Upreti 2013	USA	Cohort study	Apixa-ban	Not applicable	USA	2 sites (Advanced Clinical Research Institute and MDS Pharma Services Inc.)	The primary objective of the present study was to assess the effects of extremes of body weight on the PK of apixaban relative to subjects with reference body weight. The secondary objectives were to assess the effect of apixaban on anti-factor Xa activity (PD) and to evaluate the safety and tolerability of a single dose of apixaban in each body weight group.	Open label, single dose, parallel group study enrolled healthy subjects aged 18 to 45 years into three groups by body weight: 50 kg (low body weight), 65 to 85 kg (reference body weight) and 120 kg (high body weight).	No	No	10 mg	SD	Fast	Not applicable	Yes	GCP, ICH
Wang 2014	USA	ECRA	Apixa-ban	Activated charcoal	USA	Pharmaceutical Product Development, Inc. (PPD)	To assess the effect of activated charcoal on apixaban PK in healthy human subjects.	Open-label, 3-treatment, 3-period, randomized, crossover study	Yes	No	20 mg	SD	Fast	at least 4 days	Yes	GCP, ICH, Declaration of Helsinki
Wang 2016	USA	Cohort study	Apixa-ban	Not applicable	USA	Orlando Clinical	The primary objective of this study was to assess the pharmacokinetics of a single	Open-label, parallel-group, single-dose	No	No	5 mg for healty subjects	SD	Not mentioned	at least 7 days	yes	GCP, ICH, Declaration of

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
						Research Center, Orlando, Florida	oral dose of apixaban (5mg) in subjects with end-stage renal disease (ESRD) maintained on chronic stable hemodialysis compared with subjects with normal renal function. Secondary objectives were to assess: (1) the effect of hemodialysis on the pharmacokinetics of apixaban in subjects with ESRD; (2) the effect of apixaban on the international normalized ratio (INR), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), and anti-FXa activity in ESRD and healthy subjects; and (3) the safety and tolerability of apixaban in ESRD and healthy subjects.	study			2x5 mg for subjects with ESRD					Helsinki
Bashir 2018	USA	ECRA	Apixa-ban	**Cyclosporine or Tacrolimus**	USA	Clinical Research Unit of Thomas Jefferson University Hospital (Philadelphia, PA)	The potential for drug interactions are similar for cyclosporine and tacrolimus, but do not fully overlap. We hypothesized that cyclosporine would alter apixaban exposure due to combined inhibition of CYP3A4, P-gp and BCRP. Tacrolimus is often considered to share overlapping inhibitory activity on these pathways based upon a review of known clinical drug interactions of cyclosporine and tacrolimus. Because tacrolimus is more frequently prescribed (>90%) in transplant recipients, we also aimed to investigate its impact on apixaban exposure.	Phase I, investigator-initiated, open-label, randomized, two-sequence, three-period, single-site, crossover trial	Yes	No	10 mg Six subjects randomized to sequence A received apixaban alone in period I. The subjects then received cyclosporine 100 mg once daily for 3 days followed by another dose of apixaban in period II. To achieve effective immune-suppression in transplant patients, the mean initial cyclosporine dose ranges from 7–9 mg/kg per day in two divided doses and is adjusted based upon plasma concentration. In period III,	SD	Subjects were required to fast (except for water) from 10 hours before until 2 hours after treatment administration.	There was a washout period of at least 7 days between all treatment periods except period I in sequence B, in which washout was extended to 13 days.	yes	GCP, ICH

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
											subjects received 5 mg tacrolimus (Prograf; Astellas Pharma US, Northbrook, IL) once daily followed by 10 mg apixaban.					
Dabigatran																
Clemens 2012	Germany	ECRA	Dabi-gatran	Not applicable	Not mentioned	Single center not identified	To investigate whether, and to what extent, a change from multiple subcutaneous (s.c.) doses (steady-state conditions) of enoxaparin 40 mg once daily to a single oral dose of dabigatran etexilate 220 mg affects the PK/PD parameters of dabigatran.	Single-center, open-label, two-way crossover trial conducted in healthy men and women	Not clearly identified	No	220 mg single dose without prior enoxaparin administration	SD	Not applicable	5 days	Yes	GCP, ICH, Declaration of Helsinki
Hartter 2012	Germany	Retrospective study	Dabi-gatran	Not applicable	Not mentioned	18 clinical trials, 14 phase I (n=368, almost all in healthy adult subjects) and four phase II trials (n=2237 patients with AF or undergoing orthopaedic surgery)	To compare the pharmacokinetics and pharmacodynamies of dabigatran in adult Japanese and Caucasian subjects.	Retrospective study	No	No	110 mg twice daily	MD	Not applicable	Not applicable	Yes	All studies were reviewed by the relevant regulatory authorities.
Hartter 2012	Germany	Retrospective study	Dabi-gatran	Not applicable	Not mentioned	18 clinical trials, 14 phase I (n=368, almost all in healthy adult subjects) and four phase II trials	To compare the pharmacokinetics and pharmacodynamies of dabigatran in adult Japanese and Caucasian subjects.	Retrospective study	No	No	150 mg twice daily	MD	Not applicable	Not applicable	Yes	All studies were reviewed by the relevant regulatory authorities.

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
						(n=2237 patients with AF or undergoing orthopaedic surgery)										
Hartter (article 2) Part 1 2012	Germany	Cohort study	Dabi-gatran	**Clopidogrel**	Not mentioned	Single center not identified	To evaluate (1) the PK and PD effects of concomitant administration of multiple doses of clopidogrel 75mg once daily (qd) (preceded by a loading dose of clopidogrel 300 mg) with multiple doses of dabigatran etexilate 150 mg twice daily (bid) and (2) the PK and PD effects of concomitant administration of single loading doses of clopidogrel (300 or 600 mg) with dabigatran etexilate (150 mg bid). Secondary PD parameters evaluated were activated partial thromboplastin time (aPTT), ecarin clotting time (ECT), thrombin time (TT), inhibition of platelet aggregation as well as effects on capillary bleeding time (CBT).	Part 2 (main study): randomized, open-label, multiple-dose, crossover study, with 3 periods	Yes	No	A clopidogrel 300 mg loading dose on day 1, followed by a 75 mg dose on day 2, then clopidogrel 75 mg qd in combination with dabigatran etexilate 150 mg bid on days 3–5	MD	Fast	at least 14 days	Yes	Competent authority (BfArM, Germany)
Hartter (article 2) Part 1 2012	Germany	Cohort study	Dabi-gatran	**Clopidogrel**	Not mentioned	Single center not identified	To evaluate (1) the PK and PD effects of concomitant administration of multiple doses of clopidogrel 75mg once daily (qd) (preceded by a loading dose of clopidogrel 300 mg) with multiple doses of dabigatran etexilate 150 mg twice daily (bid) and (2) the PK and PD effects of concomitant administration of single loading doses of clopidogrel (300 or 600 mg) with dabigatran etexilate (150 mg bid). Secondary PD parameters evaluated were activated partial thromboplastin time (aPTT), ecarin clotting time (ECT), thrombin time (TT), inhibition of platelet aggregation as well as effects on capillary bleeding time (CBT).	Part 3. Open-label, multiple-dose (for dabigatran etexilate) and single-dose (for clopidogrel), fixed-sequence study	No	No	A single dose of clopidogrel 600 mg given alone or in addition to dabigatran 150 mg bid at steady state	MD	Fast	at least 14 days	Yes	Competent authority (BfArM, Germany)
Hartter (article 2) Part 1 2012	Germany	Cohort study	Dabi-gatran	**Clopidogrel**	Not mentioned	Single center not identified	To evaluate (1) the PK and PD effects of concomitant administration of multiple doses of clopidogrel 75mg once daily (qd) (preceded by a loading dose of clopidogrel 300 mg) with multiple doses of dabigatran etexilate 150 mg twice daily (bid) and (2) the PK and PD effects of concomitant administration of single loading doses of clopidogrel (300 or 600 mg) with dabigatran etexilate (150 mg bid). Secondary PD parameters evaluated were activated partial	Part 1 (pilot study): open-label, multiple-dose (for dabigatran etexilate) and single-dose (for clopidogrel), fixed-sequence study	No	No	A single dose of clopidogrel 300 mg given in addition to dabigatran etexilate 150 mg bid in steady state	MD	Fast	at least 14 days	Yes	Competent authority (BfArM, Germany)

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
							thromboplastin time (aPTT), ecarin clotting time (ECT), thrombin time (TT), inhibition of platelet aggregation as well as effects on capillary bleeding time (CBT).									
Stangier (Phase I) 2005	Germany and Sweden	ECRA	Dabi-gatran	**Pantoprazole**	Not mentioned	Not mentioned	The primary objective of these 2 studies was therefore to investigate the pharmacokinetic profile of the capsule formulation of dabigatran etexilate. This was initially performed in healthy volunteers in fasting and fed states and then in conjunction with a proton pump inhibitor to examine the extent of absorption with alterations in gastric pH. Subsequently, it was evaluated in patients receiving their first dose 1 to 3 hours following THR surgery. Primary endpoints in both studies were the rate and extent of dabigatran etexilate absorption, as assessed by the area under the plasma concentration versus time curve (AUC), maximum plasma concentration (Cmax), and time to peak plasma concentration (tmax).	single-dose, 3-way crossover study	Yes	No	150 mg alone or with pantoprazole (40 mg bid) started 2 days before administration of study drug	SD	Fast	Not mentioned	Yes	Declaration of Helsinki
Stangier (Phase I) 2005	Germany and Sweden	ECRA	Dabi-gatran	Not applicable	Not mentioned	Not mentioned	The primary objective of these 2 studies was therefore to investigate the pharmacokinetic profile of the capsule formulation of dabigatran etexilate. This was initially performed in healthy volunteers in fasting and fed states and then in conjunction with a proton pump inhibitor to examine the extent of absorption with alterations in gastric pH. Subsequently, it was evaluated in patients receiving their first dose 1 to 3 hours following THR surgery. Primary endpoints in both studies were the rate and extent of dabigatran etexilate absorption, as assessed by the area under the plasma concentration versus time curve (AUC), maximum plasma concentration (Cmax), and time to peak plasma concentration (tmax).	Single-dose, 3-way crossover study	Yes	No	150 mg alone	SD	**Fed**	Not mentioned	Yes	Declaration of Helsinki
Stangier (Phase II) 2005	Germany and Sweden	Cohort study	Dabi-gatran	Not applicable	Norway and Sweden	12 sites	The primary objective of these 2 studies was therefore to investigate the pharmacokinetic profile of the capsule formulation of dabigatran etexilate. This was initially performed in healthy volunteers in fasting and fed states and then in	Uncontrolled, open-label study conducted at 9 sites in Sweden and 3 in Norway	No	No	150 mg dabigatran etexilate was given 1 to 3 hours	SD	Not mentioned	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
							conjunction with a proton pump inhibitor to examine the extent of absorption with alterations in gastric pH. Subsequently, it was evaluated in patients receiving their first dose 1 to 3 hours following THR surgery. Primary endpoints in both studies were the rate and extent of dabigatran etexilate absorption, as assessed by the area under the plasma concentration versus time curve (AUC), maximum plasma concentration (Cmax), and time to peak plasma concentration (tmax).				postsurgery					
Stangier 2008	Germany	ECRA	Dabi-gatran	**Pantoprazole**	Germany	PAREXEL International	To investigate the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of dabigatran in healthy elderly subjects; to assess the intra- and interindividual variability of dabigatran pharmacokinetics in order to assess possible gender differences; and to assess the effect of pantoprazole coadministration on the bioavailability of dabigatran.	Open-label, parallel-group, single-centre study	Yes	No	150 mg twice daily over 6 days and once on the morning of day 7	MD	Fast	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki, GCP and local regulatory requirements.
Stangier 2010	Germany	ECRA	Dabi-gatran	Not applicable	Germany	PAREXEL International	To investigate the effect of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran following administration of a single oral dose of dabigatran etexilate in subjects with renal impairment (150 mg) or end-stage renal disease (ESRD) on maintenance haemodialysis (50 mg).	Open-Label, Parallel-Group, Single-Centre Study	No	Not applicable	150 mg	SD	Fast	Not applicable	Yes	Declaration of Helsink
Stangier 2012	Germany	ECRA	Dabi-gatran	**Digoxin**	Germany	PAREXEL International	Given that both digoxin and dabigatran are excreted predominantly via the renal route and the strong likelihood that both drugs will be coadministered in many patients, a study to evaluate the potential interaction between the 2 drugs is warranted and hence has been performed.	Randomized, open-label study with a 3-way crossover design	Yes	No	Dabigatran: 150 mg twice daily for 3 d and once on d 4. Digoxin: a loading dose of 0.5 mg in the morning and 0.25 mg in the evening of day 1, as well as 0.25 mg once daily on days 2 to 4. Dabigatran + digoxin: a combination of both was given.	MD	Fast	10 days	Yes	Declaration of Helsinki, GPC, ICH and applicable German regulatory requirements

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
Edoxaban																
Bathala 2012	US and UK	Controlled assay not randomized	Edo-xaban	Not applicable	UK	Charles River Clinical Services	To assess the mass balance of edoxaban in humans, determine the PK of the parent drug and its known metabolites in plasma, urine, and feces, and to identify potential unknown metabolites of edoxaban in six healthy male subjects who received a single 60-mg oral dose of the radiolabeled drug.	Single-center, open-label, nonrandomized study with the administration of radiolabeled edoxaban to six healthy male subjects to determine the PK of the parent drug and known metabolites and to identify potential unknown metabolites.	No	No	60 mg in solution	SD	Fast	Not applicable	yes	World Medical Association Declaration of Helsinki in its revised edition, the guidelines for current GCP, the requirements of Directive 2001/ 20/EC2 and the corresponding UK statutory instrument, as well as the demands of national drug and data protection laws and other applicable regulatory requirements
Matsushima 2013	Japan and USA	ECRA	Edo-xaban	**Quinidine**	USA	Celerion NJ	1) To determine the absolute bioavailability of edoxaban in healthy subjects. PK of edoxaban after IV and PO administration were described. 2) To characterize the PK and pharmacodynamics (PD) of edoxaban as well as the PK of the edoxaban metabolite (M4), the effect of P-gp inhibition by multiple PO doses of quinidine on the PK of a single IV dose of edoxaban and M4, and the safety and tolerability of edoxaban (alone and when administered IV with concomitant quinidine).	Phase 1, single-center, open-label, randomized, 3-period crossover study with a total of six treatment arms	Yes	No	Single oral 60-mg edoxaban dose, single intravenous 30-mg edoxaban dose, and concomitant single intravenous 30-mg edoxaban dose with quinidine 300 mg every 8 hours for 4 days	SD	Fast	Not mentioned	Yes	ICH and US FDA guidelines for GCP as well as the Declaration of Helsinki
Mendell 2013	USA and Japan	ECRA	Edo-xaban	**Quinidine**	USA	Celerion clinical research units	The objectives of the 6 studies described here were to evaluate potential PK interactions between edoxaban and cardiovascular drugs that are known P-gp substrates (digoxin, atorvastatin, quinidine,	Open-label, randomized, 2-period, 2-treatment	Yes	No	Single, oral dose of quinidine 300 mg (Mutual Pharmaceutical	SD	Not mentioned	7-10 days	Yes	ICH, GCP

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
							and verapamil) and/or inhibitors (quinidine, digoxin, amiodarone, dronedarone, verapamil, and atorvastatin) and which may be prescribed to patients with AF.				Co.) on day 1, quinidine 300 mg three times daily on days 2–3, and a single dose of quinidine 300 mg on day 4, plus a single dose of edoxaban 60 mg on day 3; or edoxaban 60 mg once daily on days 1–4 and a single dose of quinidine 300 mg on day 3					
Mendell 2013	USA and Japan	ECRA	Edo-xaban	**Digoxin**	USA	Celerion clinical research units	The objectives of the 6 studies described here were to evaluate potential PK interactions between edoxaban and cardiovascular drugs that are known P-gp substrates (digoxin, atorvastatin, quinidine, and verapamil) and/or inhibitors (quinidine, digoxin, amiodarone, dronedarone, verapamil, and atorvastatin) and which may be prescribed to patients with AF.	Open-label, dual-treatment sequence, parallel study	Not applicable	No	Digoxin on days 1–7 (0.25 mg every 12 h on days 1–2, then 0.25 mg once daily on days 3–7) followed by coadministration of digoxin 0.25 mg once daily with edoxaban 60 mg once daily on days 8–14; or edoxaban 60 mg once daily on days 1–7 followed by coadministration of edoxaban 60 mg daily with digoxin on days 8–14 (0.25 mg every 12 h on days 8–9, then 0.25	SD	Not mentioned	Not applicable	Yes	ICH, GCP

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
											mg once daily on days 10–14)					
Mendell 2013	USA and Japan	ECRA	Edo-xaban	**Amiodarone**	USA	Celerion clinical research units	The objectives of the 6 studies described here were to evaluate potential PK interactions between edoxaban and cardiovascular drugs that are known P-gp substrates (digoxin, atorvastatin, quinidine, and verapamil) and/or inhibitors (quinidine, digoxin, amiodarone, dronedarone, verapamil, and atorvastatin) and which may be prescribed to patients with AF.	Open-label, single-sequence study	Not applicable	No	SD of edoxaban 60 mg on day 1, then (2) amiodarone 400 mg once daily for 4 days (days 4–7) plus a SD of edoxaban 60 mg on day 7.	SD	Not mentioned	3 days	Yes	ICH, GCP
Mendell 2013	USA and Japan	ECRA	Edo-xaban	**Verapamil**	USA	Celerion clinical research units	The objectives of the 6 studies described here were to evaluate potential PK interactions between edoxaban and cardiovascular drugs that are known P-gp substrates (digoxin, atorvastatin, quinidine, and verapamil) and/or inhibitors (quinidine, digoxin, amiodarone, dronedarone, verapamil, and atorvastatin) and which may be prescribed to patients with AF.	open-label, randomized, 2-period, 2-treatment crossover study	Yes	No	1) verapamil 240 mg sustained-release (Calan SR, Pfizer Inc.) once daily on days 1–11 and edoxaban 60 mg on day 10; or 2) edoxaban 60 mg once daily on days 1–4 and verapamil 240 mg sustained-release on day 3	SD	Not mentioned	at least 7 days	Yes	ICH, GCP
Mendell 2013	USA and Japan	ECRA	Edo-xaban	**Atorvastatin**	UK	Celerion clinical research units	The objectives of the 6 studies described here were to evaluate potential PK interactions between edoxaban and cardiovascular drugs that are known P-gp substrates (digoxin, atorvastatin, quinidine, and verapamil) and/or inhibitors (quinidine, digoxin, amiodarone, dronedarone, verapamil, and atorvastatin) and which may be prescribed to patients with AF.	open-label, randomized, 2-period, 2-treatment crossover study	Yes	No	1) atorvastatin 80 mg (Lipitor, Pfizer) once daily on days 1–8 plus edoxaban 60 mg on day 7; or 2) edoxaban 60 mg on day 1	SD	Not mentioned	at least 7 days	Yes	ICH, GCP
Mendell 2013	USA and Japan	ECRA	Edo-xaban	**Dronedarone**	USA	Celerion clinical research units	The objectives of the 6 studies described here were to evaluate potential PK interactions between edoxaban and cardiovascular drugs that are known P-gp substrates (digoxin, atorvastatin, quinidine, and verapamil) and/or inhibitors (quinidine,	open-label, randomized, 2-period, 2-treatment crossover study	Yes	No	1) edoxaban 60 mg on day 1 under fed conditions; 2) or dronedarone	SD	**Fed**	at least 7 days	Yes	ICH, GCP

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
							digoxin, amiodarone, dronedarone, verapamil, and atorvastatin) and which may be prescribed to patients with AF.				400 mg twice daily on days 1–7 under fed conditions plus edoxaban 60 mg on day 5 under fed conditions					
Mendell 2013	USA and France	ECRA	Edo-xaban	**ASA**	Not mentioned	Not mentioned	Three studies were conducted to assess the potential for PK/pharmacodynamic (PD) interactions with the coadministration of edoxaban and the antiplatelet agents ASA 100 mg (low dose), ASA 325 mg (high dose), or naproxen.	3-way crossover	Yes	open label	ASA 100 mg QD 5 d Edoxaban 60 mg QD · 5 d ASA 100 mg QD + edoxaban 60 mg QD · 5 d	MD	Not mentioned	at least 14 days	Yes	Declaration of Helsinki, ICH, GCP, and directives and regulations of the European Commission and the US FDA.
Mendell 2013	USA and France	ECRA	Edo-xaban	**ASA**	Not mentioned	Not mentioned	Three studies were conducted to assess the potential for PK/pharmacodynamic (PD) interactions with the coadministration of edoxaban and the antiplatelet agents ASA 100 mg (low dose), ASA 325 mg (high dose), or naproxen.	Parallel cohorts	Yes	double-blind	Treatment 1: ASA 325 mg QD + placebo 5 d ASA 325 mg QD + edoxaban 60 mg QD 5 d Treatment 2: Edoxaban 60 mg QD + placebo · 5 d Edoxaban 60 mg QD + ASA 325 mg QD 5 d	MD	Not mentioned	at least 14 days	Yes	Declaration of Helsinki, ICH, GCP, and directives and regulations of the European Commission and the US FDA.
Mendell 2013	USA and France	ECRA	Edo-xaban	**Naproxen**	Not mentioned	Not mentioned	Three studies were conducted to assess the potential for PK/pharmacodynamic (PD) interactions with the coadministration of edoxaban and the antiplatelet agents ASA 100 mg (low dose), ASA 325 mg (high dose), or naproxen.	3-way crossover	Yes	open label	Naproxen 500 mg QD 2 d Edoxaban 60 mg on day 2	MD	Not mentioned	at least 14 days	Yes	Declaration of Helsinki, ICH, GCP, and directives and regulations of the European Commission and the US FDA.
Ogata 2010	US	ECRA	Edo-xaban	Not applicable	UK	Covance Clinical Research Unit, Ltd	To determine the clinical safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of ascending single and multiple oral doses of edoxaban in humans.	Phase I, single-blind, randomized, placebo-controlled, ascending single and multiple oral dose study of the	yes	yes	5 mg	SD	Fast	at least 7 days	Not mentionned	Not mentionned

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
								clinical safety, tolerability, PK, and PD of the edoxaban								
Ogata 2010	US	ECRA	Edo-xaban	Not applicable	UK	Covance Clinical Research Unit, Ltd	To determine the clinical safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of ascending single and multiple oral doses of edoxaban in humans.	Phase I, single-blind, randomized, placebo-controlled, ascending single and multiple oral dose study of the clinical safety, tolerability, PK, and PD of the edoxaban	yes	yes	30 mg	SD	Fast	at least 7 days	Not mentioned	Not mentionned
Ogata 2010	US	ECRA	Edo-xaban	Not applicable	UK	Covance Clinical Research Unit, Ltd	To determine the clinical safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of ascending single and multiple oral doses of edoxaban in humans.	Phase I, single-blind, randomized, placebo-controlled, ascending single and multiple oral dose study of the clinical safety, tolerability, PK, and PD of the edoxaban	yes	yes	60 mg	SD	Fast	at least 7 days	Not mentioned	Not mentionned
Ogata 2010	US	ECRA	Edo-xaban	Not applicable	UK	Covance Clinical Research Unit, Ltd	To determine the clinical safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of ascending single and multiple oral doses of edoxaban in humans.	Phase I, single-blind, randomized, placebo-controlled, ascending single and multiple oral dose study of the clinical safety, tolerability, PK, and PD of the edoxaban	yes	yes	90 mg	SD	Fast	at least 7 days	Not mentioned	Not mentionned
Ogata 2010	US	ECRA	Edo-xaban	Not applicable	UK	Covance Clinical Research Unit, Ltd	To determine the clinical safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of ascending single and multiple oral doses of edoxaban in humans.	Phase I, single-blind, randomized, placebo-controlled, ascending single and multiple oral dose study of the clinical safety, tolerability, PK, and PD of the edoxaban	yes	yes	120 mg	SD	Fast	at least 7 days	Not mentioned	Not mentionned
Ogata 2010	US	ECRA	Edo-xaban	Not applicable	UK	Covance Clinical Research Unit, Ltd	To determine the clinical safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of ascending single and multiple oral doses of edoxaban in humans.	Phase I, single-blind, randomized, placebo-controlled, ascending single and multiple oral dose study of the clinical safety, tolerability, PK, and PD of the edoxaban	yes	yes	150 mg	SD	Fast	at least 7 days	Not mentioned	Not mentionned
Ogata 2010	US	ECRA	Edo-xaban	Not applicable	UK	Covance Clinical Research	To determine the clinical safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of ascending	Phase I, single-blind, randomized, placebo-controlled, ascending	yes	yes	90 mg	**MD at Day10**	Fast	at least 7 days	Not mentioned	Not mentionned

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
						Unit, Ltd	single and multiple oral doses of edoxaban in humans.	single and multiple oral dose study of the clinical safety, tolerability, PK, and PD of the edoxaban								
Ogata 2010	US	ECRA	Edo-xaban	Not applicable	UK	Covance Clinical Research Unit, Ltd	To determine the clinical safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of ascending single and multiple oral doses of edoxaban in humans.	Phase I, single-blind, randomized, placebo-controlled, ascending single and multiple oral dose study of the clinical safety, tolerability, PK, and PD of the edoxaban	yes	yes	60 mg	**MD at Day10**	Fast	at least 7 days	Not mentionned	Not mentionned
Ogata 2010	US	ECRA	Edo-xaban	Not applicable	UK	Covance Clinical Research Unit, Ltd	To determine the clinical safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of ascending single and multiple oral doses of edoxaban in humans.	Phase I, single-blind, randomized, placebo-controlled, ascending single and multiple oral dose study of the clinical safety, tolerability, PK, and PD of the edoxaban	yes	yes	120 mg	**MD at Day10**	Fast	at least 7 days	Not mentionned	Not mentionned
Ogata 2010	US	ECRA	Edo-xaban	Not applicable	UK	Covance Clinical Research Unit, Ltd	To determine the clinical safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of ascending single and multiple oral doses of edoxaban in humans.	Phase I, single-blind, randomized, placebo-controlled, ascending single and multiple oral dose study of the clinical safety, tolerability, PK, and PD of the edoxaban	yes	yes	60 mg	SD	**Fed**	at least 7 days	Not mentionned	Not mentionned
Parasrampuria (article 2) 2015	Japan and USA	ECRA	Edo-xaban	Not applicable	Not clearly mentioned	Not clearly mentioned	To evaluate the effect of haemodialysis on the exposure of edoxaban in subjects with ESRD folJowing the administration of a single, oral dose of edoxaban 15 mg.	Phase I, single-centre, open-label, randomised, twotreatment, two-period, two-way crossover study	Yes	No	Single dose of 15 mg	SD	Not mentioned	≥ 7 days	Yes	Declaration of Helsinki, the ICH Guideline E6 for GCP, appropriate components of the US Food and Drug Administration GCP regulations, and the Health Insurance Portability and Accountability Act
Parasrampur	USA	ECRA	Edo-	Not applicable	USA	One, but not	To evaluate the pharmacokinetic and	Open-label,	yes	No	edoxaban 60	SD since Day 1	On days of	Each	Yes	GCP, ICH,

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
ia (article 1) 2015			xaban			identified	pharmacodynamic effects of edoxaban after switching from steady-state rivaroxaban or dabigatran etexilate to edoxaban	randomized, 3-period, crossover study at a single center in the US			mg (Savaysa ; Daiichi Sankyo, Inc.) once daily for 4 days		blood sampling for pharmacokinetics, edoxaban was administered in the morning with 240 mL of water, following an overnight fast of at least 10 h.	period lasted 5 days, with a washout of 7 days between treatment periods		Declaration of Helsinki
Parasrampuria 2016	USA	ECRA	Edo-xaban	Not applicable	USA	One, but not identified	To evaluate the pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of edoxaban after switching from steady-state rivaroxaban or dabigatran etexilate to edoxaban	Open-label, randomized, three-period, crossover study at a single center in the US	yes	No	edoxaban 60 mg (Savaysa ; Daiichi Sankyo, Inc.) once daily for 4 days	MD since Day 4	On days of blood sampling for pharmacokinetics, edoxaban was administered in the morning with 240 mL of water, following an overnight fast of at least 10 h.	Each period lasted 5 days, with a washout of 7 days between treatment periods	Yes	GCP, ICH, Declaration of Helsinki
Truitt 2016	USA and Japan	ECRA	Edo-xaban	**ketoconazole**	USA	MDS Pharma Services	To delineate the relative contribution of P-gp vs. CYP3A4 in the drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine, as well as to characterise the overall magnitude of the interaction.	Open-label, randomised, 2-period, 2-treatment crossover study	Yes	No	1) single oral dose of edoxaban alone 2) or an oral dose of ketoconazole 400 mg once daily for 7 days with concomitant dosing of edoxaban 60 mg and ketoconazole 400 mg on day 4	SD	Fast	at least 14 days	Yes	Declaration of Helsinki, ICH
Truitt 2016	USA and Japan	ECRA	Edo-xaban	**erythromycin**	UK	MDS Pharma Services	To delineate the relative contribution of P-gp vs. CYP3A4 in the drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine, as well as to characterise the overall magnitude of the interaction.	Open-label, randomised, 2-period, 2-treatment crossover study	Yes	No	1) oral erythromycin 500 mg four times daily for 8 days along with	SD	Fast	at least 7 days	Yes	Declaration of Helsinki, ICH

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
											a single oral dose of edoxaban 60 mg on day 7, and, 2) in the next treatment sequence, subjects received a single oral dose of edoxaban 60 mg without erythromycin on day 1					
Truitt 2016	USA and Japan	ECRA	Edo-xaban	**cyclosporine**	USA	MDS Pharma Services	To delineate the relative contribution of P-gp vs. CYP3A4 in the drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine, as well as to characterise the overall magnitude of the interaction.	Open-label, randomised, 2-period, 2-treatment crossover study	Yes	No	1) a single oral dose of edoxaban 60 mg concomitant with a single oral dose of cyclosporine 500 mg 2) or a single oral dose of edoxaban 60 mg.	SD	Fast	at least 14 days	Yes	Declaration of Helsinki, ICH
Zahir 2012	USA	ECRA	Edo-xaban	Not applicable	USA	MDS Pharma Services	To determine whether edoxaban can be administeres 12h post-enoxaparin on the basis of PK, PD, and safety/tolerability measures. Secondary objectives were to compare the PD properties of edoxaban with those of enoxaparin, based on anti-Fxa and thrombin generation; to determine the PK interactions of the two drugs; to assess the PD of edoxaban to anti-FXa using various calibrators; and to compare the circadian effect of enoxaparin administeded in the morning and the evening on various measures of thrombin generation.	Phase I, single-center, open-label, randomised, 4-period, 4-treatment cross-over study	yes	No	60 mg (2x30 mg)	SD	Not mentioned	5 days	Yes	GCP, ICH, Declaration of Helsinki, HIPAA
Rivaroxaban																
De Vriese 2015	Belgium	Cohort study	Rivaro-xaban	Not applicable	Not mentioned	Not mentioned	To investigate how the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban are affected in patients on maintenance hemodialysis therapy with no appreciable	Nonblinded, cohort study	No	No	(1) A single dose of 10 mg of rivaroxaban was	SD and MD	Not mentioned	Not applicable	Yes	Ethical standards of the responsible

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
							residual kidney function. In addition, the effect of a single dialysis session on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban was studied.				administered at the end of each of 3 consecutive dialysis sessions and area under the curve (AUC) and the effect on coagulation parameters were measured for 44 hours thereafter. (2) A single dose of 10 mg of rivaroxaban was given 6 to 8 hours before a dialysis session and the effect of dialysis on rivaroxaban concentrations was evaluated. (3) To assess potential accumulation, 10 mg of rivaroxaban was given once daily and AUC was measured during 24 hours on days 1 and 7.					institutional committee on human experimentation and the Helsinki Declaration of 1975
Dias 2016	USA	Cohort study	Rivaro-xaban	Not applicable	Not mentioned	1 site not identified	This open-label, single-dose, single-center, parallel-group study evaluated the use of rivaroxaban in subjects with ESRD who were clinically stable on maintenance hemodialysis for at least 3 months. The 2 primary objectives of this study were (1) to characterize the single-dose PK and PD of rivaroxaban administered as a 15-mg dose, both once before and once after dialysis, in subjects with ESRD, and (2) to compare	Open-label, single-dose, single-center, parallel-group study	No	No	15 mg (single dose, 2 ± 0.5 h before start of dialysis)and 15 mg (single dose, 3 h after the completion of dialysis)	SD	Not applicable	7- to 14-day washout	Yes	Declaration of Helsinki and consistent with GCP

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
							this PK and PD profile in subjects with ESRD to that in healthy control subjects with CL CR ≥ 80 ml/min. Additional secondary objectives included assessment of (1) the fraction of a rivaroxaban dose that is removed via hemodialysis, (2) the single-dose PDs of rivaroxaban in subjects with ESRD, and (3) the safety and tolerability of rivaroxaban in subjects with ESRD.									
Frost 2014	USA	ECRA	Rivaro-xaban	Not applicable	the Netherlands	PRA International, Zuidlaren, the Netherlands	Compare the pharmacokinetics and anti-factor Xa activity (AXA) of apixaban and rivaroxaban.	Randomized, open-label, 2-period, 2-treatment crossover study	yes	No	10 mg QD (every 24 hours) for 4 days	MD	Not mentioned, yes is supposed	≥ 4.5 day	yes	GCP, ICH, Declaration of Helsinki
Girgis 2014	USA and UK	Cohort study	Rivaro-xaban	Not applicable	Countries of ROCKET AF study	Many clinics, refer to the ROCKET AF study	To verify that the previously developed structural population PK and PK/PD models could also describe overall exposure to rivaroxaban and the relationship between rivaroxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics (PT, PiCT, and factor Xa activity), estimate the models' parameters using current data from the time-matched PK/PD substudy in patients with AF, and confirm the effect of dosing modification on exposure for moderately renally impaired patients; specifically, compare 20 mg q.d. in patients with creatinine clearance (CrCl) >50 mL/min to 15 mg q.d. in patients with CrCl 30–49 mL/min.	Randomized, multicenter, eventdriven, double-blind, placebo-controlled phase III trial	Yes	Yes	20 mg q.d. (15 mg q.d. in patients with moderate renal impairment—that is, calculated creatinine clearance of 30–49 mL/min at baseline according to Cockcroft–Gault equation) or dose-adjusted warfarin titrated to achieve a target international normalized ratio of 2.5 (range 2.0–3.0). The median duration of treatment exposure was 590 days and the median follow-up period was 707 days.	MD	Taken with food	Not applicable	Yes	Pertinent national regulatory authorities
Kroll 2017	Switzerla	Cohort	Rivaro-	Not applicable	Switzerland	Department	The objective of this phase 1 clinical trial	Single centre open-	No	No	10 mg	SD (1 day prior to	Not mentioned	Not	Yes	Declaration of

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
	nd	study	xaban			of Visceral Surgery and Medicine, University Hospital and University of Bern	was to investigate pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) parameters of rivaroxaban in bariatric patients.	label, nonrandomized phase 1 clinical trial			Patients with BMI <50 kg/m2 received 40 mg of subcutaneous enoxaparin (Clexane), those with BMI ≥50 kg/m2 received 60 mg, respectively.	and 3 days after bariatric surgery)		applicable		Helsinki, the GCP and local laws and regulations
Kubita 2012	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	**Clopidogrel**	Germany	Pharma Center of the Institute of Clinical Pharmacology, Bayer HealthCare AG	To investigate the effect of co-administration of rivaroxaban and clopidogrel on bleeding time and platelet aggregation, and the potential influence of clopidogrel on the safety, tolerability, PD and PK of a single dose of 15 mg rivaroxaban, and vice versa, in healthy male subjects. Based on the mode of action and the characteristics of both study drugs, bleeding time was the only parameter that was expected to be affected by co-administration of rivaroxaban and clopidogrel in comparison with either drug alone.	Randomized, non-blinded, single-centre, three-way crossover study	Yes	No	Treatment A: 300 mg clopidogrel on day 1 and 75 mg clopidogrel on day 2 Treatment B: a single dose of 15 mg rivaroxaban Treatment C: treatments A and B, with rivaroxaban given on day 2	SD and MD	Fast	About 14 days	Yes	Declaration of Helsinki, ICH, GCP, and German drug law
Kubitza 2006	Germany	Cohort study	Rivaro-xaban	**Aspirine**	Germany	Bayer HealthCare AG	To assess whether aspirin had any effect on the safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban, and vice versa.	Randomized, nonblinded, 2-way crossover study, with an aspirin run-in period	Yes	No	Treatment A: aspirin 500 mg on the first day, followed by aspirin 100 mg on the second day; subjects were discharged on the third day. Treatment B: rivaroxaban 15 mg on the first day; subjects were discharged on Day 3.	SD	Fast	14 days	Yes	Declaration of Helsinki, ICH and GCP, and German drug law
Kubitza 2013	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	Not applicable	Germany	Pharm PlanNet	To investigate the influences of age and gender on the pharmacokinetics and	Single-center, randomized, single-	Yes	Single-blind	10 mg or placebo, in a	SD	Fast	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki, ICH,

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
						Contract Research GmbH	pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban (10 mg) in healthy subjects.	blind, placebo-controlled, parallel-group study			2:1 ratio					GCP and German drug law
Kubitza 2013	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	**Warfarin**	Germany	2 sites (ClinPharm Cologne – MEDA Manufacturing GmbH and Clinical Research Services Mönchengladbach GmbH)	To investigate relevant pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters during the transition from warfarin to rivaroxaban in healthy male subjects.	Multicentre, randomized, placebo-controlled, parallel-group study	Yes	Single-blind	In treatment group A, warfarin (Coumadin®; BMS, München, Germany) was administered in varying doses from day −6 to −1 (10 mg od or lower on days −6 and −5; and 2.5, 5, 10, 12.5 or 15 mg od from day −4 to −1, depending on INR levels), to achieve a steady state of warfarin (INR 2.0–3.0); rivaroxaban 20 mg od was given for 4 days (days 0–3) starting 24 h after warfarin was stopped. In treatment group B, the same warfarin regimens as treatment group A were used to achieve an INR of 2.0–3.0, followed by placebo od for 4 days (days 0–3) starting 24 h after warfarin was discontinued.	SD	Administered in the morning after a standard breakfast	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki, ICH, GCP and German drug law.

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
											The pretreatment period with warfarin could be prolonged for each individual until the target INR of 2.0–3.0 was reached. On day 5, 10 mg vitamin K (Konakion®; Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland) was administered to subjects receiving treatments A and B, prior to discharge. In treatment group C, rivaroxaban 20 mg od was given for 4 days (days 0–3) without prior warfarin treatment.					
Moore 2011	Belgium	ECRA	Rivaro-xaban	**Omeprazole**	Belgium	SGS Life Science Services	To conduct a study assessing the potential for PK and/or PD changes with the concomitant administration of rivaroxaban and omeprazole. Within this clinical trial, we evaluated the effect of 5 days of once-daily dosing of 40-mg omeprazole on the PK, PD, safety, and tolerability of a single oral 20-mg dose of rivaroxaban in healthy subjects.	Randomized, open-label, 2-way, crossover, drug–drug interaction study	Yes	No	Treatment A: a single oral 20-mg dose of rivaroxaban, administered in the fed state on day 1, or treatment B: oral omeprazole 40 mg once daily, administered alone for 5 consecutive days in the fasted state	SD	Fed	≥10 days	Yes	Declaration of Helsinki

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
											(day −4 [ie, the start of the lead-in period] to day 1) to ensure that the maximal effect of omeprazole was achieved,31 with a single oral 20-mg dose of rivaroxaban administered in the fed state, between 1.5 and 2 hours after administration of the fifth (and final) omeprazole dose on day 1					
Mueck 2013	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	**Midazolam (a substrate of CYP3A4)**	Not mentioned	1 single centre study	A study was undertaken to determine potential interactions between rivaroxaban and a sensitive probe substrate for CYP3A4 alone, midazolam.	Open label, three way crossover study	Yes	No	Single dose of rivaroxaban 20 mg alone, a single dose of midazolam 7.5 mg alone or the combination	SD	Fast	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki, ICH and GCP
Mueck 2013	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	**Ketoconazole strong inhibitors of CYP3A4/2J2, P-gp and Bcrp (ABCG2)**	Not mentioned	1 single centre study	Three studies were undertaken to determine the extent of the potential interaction between rivaroxaban and strong inhibitors of CYP3A4/2J2, P-gp and Bcrp (ABCG2), ketoconazole and ritonavir	Open label, two way crossover study, randomized	Yes	No	Single dose of rivaroxaban 10 mg, alone or with ketoconazole (4 days of oral ketoconazole 200 mg once daily with rivaroxaban given on day 4)	SD	Fast	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki, ICH and GCP
Mueck 2013	Germany	Cohort study	Rivaro-xaban	**Ketoconazole strong inhibitors of CYP3A4/2J2, P-gp and Bcrp**	Not mentioned	1 single centre study	Three studies were undertaken to determine the extent of the potential interaction between rivaroxaban and strong inhibitors of CYP3A4/2J2, P-gp and Bcrp (ABCG2), ketoconazole and ritonavir	Non-randomized, open label study	No	No	10 mg once daily alone for 5 days, with concomitant ketoconazole 400 mg once	MD	Administrered with food	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki, ICH and GCP

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
				(ABCG2)							daily for a further 5 days					
Mueck 2013	Germany	Cohort study	Rivaro-xaban	**Ritonavir strong inhibitors of CYP3A4/2J2, P-gp and Bcrp (ABCG2)**	Not mentioned	1 single centre study	Three studies were undertaken to determine the extent of the potential interaction between rivaroxaban and strong inhibitors of CYP3A4/2J2, P-gp and Bcrp (ABCG2), ketoconazole and ritonavir	Single dose of rivaroxaban and steady-state ritonavir in a non-randomized,open label study	No	No	SD of rivaroxaban 10 mg on day 1 and at least one dose of ritonavir (600 mg). 1 subjects received the combination of rivaroxaban and ritonavir on day 8	SD	Administrered with food	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki, ICH and GCP
Mueck 2013	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	**Clarithromycin (CYP3A4/P-gp inhibitors)**	Not mentioned	1 single centre study	A single study investigated the potential interaction between rivaroxaban and clarithromycin, classified as a strong inhibitor of CYP3A4,and considered to be a weak to moderate inhibitor of P-gp.	2-way crossover study, subjects were randomized	Yes	Not mentioned	SD of rivaroxaban 10 mg alone, or clarithromycin 500 mg twice daily for a period of 4 days under steady-state conditions, followed by concomitant administration of both drugs on the morning of day 5.	MD	Administrered with food	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki, ICH and GCP
Mueck 2013	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	**Erythromycin (CYP3A4/P-gp inhibitors)**	Not mentioned	1 single centre study	A single study investigated the potential interaction between rivaroxaban and erythromycin, classified as a moderate inhibitor of CYP3A4, and considered to be a weak to moderate inhibitor of P-gp.	Open label, two way crossover study, subjects were randomized	Yes	No	Rivaroxaban 10 mg alone, or erythromycin 500 mg three times daily given for 4 days, with a single 500 mg dose given on day 5 with rivaroxaban 10 mg	MD	Administrered with food	14 days	Yes	Declaration of Helsinki, ICH and GCP
Mueck 2013	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	**Fluconazole (CYP3A4/P-gp inhibitors)**	Not mentioned	1 single centre study	Asingle study investigatedthe potential interaction between rivaroxaban and fluconazole, classified as a potent inhibitor of CYP2C9 (rivaroxaban is not metabolized	Open label, two way crossover study, subjects were randomized	Yes	No	SD of rivaroxaban 20 mg alone, or fluconazole 400	MD	Administrered with food	14 days	Yes	Declaration of Helsinki, ICH and GCP

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
							via CYP2C9),amoderate inhibitor of CYP3A4,and also reported to potentially inhibit Bcrp (ABCG2).				mg once daily given for 6 days, with a concomitant administration of 20 mg rivaroxaban given on day 5.					
Stampfuss 2013	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	Not applicable	Not mentioned	Not mentioned	This article presents the results of an absolute bioavailability study and five Phase 1 studies that assessed the effect of food on the absorption of rivaroxaban and its PK, safety, and tolerability at different doses and foimulations.	Study 1. single-center, randomized, non-blinded, non-controlled, three-way crossover study	Yes	No	5 mg	SD	Fast	about 1 week	Yes	Declaration of Helsinki, ICH, GCP, German drug law and all local legal and regulatory requirements
Stampfuss 2013	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	Not applicable	Not mentioned	Not mentioned	This article presents the results of an absolute bioavailability study and five Phase 1 studies that assessed the effect of food on the absorption of rivaroxaban and its PK, safety, and tolerability at different doses and foimulations.	Study 1. single-center, randomized, non-blinded, non-controlled, three-way crossover study	Yes	No	20 mg	SD	Fast	about 1 week	Yes	Declaration of Helsinki, ICH, GCP, German drug law and all local legal and regulatory requirements
Stampfuss 2013	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	Not applicable	Not mentioned	Not mentioned	This article presents the results of an absolute bioavailability study and five Phase 1 studies that assessed the effect of food on the absorption of rivaroxaban and its PK, safety, and tolerability at different doses and foimulations.	Study 2. Two pivotai food-effect studies investigated the effect of a high-fat, high-calorie meal on the PK, safety, and tolerability	Yes	No	10 mg	SD	Fast and **Fed**	about 1 week	Yes	Declaration of Helsinki, ICH, GCP, German drug law and all local legal and regulatory requirements
Stampfuss 2013	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	Not applicable	Not mentioned	Not mentioned	This article presents the results of an absolute bioavailability study and five Phase 1 studies that assessed the effect of food on the absorption of rivaroxaban and its PK, safety, and tolerability at different doses and foimulations.	Study 3. Two pivotai food-effect studies investigated the effect of a high-fat, high-calorie meal on the PK, safety, and tolerability	Yes	No	20 mg	SD	Fast and **Fed**	about 1 week	Yes	Declaration of Helsinki, ICH, GCP, German drug law and all local legal and regulatory requirements
Stampfuss 2013	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	Not applicable	Not mentioned	Not mentioned	This article presents the results of an absolute bioavailability study and five Phase 1 studies that assessed the effect of food on the absorption of rivaroxaban and its PK, safety, and tolerability at different doses and foimulations.	Study 4. single-center, open-label, randomized, 4-way crossover study	Yes	No	SD of a 10 mg and a 20 mg oral suspension (1 mg/ml) under fasting conditions and a 20 mg oral suspension under fed conditions with	SD	Fast and **Fed**	about 1 week	Yes	Declaration of Helsinki, ICH, GCP, German drug law and all local legal and regulatory requirements

First Author and year	Authors Country	Study Type	Mole-cule	Concommitant Molecule	Country of Clinics	Clinic	Objectives	Study Design	Randomization	Blind	Dose (mg)	Single-Dose or Multiple-Dose	With or Without Food	Washout (days)	IRB and Protocol	Regulation
											a 10 mg tablet under fast conditions					
Stampfuss 2013	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	Not applicable	Not mentioned	Not mentioned	This article presents the results of an absolute bioavailability study and five Phase 1 studies that assessed the effect of food on the absorption of rivaroxaban and its PK, safety, and tolerability at different doses and foimulations.	Study 5. single-center, randomized, nonblind, non-controlled, 3-way crossover study	Yes	No	2.5 mg, 5 mg, and 10 mg	SD	Fast	about 1 week	Yes	Declaration of Helsinki, ICH, GCP, German drug law and all local legal and regulatory requirements
Stampfuss 2013	Germany	ECRA	Rivaro-xaban	Not applicable	Not mentioned	Not mentioned	This article presents the results of an absolute bioavailability study and five Phase 1 studies that assessed the effect of food on the absorption of rivaroxaban and its PK, safety, and tolerability at different doses and foimulations.	Study 6. single-center, randomized, non-blind, non-controlled, three-way crossover study	Yes	No	10 mg, 15 mg, and 20 mg	SD	Fed	about 1 week	Yes	Declaration of Helsinki, ICH, GCP, German drug law and all local legal and regulatory requirements
Zhang 2017	USA	ECRA	Rivaro-xaban	Not applicable	Not mentioned	Not mentioned	To evaluate the impact of food on the PK of rivaroxaban, using data collected from 2 late-stage clinical studies: a global phase 2 study for the treatment of acute symptomatic proximal DVT, in which patients were instructed to take rivaroxaban with a morning meal, and a global phase 3 study for AF, in which rivaroxaban was administered once daily with an evening meal.	Data collected from 2 late-stage clinical studies	Yes	No	Steady-state exposures at 20 mg QD	MD	With food	Not applicable	Yes	Declaration of Helsinki, as well as GCP guidelines, TPP regulations, and applicable FDA and investigational new drug regulations

TPP: therapeutic products program.

Tableau D-1b Caractéristiques des études primaires retenues pour les paramètres pharmacocinétiques des AOD (suite)

First Author and year	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m2)	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects who completed the study
Apixaban								
Bashir 2018	Nonsmoking men and women aged 18–55 years with a body mass index of 19–33 kg/m2 were allowed to participate in this study.	The main exclusion criteria included history of venous or arterial thromboembolic disease, major bleeding event, cardiac, gastrointestinal, hepatic, or renal disease. Subjects who underwent major surgery within 6 months before starting study treatment were excluded.	Healthy subjects	41 (range 25-54)	12/12 males (100 %)	range 24-33	12	12
Frost (study 2) 2012	Participants in these studies had to be healthy, nonsmoking, non-obese (body mass index: 18–30 kgm-2) male or female subjects (female subjects were required to be non-nursing, non-pregnant and not of childbearing potential) aged 18–45 years.	Subjects were excluded for significant, acute or chronic medical conditions (including relevant trauma),any significant head injury within the last 2 years, current or recent (within 3 months) gastrointestinal disease, any recent surgery (within 4 weeks) or planned surgery within 2 weeks of study completion, history of abnormal bleeding or coagulation disorder, history of gastrointestinal conditions that could impact on drug absorption, history of significant drug allergy, recent exposure to over the counter, prescription or investigational medication or a history of drug or alcohol abuse. The use of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory agents was prohibited.	Healthy subjects	33+/-10	24/24 (100%) males	24.9+/-2.8	24	21
Frost (study 2) 2012	Participants in these studies had to be healthy, nonsmoking, non-obese (body mass index: 18–30 kgm-2) male or female subjects (female subjects were required to be non-nursing, non-pregnant and not of childbearing potential) aged 18–45 years.	Subjects were excluded for significant, acute or chronic medical conditions (including relevant trauma),any significant head injury within the last 2 years, current or recent (within 3 months) gastrointestinal disease, any recent surgery (within 4 weeks) or planned surgery within 2 weeks of study completion, history of abnormal bleeding or coagulation disorder, history of gastrointestinal conditions that could impact on drug absorption, history of significant drug allergy, recent exposure to over the counter, prescription or investigational medication or a history of drug or alcohol abuse. The use of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory agents was prohibited.	Healthy subjects	33+/-10	24/24 (100%) males	24.9+/-2.8	24	21
Frost 2013	All subjects were in good health, as determined by medical history, physical examination, vital signs, electrocardiogram (ECG) assessment and clinical laboratory tests.	Subjects with a previous medical history of coagulopathy or adverse reaction to anticoagulant or antiplatelet agents were excluded.Female subjects could not be nursing, pregnant or of child-bearing potential. Other exclusion criteria included a significant head injury within the previous 2 years, gastrointestinal disease within the previous 3 months, blood transfusion or donation of blood or plasma within 4 weeks before the study and an inability to tolerate venipuncture or venous access. Subjects were also excluded if they had a history of drug or alcohol abuse in the previous 6 months (as defined in the Diagnostic and StatisticalManual ofMental Disorders version IV [24]). Subjects were required to refrain from smoking for at least 3 weeks prior to enrolment.	Healthy subjects	27+/-7	6/6 (100%) males	24,4+/-2,1	6	6
Frost 2013	All subjects were in good health, as determined by medical history, physical examination, vital signs, electrocardiogram (ECG) assessment and clinical laboratory tests.	Subjects with a previous medical history of coagulopathy or adverse reaction to anticoagulant or antiplatelet agents were excluded.Female subjects could not be nursing, pregnant or of child-bearing potential. Other exclusion criteria included a significant head injury within the previous 2 years, gastrointestinal disease within the previous 3 months, blood transfusion or donation of blood or plasma within 4 weeks before the study and an inability to tolerate venipuncture or venous access. Subjects were also excluded if they had a history of drug or alcohol abuse in the previous 6 months (as defined in the Diagnostic and StatisticalManual ofMental Disorders version IV [24]). Subjects were required to refrain from smoking for at least 3 weeks prior to enrolment.	Healthy subjects	31+/-6	6/6 (100%) males	23,2+/-3,2	6	6

First Author and year	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m2)	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects who completed the study
Frost 2013	All subjects were in good health, as determined by medical history, physical examination, vital signs, electrocardiogram (ECG) assessment and clinical laboratory tests.	Subjects with a previous medical history of coagulopathy or adverse reaction to anticoagulant or antiplatelet agents were excluded.Female subjects could not be nursing, pregnant or of child-bearing potential. Other exclusion criteria included a significant head injury within the previous 2 years, gastrointestinal disease within the previous 3 months, blood transfusion or donation of blood or plasma within 4 weeks before the study and an inability to tolerate venipuncture or venous access. Subjects were also excluded if they had a history of drug or alcohol abuse in the previous 6 months (as defined in the Diagnostic and StatisticalManual ofMental Disorders version IV [24]). Subjects were required to refrain from smoking for at least 3 weeks prior to enrolment.	Healthy subjects	25+/-4	6/6 (100%) males	25,1+/-2,3	6	6
Frost 2013	All subjects were in good health, as determined by medical history, physical examination, vital signs, electrocardiogram (ECG) assessment and clinical laboratory tests.	Subjects with a previous medical history of coagulopathy or adverse reaction to anticoagulant or antiplatelet agents were excluded.Female subjects could not be nursing, pregnant or of child-bearing potential. Other exclusion criteria included a significant head injury within the previous 2 years, gastrointestinal disease within the previous 3 months, blood transfusion or donation of blood or plasma within 4 weeks before the study and an inability to tolerate venipuncture or venous access. Subjects were also excluded if they had a history of drug or alcohol abuse in the previous 6 months (as defined in the Diagnostic and StatisticalManual ofMental Disorders version IV [24]). Subjects were required to refrain from smoking for at least 3 weeks prior to enrolment.	Healthy subjects	30+/-9	6/6 (100%) males	23,7+/-3,1	6	6
Frost 2013	All subjects were in good health, as determined by medical history, physical examination, vital signs, electrocardiogram (ECG) assessment and clinical laboratory tests.	Subjects with a previous medical history of coagulopathy or adverse reaction to anticoagulant or antiplatelet agents were excluded.Female subjects could not be nursing, pregnant or of child-bearing potential. Other exclusion criteria included a significant head injury within the previous 2 years, gastrointestinal disease within the previous 3 months, blood transfusion or donation of blood or plasma within 4 weeks before the study and an inability to tolerate venipuncture or venous access. Subjects were also excluded if they had a history of drug or alcohol abuse in the previous 6 months (as defined in the Diagnostic and StatisticalManual ofMental Disorders version IV [24]). Subjects were required to refrain from smoking for at least 3 weeks prior to enrolment.	Healthy subjects	28+/-8	6/6 (100%) males	25,8+/-2,8	6	6
Frost 2013	All subjects were in good health, as determined by medical history, physical examination, vital signs, electrocardiogram (ECG) assessment and clinical laboratory tests.	Subjects with a previous medical history of coagulopathy or adverse reaction to anticoagulant or antiplatelet agents were excluded.Female subjects could not be nursing, pregnant or of child-bearing potential. Other exclusion criteria included a significant head injury within the previous 2 years, gastrointestinal disease within the previous 3 months, blood transfusion or donation of blood or plasma within 4 weeks before the study and an inability to tolerate venipuncture or venous access. Subjects were also excluded if they had a history of drug or alcohol abuse in the previous 6 months (as defined in the Diagnostic and StatisticalManual ofMental Disorders version IV [24]). Subjects were required to refrain from smoking for at least 3 weeks prior to enrolment.	Healthy subjects	27+/-8	6/6 (100%) males	25,5+/-1,2	6	6
Frost 2014	Eligibility criteria included age 18–45 years, body mass index of 18–30 kg · m-2, inclusive, and a healthy condition according to physical examination, vital sign assessment, clinical laboratory assessment,	Reasons for exclusion from the study included any significant or acute medical illness or relevant trauma; gastrointestinal disease or surgery in the previous 3 months; a history of abnormal bleeding or coagulation disorder; any significant head injury within the previous 2 years; any major surgery within 4 weeks prior to dosing or planned within 2 weeks after completion of the study; or any	Healthy subjects	29+/-9,1	11/14 (79 %) males	23,1+/-2,5	14	14

First Author and year	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m2)	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects who completed the study
	and medical history.	history of acute or chronic pancreatitis. Female subjects were excluded if pregnant or breastfeeding and were required to have a negative serum or urine pregnancy test within 24 hours prior to dosing. All subjects were required to use an acceptable method of contraception for the duration of the study. Subjects were also excluded for a recent history of smoking or alcohol abuse.						
Frost 2015	Healthy male and female subjects aged 18–40 years or ≥65 years and with a body mass index (BMI) of 18–32 kg/m2 were eligible for the study.	Evidence or history of a bleeding disorder; history of gastrointestinal disease or surgery that could interfere with the absorption of apixaban; and use of any hormonal contraceptive within 3 months before dosing, any prescription drug or over-the-counter acid controller within 4 weeks before dosing, drugs known to increase the potential for bleeding [such as aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or anticoagulants] within 2 weeks before dosing or any other drugs (including over-the-counter medications or dietary supplements) within 1 week before dosing.	**Young and elderly healthy subjects grouped by age and sex**	Young: Male: 31+/-6 Female: 34+/-5 Elderly: Male: 71+/-5 Female: 69+/-3	Young: Male: 20 Female: 20 Elderly: Male: 20 Female: 19	Young: Male: 26,1+/-3,5 Female: 25,4+/-3,1 Elderly: Male: 28,3+/-2,8 Female: 28,4+/-2,9	Young: Male: 20 Female: 20 Elderly: Male: 20 Female: 19	76 subjects (19 subjects per age/sex group)
Song 2016	Healthy adults, defined as those having no clinically significant deviation from normal in medical history, physical examination, ECGs, and clinical laboratory determinations and women of child bearing potential who had a negative serum pregnancy test result within 24 hours before starting the investigational product. Participants in study 2 had to be 21 to 45 years of age, with a body mass index of 17.5 to 30.5kg/m2.	Individuals were excluded from either study for any history or evidence of abnormal bleeding, intracranial hemorrhage,or coagulation disorders, any GI surgery, or other conditions or comedications that could affect absorption of study drug, prescription drugs, over-the-counter medications or herbal preparations within 2 to 4 weeks of study commencement, or current or recent (within 3 months) GI disease, including, but not limited to, dyspepsia, GIulcers, esophageal or gastric varices, hemorrhoids,or any known history of coexisting disease within the previous 6 months that may be associated with an elevated risk of bleeding.	Healthy adults	31.2+/-6.2	18 (CV: 82%)	23.6+/-2.6	22	21
Song 2016	Healthy adults, defined as those having no clinically significant deviation from normal in medical history, physical examination, ECGs, and clinical laboratory determinations and women of child bearing potential who had a negative serum pregnancy test result within 24 hours before starting the investigational product. In addition, participants in study 1 had to be 18 to 45 years of age, with a body mass index of 18 to 30 kg/m2.	Individuals were excluded from either study for any history or evidence of abnormal bleeding, intracranial hemorrhage,or coagulation disorders, any GI surgery, or other conditions or comedications that could affect absorption of study drug, prescription drugs, over-the-counter medications or herbal preparations within 2 to 4 weeks of study commencement, or current or recent (within 3 months) GI disease, including, but not limited to, dyspepsia, GIulcers, esophageal or gastric varices, hemorrhoids,or any known history of coexisting disease within the previous 6 months that may be associated with an elevated risk of bleeding.	Healthy adults	32.3+/-7.4	26 (CV:79%)	26.1+/-2.2	33	31
Song 2016	Healthy adults, defined as those having no clinically significant deviation from normal in medical history, physical examination, ECGs, and clinical laboratory determinations and women of child bearing potential who had a negative serum pregnancy test result within 24 hours before starting the investigational product. Participants in study 2 had to be 21 to 45 years of age, with a body mass index of 17.5 to 30.5kg/m2.	Individuals were excluded from either study for any history or evidence of abnormal bleeding, intracranial hemorrhage,or coagulation disorders, any GI surgery, or other conditions or comedications that could affect absorption of study drug, prescription drugs, over-the-counter medications or herbal preparations within 2 to 4 weeks of study commencement, or current or recent (within 3 months) GI disease, including, but not limited to, dyspepsia, GIulcers, esophageal or gastric varices, hemorrhoids,or any known history of coexisting disease within the previous 6 months that may be associated with an elevated risk of bleeding.	Healthy adults	31.2+/-6.2	18 (CV: 82%)	23.6+/-2.6	22	21
Upreti 2013	Subjects in the high body weight groups were also required to have a body mass index	Key exclusion criteria included history of any illness or injury known to be associated with increased bleeding risk, or any gastrointestinal disease or	**Low, reference and**	Low: 23+/-4 Reference: 28+/-7	Low: 2/18 (11%) males	Low: 18,8+/-2 Reference: 26,3+/-2	Low: 18 Reference:	Low: 18 Reference: 16

First Author and year	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m2)	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects who completed the study
	(BMI) 30 kgm–2 while subjects in the low and reference body weight groups were required to have a BMI 30 kgm–2. Female subjects were required to test negative for pregnancy and use an acceptable method of non-hormonal contraception for at least 4 weeks before and after dosing.	surgery that could interfere with absorption of study drug. Subjects were not permitted to take any prescription drug or over-the-counter acidcontrolling agent within 4 weeks of dosing, or any other drug or dietary supplement within 2 weeks of dosing.	high body weight healthy subjects	High: 29+/-8	Reference: 8/18 (44%) males High: 16/19 (84%) males	High: 42,6+/-6	18 High: 19	High: 19
Wang 2014	Healthy male and female subjects (defined as normal with respect to medical history, physical examination, 12-lead electrocardiogram [ECG], and clinical laboratory determinations) who were 18–45 years of age and had a body mass index of 18–32 kg/m2.	Any significant chronic or acute medical illness, any history or evidence of abnormal bleeding or coagulation disorder, intracranial hemorrhage, any abnormal bleeding or coagulation disorder in a first-degree relative, any history of GI-related disorders that would impact absorption of apixaban or otherwise influence apixaban PK, and any contraindication to the use of activated charcoal. Subjects were also excluded if they smoked more than ten cigarettes per day, were unable or unwilling to comply with the dietary requirements of the study, or were unable or unwilling to use adequate contraception throughout the study. In addition, female subjects were excluded if they were pregnant or breastfeeding.	Healthy male and female subjects	31.8+/-8.3	10/18 (55.6%) males	24.7+/-2.7	18	18
Wang 2016	Healthy subjects were individually matched to subjects with ESRD maintained on hemodialysis with regard to age (5 years), weight (total body weight for healthy subjects was to be within 20%of body weight obtained after dialysis for subjects with ESRD), and sex. Male and female subjects, aged 18 to 65 years with either normal renal function (as determined by calculated CLcr > 80mL/min using the method of Cockcroft and Gault10) or ESRD and on chronic and stable hemodialysis, were recruited.	Subjects with normal renal function were excluded if they had a clinically significant deviation from normal in physical examination, vital signs, electrocardiogram (ECG), or clinical laboratory tests. Subjects with ESRD were excluded if they exhibited clinical or laboratory abnormalities beyond those consistent with their degree of renal dysfunction. Other key exclusion criteria included any significant history of uncontrolled or unstable cardiovascular, respiratory, hepatic, gastrointestinal, endocrine, hematopoietic, psychiatric, and/or neurological disease in the 6months prior to study participation; history or evidence of abnormal bleeding or coagulation disorder; intracranial hemorrhage, abnormal bleeding, or coagulation disorder in a first-degree relative; history of gastrointestinal-related disorders that would impact absorption of the study drug; and use of concomitant medications likely to impair hemostasis or alter apixaban pharmacokinetics or pharmacodynamics. Subjects were required to have liver function test results 2 the upper limit of normal (ULN); INR, PT, and aPTT values < ULN; hemoglobin < 10 g/dL; hematocrit < 30%, and a platelet count < 100 000/mm3. All women were required to have a negative serum pregnancy test within 24 hours prior to study medication administration. All women of childbearing potential who were nursing, pregnant, or not using an acceptable method of contraception for at least 1 month before dosing were excluded from the study.	Healthy subjects and subjects with ESRD	Healthy Subjects: 47.0 +/-7.7 Subjects With ESRD: 46,9+/-7,9	Healthy Subjects: 6/8 (75.0%) Subjects With ESRD: 6/8 (75,0%)	Healthy Subjects: 29.7+/-3.9 Subjects With ESRD: 29.7+/-7.4	Healthy Subjects: 8 Subjects With ESRD: 8	Healthy Subjects: 8 Subjects with ESRD: 8
Dabigatran								
Clemens 2012	To include 24 healthy male and female subjects, with at least ten of each gender. Healthy male or female subjects [based upon complete medical history, physical examination, vital signs (blood pressure,	The exclusion criteria included any of the following: gastrointestinal, hepatic, renal, respiratory, cardiovascular, metabolic, immunologic or hormonal disorders, history of bleeding, or intake of medication which might influence clotting.	Healthy subjects	38.4±8.5	13/24 (54%) males	23.38±2.23	24	23

First Author and year	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m2)	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects who completed the study
	pulse rate), 12-lead electrocardiogram (ECG), clinical and laboratory tests], aged ≥18 and ≤55 years with a body mass index (BMI) between ≥18.5 and ≤29.9 kg/m2 were included into the trial.							
Hartter 2012	Although the majority of subjects enrolled into the trial were Caucasian, subgroup analyses showed that there were no apparent differences in clinical outcomes across different ethnie groups, including Asian/Japanese patients.	Not well mentioned since it is a retrospective study of many sites	Healthy subjects	All studies: varying from 19 to 93	All studies: 1194/2429 (49%) males	All studies: varying from 13,9 to 50,8	Not applicable	Not applicable
Hartter 2012	Although the majority of subjects enrolled into the trial were Caucasian, subgroup analyses showed that there were no apparent differences in clinical outcomes across different ethnie groups, including Asian/Japanese patients.	Not well mentioned since it is a retrospective study of many sites	Healthy subjects	All studies: varying from 19 to 93	All studies: 1194/2429 (49%) males	All studies: varying from 13,9 to 50,8	Not applicable	Not applicable
Hartter (article 2) Part 1 2012	Eligible subjects were healthy males aged 18–40 years, with a body mass index (BMI) of 18.5–29.9 kg/m2, and judged to be healthy based on medical history, physical examination, vital signs, 12-lead electrocardiogram (ECG) and clinical laboratory tests.	Subjects were excluded if they had any of the following: gastrointestinal, hepatic, renal, respiratory, cardiovascular, metabolic, immunological, or hormonal disorders; trauma or surgery within the last month or planned surgery during the trial; risk of bleeding; use of drugs that might affect blood clotting; or use of drugs that might influence the results of the trial (e.g., inhibitors or inducers of P-gp, CYP3A4, CYP2C9, or CYP2C19).	Healthy male subjects	31.5±5.5 (range: 23–40)	24/24 (100%) males	24.92±2.32 (range: 19.3–28.7)	Not mentioned	8
Hartter (article 2) Part 1 2012	Eligible subjects were healthy males aged 18–40 years, with a body mass index (BMI) of 18.5–29.9 kg/m2, and judged to be healthy based on medical history, physical examination, vital signs, 12-lead electrocardiogram (ECG) and clinical laboratory tests.	Subjects were excluded if they had any of the following: gastrointestinal, hepatic, renal, respiratory, cardiovascular, metabolic, immunological, or hormonal disorders; trauma or surgery within the last month or planned surgery during the trial; risk of bleeding; use of drugs that might affect blood clotting; or use of drugs that might influence the results of the trial (e.g., inhibitors or inducers of P-gp, CYP3A4, CYP2C9, or CYP2C19).	Healthy male subjects	32.8±5.6 (range: 22–40)	12/12 (100%) males	26.45±1.73 (range: 24.1–29.5)	Not mentioned	8
Hartter (article 2) Part 1 2012	Eligible subjects were healthy males aged 18–40 years, with a body mass index (BMI) of 18.5–29.9 kg/m2, and judged to be healthy based on medical history, physical examination, vital signs, 12-lead electrocardiogram (ECG) and clinical laboratory tests.	Subjects were excluded if they had any of the following: gastrointestinal, hepatic, renal, respiratory, cardiovascular, metabolic, immunological, or hormonal disorders; trauma or surgery within the last month or planned surgery during the trial; risk of bleeding; use of drugs that might affect blood clotting; or use of drugs that might influence the results of the trial (e.g., inhibitors or inducers of P-gp, CYP3A4, CYP2C9, or CYP2C19).	Healthy male subjects	28.9±4.1 (range: 22–33)	8/8 (100%) males	24.89±2.52 (range: 21.8–29.4)	Not mentioned	8
Stangier (Phase I) 2005	Healthy male volunteers aged between 18 and 55 years, with a bodymass index (BMI) between 18.5 and 30 kg/m2.	Not mentioned	Healthy male volunteers	37,0 (range: 21-44)	18/18 (100%) males	25.2+/-2.0	18	18
Stangier (Phase I) 2005	Healthy male volunteers aged between 18 and 55 years, with a bodymass index (BMI) between 18.5 and 30 kg/m2.	Not mentioned	Healthy male volunteers	37,0 (range: 21-44)	18/18 (100%) males	25.2+/-2.0	18	18

First Author and year	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m2)	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects who completed the study
Stangier (Phase II) 2005	Consecutive patients were considered for inclusion if they were aged over 18 years, weighed at least 40 kg, and were scheduled to undergo primary elective THR.	If they had a bleeding disorder, including intracranial, intraocular, gastrointestinal, or pulmonary bleeding; known thrombocytopenia or history of hemorrhagic stroke; known renal or liver disease; alcohol or drug misuse; known ongoing or active malignancy; or treatment with another study drug within the past month.	Patients Undergoing Total Hip Replacement	68.0 (range: 36-90)	31/59 (52,5%) males	26.7+/-3.3	62	59
Stangier 2008	Healthy male and female elderly subjects (aged ≥65 years; no upper limit) with a body mass index of 18.5–29.9 kg/m2 were included in the study.	Subjects exhibiting any of the following characteristics were excluded from the study: any finding in the medical deviating from normal and of clinical relevance, including the blood pressure, pulse rate and ECG; clinically relevant gastrointestinal, hepatic, renal, respiratory, cardiovascular, metabolic, immunological or hormonal disorders; history of relevant orthostatic hypotension, fainting spells or blackouts; diseases of the CNS (such as epilepsy) or psychiatric disorders; chronic or relevant acute infections; history of allergy/hypersensitivity (including drug allergy) deemed relevant to the trial by the investigator; any bleeding disorder (including prolonged or habitual bleeding), other haematological disease, cerebral bleeding or cranio-cerebral trauma (e.g. following a car accident); intake of drugs with a long elimination half-life (>24 hours) within 1 month prior to the study; use of any drugs that might influence results, within 10 days prior or during, the study; participation in another trial of an investigational drug within 2 months prior to, or during, the study; smoking (>10 cigarettes or 3 cigars/pipes per day) or inability to refrain from smoking on study days; alcohol (ethanol) intake (>30–40 g/day); drug abuse; blood donation within 1 month prior to, or during, the study; strenuous physical activity within 5 days prior to, or during, the study; any laboratory value outside the clinically accepted reference range; history of any familial bleeding disorder; and thrombocyte levels of <140 000/iL (male) or <156 000/iL (female).	Healthy male and female elderly subjects	Alone: 68.7+/-5.2 With panto: 68.1+/-2.8	Alone: 9/18 (50%) males With panto: 9/18 (50%) males	BMI not mentioned. Body weight range, alone: 59-80 kg With panto: 54-90 kg	36	35 Alone: 17 With panto: 17
Stangier 2010	Eligible male and female subjects aged between 18 and 75 years, with a body mass index of 18–32 kg/m^2, were divided into the following groups based on their calculated CLCR: (i) CLCR >50 to ≤80mL/min (mild renal impairment); (ii) CLCR >30 to ≤50mL/min (moderate renal impairment); and (iii) CLCR ≤30mL/min (severe renal impairment). This classification is based on the US FDA guidance for industry on the conduct of pharmacokinetic studies in patients with renal impairment.[12] A group of patients with ESRD requiring maintenance dialysis was also included. The groups were balanced over the range of renal impairment (10–80mL/min). An equal number of healthy subjects with normal renal function (CLCR >80mL/min) were included.	The exclusion criteria included any bleeding disorder (including prolonged or habitual bleeding), other haematological disease, cerebral bleeding or cranio-cerebral trauma; evidence of blood dyscrasia, haemorrhagic diathesis or bleeding tendency considered by the investigator to be clinically relevant; moderate and severe concurrent liver impairment; respiratory, cardiovascular, metabolic, immunological or hormonal disorders; history of relevant orthostatic hypotension, fainting spells or blackouts; gastrointestinal surgery (except for appendectomy, cholecystectomy or herniotomy); central nervous system disease; chronic or relevant acute infections; history of allergy/hypersensitivity (including drug allergy) deemed relevant to the trial by the investigator; any laboratory value outside the clinically accepted reference range except those values typical for patients with renal impairment; recent or planned diagnostic or therapeutic procedures with potential for uncontrollable bleeding within 14 days before or after drug administration; history of any familial bleeding disorder; and drug abuse. The use of any drugs likely to influence the study results was prohibited within 10 days before or during the study. In addition, participation in another trial of an investigational drug within 2 months; blood donation within 1 month; and strenuous physical activity within 5 days before	Subjects with renal impairment (150 mg) or end-stage renal disease (ESRD) compared to healthy subjects	Healthy: 45 (20–64) mild renal Impairment: 56 (49–69) Moderate renal impairment: 51 (30–63) Severe renal impairment: 55 (25–64) ESRD: 40 (32–68)	28/35 (80%) males Healthy: 5/6 Mild renal impairment: 5/6 Moderate renal impairment: 5/6 Severe renal impairment: 7/11 ESRD: 6/6	Not mentioned	Not mentioned	35

First Author and year	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m2)	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects who completed the study
		or during the study were prohibited.Women were required to be post-menopausal, permanently sterilized or using a non-hormonal intrauterine device before and during the study. Healthy subjects had the following additional exclusion criteria: clinically relevant blood pressure, pulse rate andECG findings from their medical examination; clinically relevant gastrointestinal, hepatic or renal disease; evidence of haematuria (detectable eithermacroscopically or microscopically after no more than one repeated test); and treatment with any drug with a terminal elimination half-life (t½b) >24 hours within 1 month prior to the study.						
Stangier 2012	Healthy male and female volunteers—on the basis of findings of physical examination, vital signs, electrocardiogram (ECG), and clinical laboratory tests—were recruited to the study. Other inclusion criteria were age between 18 and 65 years and body mass index (BMI) 18.5 to 29.9 kg/m2.	Volunteers with current or a history of gastrointestinal, hepatic, renal, respiratory, cardiovascular, metabolic, immunologic, endocrine, or neurologic disorders were excluded from the study. Female volunteers of childbearing age without adequate contraception or those who were pregnant or lactating were also excluded.	Healthy male and female volunteers	39.3 ± 11.8	12/24 (50%) males	24.09 ± 2.50	24	23
Edoxaban								
Bathala 2012	in good health, as determined by a medical history, physical examination, 12-lead electrocardiogram, and clinical laboratory evaluations in accordance with the inclusion criteria for this study	Excluded if they had received any prescribed systemic, herbal, or topical medication within 30 days of first-dose administration, or had any expectation of requiring use of any prescribed or topical medication while participating in the study. History of any clinically significant neurological, gastrointestinal, renal, hepatic, cardiovascular, psychological, pulmonary, metabolic, endocrine, connective tissue disease, autoimmune disease, hematological, or other major disorders, and being positive for hepatitis B surface antigen, hepatitis C antibody, or human immunodeficiency virus, were also grounds for exclusion.	Healthy male subjects	30–55 years of age	100% males	body mass index, 19–29 kg/m2)	6	6
Matsushima 2013	Eligible subjects were 18–45 years of age with a body mass index of 21–32 kg/m2. All subjects had to be in good health, which was determined by medical history, physical examination, vital signs, electrocardiogram, blood chemistry, hematology, and urinary analysis.	During the study, subjects agreed to abstain from alcohol, cola, tea, coffee, chocolate, and other caffeinated food and drink for 2 days before study entry until study end as well as from grapefruit (including juice) and Seville oranges for 10 days before study entry until study end. Subjects who received any medications (prescribed or nonprescribed, including topical) or herbal supplements within 14 days of study entry were excluded from the study. Subjects were also excluded for use of St. John's wort, anticoagulants, antiplatelet agents, nonsteroidal anti-inflammatory agents, aspirin, strong inhibitors or strong inducers of CYP3A4/5 enzymes, or blood products within 30 days of study entry. In addition, subjects were excluded if they received PO, injected, or implanted hormonal contraceptives or tobacco- or nicotine-containing products within 3 months of study entry. Subjects could not have donated plasma within 7 days of study entry or blood within 56 days of study entry. Subjects with a history of minor bleeding episodes within 3 months of study entry or subjects with a history of major trauma, bleeding, or surgical procedures within 6months were not eligible for this study. Subjects with a personal history of gastrointestinal or dysfunctional uterine bleeding, or a family history of coagulopathy were also excluded.	Healthy subjects	33.8 years	92% males	25.7 kg/m^2	36 (6 to each treatment sequence)	31
Mendell 2013	Not mentioned	Not mentioned	Healthy	30.9 (7.5)	35/42 (83%)	Not mentioned	42	29

First Author and year	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m2)	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects who completed the study
			subjects		males			
Mendell 2013	Not mentioned	Not mentioned	Healthy subjects	31.1 (7.4)	45/48 (94%) males	Not mentioned	48	46
Mendell 2013	Not mentioned	Not mentioned	Healthy subjects	32.2 (6.4)	26/30 (87%) males	Not mentioned	30	28
Mendell 2013	Not mentioned	Not mentioned	Healthy subjects	31.4 (8.3)	28/34 (82%) males	Not mentioned	34	30
Mendell 2013	Not mentioned	Not mentioned	Healthy subjects	24.4 (4.7)	22/32 (69%) males	Not mentioned	32	29
Mendell 2013	Not mentioned	Not mentioned	Healthy subjects	29.9 (6.7)	34/34 (100%) males	Not mentioned	34	31
Mendell 2013	Healthy men and women 18–45 years of age. All subjects had a hemoglobin level within the normal range at screening. Women were not of childbearing potential or were using an acceptable method of birth control.	If they were at increased risk of bleeding by history (peptic ulcer disease, hematemesis, melena, bleeding hemorrhoids), had a bleeding time (BT) .9.5 minutes at screening, or had a history of major bleeding, trauma, or a major surgical intervention within 6 months before the study or a history of minor bleeding within 3 months. Subjects were also excluded if they had taken any medications that were strong inducers of cytochrome P450 enzymes within 30 days; had a major organ system disorder, including AF, that might interfere with interpretation of results or put the patient at increased risk; or had a clinically significant illness within 4 weeks before study entry.	Healthy subjects	31.8+/-7.69	32 (88.9)	25.85+/-3.13	34	34
Mendell 2013			Healthy subjects	Cohort 1: 28.6+/-5.25 Cohot 2: 32.0+/-7.37	Cohort 1: 12 (42.9) Cohort 2: 9 (32.1)	Cohort 1: 26.00+/-2.99 Cophort 2: 26.18+/-3.18	28	28
Mendell 2013			Healthy subjects	32.7+/-7.53	24 (70.6)	25.96+/-3.50	34	34
Ogata 2010	Healthy Caucasian males between the ages of 18 and 55 years with a body mass index (BMI) between 19 kg/m2 and 29 kg/m2	Major exclusion criteria included drug or alcohol abuse; use of drugs known to alter drug metabolism within the preceding 30 days; any prescription medication in the preceding 14 days; donation of blood/plasma within the past 3 months or more than 1500 mL blood/plasma loss within the preceding 12 months; history of allergic reactions to drugs or anticoagulants or ongoing allergic disease (except for nonactive seasonal allergies); genetic blood clotting factor deficiency; blood pressure more than 150/90 mm Hg or less than 100/50 mm Hg and pulse rate more than 90 beats per minute or less than 40 beats per minute, respectively; dental extraction or surgery in the preceding 4 weeks; history of frequent epistaxis; peptic ulcer or gastroesophageal reflux within the past 2 years; and other general clinically significant disorders or illnesses that could confound the interpretation of the clinical safety and tolerability of edoxaban in this study. For the duration of the study, the consumption of caffeine, grapefruit juice, and alcohol was forbidden and subjects were limited to 5 or fewer cigarettes per day, given the known effects of these agents on coagulation.	Healthy male Caucasians	between the ages of 18 and 51 years	100% Male	Between 19.4 kg/m2 and 29.2 kg/m2	10 subjects received the drug and 2 subjects received matching placebo tablets.	10
Ogata 2010			Healthy male Caucasians	between the ages of 18 and 51 years	100% Male	Between 19.4 kg/m2 and 29.2 kg/m2	10 subjects received the drug and 2 subjects received matching placebo tablets.	10
Ogata 2010			Healthy male Caucasians	between the ages of 18 and 51 years	100% Male	Between 19.4 kg/m2 and 29.2 kg/m2	10 subjects received the drug and 2 subjects received	10

First Author and year	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m2)	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects who completed the study
							matching placebo tablets.	
Ogata 2010	Healthy Caucasian males between the ages of 18 and 55 years with a body mass index (BMI) between 19 kg/m2 and 29 kg/m2	Major exclusion criteria included drug or alcohol abuse; use of drugs known to alter drug metabolism within the preceding 30 days; any prescription medication in the preceding 14 days; donation of blood/plasma within the past 3 months or more than 1500 mL blood/plasma loss within the preceding 12 months; history of allergic reactions to drugs or anticoagulants or ongoing allergic disease (except for nonactive seasonal allergies); genetic blood clotting factor deficiency; blood pressure more than 150/90 mm Hg or less than 100/50 mm Hg and pulse rate more than 90 beats per minute or less than 40 beats per minute, respectively; dental extraction or surgery in the preceding 4 weeks; history of frequent epistaxis; peptic ulcer or gastroesophageal reflux within the past 2 years; and other general clinically significant disorders or illnesses that could confound the interpretation of the clinical safety and tolerability of edoxaban in this study. For the duration of the study, the consumption of caffeine, grapefruit juice, and alcohol was forbidden and subjects were limited to 5 or fewer cigarettes per day, given the known effects of these agents on coagulation.	Healthy male Caucasians	between the ages of 18 and 51 years	100% Male	Between 19.4 kg/m2 and 29.2 kg/m2	the ratio of drug to placebo was 3:1 (n = 12 in each group)	9
Ogata 2010			Healthy male Caucasians	between the ages of 18 and 51 years	100% Male	Between 19.4 kg/m2 and 29.2 kg/m2	the ratio of drug to placebo was 3:1 (n = 12 in each group)	9
Ogata 2010			Healthy male Caucasians	between the ages of 18 and 51 years	100% Male	Between 19.4 kg/m2 and 29.2 kg/m2	the ratio of drug to placebo was 3:1 (n = 12 in each group)	9
Ogata 2010	Healthy Caucasian males between the ages of 18 and 55 years with a body mass index (BMI) between 19 kg/m2 and 29 kg/m2	Major exclusion criteria included drug or alcohol abuse; use of drugs known to alter drug metabolism within the preceding 30 days; any prescription medication in the preceding 14 days; donation of blood/plasma within the past 3 months or more than 1500 mL blood/plasma loss within the preceding 12 months; history of allergic reactions to drugs or anticoagulants or ongoing allergic disease (except for nonactive seasonal allergies); genetic blood clotting factor deficiency; blood pressure more than 150/90 mm Hg or less than 100/50 mm Hg and pulse rate more than 90 beats per minute or less than 40 beats per minute, respectively; dental extraction or surgery in the preceding 4 weeks; history of frequent epistaxis; peptic ulcer or gastroesophageal reflux within the past 2 years; and other general clinically significant disorders or illnesses that could confound the interpretation of the clinical safety and tolerability of edoxaban in this study. For the duration of the study, the consumption of caffeine, grapefruit juice, and alcohol was forbidden and subjects were limited to 5 or fewer cigarettes per day, given the known effects of these agents on coagulation.	Healthy male Caucasians	between the ages of 18 and 51 years	100% Male	Between 19.4 kg/m2 and 29.2 kg/m2	the ratio of drug to placebo was 3:1 (n = 12 in each group)	9
Ogata 2010			Healthy male Caucasians	between the ages of 18 and 51 years	100% Male	Between 19.4 kg/m2 and 29.2 kg/m2	the ratio of drug to placebo was 3:1 (n = 12 in each group)	9
Ogata 2010			Healthy male Caucasians	between the ages of 18 and 51 years	100% Male	Between 19.4 kg/m2 and 29.2 kg/m2	the ratio of drug to placebo was 3:1 (n = 12 in each group)	9

First Author and year	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m2)	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects who completed the study
Ogata 2010			Healthy male Caucasians	between the ages of 18 and 51 years	100% Male	Between 19.4 kg/m2 and 29.2 kg/m2	10 subjects received the drug and 2 subjects received matching placebo tablets.	10
Parasrampuria (article 2) 2015	Subjects were eligible to enroll if they were 18 to 65 years of age, had a body mass index of 18 to 40 kg/m2 , and a negative faecal occult blood test. Ali subjects were required to have ESRD and to have been maintained on stable regirnens of haemodialysis three times a week for ~ 3 months prior to screening.	Exclusion criteria included, but were not limited to, a history of relevant drug sensitivity or major bleeding, major trauma or major surgical procedure of any type within six months before the first dose of edoxaban, peptic ulcer or gastrointestinal bleeding, or use of any drugs or substances known to be strong inhibitors or strong inducers of CYP3A4/5 enzymes or P-glycoprotein (P-gp) within four weeks prior to the first dose of edoxaban. All subjects provided written informed consent prior to study participation, including any protocol-specific screening procedures or administration of study drug.	End-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis	Sequence 1: median: 48.0 (range: 37-63) Sequence 2: median: 46.0 (range 42-50) Overall: median: 47.0 (range: 37-63)	Sequence 1: 3/6 (50.0% males) Sequence 2: 4/4 (100.0% males) Overall: 7/10 (70.0%)	Sequence 1: Sequence 2: Overall:	10	10
Parasrampuria (article 1) 2015	Subjects were healthy men and women, 18–45 years of age, with a body mass index (BMI) of 18–30 kg/m2. Subjects had normal coagulation values for PT/international normalized ratio (INR) and aPTT.	Exclusion criteria included a history of major bleeding, major trauma, or major surgical procedure of any type within 6 months of the first dose of study medication; a history of minor bleeding within 3 months before the first dose of study medication; a history of peptic ulcer, gastrointestinal bleeding, or bleeding from hemorrhoids; a family history (suspected or documented) of coagulopathy; use of anticoagulants, coagulants, or antiplatelet therapy within 30 days before the first dose of study medication; use of any drugs or substances known to be strong inhibitors or strong inducers of cytochrome P450 (CYP) 3A4/5 enzymes or p-glycoprotein within 28 days before the first dose of study medication; and use of fish oil, acetylsalicylic acid, any over-the-counter medication containing acetylsalicylic acid, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or other supplements (e.g. ginkgo biloba) that could prolong bleeding within 14 days before the first dose of study medication. The use of any of the above mentioned agents during the study was also prohibited.	Healthy men and women	30.8 ± 8.1	58% males	26.1 ± 2.7 kg/m2	24	24
Parasrampuria 2016	Subjects were healthy men and women, 18–45 years of age, with a body mass index (BMI) of 18–30 kg/m2. Subjects had normal coagulation values for PT/international normalized ratio (INR) and aPTT.	Exclusion criteria included a history of major bleeding, major trauma, or major surgical procedure of any type within 6 months of the first dose of study medication; a history of minor bleeding within 3 months before the first dose of study medication; a history of peptic ulcer, gastrointestinal bleeding, or bleeding from hemorrhoids; a family history (suspected or documented) of coagulopathy; use of anticoagulants, coagulants, or antiplatelet therapy within 30 days before the first dose of study medication; use of any drugs or substances known to be strong inhibitors or strong inducers of cytochrome P450 (CYP) 3A4/5 enzymes or p-glycoprotein within 28 days before the first dose of study medication; and use of fish oil, acetylsalicylic acid, any over-the-counter medication containing acetylsalicylic acid, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or other supplements (e.g. ginkgo biloba) that could prolong bleeding within 14 days before the first dose of study medication. The use of any of the above mentioned agents during the study was also	Healthy men and women	30.8 ± 8.1	58% males	26.1 ± 2.7 kg/m2	24	24

First Author and year	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m2)	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects who completed the study
		prohibited.						
Truitt 2016	If they were aged between 18 and 45 years, had a body mass index (BMI) between 18 kg m–2 and 32 kg m–2, and were of nonchildbearing potential or using nonhormonal methods of contraception.	If they used any prescribed or nonprescribed medication, used topical medication or herbal supplements, had taken St John's wort 30 days prior to day 1 of the study, used strong inhibitors or inducers of CYP enzymes 28 days prior to day 1 of the study, had a creatinine clearance <80 ml min–1, were known to be sensitive to any of the products administered during dosing, or were otherwise judged unsuitable to participate in the study.	Healthy subjects	30.9 (20–45)	35/40 (88%) males	19.9-31.8	40	37
Truitt 2016			Healthy subjects	25.3 (18–45)	26/36 (72%) males	19.0-30.0	36	33
Truitt 2016	If they were aged between 18 and 45 years, had a body mass index (BMI) between 18 kg m–2 and 32 kg m–2, and were of nonchildbearing potential or using nonhormonal methods of contraception.	If they used any prescribed or nonprescribed medication, used topical medication or herbal supplements, had taken St John's wort 30 days prior to day 1 of the study, used strong inhibitors or inducers of CYP enzymes 28 days prior to day 1 of the study, had a creatinine clearance <80 ml min–1, were known to be sensitive to any of the products administered during dosing, or were otherwise judged unsuitable to participate in the study.	Healthy subjects	32.9 (18-44)	23/31 (74%) males	21.2-32.0	34	31
Zahir 2012	Forty healthy adults aged 18-45 years with a negative fecal occult blood screen and no history of a bleeding diathesis, substance abuse, organ-system disease, or medications that might compromise safety or the objectives were enrolled.	Not mentioned	Healthy subjects	33,1+/-7,13	92,5% males	82,97+/-9,11	40	38
Rivaroxaban								
De Vriese 2015	Patients (men or women aged $ 18 years) who dialyzed 3 times a week for at least 3 months were eligible. Written informed consent was obtained from each participant.	Exclusion criteria were residual kidney function as defined by residual diuresis >50 mL/d, known intestinal malabsorption or inability to take oral medication, inability to stop comedication that causes major interactions with rivaroxaban (eg, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ritonavir, rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, or St John's wort), requirement for therapeutic anticoagulation, contraindication for anticoagulation, and decreased liver function (Child-Pugh classes B and C).	Hemodialysis Patients	Interventions 1 and 2 (n=12): 73.7 ± 9.6 years Intervention 3 (n=6): 76.8 ± 5.7 years	Interventions 1 and 2 (n=12): 7/12 (58% males) Intervention 3 (n=6): 6/12 (50% males)	Interventions 1 and 2 (n=12): 25.5 ± 4.6 Intervention 3 (n=6): 23.9 ± 4.4	Interventions 1 and 2: 12 Intervention 3: 6	Interventions 1 and 2: 12 Intervention 3: 6
Dias 2016	A total of 16 men and women ≥ 18 years of age, with BMI between 18 and 38 kg/m^2, inclusive, and a body weight of not less than 50 kg were recruited, including 8 subjects with ESRD (Group A) requiring maintenance hemodialysis 3 times weekly for at least 3 months before screening and 8 healthy matched control subjects (Group B) who had CL CR ≥ 80 ml/min and no evidence of renal disease.	Not mentioned	Chronic hemodialysis patients	ESRD subjects: 46.4+/-12.9 Normal renal function: 49.3+/-6.5	ESRD subjects: 8/8 (100%) males Normal renal function: 8/8 (100%) males	ESRD subjects: 31.5 (5.2) Normal renal function: 30.0 (1.9)	ESRD subjects: 8 Normal renal function: 8	16 men with ESRD and 8 with normal renal function
Frost 2014	Eligibility criteria included age 18–45 years, body mass index of 18–30 kg · m-2, inclusive, and a healthy condition according to physical examination, vital sign assessment, clinical laboratory assessment, and medical history.	Reasons for exclusion from the study included any significant or acute medical illness or relevant trauma; gastrointestinal disease or surgery in the previous 3 months; a history of abnormal bleeding or coagulation disorder; any significant head injury within the previous 2 years; any major surgery within 4 weeks prior to dosing or planned within 2 weeks after completion of the study; or any history of acute or chronic pancreatitis. Female subjects were excluded if pregnant or breastfeeding and were required to have a negative serum or urine pregnancy test within 24 hours prior to dosing. All subjects were required	Healthy subjects	29+/-9,2	11/14 (79 %) males	23,1+/-2,6	14	14

First Author and year	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m2)	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects who completed the study
		to use an acceptable method of contraception for the duration of the study. Subjects were also excluded for a recent history of smoking or alcohol abuse.						
Girgis 2014	Subjects with a prior stroke, transient ischemic attack, or systemic embolism, or who had two or more of the following risk factors: age ≥ 75 years, hypertension, heart failure and/or left ventricular ejection fraction ≤ 35%, or diabetes mellitus. The number of subjects without a prior stroke, transient ischemic attack, or systemic embolism and with only two risk factors was limited to approximately 10% of the total number of subjects enrolled.	Not mentioned	Adult subjects with non-valvular AF who were at risk of stroke or systemic embolism	65+/-9,5	Not mentioned	Not mentioned	14264	161
Kroll 2017	Eligible patients were men and women, aged 18 years or older, with a BMI ≥35 kg/m2 with planned elective primary laparoscopic bariatric surgery (RYGB or SG).	History of active bleeding or a high-risk for bleeding, a clinical indication for long-term anticoagulation, and evidence of a thrombosis or PE in the personal history. The decision to perform bariatric surgery was taken independent of this trial.	Obese patients prior to and after bariatric surgery	Sleeve gastrectomy: 37.7 (24–51) Roux-en-Y gastric bypass: 39.0 (28–51)	Sleeve gastrectomy: 3/6 (50.0%) males Roux-en-Y gastric bypass: 1/6 (16.7%) males	Sleeve gastrectomy: median: 44.6 (range: 38.3–50.6) Roux-en-Y gastric bypass: median: 38.2 (range:35.4–42.5)	13	6 Roux-en-Y gastric bypass patients and 6 sleeve gastrectomy patients
Kubita 2012	Healthy male subjects who were between 18 and 55 years of age, had a body mass index within the range of 18–32 kg/m2, a heart rate of 45–90 beats per minute, systolic blood pressure of 100–145 mmHg and diastolic blood pressure below 95 mmHg, and who had no relevant pathological changes in their electrocardiogram (ECG). During the screening period, subjects received a single dose of 300 mg clopidogrel and platelet aggregation was measured 24 h after administration. Fourteen of the 27 subjects showed more than 40% inhibition of platelet aggregation compared with baseline and were, therefore, considered to be clopidogrel responders.	If they had participated in any other clinical trial in the three months leading up to the study or had given more than 100 mL of blood in the previous four weeks or more than 500 mL of blood in the preceding three months. Subjects were also excluded if they had any clinically relevant condition or medical history that may affect study results or if they had any medical condition that may affect their ability to participate or complete the study.	Healthy male subjects	33.6 years (range 26–43 years)	14/14 (100% males)	24.6 ± 2.7 kg/m2	27	14 clopidogrel responders
Kubitza 2006	Healthy white male subjects aged 18 to 55 years with a body mass index (BMI) between 18 and 32 kg/m2 were enrolled in the study.	Participation in another clinical trial in the preceding 3 months; known coagulation disorders or increased risk of bleeding; and a history of drug allergy or hypersensitivity to the active ingredients or excipients of the study drugs.	Healthy white male	34.6 years (SD, 7.9; range, 19-44 years)	14/14 (100%) males	24.6 kg/m2 (SD, 2.8; range, 19.2-28.7 kg/m2)	Not mentioned	14 male subjects
Kubitza 2013	Healthy male and female Caucasian subjects with a body mass index of 20–32 kg/m2 were enrolled into four discrete study groups:	Subjects were excluded from the study if they had any known coagulation disorders (e.g., von Willebrand disease or hemophilias) or conditions associated with an increased risk of bleeding (e.g., periodontitis, hemorrhoids,	Healthy subjects	Females: Young: 33.9 (22.0–43.0)	50% males (9 males and 9 females in	Females: Young: 24.6 ± 2.5 Elderly: 26.6 ± 3.0	34	9 males and 9 females (1 withdrawn) in the young study groups,

First Author and year	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m2)	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects who completed the study
	young males or females (aged 18–45 years), and elderly males or females (aged >75 years).	acute gastroenteritis, or acute peptic ulcer). Young female subjects underwent pregnancy testing before study drug administration.		Elderly: 77.8 (75.0–83.0) Males: Young: 30.3 (18.0–43.0) Elderly: 76.8 (74.0–83.0)	the young study groups, and 8 males and 8 females in the elderly study groups)	Males: Young: 24.6 ± 3.3 Elderly: 27.2 ± 1.8		and 8 males and 8 females in the elderly study groups
Kubitza 2013	Healthy subjects aged 18–45 years, with a body mass index of 18–29 kg m–2. Only individuals homozygous for the wild-type allele CYP2C9*1 and homozygous or heterozygous carriers of the C-allele at positions 6484 and 7566 of the VKORC1 gene, respectively, were randomized. A sample for the pharmacogenetic analysis was taken at a separate examination visit before the prestudy examination. Subjects were required to have a resting heart rate of 45–90 beats min–1, systolic blood pressure of 100–140 mmHg, diastolic blood pressure <85 mmHg and no relevant pathological changes in their electrocardiograms.	Any clinically relevant condition or medical history that could affect the study results, such as known coagulation disorders (e.g. von Willebrand's disease, haemophilia), known disorders with increased risks of bleeding (e.g. periodontitis, haemorrhoids, acute gastritis, peptic ulcer) or a tendency to common causes of bleeding (e.g. nasal bleeding).	Healthy male subjects	Warfarin/rivaroxaban: 30.5 (19.0–44.0) Warfarin/placebo: 30.0 (18.0–44.0) Rivaroxaban alone: 35.5 (18.0–45.0)	84/84 (100%) males	Warfarin/rivaroxaban: 24.9 (20.9–29.0) Warfarin/placebo: 24.1 (19.5–29.0) Rivaroxaban alone: 24.8 (18.6–29.5)	96	Warfarin/rivaroxaban (n = 28) Warfarin/placebo (n = 28) Rivaroxaban alone (n = 28)
Moore 2011	Key inclusion criteria included age 18 and 45 years; normal body mass index (between 18 and 30 kg/m2); body weight $50 kg; and female subjects had to be postmenopausal for $1 year or, if sexually active, be practicing an effective method of birth control before entry and throughout the duration of the study.	Key exclusion criteria included current or previous clinically significant medical illness; abnormal blood pressure (systolic blood pressure ,90 mm Hg and .140 mm Hg or diastolic blood pressure $90 mm Hg); history (within the past 5 years) or current evidence of drug or alcohol abuse; clinically significant abnormal values for hematology/clinical chemistry at screening; clinically significant abnormal physical examination, vital signs, or 12-lead electrocardiogram at screening; a history of any disorder known to increase the risk of bleeding (eg, acute gastritis, active peptic ulcer); a history of significant hemorrhage within 6 months before the screening visit; known coagulation disorders (eg, von Willebrand disease, hemophilia); a known sensitivity to common causes of bleeding; or recent (within the last 3 months before the start of the study) blood donation or blood loss (.500 mL in the previous 3 months, .100 mL in the previous month). Use of any prescription or nonprescription medication ,14 days before the first dose of the study drug was prohibited, except for acetaminophen, oral contraceptives, or hormone replacement therapy.	healthy male and female subjects	30,1+/-9,0	7/22 (32%) males	24+/-2,6	22	22
Mueck 2013	Healthy male subjects aged 18–55 years with a body mass index of 18–32 kgm-2 were enrolled into these studies. They were required to have a resting heart rate of 45–90 beats min-1, systolic blood pressure of 100–145 mmHg, diastolic blood pressure <95 mmHgand no relevant pathological changes	Exclusion criteria included any clinically relevant condition (past or present) that may have interfered with the study, and any known coagulation disorders or disorders associated with an increased risk of bleeding.	Healthy male subjects	28.5 years (range 19–37 years)	Not mentioned	Not mentioned	12	12
Mueck 2013			Healthy male subjects	33 years (range 24–41 years)	Not mentioned	Not mentioned	12	12
Mueck 2013			Healthy male subjects	34.2 years (range 22–45 years)	Not mentioned	Not mentioned	20	20

First Author and year	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Population Type	Population Age (Mean)	Sex	BMI Mean (kg/m2)	Number of Subjects Enrolled	Number of Subjects who completed the study
	in their electrocardiogram (ECG).							
Mueck 2013	Healthy male subjects aged 18–55 years with a body mass index of 18–32 kgm-2 were enrolled into these studies. They were required to have a resting heart rate of 45–90 beats min-1, systolic blood pressure of 100–145 mmHg, diastolic blood pressure <95 mmHgand no relevant pathological changes in their electrocardiogram (ECG).	Exclusion criteria included any clinically relevant condition (past or present) that may have interfered with the study, and any known coagulation disorders or disorders associated with an increased risk of bleeding.	Healthy male subjects	33.2 years (range 18–44 years)	Not mentioned	Not mentioned	18	12
Mueck 2013			Healthy male subjects	37.6 years (range 24–50 years)	Not mentioned	Not mentioned	16	15
Mueck 2013			Healthy male subjects	32.0 years (range 20–44 years)	Not mentioned	Not mentioned	16	15
Mueck 2013			Healthy male subjects	33.8 years (range 24–53 years)	Not mentioned	Not mentioned	14	13
Stampfuss 2013	Healthy male subjects of Caucasian ethnicity who had a body mass index between 18 and 30 kg/m2 and were aged between eitller 18 and 55 years (four studies) or 18 and 45 years (two studies). Subjects were only included if they had a heait rate of 45 - 90 beats per minute, systolic blood pressure of 100 - 145 mmHg, and diastolic blood pressure below 95 mmHg, and if tlley had no relevant pathological changes in their electrocai·diogram.	Subjects were excluded if they had paiticipated in any other clinical trial in the 3 months leading up to the 550 study or had given more than 100 ml of blood in tlle previous 4 weeks or more tllan 500 ml in tlle previous 3 montlls. Subjects were also excluded if they had any clinically relevant condition or medical histo1y that may have affected study results or if tlley had ai1y medical condition that may have affected their ability to paiticipate in or complete the study.	Healthy male subjects of Caucasian ethnicity	31.5 ± 8.3 (21 - 46)	12/12 (100%) males	24.9+/-3.1 (20.6 - 30.3)	13	12
Stampfuss 2013				31.5 ± 8.3 (21 - 46)	12/12 (100%) males	24.9+/-3.1 (20.6 - 30.3)	13	12
Stampfuss 2013				43.0 ± 9.1 (28 - 54)	24/24 (100%) males	25.4+/-3.3 (18 1 - 29.7)	24	24
Stampfuss 2013				32.9 ±7.3 (20 - 45)	23/23 (100%) males	24.4+/-2.6 (19.4 - 28.7)	23	22
Stampfuss 2013	Healthy male subjects of Caucasian ethnicity who had a body mass index between 18 and 30 kg/m2 and were aged between eitller 18 and 55 years (four studies) or 18 and 45 years (two studies). Subjects were only included if they had a heait rate of 45 - 90 beats per minute, systolic blood pressure of 100 - 145 mmHg, and diastolic blood pressure below 95 mmHg, and if tlley had no relevant pathological changes in their electrocai·diogram.	Subjects were excluded if they had paiticipated in any other clinical trial in the 3 months leading up to the 550 study or had given more than 100 ml of blood in tlle previous 4 weeks or more tllan 500 ml in tlle previous 3 montlls. Subjects were also excluded if they had any clinically relevant condition or medical histo1y that may have affected study results or if tlley had ai1y medical condition that may have affected their ability to paiticipate in or complete the study.	Healthy male subjects of Caucasian ethnicity	34.9±7.3 (22 - 45)	16/16 (100%) males	26.1+/-2.1 (22.7 - 29.3)	17	16
Stampfuss 2013				33.9 ± 8.0 (20 - 45)	23/23 (100%) males	25.3+/-2.2 (20.7 - 29.0)	24	23
Stampfuss 2013				35.0 ± 5.9 (25 - 44)	24/24 (100%) males	25.2+/-2.7 (18.9 - 29.5)	24	23
Zhang 2017	Phase 2 DVT Study: Those of EINSTEIN-DVT and ODIXa-DVT studies Phase 3 AF Study: Those of ROCKET AF study	Phase 2 DVT Study: Those of EINSTEIN-DVT and ODIXa-DVT studies Phase 3 AF Study: Those of ROCKET AF study	Patients with AF or VTE	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned	Not applicable	DVT: 124 AF: 161

Tableau D-2 Paramètres pharmacocinétiques des AOD

First Author and year	Number of timepoints	Last Sampling (h)	Matrix	Analysis	C_{max} (Innovator) (ng/mL)	AUC_{0-t} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	AUC_{0-INF} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	T_{max} (Innovator) (h)	$T_{1/2}$ (Innovator) (h) (mean+/-SD)
Apixaban									
Bashir 2018	10	72	Plasma	LC/MS/MS	Alone : 179 (147-219) With cyclosporine : 257 (211-313) With tacrolimus : 157 (129-191) Geometric least square mean (90 % CI) Ratio (90 % CI): with cyclosporine : 1,43 (1,12-1,83) with tacrolimus : 0,87 (0,69-1,12)	Alone : 1684 (1427-1987) With cyclosporine : 2018 (1710-2381) With tacrolimus : 1318 (1117-1555) Geometric least square mean (90 % CI) Ratio (90 % CI): with cyclosporine : 1,20 (0,97-1,48) with tacrolimus : 0,78 (0,63-0,97)	Alone : 1875 (1619-2172) With cyclosporine : 2237 (1931-2591) With tacrolimus : 1448 (1251-1678) Geometric least square mean (90 % CI) Ratio (90 % CI): with cyclosporine : 1,19 (0,99-1,44) with tacrolimus : 0,77 (0,64-0,93)	Alone : 2,5 (range 1-4) With cyclosporine : 2,5 (range 1- 4) With tacrolimus : 2,5 (range 1- 4) Median	Alone : 12,1 +/-7 With cyclosporine : 6,8 +/-3,5 With tacrolimus : 7,0 +/- 1,9 Arithmetic mean
Frost (study 2) 2012	14	60	Plasma	LC/MS/MS	150.8 (CV: 28%) Geometric	1762.2 (CV: 32%) Geometric	1789.0 (CV: 31%) Geometric	3.0 (range: 1.5-6.0)	11.5+/-4.3
Frost (study 2) 2012	14	60	Plasma	LC/MS/MS	165.0 (CV: 18%) Geometric	1811.5 (CV: 30%) Geometric	1867.8 (CV: 30%) Geometric	4 (range: 1.0-9.0)	11.3+/-2.9
Frost 2013	15	24	Plasma	LC/MS/MS	Day 1: 51,0 (CV: 27%) Day 7: 62,3 (CV: 37%) Geometric	Day 1: 353.3 (CV%: 25) Day 7: 462.8 (CV%:35) Geometric t=12h for twice daily and 24h for once daily	Not mentioned	Day 1: 3,5 (min 2.0, max 12.0) Day 7: 3,0 (min 3.0, max 9.0)	Day 1: not mentioned Day 7: 8.1+/-1.8
Frost 2013	15	24	Plasma	LC/MS/MS	Day 1: 81,9 (CV: 18%) Day 7: 128,5 (CV: 10%) Geometric	Day 1: 600.6 (CV%:20) Day 7: 1051.9 (CV%:9) Geometric t=12h for twice daily and 24h for once daily	Not mentioned	Day 1: 3,5 (min 3.0, max 6.0) Day 7: 4,0 (min 2.0, max 4.0)	Day 1: not mentioned Day 7: 11.7+/-3.3
Frost 2013	9	24	Plasma	LC/MS/MS	Day 1: 178,4 (CV: 19%) Day 7: 201,4 (CV: 15%) Geometric	Day 1: 1589.6 (CV%:20) Day 7: 2015.7 (CV%:16) Geometric t=12h for twice daily and 24h for once daily	Not mentioned	Day 1: 4,0 (min 3.0, max 4.0) Day 7: 3,5 (min 3.0, max 4.0)	Day 1: not mentioned Day 7: 14.9+/-7.2
Frost 2013	15	24	Plasma	LC/MS/MS	Day 1: 226,2 (CV: 38%) Day 7: 329,8 (CV: 45%) Geometric	Day 1: 1608.3 (CV%:30) Day 7: 2424.9 (CV%:47) Geometric t=12h for twice daily and 24h for once daily	Not mentioned	Day 1: 4,0 (min 2.0, max 4.0) Day 7: 3,0 (min 2.0, max 4.0)	Day 1: not mentioned Day 7: 10.9+/-2.9
Frost 2013	9	24	Plasma	LC/MS/MS	Day 1: 310,0 (CV 12%) Day 7: 428,9 (CV: 20%) Geometric	Day 1: 2868.1 (CV%:7) Day 7: 4248.3 (CV%:19) Geometric	Not mentioned	Day 1: 4,0 (min 2.0, max 6.0) Day 7: 3,0 (min 2.0,	Day 1: not mentioned Day 7: 15.3+/-4.3

First Author and year	Number of timepoints	Last Sampling (h)	Matrix	Analysis	C_{max} (Innovator) (ng/mL)	AUC_{0-t} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	AUC_{0-INF} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	T_{max} (Innovator) (h)	$T_{1/2}$ (Innovator) (h) (mean+/-SD)
						t=12h for twice daily and 24h for once daily		max 4.0)	
Frost 2013	15	24	Plasma	LC/MS/MS	Day 1: 425,3 (CV: 24%) Day 7: 716,6 (CV: 21%) Geometric	Day 1: 3108.6 (CV%:25) Day 7: 5850.3 (CV%:16) Geometric t=12h for twice daily and 24h for once daily	Not mentioned	Day 1: 3,5 (min 2.0, max 4.0) Day 7: 3,5 (min 1.0, max 4.0)	Day 1: not mentioned Day 7: 15.2+/-7.2
Frost 2014	21	72	Plasma	LC/MS/MS	80.5 (CV: 23%)	935 (CV: 24%)	Not mentioned	2.00 (range: 1.0–3.0)	8.65 +/-2.19 (determined after the evening dose)
Frost 2015	16	96	Plasma	LC/MS/MS	Young: 315,4 (CV: 34%) Elderly: 336,9 (CV: 27%) Male: 301,0 (CV: 26%) Female: 353,4 (CV: 31%)	Young: 3360 (CV: 32%) Elderly: 4451 (CV: 23%) Male: 3626 (CV: 30%) Female: 4116 (CV: 29%)	Young: 3424 (CV: 32%) Elderly: 4536 (CV: 23%) Male: 3680 (CV: 30%) Female: 4235 (CV: 28%)	Young: 3,0 (range: 1,0-4,0) Elderly: 3,0 (range: 1,0-4,0) Male: 3,0 (range: 1,0-4,0) Female: 3,0 (range: 1,0-4,0)	Young: 11,98+/-5,15 Elderly: 15,45+/-7,39 Male: 12,60+/-5,92 Female: 14,89+/-7,06
Song 2016	14	72	Plasma	LC/MS/MS	103.2 (CV: 20%)	937.6 (CV: 22%)	971.6 (CV: 21%)	2.00 (range: 0.917–4.02)	10.7+/-2.97 (21 subjects)
Song 2016	16	72	Plasma	LC/MS/MS	233 (CV: 27%)	2406(27)	2443(27)	2.00(1.00–5.00)	12.4+/-5.4
Song 2016	14	72	Plasma	LC/MS/MS	121.3 (CV: 28%)	1200 (CV: 23%)	1229 (CV: 22%)	3.00 (range: 1.00–6.00)	9.87+/-2.35
Upreti 2013	15	72	Plasma	LC/MS/MS	Low: 264 (CV: 26%) Reference: 207 (CV: 24%) High: 144 (CV: 28%) Geometric	Not mentioned	Low: 2424 (CV: 26%) Reference: 2024 (CV: 24%) High: 1561 (CV: 31%) Geometric	Low: 3,00 (range: 1,00-6,00) Reference: 3,03 (range: 2,00-6,00) High: 3,98 (range: 1,00-6,00)	Low: 15,8+/-9,8 Reference: 12,0+/-5,35 High: 8,8+/-3,15
Wang 2014	18	72	Plasma	LC/MS/MS	Apixaban: 380 (CV: 30%) Geometric Apixaban + charcoal 2h: 366 (CV: 34%) Apixaban + charcoal 6h : 383 (CV : 30%)	Apixaban : 4080 (CV: 27%) Geometric Apixaban + charcoal 2h: 2007 (CV: 30%) Apixaban + charcoal 6h : 2954 (CV : 32%)	Apixaban : 4185 (CV: 26%) Geometric Apixaban + charcoal 2h: 2034 (CV: 30%) Apixaban + charcoal 6h : 2976 (CV : 32%)	Apixaban: 2.5 (range: 1.0–4.0) Apixaban + charcoal 2h: 2.5 (range: 1.5–2.5) Apixaban + charcoal 6h : 2.5 (range: 1.5–4.0)	Apixaban : 13.4 (5.1) Apixaban + charcoal 2h: 5.3 (1.1) Apixaban + charcoal 6h : 4.9 (1.2)

First Author and year	Number of timepoints	Last Sampling (h)	Matrix	Analysis	C_{max} (Innovator) (ng/mL)	AUC_{0-t} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	AUC_{0-INF} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	T_{max} (Innovator) (h)	$T_{1/2}$ (Innovator) (h) (mean+/-SD)
Wang 2016	18	72	Plasma	LC/MS/MS	Healthy Subjects: 126 (CV: 29%) geometric Subjects with ESRD: geometric Period 1: 98.9 (CV: 29%) Period 2: 114 (CV: 31%) Ratio: P1 vs healthy: 0.79 (0.62–1.01) P2 vs healthy: 0.90 (0.70–1.17) P1 vs P2: 0.87 (0.72–1.05)	Not mentioned	Healthy Subjects: 1265 (CV: 30%) geometric Subjects with ESRD: geometric Period 1: 1474 (CV: 44%) Period 2: 1717 (CV: 24%) Ratio: P1 vs healthy: 1.17 (0.88–1.54) P2 vs healthy: 1.36 (1.07–1.73) P1 vs P2: 0.86 (0.71–1.04)	Healthy Subjects: 2.0 (range: 1.0, 4.0) Subjects with ESRD: Period 1: 2.0 (range: 1.0, 6.0) Period 2: 2.0 (range: 2.0, 6.0)	Healthy Subjects: 20.0 +/-14.45 Subjects with ESRD: Period 1: 12.5 +/-3.14 Period 2: 12.7 +/-3.40
Dabigatran									
Clemens 2012	14	48	Plasma	LC/MS/MS	115.3	Not mentioned	921.7	Not mentioned	Not mentioned
Hartter 2012	Not mentioned in this retrospective study, must see all the specific articles to have hte information	Not mentioned in this retrospective study, must see all the specific articles to have hte information	Plasma	LC/MS/MS	Caucasian: males: 123,9 (CV: 25,5%) Japanese: males: 92,2 (CV: 47,3%)	Caucasian: males: 652 (CV:44,4%) Japanese: males: 818 (CV: 18,8%)	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned
Hartter 2012	Not mentioned in this retrospective study, must see all the specific articles to have hte information	Not mentioned in this retrospective study, must see all the specific articles to have hte information	Plasma	LC/MS/MS	Caucasian: males: 134,1 (CV: 53,7%) females: 178,8 (CV: 48.9%) Japanese: males: 181,9 (CV: 25.3%)	Caucasian: males: 889 (CV: 51,6%) females: 1131 (CV: 46,3%) Japanese: males: 818 (CV: 18,8%)	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned
Hartter (article 2) Part 1 2012	Not mentioned	Not mentioned	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 141 Dab+Clopi: 134 Ratio: 95.1 (IC90%: 79.4-111) Geometric	Alone: 986 Dab+Clopi: 906 Ratio: 91.9 (IC90%: 78.7-107) Geometric	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned
Hartter	Not	Not	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 131	Alone: 894	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned

First Author and year	Number of timepoints	Last Sampling (h)	Matrix	Analysis	C_{max} (Innovator) (ng/mL)	AUC_{0-t} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	AUC_{0-INF} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	T_{max} (Innovator) (h)	$T_{1/2}$ (Innovator) (h) (mean+/-SD)
(article 2) Part 1 2012	mentioned	mentioned			Dab+Clopi: 188 Ratio: **143** (IC90%: 120-**170**) Geometric	Dab+Clopi: 1180 Ratio: **132** (IC90%: 112-**156**) Geometric			
Hartter (article 2) Part 1 2012	Not mentioned	Not mentioned	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 109 Dab+Clopi: 184 Ratio: 169 (IC90%: **135-212**) Geometric	Alone: 727 Dab+Clopi: 979 Ratio: 135 (IC90%: 107-**169**) Geometric	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned
Stangier (Phase I) 2005	14	72	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 111 (92.4-131)[42%] With panto: 74.5 (55.0-94.2) [64%]	Not mentioned	Alone: 904 (743-1060) [44%] With panto: 705 (539-870) [56%]	Alone: 2.0 (1.5-4.0) With panto: 2.0 (1.0-4.0)	Alone: 8.7 [23%] With panto: 7.8 [19%]
Stangier (Phase I) 2005	14	72	Plasma	LC/MS/MS	106 (95.6-117) [24%]	Not mentioned	895 (819-971) [21%]	4.0 (2.0-4.0)	7.7[16%]
Stangier (Phase II) 2005	7	24	Plasma	LC/MS/MS	75,8 (90%CI: 65,1-86,6) (CV: 65,2%)	Not mentioned	962 (90%CI: 818-1110) (CV: 68,7%)	6,0 (CV: 79,4%)	approximately 14 hours
Stangier 2008	13	72	Plasma	LC/MS/MS	Alone, Day 4: All subjects: 256 (57.6) Males: 256 (21.8) Females: 255 (84.0) Alone, Day 7: All subjects: 254 (70.5) Males: 227 (49.7) Females: 285 (80.9) With panto, Day 4: All subjects: 196 (80.9) Males: 173 (70.6) Females: 220 (87.7) With panto, Day 7: All subjects: 202 (73.5) Males: 168 (60.0) Females: 235 (73.3)	Not mentioned	Alone, Day 4: All subjects: 1800 (429) Males: 1770 (186) Females: 1820 (616) Alone, Day 7: All subjects: 1820 (479) Males: 1670 (353) Females: 1980 (568) With panto, Day 4: All subjects: 1450 (601) Males: 1300 (354) Females: 1610 (652) With panto, Day 7: All subjects: 1490 (505) Males: 1320 (450) Females: 1670 (652)	Alone, Day 4: All subjects: 3.0 (2.0–4.0) Males: 3.0 (2.0–4.0) Females: 2.5 (2.0–4.0) Alone, Day 7: All subjects: 3.0 (1.5–4.0) Males: 3.0 (2.0–4.0) Females: 3.0 (1.5–3.0) With panto Day 4: All subjects: 3.0 (2.0–4.0) Males: 3.0 (2.0–4.0) Females: 4.0 (3.0–4.0) With panto, Day 7: All subjects: 3.0 (2.0–4.0) Males: 4.0 (2.0–4.0)	Day 4: Not mentioned Alone, Day 7: All subjects: 12.9 (2.57) Males: 12.2 (0.735) Females: 13.7 (3.61) With panto, Day 7: All subjects: 12.2 (1.09) Males: 12.0 (1.13) Females: 12.4 (1.08)

First Author and year	Number of timepoints	Last Sampling (h)	Matrix	Analysis	C_{max} (Innovator) (ng/mL)	AUC_{0-t} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	AUC_{0-INF} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	T_{max} (Innovator) (h)	$T_{1/2}$ (Innovator) (h) (mean+/-SD)
								Females: 3.0 (2.0–4.0)	
Stangier 2010	13 or 14 (severe renal impairment group and dialysis patients)	72 or 96 (severe renal impairment group and dialysis patients)	Plasma	LC/MS/MS	healthy: 85.3 (45.3) mild renal Impairment: 109 (81.9) moderate renal Impairment: 138 (28.5) severe renal Impairment: 205 (61.3) ESRD: 13.5 (53.4)	Not mentioned	healthy: 901 (58.6) mild renal Impairment: 1580 (86.8) moderate renal Impairment: 2470 (10.6) severe renal Impairment: 6150 (61.0) ESRD: 618 (55.3)	healthy: 2.0 (1.5–6.0) mild renal Impairment: 2.5 (1.5–3.0) moderate renal Impairment: 2.0 (1.5–3.0) severe renal Impairment: 2.0 (1.5–4.0) ESRD: 2.0 (2.0–6.0)	healthy: 13.8 (29.2) mild renal Impairment: 16.6 (52.5) moderate renal Impairment: 18.7 (17.2) severe renal Impairment: 27.5 (15.6) ESRD: 34.1 (38.5)
Stangier 2012	13	72	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 167+/-72 With dogoxin: 166+/-47	Alone: 1120+/-469 With digoxin: 1070+/-288	Not mentioned	Alone: median: 2.00 (range: 1.00-3.02) With dogoxin: 1.97 (range: 1.00-3.00)	Alone: 11.2+/-2.6 With digoxin: 11.8+/-2.6
Edoxaban									
Bathala 2012	17	168	Plasma	LC/MS/MS	349 (%CV: 35,6)	1683 (%CV: 23,2)	1947 (%CV: 20,5)	0,50 (range: 0,50-1,00)	4,40 (%CV: 0,87)
Matsushima 2013	Oral: 16 IV: 18	72	Plasma	LC/MS/MS	PO Edoxaban (n=35): 256 ± 87.7 IV Edoxaban (n=35): 424 ± 114.8 IV Edoxaban+Quinidine (n=28): 456 ± 132.5	PO Edoxaban (n=35): 1753 ± 434.3 IV Edoxaban (n=35): 1313 ± 187.9 IV Edoxaban+Quinidine (n=28): 1764 ± 323.0	PO Edoxaban (n=35): 1766 ± 435.3 IV Edoxaban (n=35): 1317 ± 189.4 IV Edoxaban+Quinidine (n=28): 1775 ± 327.8	PO Edoxaban (n=35): 1.02 (étendue: 0.50-3.00) IV Edoxaban (n=35): 0.48 (étendue: 0.25-1.98) IV Edoxaban+Quinidine (n=28): 0.48 (étendue: 0.48-1.05)	PO Edoxaban (n=35): 11.5 ± 5.63 IV Edoxaban (n=35): 6.7 ± 2.55 IV Edoxaban+Quinidine (n=28): 11.3 ± 7.82
Mendell 2013	Not mentioned	24	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 223.4+/-75.0 With quinidine: 390.4+/-93.4	Alone: 1443.4+/-329.7 With quinidine: 2484.4+/-402.4	Alone: 1576.8+/-322.7 With quinidine: 2575.3+/-414.1	Median (range): Alone: 1.48 (0.50–6.00) With quinidine: 1.50 (0.48–2.50)	Alone: 6.43+/-1.59 With quinidine: 4.97+/-0.62
Mendell 2013	Not mentioned	24	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 250.0+/-75.7 With digoxin: 296.2+/-105.6	Not mentioned	Not mentioned	Median (range): Alone: 1.00 (0.98–2.00)	Alone: 9.83+/-3.98 With digoxin: 8.35+/-4.23

First Author and year	Number of timepoints	Last Sampling (h)	Matrix	Analysis	C_{max} (Innovator) (ng/mL)	AUC_{0-t} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	AUC_{0-INF} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	T_{max} (Innovator) (h)	$T_{1/2}$ (Innovator) (h) (mean+/-SD)
								With digoxin: 1.50 (0.98–2.00)	
Mendell 2013	Not mentioned	72	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 251.3+/-100.8 With amiodarone: 401.6+/-109.3	Alone: 1718.1+/-351.6 With amiodarone: 2415.6+/-419.0	Alone: 1743.1+/-354.2 With amiodarone: 2431.5+/-418.7	Median (range): Alone: 1.25 (0.50–3.00) With amiodarone: 1.50 (0.98–4.00)	Alone: 12.25+/-5.03 With amiodarone: 10.81+/-4.84
Mendell 2013	Not mentioned	24	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 226.1+/-104.9 With verapamil: 319.7+/-95.7	Alone: 1438+/-416.7 With verapamil: 2105+/-372.3	Not mentioned	Median (range): Alone: 1.48 (0.52–2.98) With verapamil: 1.00 (0.48–2.98)	Alone: 7.43+/-2.33 With verapamil: 6.79+/-1.99
Mendell 2013	Not mentioned	72	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 282.2+/-88.6 With atorvastatin: 244.2+/-87.3	Not mentioned	Alone: 1965.5+/-420.9 With atorvastatin: 1983.0+/-351.4	Median (range): Alone: 1.02 (0.48–5.98) With atorvastatin: 1.50 (0.48–3.00)	Alone: 12.02+/-3.46 With atorvastatin: 12.77+/-3.12
Mendell 2013	Not mentioned	72	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 295.6+/-83.6 With dronedarone: 422.4+/-70.4	Alone: 1659.5+/-310.8 With dronedarone: 3007.4+/-604.5	Alone: 1682.5+/-313.8 With dronedarone: 3070.7+/-565.5	Median (range): Alone: 1.98 (0.50–4.03) With dronedarone: 2.03 (1.00–4.00)	Alone: 10.2+/-6.78 With dronedarone: 12.8+/-6.23
Mendell 2013	Day 1: 7 Day 5: 9	Day 1: 12 Day 5: 48	Plasma	LC/MS/MS	Day 1: Alone: 276.0+/-105.8 With ASA: 265.5+/-93.8 Ratio: 103.2 (89.9–118.6) Day 5: Alone: 268.6+/-97.6 With ASA: 250.6+/-92.6 Ratio: 106.3 (93.5–120.9)	Day 1: Alone: 1662.0+/-472.4 With ASA: 1664.7+/-430.1 Ratio: 99.2 (90.8–108.5) Day 5: Alone: 1824.5+/-390.9 With ASA: 1759.3+/-410.8 Ratio: 103.6 (95.5–112.4)	Day 1: Alone: 1754.9+/-446.9 With ASA: 1752.8+/-418.2 Ratio: 99.9 (92.2–108.4) Day 5: Alone: 2077.9+/-335.3 With ASA: 2035.7+/-359.2 Ratio: 102.3 (98.3–106.4)	Not mentioned	Not mentioned
Mendell 2013	Day 5: 7	24	Plasma	LC/MS/MS	Alone (Cohort 2): 304.2 +/- 106.4 With ASA (Cohort 1): 342.2 +/- 101.1 With ASA (Cohort 2): 397.2 +/- 90.2 Ratio (Cohort 2): 134.6 (123.8–146.3)	Alone (Cohort 2): 2104.8 +/- 475.4 With ASA (Cohort 1): 2326.2 +/- 544.2 With ASA (Cohort 2): 2710.0 +/- 487.6 Ratio (Cohort 2): 129.9 (122.6–137.7)	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned
Mendell 2013	Day 2: 8	24	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 278.1 +/- 85.5 With naproxen: 261.0 +/- 65.6 Ratio: 95.8 (86.1–106.6)	Alone: 1780.5 +/- 371.5 With naproxen: 1757.4 +/- 344.1 Ratio: 99.7 (93.5–106.2)	Alone: 1900.3 +/- 372.6 With naproxen: 1860.3 +/- 357.7 Ratio: 98.6 (93.3–104.2)	Not mentioned	Not mentioned

First Author and year	Number of timepoints	Last Sampling (h)	Matrix	Analysis	C_{max} (Innovator) (ng/mL)	AUC_{0-t} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	AUC_{0-INF} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	T_{max} (Innovator) (h)	$T_{1/2}$ (Innovator) (h) (mean+/-SD)
Ogata 2010	18	48	Plasma	free base of edoxaban by LC/MS/MS	33,5 (%CV: 24,5)	239 (%CV: 17,3)	259 (%CV: 16,6)	median: 1,25 (range:0,50-5,00)	5,79 (%CV: 46,1)
Ogata 2010	18	48	Plasma	free base of edoxaban by LC/MS/MS	152 (%CV: 21,8)	972 (%CV: 13,5)	993 (%CV: 13,7)	median 1,00 (range: 0,50-2,00)	8,92 (%CV: 36,2)
Ogata 2010	18	48	Plasma	free base of edoxaban by LC/MS/MS	302 (%CV: 33,9)	1760 (%CV: 11,6)	1779 (%CV: 11,6)	median: 1,27 (range: 0,50-2,50)	8,90 (%CV: 20,2)
Ogata 2010	18	48	Plasma	free base of edoxaban by LC/MS/MS	375 (%CV: 51,3)	2624 (%CV: 23,7)	2680 (%CV: 23,2)	median: 1,00 (range: 0,55-2,00)	9,30 (%CV: 22,0)
Ogata 2010	18	48	Plasma	free base of edoxaban by LC/MS/MS	409 (%CV: 29,9)	2745 (%CV: 18,7)	2789 (%CV: 18,4)	median: 1,00 (range: 0,50-2,00)	8,56 (%CV: 23,7)
Ogata 2010	18	48	Plasma	free base of edoxaban by LC/MS/MS	487 (%CV: 34,2)	4132 (%CV: 25,1)	4322 (%CV: 23,1)	median: 1,50 (range: 0,50-2,00)	10,77 (%CV: 27,5)
Ogata 2010	18	48	Plasma	free base of edoxaban by LC/MS/MS	507 (%CV: 17,3)	2806 (%CV: 15,5)	not calculated	median: 2,00 (range: 1,03-2,50)	9,20 (%CV: 30,5)
Ogata 2010	18	48	Plasma	free base of edoxaban by LC/MS/MS	305 (%CV: 16,6)	1805 (%CV: 16,7)	not calculated	median: 3,00 (range: 2,00-4,00)	9,44 (%CV: 27,0)
Ogata 2010	18	48	Plasma	free base of edoxaban by LC/MS/MS	649 (%CV: 35,1)	3682 (%CV: 13,8)	not calculated	median: 3,50 (range: 0,50-4,50)	9,75(%CV: 25,7)
Ogata 2010	18	48	Plasma	free base of edoxaban by LC/MS/MS	312 (%CV: 16.2)	Not available	1781 (%CV: 13)	median 1,50 (range: 1.00-3,50)	9,75 (%CV: 29,1)
Parasrampuria (article 2) 2015	13	48	Plasma	LC/MS/MS	On-dialysis: 53.3 ± 15.14 Off-dialysis: 56.3 ± 23.25	Not mentioned	On dialysis: 676.2 ± 220.86 Off-dialysis: 691.7 ± 149.84	On-dialysis: 2.3 (1.0-5.0) Off-dialysis: 2.0 (1.0-5.0)	On-dialysis: 10.6 ± 3.13 Off-dialysis: 10.4 ± 2.72
Parasrampuria (article 1) 2015	11	23	Plasma	LC/MS/MS	309 ± 97.2	1780 ± 319	Not mentioned	1.00 (1.00, 2.00)	Not mentioned
Parasrampuria	11	23	Plasma	LC/MS/MS	303 ± 87.7	1990 ± 403	Not mentioned	1.50 (0.50, 4.00)	Not mentioned

First Author and year	Number of timepoints	Last Sampling (h)	Matrix	Analysis	C_{max} (Innovator) (ng/mL)	AUC_{0-t} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	AUC_{0-INF} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	T_{max} (Innovator) (h)	$T_{1/2}$ (Innovator) (h) (mean+/-SD)
2016									
Truitt 2016	Not mentioned	96	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 244.8 ± 86.89 With ketoconazole: 440.6 ± 121.35 Ratio: 184.20 (163.45-207.58)	Not mentioned	Alone: 1652 ± 412.1 With ketoconazole: 3001 ± 617.5 Ratio: 179.79 (168.53-191.81)	Alone: 1.02 (0.48, 2.50) With ketoconazole: 1.51 (0.98, 4.00)	Alone: 11.86 ± 4.11 With ketoconazole: 12.27 ± 3.67
Truitt 2016	Not mentioned	72	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 258.7 ± 100.46 With erythromycine: 421.9 ± 124.23 Ratio: 168.48 (149.87-189.40)	Not mentioned	Alone: 1740 ± 443.7 With erythromycine: 3193 ± 617.1 Ratio: 185.47 (175.18-196.37)	Alone: 1.02 (0.50, 2.50) With erythromycine: 1.50 (0.48, 4.08)	Alone: 10.24 ± 3.71 With erythromycine: 7.19 ± 1.56
Truitt 2016	Not mentioned	72	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 245.7 ± 77.64 With cyclosporine: 410.9 ± 70.64 ratio: 173.60 (155.87-193.36)	Not mentioned	Alone: 1833 ± 363.3 With cyclosporine: 3131 ± 528.0 Ratio: 172.57 (162.65-183.11)	Alone: 1.50 (0.98, 3.02) With cyclosporine: 2.99 (0.98, 4.02)	Alone: 14.50 ± 5.34 With cyclosporine: 13.87 ± 5.75
Zahir 2012	9	72	Plasma	LC/MS/MS	218,91+/-84,13 (arithmetic)	1759,5+/-462,25 (arithmetic)	1795,3+/-457,21 (arithmetic)	1,00 (range: 1,00-3,98) (arithmetic)	12,78+/-5,64 (arithmetic)
Rivaroxaban									
De Vriese 2015	Intervention 1: 10 Intervention 2: 5 Intervention 3: 8	Intervention 1: 44 Intervention 2: 4 Intervention 3: 24	Plasma	LC/MS/MS	172,6 (CV: 45,5%)	AUC_{0-44}: 2072 (CV: 54,7%)	Not mentioned	Not mentioned	8,6 (CV: 27,3%)
Dias 2016	14	72	Plasma	LC/MS/MS	Pre-dialysis: ESRD: 188,91 Normal renal function: 208,03 Ratio: 90,81 (90%CI: 77,47-106,44) Post-dialysis: ESRD: 244,91 Normal renal function: 208,03 Ratio: 117.73 (90%CI: 100.44–137.99) Geometric	Pre-dialysis: ESRD: 2675.86 Normal renal function: 1812.99 Ratio: 147.59 (90%CI: 122.72–177.5) Post-dialysis: ESRD: 2814.07 Normal renal function: 1812.99 Ratio: 155.22 (90%CI: 129.06–186.67) Geometric	Pre-dialysis: ESRD: 2704.55 Normal renal function: 1839.68 Ratio: 147.01 (90%CI: 120.6–179.21) Post-dialysis: ESRD: 2862.10 Normal renal function: 1839.68 Ratio: 155.58 (90%CI: 127.63–189.64) Geometric	Normal renal function: median: 3.0 (range: 0.5–6.0) Pre-dialysis: ESRD: median 3.0 (range: 1.0–6.0) Post-dialysis: median: 2.0 (range: 1.0–4.0)	Normal renal function: 6.2+/-1.8 Pre-dialysis: ESRD: 12.2+/-3.8 Post-dialysis: 13.2+/-5.7
Frost 2014	21	72	Plasma	LC/MS/MS	171 (CV: 46%)	1094 (CV: 29%)	Not mentioned	2.00 (range: 1.0–3.0)	7.89 +/-3.00
Girgis 2014	Not mentioned	Not mentioned	Plasma	LC/MS/MS	Moderate renal impairment (who received rivaroxaban 15 mg q.d.): 229 mg/L Normal or mildly impaired renal function (who received rivaroxaban 20 mg q.d.):	Moderate renal impairment (who received rivaroxaban 15 mg q.d.): AUC0–24: 3,249 mg.h/L Normal or mildly impaired renal function (who received rivaroxaban 20	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned

First Author and year	Number of timepoints	Last Sampling (h)	Matrix	Analysis	C_{max} (Innovator) (ng/mL)	AUC_{0-t} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	AUC_{0-INF} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	T_{max} (Innovator) (h)	$T_{1/2}$ (Innovator) (h) (mean+/-SD)
					249 mg/L ratio: 0.88 [90%IC: 0.81–0.95] Geometric	mg q.d.): AUC0–24 : 3,164mg.h/L Ratio: 0.91 [90%CI: 0.78–1.04]) Geometric			
Kroll 2017	9	24	Plasma	LC/MS/MS	Roux-en-Y gastric by pass: Before surgery: 136.5 (CV: 10.7%) After surgery: 110.8 (CV: 31.8%) Ratio prior/after: 1.23 [95%CI: 0.91-1.66] Sleeve gastrectomy: Before surgery: 135.3 (CV: 26.7%) After surgery: 170.0 (CV: 15.9%) Ratio prior/after: 0.8 [95%CI: 0.59-1.08] Geometric	Not mentioned	Roux-en-Y gastric by pass: Before surgery: 933.7 (CV: 22.3%) After surgery: 1029.4 (CV: 7.4%) Ratio prior/after: 0.91 [95%CI: 0.75-1.09] Sleeve gastrectomy: Before surgery: 971.9 (CV: 10.6%) After surgery: 1165.8 (CV: 21.9%) Ratio prior/after: 0.83 [95%IC: 0.68-1.02]	Roux-en-Y gastric by pass: Before surgery: 1.5 (range: 0.9–4) After surgery:2.5 (range: 1–4) Sleeve gastrectomy: Before surgery: 1.5 (range: 1–4) After surgery: 1.5 (range: 1–4)	Roux-en-Y gastric by pass: Before surgery: 13.8 (CV: 46.6%) After surgery: 15 (CV: 60.0%) Ratio prior/after: 0.92 [95%CI: 0.57-1.48] Sleeve gastrectomy: Before surgery: 13.1 (CV: 34.1%) After surgery: 8.9 (CV: 44.6%) Ratio prior/after: 1.47 [95%CI: 0.82-2.64]
Kubita 2012	Treatment B: 12 Treatment C: 12	Treatment B: 48 Treatment C: 48	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 168 (%CV: 33.4) (range: 106–274) With Clopidogrel: 153 (%CV: 28.0) (range: 96.0–213)	Alone: 1,477 (%CV: 29.0) (range: 934–2,579) With Clopidogrel: 1,432 (%CV: 37.8) (range: 684–2,797)	Not mentioned	Not mentioned	Alone: 9.00 (%CV: 27.4) (range: 5.99–14.6) With Clopidogrel: 8.81 (%CV: 24.0) (range: 5.45–13.2)
Kubitza 2006	11	24	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 126.3 (%CV: 30.01) With aspirin: 133.4 (%CV: 26.44)	Not mentioned	Alone: 1156 (%CV: 30.62) With aspirin: 1053 (%CV: 22.58)	Alone: 1 (range: 1-4) With aspirin: 2 (range: 1-4)	Alone: 9.31 (%CV: 36.32) With aspirin: 8.23 (%CV: 39.32)
Kubitza 2013	14	72	Plasma	LC/MS/MS	Females: Young: 210 (%CV: 23.95) Elderly: 245 (%CV: 18.23) Males: Young: 228 (%CV: 18.25) Elderly: 229 (%CV: 23.79)	**Females:** Young: 1210 (%CV: 12.69) Elderly: 1941 (%CV: 16.15) **Males:** Young: 1477 (%CV: 29.97) Elderly: 1839 (%CV: 28.24) Ratio gender: 0,99 (0,86-1,15)	Not mentioned	Females: Young: 3.00 (range: 0.50–3.05) Elderly: 4.00 (range: 2.00–4.00) Males:	Females: Young: 11.7 (%CV: 81.03) Elderly: 12.0 (%CV: 30.56) Males:

First Author and year	Number of timepoints	Last Sampling (h)	Matrix	Analysis	C_{max} (Innovator) (ng/mL)	AUC_{0-t} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	AUC_{0-INF} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	T_{max} (Innovator) (h)	$T_{1/2}$ (Innovator) (h) (mean+/-SD)
						Ratio age: 1,08 (0,94-1,25)		Young: 3.00 (2.00–4.00) Elderly: 4.00 (3.00–4.00)	Young: 6.9 (%CV: 39.85) Elderly: 11.1 (%CV: 32.70)
Kubitza 2013	Not mentioned	24	Plasma	LC/MS/MS	Ratio Warfarin/rivaroxaban (A)/Rivaroxaban alone (C): 0.99 (0.85–1.16)	Ratio Warfarin/rivaroxaban (A) Rivaroxaban alone (C): 0.99 (0.85–1.16)	Not mentioned	Not mentioned	Ratio Warfarin/rivaroxaban (A) Warfarin/placebo (B): R-warfarin: 1.00 (0.88–1.15) S-warfarin: 0.96 (0.86–1.07)
Moore 2011	15	72	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 283+/-44.3 With omeprazole: 269+/-63.4 Ratio: 93,5 (85,9-102)	Alone: 2454+/-579 With omeprazole: 2475+/-629 Ratio: 101 (94,9-107)	Alone: 2488+/-581 With omeprazole: 2517+/-634 Ratio: 101 (95,7-106)	Alone: 2.5 (range: 1.5–6.0) With omeprazole: 3.5 (range: 1.0–8.0)	Alone: 10.9+/-3.0 With omeprazole: 10.9+/-4.3
Mueck 2013	Not mentioned	Not mentioned	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 118.6 (%CV: 38.9) (range: 70.1–232.0) With midazolam: 104.1 (%CV: 49.3) (range: 38.6–258.9) Ratio: 0.88 (0.72, 1.07)	Not mentioned	Alone: 1278 (%CV: 29.9) (range: 881.0–2595) With midazolam: 1295 (%CV: 34.2) (range: 732.3–2528) Ratio: 1.01 (0.92, 1.12)	Alone: 1.5 (range: 1.0–4.0) With midazolam: 4.0 (range: 1.0–6.0)	Alone: 10.7 (%CV: 32.3) (range: 6.4–18.8) With midazolam: 9.1 (%CV: 41.7) (range: 4.4–17.8)
Mueck 2013	Not mentioned	Not mentioned	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 148.8 (%CV: 28.2) (range: 95.6–222) With ketoconazole: 228.1 (%CV: 21.5) (range: 153.2–315) Ratio: 1.53 (1.27, 1.85)	Not mentioned	Alone: 1088 (%CV: 17.4) (range: 876.3–1441) With ketoconazole: 1980 (%CV: 20.4) (range: 1234–2481) Ratio: 1.82 (1.59, 2.08)	Alone: 2.5 (range: 0.8–6.0) With ketoconazole: 2.3 (range: 0.8–3.0)	Alone: 7.3 (%CV: 50.4) (range: 4.3–19.1) With ketoconazole: 5.7 (%CV: 21.8) (range: 4.2–9.4)
Mueck 2013	Not mentioned	Not mentioned	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 138.1 (%CV: 22.1) (range: 86.2–219.2) With ketoconazole: 237.0 (%CV: 20.1) (range: 156.6–350) Ratio: 1.72 (1.61, 1.83)	Not mentioned	Alone: 892 (%CV: 27.0) (range: 557–1747) With ketoconazole: 2298 (%CV: 26.0) (range: 1501–3902) Ratio: 2.58 (2.36, 2.82)	Alone: 3.0 (range: 2–4) With ketoconazole: 4.0 (range: 3–8)	Alone: 4.8 (%CV: 21.6) (range: 3.3–7.8) With ketoconazole: 6.5 (%CV: 24.5) (range: 4.5–9.8)
Mueck 2013	Not mentioned	Not mentioned	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 153.7 (%CV: 15.4) (range: 125–200) With ritonavir: 238 (%CV: 23.4) (range: 169.1–351) Ratio: 1.55 (1.41, 1.69)	Not mentioned	Alone: 1000 (%CV: 16.1) (range: 779–1170) With ritonavir: 2529 (%CV: 16.8) (range: 1806–3370) Ratio: 2.53 (2.34, 2.74)	Alone: 3.0 (range: 2.0–4.0) With ritonavir: 4.0 (range: 0.5–8.0)	Alone: 5.7 (%CV: 31.0) (range: 4.0–11) With ritonavir: 6.9 (%CV: 31.4) (range: 4.8–13.1)

First Author and year	Number of timepoints	Last Sampling (h)	Matrix	Analysis	C_{max} (Innovator) (ng/mL)	AUC_{0-t} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	AUC_{0-INF} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	T_{max} (Innovator) (h)	$T_{1/2}$ (Innovator) (h) (mean+/-SD)
Mueck 2013	Not mentioned	Not mentioned	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 139.4 (%CV: 16.3) (range: 103.5–199) With clarithromycin: 194.4 (%CV: 21.7) (range: 122.5–284) Ratio: 1.40 (1.30–1.52)	Not mentioned	Alone: 964 (%CV: 22.1) (range: 652.2–1517) With clarithromycin: 1469 (%CV: 24.5) (range: 905–2161) Ratio: 1.54 (1.44, 1.64)	Alone: 4.0 (range: 1.0–6.0) With clarithromycin: 4.0 (range: 0.5–6.0)	Alone: 6.7 (%CV: 39.0) (range: 5.0–22.0) With clarithromycin: 5.7 (%CV: 16.8) (range: 4.0–7.2)
Mueck 2013	Not mentioned	Not mentioned	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 170.5 (%CV: 29.6) (range: 100.9–273.3) With erythromycin: 228.6 (%CV: 24.1) (range: 143.8–380.1) Ratio: 1.38 (1.21, 1.48)	Not mentioned	Alone: 1069 (%CV: 30.5) (range: 686–1666) With erythromycin: 1425 (%CV: 30.5) (range: 629.4–2469) Ratio: 1.34 (1.23, 1.46)	Alone: 3.0 (range: 0.5–4.0) With erythromycine: 3.0 (range: 0.5–4.0)	Alone: 7.0 (%CV: 44.2) (range: 3.6–15.5) 9.4 With erythromycine: 6.0 (%CV: 32.7) (range: 4.0–10.5)
Mueck 2013	Not mentioned	Not mentioned	Plasma	LC/MS/MS	Alone: 212.4 (%CV: 34.4) (range: 83.03–318.2) With fluticonazole: 268.8 (%CV: 21.1) (range: 190.2–410.6) Ratio: 1.28 (1.12, 1.47)	Not mentioned	Alone: 1771 (%CV: 31.6) (range: 887.4–2458) With fluticonazole: 2464 (%CV: 28.3) (range: 1624–3612) Ratio: 1.42 (1.29, 1.56)	Alone: 4.0 (range: 0.5–4.0) With fluticonazole: 4.0 (range: 0.5–4.0)	Alone: 7.6 (%CV: 67.3) (range: 4.1–26.3) With fluticonazole: 9.5 (%CV: 58.0)(range: 5.0–23.6)
Stampfuss 2013	16	72	Plasma	LC/MS/MS	80.2 (%CV: 37.96) (range: 43.3 - 173.3)	Not mentioned	520 (%CV: 39.64) (range: 263.9 - 1122)	2.50 (range: 1 .0 - 4.0)	4.853 (%CV: 26.05) (range: 3.511 - 7.288)
Stampfuss 2013	16	72	Plasma	LC/MS/MS	136.0 (%CV: 32.05) (range: 89.6 - 209 1)	Not mentioned	1223 (%CV: 39.11) (range: 664.8 - 2330)	1.50 (range: 1 .0 - 3.0)	8.460 (%CV: 59.12) (range: 3.071 - 28.66)
Stampfuss 2013	17	48	Plasma	LC/MS/MS	Fast: 183.9 (%CV: 26.14) (range: 94.5 - 288.2) Fed: 190.1 (%CV: 25.86) (range: 105.4 - 332.2) Ratio: 1.034 (0.938 - 1. 140)	Not mentioned	Fast: 1,234 (%CV: 23.44) (range: 836 - 1,941) Fed: 1.219 (%CV: 24.30) (range: 735 - 1,864) Ratio: 0.9883 (0.929 - 1.052)	Not mentioned	Not mentioned
Stampfuss 2013	17	48	Plasma	LC/MS/MS	Fast: 159.9 (%CV: 33.79) (range: 76.3 - 257.2) Fed: 281.4 (%CV: 27.49) (range: 145.8-551 .3) Ratio: 1.760 (1.549-1.999)	Not mentioned	Fast: 1,477 (%CV: 23.28) (range: 1,051-2.754) Fed: 2.048 (%CV: 22. 75) (range: 1,422 - 4,078) Ratio: 1.386 (1.293 - 1.486)	Not mentioned	Not mentioned
Stampfuss 2013	17	48	Plasma	LC/MS/MS	10 mg tablet Fast: 105.4 (%CV: 32.46) (range: 73.5-209.3) 10 mg suspension Fast: 92.6 (%CV: 29.36) (range: 45.6-145.7) 20 mg suspension Fast: 110.5 (%CV:	Not mentioned	10 mg tablet Fast: 954 (%CV: 26.68) (range: 659-1657) 10 mg suspension Fast: 883 (%CV: 28.10) (range: 441 -1186) 20 mg suspension Fast: 1313 (%CV:	10 mg tablet Fast: 1.75 (range: 0.75-6.00) 10 mg suspension Fast: 2.50 (range:	10 mg tablet Fast: 7.36 (%CV: 22.68) (range: 5.26-12.20) 10 mg suspension Fast: 8.22 (%CV:

First Author and year	Number of timepoints	Last Sampling (h)	Matrix	Analysis	C_{max} (Innovator) (ng/mL)	AUC_{0-t} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	AUC_{0-INF} (Innovator) (ng.hour/mL) (mean+/-SD)	T_{max} (Innovator) (h)	$T_{1/2}$ (Innovator) (h) (mean+/-SD)
					25.86) (range: 74.8-166.5) 20 mg suspension Fed: 225.5 (%CV: 20.58) (range: 157.1-308.2)		36.61) (range: 643-3067) 20 mg suspension Fed: 1932 (25.98) (989-2819)	0.75-4.00) 20 mg suspension Fast: 1.75 (range: 0.50-4.00) 20 mg suspension Fed: 3.50 (1.00-5.00)	30.62) (range: 5.58-19.90) 20 mg suspension Fast: 9.27 (%CV: 48.81) (range: 4.99-27.38) 20 mg suspension Fed: 7.29 (33.98) (3.87-14.30)
Stampfuss 2013	18	72	Plasma	LC/MS/MS	2.5 mg: 52.0 (%CV: 28.11) (range: 28.6 - 103.0) 5 mg: 90.6 (%CV: 23.99) (range: 56.2 - 145 0) 10 mg: 138.4 (%CV: 29.74) (range: 77.4 - 251.0)	2.5 mg: 314 (%CV: 28.92) (range: 163.2 - 547.6) 5 mg: 618 (%CV: 19.07) (range: 414.3 - 846.0) 10 mg: 1,092 (%CV: 25.19) (range: 679.7 - 1,812)	2.5 mg: 321 (%CV: 28.82) (range: 165.4 - 551.9) 5 mg: 626 (%CV: 18.79) (range: 422.6 - 851.4) 10 mg: 1,114 (%CV: 25.22) (range: 685.3 - 1,842)	2.5 mg: 2.000 (range: 0.750 - 4.000) 5 mg: 1.500 (range: 0.750 - 6.000) 10 mg: 2.500 (range: 1.000 - 4.000)	2.5 mg: 4.99 (%CV: 28.78) (range: 2.33 - 7.387) 5 mg: 6.79 (%CV: 33.36) (range: 3.62 - 13.34) 10 mg: 10.77 (%CV: 28.29) (range: 5.63 - 17 34)
Stampfuss 2013	18	72	Plasma	LC/MS/MS	10 mg: 161.7 (%CV: 17.2) (range: 127.3 - 2354) 15 mg: 234.2 (%CV: 174) (range: 170.8 - 347.1) 20 mg: 2944 (%CV: 15.0) (range: 2254 - 360.6)	10 mg: 1,185 (%CV: 21 35) (range: 611 .1 - 1,778) 15 mg: 1,778 (%CV: 22.05) (range: 944.0 - 2,832) 20 mg: 2,255 (%CV: 18.88) (range: 1,452 - 3,178)	10 mg: 1,201 (21.3) (621 .5 - 1,798) 15 mg: 1,801 (22.2) (952.1 - 2,870) 20 mg: 2,294 (19.0) (1 ,464 - 3,227)	10 mg: 3.000 (range: 0.500 - 6.000) 15 mg: 3.500 (range: 1.000 - 6 000) 20 mg: 3.000 (range: 0.500 - 6.000)	10 mg: 10.98 (%CV: 44.7) (range: 4.718 - 21.75) 15 mg: 11 .10 (%CV: 62.1) (range: 5.112 - 33.76) 20 mg: 12.08 (%CV: 60.8) (range: 4.787 - 3643)
Zhang 2017	Not applicable	Not applicable	Plasma	Not mentioned	DVT (Rivaroxaban administered with morning meal): 263 (IC95%: 190-418) AF (Rivaroxaban administered with evening meal): 238 (IC95%: 178-329)	DVT (Rivaroxaban administered with morning meal): median 2790 (IC95%: 1720-4850) AF (Rivaroxaban administered with evening meal): median 3150 (IC95%: 1860-5390)	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned

Tableau D-3 Conclusions, conflits d'intérêt et limites méthodologiques des études de pharmacocinétique

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
Apixaban					
Frost (study 2) 2012	Apixaban appeared to be safe and well tolerated, with no serious AEs or major bleeding-related events in either the single ascending-dose or food effect study. Apixaban was not associated with any clinically relevant effects on physical examination, changes in vital signs, ECGs or standard clinical laboratory test results in either study. Single 10 mg doses of apixaban appeared to be safe and well tolerated, with no bleedingrelated AEs. Five AEs were reported by three subjects, who discontinued because of these events.One subject discontinued due to an elevated alanine transaminase level (3x upper limit of normal [ULN]) accompanied by slight elevations in aspartate aminotransferase and gamma-glutamyl transferase levels (<2xULN), which was considered moderate in intensity and possibly related to study drug. No other relevant laboratory abnormalities or AEs were reported for this subject. While an effect of study drug cannot be ruled out in this study it is not uncommon to observe sporadic elevation of liver function tests in phase I studies even after administration of placebo. Two subjects who reportedconcurrent upper respiratory tract infections were discontinued due to decreased arachidonic acid-induced platelet aggregation that was considered mild in intensity. These AEs were observed following the return of these subjects from furlough prior to dose administration for the second period. Although not confirmed, it is possible that these subjects consumed aspirin or an aspirin-containing cold medication while on furlough.	Single doses of apixaban were well tolerated over a wide dose range and resulted in dose-related prolongation of clotting times across the dose range. The pharmacokinetics of apixaban were predictable, dose proportional and correlated with pharmacodynamic effects. Food had no effect on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. Therefore, apixaban can be given without regard to meals.	All authors were employees of Bristol-Myers Squibb.	Bristol-Myers Squibb and Pfizer	Study 2 was not blinded. Only male subjects were enrolled for Studies 1 and 2.
Frost 2013	There were no deaths, serious AEs, dose-limiting AEs or major bleeding-related events. One subject discontinued treatment due to AEs of headache and nausea after receiving one dose of apixaban 2.5 mg. These AEs were of moderate intensity and did not require treatment. Overall, 27 AEs were reported by 21 subjects, four of whom received placebo.The majority of AEs were of mild intensity, considered possibly related to drug by the investigator and resolved without dose interruption or treatment.The most frequently reported treatment-emergent AE was mild to moderate headache reported by a total of four subjects. Three subjects had bleeding-related AEs. Haematochezia occurred in a subject following administration of apixaban 25 mg once daily on the first and second days of dosing. The event lasted 3 days and resolved without treatment and the subject completed the study without any interruption in study medication. Haematuria was reported by a subject 5 days after discharge from the study (day 15) following administration of apixaban 25 mg twice daily. All study urinalyses for this subject were negative for blood as were follow-up urinalyses performed subsequent to reporting of the event. Venous sampling site haemorrhage (bruising at the catheter site) was reported for one subject on day 7 after completing administration of apixaban 10 mg once daily for 7 days and the event resolved without treatment.This subject also had an AE of increased creatine kinase (CK) concentration (12 550 IU ml-1) observed 11 days after discharge from the clinic.The event was treated with intravenous fluids and resolved by the end of follow-up. Upon questioning, the subject admitted to intense physical activity just prior to the event. There were no clinically relevant changes in vital signs, physical examinations or ECG results. Three subjects had alanine aminotransferase (ALT) elevations: one AE recorded by a single patient in each of the 2.5 mg twice daily, 10mg once daily (coinciding with the CK elevation noted above) and 25 mg twice daily apixaban dose groups. All ALT elevations were considered mild and none required treatment. All but one had resolved by follow-up evaluations and none exceeded three times the upper limit of normal. Except for the subject with elevated CK levels, there were no other notable laboratory results in these three subjects. No subject met the pre-defined dose limiting criterion for bleeding time prolongation. The bleeding time results were within the expected range for the Simplate®-II R device (2.3–9.5 min) except in five subjects whose bleeding times exceeded 9.5 min (range 9.8–13.5 min), two subjects with placebo and three with apixaban (one with 2.5 mg twice daily; two with 25 mg twice daily). None was associated with a bleedingrelated AE. There did not appear to be a relationship between apixaban dose and bleeding time assessed at 4 h post-dose given that mean bleeding times (SD) were 8.50 (2.62) min and 7.38 (2.28) min for apixaban 2.5 mg twice daily and 25 mg twice daily, respectively. The mean bleeding times for the rest of the apixaban groupswere less than 6 min.	Apixaban pharmacokinetics were predictable, as demonstrated by low variability,and were dose proportional over a 10-fold dose range.The effect of apixaban on clotting time measures, such as INR, aPTT and mPT, was directly related to its plasma concentration, and consistent with its mechanism of action of direct reversible inhibition of factor Xa. All doses of apixaban were safe and well tolerated in healthy subjects, with no evidence of a clinically relevant increased risk of bleeding in this study. Taken together, the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety profiles of apixaban observed in this trial supported further clinical evaluation of apixaban as an anticoagulant and provided the foundation for dose selection in subsequent clinical trials.	Many authors had support from Bristol-Myers Squibb (employee/stock/stock options) or from Pfizer Inc (employee/stock/stock options).	Bristol-Myers Squibb.	Only male subjects were enrolled on the study.

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
Frost 2014	Apixaban and rivaroxaban were well-tolerated in this study. A total of 22 AEs were reported by ten subjects after the start of study medication. Twelve AEs were reported by seven subjects following rivaroxaban administration, consisting of contusion, pharyngitis, and rhinitis, each reported twice, and single reports of epistaxis, abdominal discomfort, abdominal distension, diarrhea, paresthesia, and procedural pain. Ten AEs were reported by eight subjects following administration of apixaban, consisting of three reports of dizziness, two reports of contusion, and single reports of epistaxis, catheter site hematoma, catheter site-related reaction, cough, and musculoskeletal chest pain. All AEs reported during the study were mild and resolved without treatment. No deaths or serious AEs were reported for either compound during the study, and no subjects discontinued treatment because of AEs or for other reasons. There were no findings of clinical relevance with respect to clinical laboratory tests, vital signs, ECGs, or physical examinations.	This study reports the first head-to-head comparison of apixaban and rivaroxaban PK and PD. Apixaban 2.5 mg BID demonstrated lower fluctuations in peak-to-trough plasma concentration and AXA throughout the dosing interval, lower interindividual variability in concentration and AXA, and a lower AXA AUC compared with rivaroxaban 10 mg QD. Although this study provides an informative comparison of apixaban and rivaroxaban PK and PD at dose regimens used for the prevention of VTE, it is important to note that it is difficult to extrapolate data from this healthy subject study to patients. It is possible that other factors encountered in clinical practice, such as drug interactions, varying degrees of renal function, and other patient characteristics may influence both the relative PK and PD profiles observed in this study and their relationships with real-world efficacy and safety outcomes.	All authors of this study were employees of Bristol-Myers Squibb Company or Pfizer Inc.	Bristol-Myers Squibb and Pfizer	This study was performed in a small number of healthy subjects receiving apixaban or rivaroxaban under supervision. As already mentioned, PK/PD differences in specific patient populations may alter the risk–benefit profiles of these agents in real-world clinical use. Additionally, factors such as compliance may impact outcomes, especially over the longer-term outpatient settings where dosing cannot be monitored. While compliance can be affected by dosing regimen, it can also be affected by the side-effect profile of the drug in question, as well as other factors. The compliance of both agents during real-world clinical use and its impact on clinical outcomes remains to be determined.
Frost 2015	A single 20 mg dose of apixaban was well tolerated by all subjects in this study; there were no serious adverse events, significant bleeding-related adverse events or discontinuations due to adverse events. A total of 21 adverse events were reported by 16 subjects; all were considered to be of mild or moderate intensity. Seven subjects (including six females) reported minor bleeding-related adverse events, including three subjects with positive faecal occult blood (one young female, one elderly female and one elderly male), three subjects with ecchymosis (two young females and one elderly female) and one subject (an elderly female) with a haematoma secondary to venepuncture. All bleeding events were mild in intensity and generally resolved within 1–7 days. The remaining adverse events consisted of eczema, pruritus, headache, dizziness, iron deficiency anaemia, blood draw site pain, cholelithiasis with elevated transaminases, subcutaneous abscess, pharyngitis, cheilitis and constipation, each occurring in one subject except for headache (two subjects).	This study demonstrated that age- and sex-related influences on apixaban pharmacokinetics were small to modest and do not appear to be clinically meaningful on the basis of age and sex alone. Corresponding minor differences were also present in pharmacodynamic markers of anticoagulation activity. Anti-Xa activity showed a direct linear relationship with plasma apixaban concentrations, regardless of age or sex groups, and appeared to be less variable than other pharmacodynamic assessments, such as PT/INR. Apixaban was well tolerated by all subjects in this study. No dose adjustment is recommended for apixaban on the basis of age or sex alone. However, in the presence of multiple factors that increase apixaban exposure, dose adjustment	Authors are employees of Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline or Seaview Research.	Bristol-Myers Squibb Company and Pfizer Inc.	No specific limitation, the groups cannot be randomized or blinded since they were separated by age and sex.

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
		may be warranted, such as in AF patients with at least two of these three risk factors for bleeding: age C80 years, body weight B60 kg and/or serum creatinine C1.5 mg/dL.			
Song 2016	For study 2, there were no deaths, serious AEs, or withdrawals from the study due to AEs, with all reported AEs categorized as mild and resolved with-out treatment. Two participants (9%) experienced treatment-related AEs under fasted conditions compared with 3 participants (14%) under fed conditions.The only treatment-related AE that occurred in 41 participant was headache, which was reported for 2 participants under fasted conditions.There were no clinically meaningful abnormalities in clinical laboratory values, vital signs, ECGs, or physical examinations.	Apixaban bioavailability was comparable between whole tablets and crushed tablets suspended in water; these results support crushed tablets suspended in water as aviable method of administration in patients who are unable to swallow solid dosage forms. Although administration of crushed apixaban tablets mixed with apple sauce and administration of apixaban tablets with a high-fat, high-calorie meal resulted in a somewhat decreased apixaban exposure, the effect was small and considered not clinically relevant. Overall, these results support the use of crushed tablets as an appropriate method o fapixaban administration in patients who have difficulty swallowing whole tablets and indicate that apixaban can be taken with or without food.	All authors are employees of Bristol-Myers Squibb or Pfizer.	Bristol-Myers Squibb and Pfizer.	A limitation of this study and of the previous experience is that tablets were crushed using a mortar and pestle and a rinse procedure was followed. In clinical practice, methods for crushing tablets may vary. As with any extemporaneous compounding, care is needed to avoid loss of drug and to ensure the full dose of the drug is administered. As long a ssuch care is taken, the results of this study, along with previous study results, indicate that crushed apixaban tablets suspended in fluids such as water is an acceptable method of apixaban administration.
Upreti 2013	Apixaban was well tolerated by healthy subjects in the study.Twelve subjects (22%) reported a total of 14 AEs that were uniformly distributed across body weight categories. All AEs were mild or moderate in intensity and resolved without treatment.The most commonly reported AEs were headache (seven subjects) and nausea (two subjects), with no other AEs reported in more than one subject.Of the 14 AEs, seven were considered related to study drug by the investigators (one event of nausea,one of upper abdominal pain and five of headache). No bleeding-related AEs were reported, except for one female subject in the reference body weight group who reported mild epistaxis on day 2 lasting approximately 10 min. The investigator considered this event to be unrelated to study medication.No clinically significant changeswere observed in vital signs, laboratory values, clinical examinations or ECGs in any subject.	The effects of extremes of body weight on apixaban exposure were considered modest and unlikely to be clinically meaningful.The plasma anti-factor Xa activity showed a direct, linear relationship with apixaban plasma concentrations, regardless of body weight groups. Apixaban was well tolerated by all subjects in this study, including those with extremes of body weight as well as those with reference body weight. No dose adjustment is recommended for apixaban based on body weight alone; however, caution is warranted in the presence of additional factors (such as severe renal impairment) that increase apixaban exposure.	Many authors had support from Bristol-Myers Squibb (employee/stock/stock options) or from Pfizer Inc (employee/stock/stock options).	Bristol-Myers Squibb Company and Pfizer Inc.	% of males not equal in the 3 groups
Wang 2014	A total of 15 subjects reported 102 adverse events during the study, all of which resolved by study completion. Most reported adverse events were considered mild (38.9 %) or moderate (44.4 %) in severity. There were no withdrawals from the study because of adverse events.	Apixaban was well tolerated in the healthy subjects in this study, with the majority of reported adverse events	An author is an independent contractor for	Bristol-Myers Squibb Company	Subjects were not blinded

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
	Overall, a higher proportion of subjects reported adverse events following 2- and 6-h post-dose administration of activated charcoal (72.2 and 77.8 %, respectively) compared with apixaban alone (16.7 %). Adverse events reported by at least two subjects (11.1 %) included diarrhea, nausea, abdominal pain or discomfort, vomiting, abdominal distension, eructation, flatulence, asthenia, and oropharyngeal pain. All other adverse events were reported by one subject each, including an instance ofmild gingival bleeding that occurred following a 2-h post-dose administration of activated charcoal and resolved without treatment. GI disorders, which occurred primarily with the activated charcoal-containing regimens, were consistent with the known tolerability profile of activated charcoal [34]; seven of the eight emeses occurred within 2 h following administration of activated charcoal. There were no clinically significant laboratory abnormalities and no apparent treatment-related trends observed in clinical laboratory results, vital sign measurements, physical examination findings, or 12-lead ECG results.	being consistent with the known adverse event profile of activated charcoal. Administration of activated charcoal up to 6 h after apixaban ingestion resulted in a decrease in apixaban exposure. Activated charcoal appears to both reduce the bioavailability and interrupt the enteroenteric recycling of apixaban, leading to a more rapid elimination of apixaban. The results of this study suggest that activated charcoal administration may be useful in the clinical management of apixaban overdose or other clinical situations that warrant a reduction in apixaban exposure.	PPD. All other authors are employees of BMS or Pfizer Inc.	(BMS) and Pfizer Inc.	
Wang 2016	No deaths, serious AEs, discontinuations due to AEs, or bleeding-related AEs occurred during the study. The most frequently reported AE was headache, which occurred in 2 subjects with ESRD. No AEs were reported in healthy subjects. One subject with ESRD experienced a severe AE of procedural hypotension during hemodialysis on day 4 (3 days following the apixaban dose), which was considered by the investigator to be unrelated to the study treatment. All other AEs were mild or moderate in intensity and all AEs resolved prior to study completion. There were no clinically significant changes in laboratory tests, vital signs, ECGs, or physical examination results.	The pharmacokinetic and pharmacodynamic results of this study suggest that apixaban can be used without dose modification in patients with ESRD maintained on hemodialysis. This conclusion is based on the modest increase in apixaban exposure off hemodialysis and the limited removal of apixaban during hemodialysis observed in the ESRD subjects in this study. The dosing guidance for patients with ESRD in the US prescribing information14 is based on these data. No dose adjustment is recommended in ESRD patients for any indication, with the exception of certain patients with nonvalvular atrial fibrillation. In patients with nonvalvular atrial fibrillation with ESRD and at least 1 of the following characteristics, age 80 years and body weight 60 kg, it is recommended that the apixaban dose be reduced from 5mg twice daily to 2.5 mg twice daily. It is important to note that the efficacy and safety of apixaban in ESRD patients on hemodialysis have not been studied; therefore, the benefit–risk profile of apixaban is unknown in these patients.	The authors are employees of Bristol-Myers Squibb, Pfizer Inc., or Orlando Clinical Research Center.	Bristol-Myers Squibb and Pfizer Inc.	The small number of subjects used in the study and the absence of randomixation.

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
Dabigatran					
Clemens 2012	The occurrence of AEs is shown in Table 3. Eight subjects reported a total of 12 AEs, two of which were considered treatment-related. The AEs reported during treatment were headache (3 subjects), fatigue (2 subjects), back pain (2 subjects), diarrhea, hematoma, epistaxis, rash, and increase in hepatic enzymes (1 subject each). Of these, all but one AE were of mild nature. The increase in hepatic enzymes during treatment with enoxaparin + dabigatran in one subject was considered moderate. This patient already had a slight elevation at baseline; on re-testing after 10 days the levels had returned to baseline. There were no serious AEs or AEs of severe intensity during treatment. The actual treatment at onset of the AEs was dabigatran in three subjects (13.0%), enoxaparin in four subjects (17.4%), and enoxaparin + dabigatran in three subjects (13.0%). One subject experienced a serious AE during the post-study period, approximately 7 weeks after the last dose. The event (ischemic stroke) required hospitalization but was not considered to be related to the study treatments. There were no clinically relevant differences in other safety parameters. Tolerability was described as “good” for both treatments.	In this Phase I study, enoxaparin and dabigatran etexilate had favorable safety and were well tolerated; the switch from enoxaparin to dabigatran etexilate was also well tolerated. These data support the feasibility and safety of switching from enoxaparin to dabigatran etexilate.	All authors are employees of Boehringer Ingelheim.	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH	Randomization not mentioned.
Hartter 2012	Not mentioned	This analysis of phase I and phase II studies found no clinically relevant differences in pharmacokinetic and pharmacodynamie parameters of dabigatran between Japanese and Caucasian subjects. These findings imply that dose adjustment of dabigatran etexilate is not necessary in Japanese subjects.	All authors are employees of Boehringer Ingelheim.	Boehringer Ingelheim	We acknowledge a number of limitations with this analysis. First, it was not possible to perform ail analyses on doses corrected for weight on a mg/kg basis. Weight-adjusted calculations in one multiple dose study in healthy volunteers (12), indicated that differences in pharmacokinetic parameters between the two ethnie groups were Jess when adjustment was made for the lower weight of Japanese individuals compared with Caucasians. While calculations on a mg/kg basis may have enabled more precise estimates of differences between the groups, these are not likely to have had substantially changed the implications of the results (41). Indeed, as the differences in pharmacokinetics between Japanese and Caucasians were generally only marginal, weight adjustment would have potentially obscured any difference. In addition, population pharmacokinetic models in patients undergoing orthopaedic surgery indicate that after correction for renal clearance, weight has a minimal effect on the pharmacokinetics of dabigatran (44). Second, several of the studies included în this across trials analysis enrolled fewer Japanese individuals co~pared with corresponding trials in Caucasians. However, results were consistent with those observed in the three within-trial studies that enrolled identical numbers ofJapanese and Caucasian subjects (11, 12, 14), suggesting that this is unlikely to have had a substantial impact on our findings. Finally, none of the included studies investigated specific ethnie polymorphisms in

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
					the drug transporter gene ABCBJ. However, subsequent drug interaction studies and a genetic substudy of the RE-LY trial, indicate thatABCBJ genotype does not appearto be a major determinant of dabigatran exposure (35).
Hartter (article 2) Part 1 2012	All AEs were of mild or moderate intensity. All events resolved by the end of the trial, except for an ongoing condition of hemorrhoids in one subject in part 2. There were no deaths, serious AEs, or AEs of severe intensity. The most frequently reported AEs in all study parts were nervous system disorders, specifically headache. Four subjects reported AEs considered related to the study drugs. These were hematoma (part 2: one subject, clopidogrel 75 mg; one subject, during washout after the first treatment period), hematuria (part 2: one subject, clopidogrel+dabigatran etexilate), and rash, i.e., exanthema on both hands (part 3: one subject, dabigatran etexilate+clopidogrel). Overall, four subjects discontinued treatment prematurely. In part 2, two subjects discontinued treatment because of an AE: one for moderate hemorrhoids after receiving dabigatran etexilate alone (considered not to be drug related), and one for moderate hematuria while receiving clopidogrel +dabigatran etexilate. A third subject withdrew his consent after receiving clopidogrel alone. In part 3, one subject withdrew his consent after receiving clopidogrel alone. Vital signs, ECG, and safety laboratory assessments did not indicate any relevant, consistent, or treatment-related untoward reactions. Global clinical tolerability was good in all subjects, except in one subject during treatment with clopidogrel+dabigatran. This subject, who reported global tolerability as “not satisfactory,” discontinued the trial because of an AE (moderate hematuria).	Steady-state dosing of clopidogrel 75 mg qd (following a 300 mg loading dose) and dabigatran etexilate 150mg bid demonstrated no effect on dabigatran PK or PD, or its PK/PD relationships (aPTT, ECT, or TT). Similarly, the PK of clopidogrel and its PD effects on the inhibition of platelet aggregation were unchanged by chronic administration of dabigatran etexilate. There may be modest but very transient effects on dabigatran PK (30–35% increase in AUC) when a loading dose of clopidogrel (300 or 600 mg) is administered, with no impact on the PK or PD of clopidogrel.	Some authors are employees of Boehringer Ingelheim.	Boehringer Ingelheim	Study was not blinded and randomized. Low number of subjects in part 1.
Stangier (Phase I) 2005	One subject reported a severe headache during treatment with dabigatran etexilate, but this was not thought to be related to administration of the study drug. Four other volunteers reported adverse events during the study, with 3 reporting headache, all classified as mild to moderate in intensity. None of the adverse eventswas thought related to the study drug, and all subjects fully recovered.	The pharmacokinetic characteristics of this capsule formulation of dabigatran etexilate, administered both to volunteers and then to patients 1 to 3 hours postoperatively, was well tolerated and adequately absorbed in the majority of patients. The pharmacokinetic profile of the capsule formulation justifies early, postoperative oral drug administration in further trials in this population. A recently completed, large dose-finding study (BISTRO II), using the same capsule and early dosing regimen, evaluated the effect of dabigatran etexilate on clinical outcomes.	Not mentioned but some authors are employees of Boehringer Ingelheim.	Boehringer Ingelheim	Drug administration not blinded
Stangier (Phase II) 2005	One patient experienced a severe drop in hemoglobin, which required a blood transfusion, and moderate hypotension, both of which were classified as serious adverse events due to prolonged hospitalization. The eventswere not related to the study drug by the investigator. There were no deaths during the study. The most common adverse event reported was nausea and vomiting, both considered by the investigator to be related to surgical procedures rather than administration of dabigatran etexilate.Most of these adverse eventswere reportedmore than 2 hours following administration of the single dose of dabigatran etexilate.No symptoms of DVT or PE were reported, and no patients were lost to follow-up.	The pharmacokinetic characteristics of this capsule formulation of dabigatran etexilate, administered both to volunteers and then to patients 1 to 3 hours postoperatively, was well tolerated and adequately absorbed in the majority of patients. The pharmacokinetic profile of the	Not mentioned but some authors are employees of Boehringer Ingelheim.	Boehringer Ingelheim	Due to the limited number of sampling time points collected beyond 4 hours following drug administration, itwas not possible to determine the actual t_{max} in a few patients.

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
		capsule formulation justifies early, postoperative oral drug administration in further trials in this population. A recently completed, large dose-finding study (BISTRO II), using the same capsule and early dosing regimen, evaluated the effect of dabigatran etexilate on clinical outcomes.			
Stangier 2008	Treatment with dabigatran etexilate was well tolerated, with or without pantoprazole coadministration. Eight subjects reported ≥1 adverse event, five of whom were treated with dabigatran etexilate alone and three with pantoprazole coadministration. Adverse events consisted of loose stools (n = 3), haematoma at the puncture site (n = 3), flatulence (n = 2), nausea (n = 1), gingival bleeding (n = 1), phlebitis (n = 1), back pain (n = 1) and headache (n = 1). All subjects recovered fully from their adverse events, and there were no deaths, no serious or significant adverse events, no clinically relevant laboratory findings and no clinically relevant physical findings. All but three adverse events were of mild intensity; two of these moderate-intensity events (nausea and headache) were detected at screening and the other moderate-intensity event (back pain) was detected in the dabigatran group. None of these events were considered to be treatment related.	This study demonstrates that dabigatran displays reproducible and predictable pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, together with a good safety profile, when administered to healthy elderly subjects. The minor variations in the pharmacokinetic profiles observed between male and female subjects are not considered clinically relevant, and the effects of pantoprazole co-administration on the bioavailability and pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of dabigatran do not require dose adjustment. A historical comparison of the pharmacokinetic parameters observed in elderly subjects in the present study and young healthy subjects in a cohort of dabigatran etexilate phase I studies indicated that dabigatran bioavailability increased 1.7- to 2-fold in elderly subjects, which can be rationalized by the lower CLCR and therefore slower elimination of dabigatran.	The authors are employees of of Parexel International GmbH or Boehringer Ingelheim.	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.	Low number of subjects
Stangier 2010	Dabigatran etexilate was well tolerated by all subjects. There were no clinically significant laboratory abnormalities either after administration or at follow-up. Overall, 13 adverse events were reported by 13 subjects during the course of the study (four were reported by healthy subjects and nine by subjects with renal impairment or ESRD). Treatment-emergent adverse events occurred in six patients (headache, diarrhoea, dyspepsia, flatulence and post-procedural haemorrhage). With the exception of a moderate headache reported for one subject 10 days after treatment, all adverse events were of mild intensity. All events resolved spontaneously and did not result in discontinuation of any subject from the study.	Administration of a single dose of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate to subjects with renal impairment led to an increase in dabigatran exposure, a decrease in CLR and prolongation of the t½b compared with values in healthy subjects. These results therefore suggest that dabigatran etexilate should be avoided in patients with severe renal impairment. A reduction	The authors are employees of of Parexel International GmbH or Boehringer Ingelheim.	Boehringer Ingelheim, Germany	Low number of subjects

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
		in the dose is recommended for patients with moderate renal impairment undergoing hip or knee replacement surgery.[18] Prolongation of the dosing interval may be an alternative solution, but this has not been studied. The results of this study provide valuable information for ongoing development of dabigatran etexilate, especially in elderly patients and in those with co-existing renal impairment.			
Stangier 2012	Group mean and median values of laboratory analyses, vital signs, and physical examinations were within normal ranges, and no changes over time which might indicate any clinically relevant trend were apparent for any of the treatments. Overall, 14 of the 24 participants in the safety population reported adverse events after treatment (Table III). All were mild in intensity. The combination of dabigatran etexilate and digoxin at steady state was well tolerated. <u>Frequency of Participants With Adverse Events</u> Participants 23 (100.0%) Total with adverse events 11 (47.8%) Infections and infestations 1 (4.3%) Nervous system disorders 1 (4.3%) Cardiac disorders 2 (8.7%) Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders 0 (0.0%) Gastrointestinal disorders 7 (30.4%) Skin and subcutaneous tissue disorders 0 (0.0%) Musculoskeletal and connective tissue disorders 1 (4.3%) General disorders 3 (13.0%)	These data suggest that patients can use dabigatran etexilate and digoxin concomitantly and that dose adjustment of neither drug is necessary in patients taking both medications.	Some authors are employees of Boehringer Ingelheim.	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co	The dose administration was not blinded.
Edoxaban					
Bathala 2012	There were no serious AEs and no subject was withdrawn from the study as a result of an AE. Three subjects (50.0%) experienced a total of nine AEs (one subject had one AE, one subject had three AEs, and one subject had five AEs). Six of these AEs were considered by the principal investigator to be possibly related to edoxaban. The most common AE was abdominal pain (two subjects). There was one bleeding-related AE (epistaxis), which was considered to be possibly related to edoxaban. There were no clinically important changes in clinical laboratory values, vital signs, physical examinations, or electrocardiograms.	The mass balance of edoxaban was well characterized in this study, with nearly complete recovery of the total radioactivity. Unchanged edoxaban was the most abundant species in plasma, urine, and feces, with modest metabolism (25% total dose) that occurs primarily through hydrolysis. Edoxaban is eliminated through multiple elimination pathways, including renal excretion, biliary excretion, and metabolism.	Not mentioned	Not mentioned	Healthy population cannot specificaly be applied to the patient population.
Matsushima 2013	No deaths, serious adverse events (SAEs), bleeding related AEs, or clinical laboratory AEs occurred during this study. A total of three subjects were withdrawn from the study because of AEs: two subjects developed prolonged QTc after quinidine dosing and one subject sustained a head injury after fainting during the catheter insertion. A total of 55 treatment-emergent AEs (TEAEs) were reported by 17 (47.2%) individual subjects: four subjects receiving PO edoxaban treatment, six subjects receiving IV edoxaban treatment, and the remainder receiving IV edoxaban with quinidine treatment. The majority of TEAEs were mild (91.7%) and 5 (13.9%) subjects each had a TEAE of moderate	Edoxaban is rapidly absorbed, and absolute bioavailability was almost 62% of the PO dose. Edoxaban exposure after IV administration was moderately increased with concomitant quinidine administration,	Some authors are employee of Daiichi Sankyo Co., Ltd, Celerion, Inc. or Daiichi	Daiichi Sankyo Pharma Development, Edison, NJ	No real limitations

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
	severity (headache, papular rash, pruritus, head injury, and syncope). Only 1 TEAE (neck pain), considered unrelated to study drug, required medication (acetaminophen). No TEAEs were considered related to PO and IV (alone) edoxaban; overall, 7 (19.4%) subjects had TEAEs considered related to quinidine and 2 (5.6%) subjects had TEAEs considered related to IV edoxaban with quinidine. The most common TEAEs were upper abdominal pain, nausea, and prolonged QT (n¼3 each; 8.3%) and blurred vision, toothache, neck pain, dizziness, headache, and contact dermatitis (n¼2 each; 5.6%). There was a single positive fecal occult blood test result, which was considered to be a false positive after a negative repeat test performed the same day.	suggesting that P-gp affects edoxaban elimination. In this study, the observed increase in exposure of a single dose of edoxaban was not associated with any increase in AEs.	Sankyo Pharma Development.		
Mendell 2013	Edoxaban was well tolerated when administered alone or with either quinidine, digoxin, amiodarone, verapamil, atorvastatin, or dronedarone. Table 4 summarizes the rates of treatment-emergent AEs (TEAEs) for each study. There were no deaths or serious AEs reported in these studies. One subject was withdrawn from the amiodarone study due to localized cellulitis. No subject withdrew prematurely from the atorvastatin study. One subject was discontinued prematurely from the digoxin study due to AEs that included symptoms of chest discomfort and AV block was noted on the ECG following digoxin treatment. Two subjects discontinued prematurely from the dronedarone study after elevated alanine aminotransferase levels were noted during coadministration of dronedarone and edoxaban. A total of 6 subjects were withdrawn from the quinidine study due to AEs, which included 2 subjects with positive FOB, 1 subject who experienced QTc prolongation after quinidine dosing, 1 subject with low hemoglobin, 1 subject with an increase in creatine kinase, and 1 subject with headache and nausea. Four subjects were withdrawn from the verapamil study due to AEs, which included 1 subject with positive FOB and 3 subjects with abnormal ECG following verapamil monotherapy.	The results from this study indicate that the PK of edoxaban in healthy subjects is increased by coadministration of the potent P-gp inhibitors quinidine, dronedarone, and verapamil. Concomitant administration of each of these drugs with edoxaban significantly increased exposure to edoxaban as reflected by either Cmax, AUC, or 24-h concentrations relative to bleeding potential predicted from modeling and simulation of exposureresponse relationships in patients with AF. Atorvastatin, digoxin, and amiodarone did not significantly affect exposure to edoxaban. Coadministration of each tested drug with edoxaban appeared to be well tolerated in these short-term studies. The potential effects of coadministered P-gp inhibitors on the clinical efficacy and safety of edoxaban will be further evaluated in the large-scale phase 3 Hokusai-VTE and ENGAGE AF-TIMI 48 studies.	Some authors are employees of Daiichi Sankyo and/or also have stock options/long-term incentives in the company. An author has served as principal investigator of multiple clinical trials, and has performed data reviews for Daiichi Sankyo, Eisai Inc., Chiesi Pharma, and Piramal Healthcare, all in therapeutic areas different from that of the present paper.	Daiichi Sankyo Pharma Development	Open-label study
Ogata 2010	Edoxaban was safe and well tolerated in single doses up to 150 mg and multiple doses up to 120 mg/d for 10 days, with no dose-dependent increase in drugrelated AEs. One subject was removed from the 150-mg single-administration study because of an inability to swallow the tablets. Clinical safety parameters, including 12-lead electrocardiogram, body weight, and vital signs, were unchanged from baseline predose values. There were no apparent trends or clinically relevant changes in serum biochemistry, hematology laboratory values, creatinine clearance, or urinalysis for the duration of the studies. The results of fecal occult blood tests were negative for all subjects. In the single-administration study, treatment emergent AEs (TEAEs) reported for edoxaban were 19 of 109 (17.4%) compared with 2 of 21 (9.5%) in the placebo group. Most TEAEs were mild (76.7%), and only 6 were moderate (20%). None of the TEAEs were considered serious. The most common TEAEs were headache, dizziness, sweating, diarrhea, dyspepsia, and prolongation of bleeding following venipuncture. One serious TEAE of vasovagal syncope was reported 4 hours and 39 minutes after the subject received edoxaban 30 mg in the fasted state. This individual also reported an episode of postural dizziness at ~ 7.5 hours after dosing. Both episodes were considered unrelated to the study drug by the investigators but were reported as a serious AE by Daiichi Sankyo's Risk Management Department because this was the first-in-human study. Although a conservative approach was adopted, vasovagal syncope is not uncommon in studies requiring phlebotomy. In the multiple-administration study, 19 of 36 subjects (52.8%) experienced a TEAE, 9 of	A safe and effective oral anticoagulant without the limitations of VKAs is needed.2,3 The direct factor Xa inhibitor edoxaban has the potential to meet this requirement. The prediatable PK and PD profiles of edoxaban, lack of food effects, and low plasma protein binding suggest that coagulation monitoring may not be required for edoxaban. Edoxaban's potential as an effective oral anticoagulant is being explored in large phase III clinical trials in patient populations requiring long-term anticoagulation, such as stroke prevention in atrial fibrillation,	Authors from Daiichi Pharmaceutical (manufacturer of edoxaban)	Financial disclosure: Koichiro Ogata, Jeanne Mendell-Harary, Masaya Tachibana, Hiroshi Masumoto, Toshihiro Oguma, Masazumi Kojima, and Satoshi Kunitada are all employees of	The departure from linearity was observed at approximately 300 ng/mL of edoxaban consequent to assay limitations. The relatively low number of bleeding events may be attributable to the limited cumulative exposure in this first-in-human study to allow for evaluation of bleeding across dose.

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
	9 (100%) of whom were on placebo and 10 of 27 (37.0%) of whom were on edoxaban. Most of the TEAEs were mild (77.0%) or moderate (22.9%). None of the TEAEs were considered severe. There were no serious AEs. Five subjects receiving placebo (50.0%) and 4 of 27 subjects (14.8%) receiving edoxaban had possibly drug-related AEs. The most common TEAEs were abdominal discomfort, diarrhea, abdominal pain upper, constipation, gingival bleeding, and myalgia. There was 1 episode of gingival bleeding in the edoxaban 90-mg group.	treatment of venous thromboembolism, and prevention of recurrence.		Daiichi Sankyo.	
Parasrampuria (article 2) 2015	Follow-up done, but results not mentioned	Overall, in subjects with renal insufficiency, metabolism contributes to a larger extent towards total edoxaban clearance. A 4-h haemodialysis session caused mini.mal change in edoxaban exposure.	Some authors are employees of Daiichi Sankyo Pharma Development, Daiichi Sankyo Co., Daiichi Sankyo Pharma Development or Orlando Clinical Research Centre. The authors had no other conflicts of interest to declare.	Daiichi Sankyo	The adverse events were not reported
Parasrampuria (article 1) 2015	Edoxaban, dabigatran etexilate, and rivaroxaban were well tolerated in healthy adult subjects. No subjects withdrew from the study due to treatment-emergent AEs (TEAEs). One subject had mildly elevated creatine kinase levels at a period 2 check-in that were not considered by the investigator to be related to the study drug. The subject was not dosed in period 2; however, the subject was allowed to return for period 3 dosing. The most common (C2 subjects during any treatment) TEAEs were dizziness (one subject in treatment 2, four subjects in treatment 3), constipation (two subjects in treatment 1, two subjects in treatment 2), diarrhea (one subject in treatment 1, two subjects in treatment 3), vessel puncture site hemorrhage (two subjects in treatment 3), and nausea (one subject in treatment 3, two subjects in treatment 3). Similar proportions of subjects across treatments experienced TEAEs during the study, and all TEAEs were mild or moderate in intensity.	Switching from rivaroxaban to edoxaban 24 h after the last rivaroxaban dose did not affect edoxaban pharmacokinetics and resulted in similar anticoagulant effects in all pharmacodynamic assays compared with multiple administration of edoxaban. Switching from dabigatran etexilate to edoxaban 12 h after the last dabigatran etexilate dose had no effect on edoxaban pharmacokinetics. Switching from dabigatran etexilate to edoxaban resulted in higher anticoagulant effects of edoxaban for aPTT and select thrombin generation parameters compared with treatment with edoxaban alone, although previous treatment with dabigatran etexilate did not affect other pharmacodynamic markers. Overall, the study results suggest that switching to edoxaban from either rivaroxaban or dabigatran etexilate at the time of the next dose is well	Some authors were employees and owned stosk of Daiichi Sankyo, Inc. One authors was employee of Quintiles.	Daiichi Sankyo, Inc.	It should be noted that the study has the limitations of having a small number of subjects, being open-label and of short duration, and enrolling only healthy, young subjects.

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
		tolerated and maintains coagulation status in healthy subjects.			
Parasrampuria 2016	Edoxaban, dabigatran etexilate, and rivaroxaban were well tolerated in healthy adult subjects. No subjects withdrew from the study due to treatment-emergent AEs (TEAEs). One subject had mildly elevated creatine kinase levels at a period 2 check-in that were not considered by the investigator to be related to the study drug. The subject was not dosed in period 2; however, the subject was allowed to return for period 3 dosing. The most common (C2 subjects during any treatment) TEAEs were dizziness (one subject in treatment 2, four subjects in treatment 3), constipation (two subjects in treatment 1, two subjects in treatment 2), diarrhea (one subject in treatment 1, two subjects in treatment 3), vessel puncture site hemorrhage (two subjects in treatment 3), and nausea (one subject in treatment 3, two subjects in treatment 3). Similar proportions of subjects across treatments experienced TEAEs during the study, and all TEAEs were mild or moderate in intensity.	Switching from rivaroxaban to edoxaban 24 h after the last rivaroxaban dose did not affect edoxaban pharmacokinetics and resulted in similar anticoagulant effects in all pharmacodynamic assays compared with multiple administration of edoxaban. Switching from dabigatran etexilate to edoxaban 12 h after the last dabigatran etexilate dose had no effect on edoxaban pharmacokinetics. Switching from dabigatran etexilate to edoxaban resulted in higher anticoagulant effects of edoxaban for aPTT and select thrombin generation parameters compared with treatment with edoxaban alone, although previous treatment with dabigatran etexilate did not affect other pharmacodynamic markers. Overall, the study results suggest that switching to edoxaban from either rivaroxaban or dabigatran etexilate at the time of the next dose is well tolerated and maintains coagulation status in healthy subjects.	Some authors were employees and owned stosk of Daiichi Sankyo, Inc. One authors was employee of Quintiles.	Daiichi Sankyo, Inc.	It should be noted that the study has the limitations of having a small number of subjects, being open-label and of short duration, and enrolling only healthy, young subjects.
Truitt 2016	Edoxaban was well tolerated in all studies, both when administered alone or in combination with ketoconazole, erythromycin, or cyclosporine. No serious adverse events were reported. <u>Ketoconazole:</u> No serious or severe adverse events occurred during this study. A total of 15 subjects reported 27 adverse events that were generally graded as mild. One subject reported a moderate adverse event of nausea following three doses of ketoconazole that was judged as probably related to treatment. The majority of adverse events were reported following dosing with ketoconazole prior to treatment with edoxaban. The most commonly reported adverse events were nausea, positive fecal occult blood, and headache; each occurred in four of 40 (10%) subjects. The majority of adverse events were reported following treatment with ketoconazole and prior to edoxaban treatment and were consistent with the known side effects of ketoconazole. Positive occult blood was recorded in 4 subjects (2 cases prior to edoxaban administration, and 2 cases reported at 18 hours and 35 hours after edoxaban administration). The AUC and Cmax values for these subjects were not higher than the means for respective treatment groups. One subject was withdrawn from the study due to mildly increased serum creatinine following three doses of ketoconazole and prior to edoxaban treatment. This increase was considered unlikely to be related to treatment. <u>Erythromycine:</u> No serious adverse events occurred during the study. A total of 31 subjects reported 121 adverse events during the study. Overall, most adverse events were reported during erythromycin monotherapy. The most frequently reported adverse events were within the category of gastrointestinal disorders, which included upper abdominal pain (13/36),	Results from the three studies demonstrate that CYP3A4 plays a minor role in the clearance of edoxaban in healthy subjects. Thus, inhibitors of CYP3A4 alone are unlikely to affect the exposure of edoxaban appreciably. The exposure of edoxaban is influenced by the activity of P-gp as it is involved in limiting absorption and modulating distribution. Thus, inhibitors of P-gp are expected to increase the exposure of edoxaban. As observed in these studies, P-gp inhibitors with varying degree of CYP3A4 inhibition increased edoxaban exposure, but the increase was less than two-fold.	All authors declare that they are, or were at the time this study was conducted, employees of Daiichi Sankyo.	Daiichi Sankyo	Open-label study

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
	vomiting (12/36), and nausea (10/36), and were associated mostly with erythromycin monotherapy. Three subjects discontinued from the study due to an adverse event, all for vomiting. One severe adverse event of vasovagal syncope occurred during the study following administration of edoxaban plus erythromycin. This event did not require medical treatment and was not considered related to treatment. Cyclosporine: No serious adverse events occurred during the study, and no subjects discontinued the study. A total of 21 subjects reported 41 adverse events, one of which was moderate in severity and the rest were mild. Of the 41 adverse events, 16 were judged to be unrelated to either or both study drugs. One subject was withdrawn from the study due to a modestly reduced creatinine clearance estimate that did not meet inclusion criteria. The creatinine clearance level was found to have dropped predose in period 2. The most commonly reported adverse events were feeling hot (8/34), nausea (7/34), headache (7/34), and dizziness (5/34), reported more often by subjects receiving concomitant edoxaban and cyclosporine.				
Zahir 2012	There were no serious AEs during the study and no subjects were discontinued due to AEs. All AEs resolved without medication. 14 subjects (35%) reported 36 treatment emergent AEs. The most common AEs reported by 2 or more subjects were sore throat (6/40), pruritus (3/40), somnolence (2/40), headache (2/40)and sinus congestion (2/40. One AE (2,8%) was moderate in severity, with the remainder (97,2%) mild in severity.94,4% of AE were considered to be unrelated to the study drugs, while 2 (headache and injection-site haemorrhage) were study drug-related.	The data were used to recommend dosing guidance for the Hokusai-VTE study for subjects switching to edoxaban 60 mg after the initial heparin lead-in. The recommendation is to administer edoxaban 12 h after enoxaparin for twice-daily regimens or 24 h for once-daily regiments of enoxaparin. While minimal bleeding or positivie faecal occult blood were observed in this single-dose study, concomitant administration of enoxaparin and edoxaban would likely increase the risk of bleeding in patient populations and is not recommended. Further safety data for switching from initial heparin to edoxaban 60 mg will be provided after completion of Hokusai-VTE.	Some authors are employees of Daiichi Sankyo.	By Daiichi Sakyo.	Subjects were healthy adults, aged 18 to 45 yrs, and the results cannot be directly extrapolated to a patient population. Thrombin generation tests were performed with platelet-poor plasma; platelet-rich samples were not collected for this study, which may have underestimated the effects of enoxaparin on TG.
Rivaroxaban					
De Vriese 2015	In this small and short-term study, no serious adverse events were observed. However, hemodialysis patients requiring anticoagulation generally are old and frail and have a baseline increased bleeding risk. Caution therefore is warranted, particularly because of the irreversible effects of the direct factor Xa inhibitors and lack of specific antidotes that neutralize their action.	A reduced dose of rivaroxaban in hemodialysis patients without residual kidney function results in anticoagulation with similar variability and exposure as the standard dose in patients with normal kidney function. There is no accumulation after multiple daily dosing. There is no appreciable effect of hemodialysis on plasma concentrations and anticoagulation effect of rivaroxaban. No major adverse events were observed. These pharmacokinetic, pharmacodynamic, and preliminary safety data leave us now poised to	No relevant financial interests	None	A limitation of the present study is that the evaluation was restricted to a single dose of rivaroxaban in patients without residual kidney function. Whether patients with substantial residual kidney function would require higher rivaroxaban doses was not studied. In addition, patients with liver failure were excluded.

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
		conduct a randomized trial to compare the efficacy and safety of rivaroxaban in hemodialysis patients with the current standard of care.			
Dias 2016	No bleeding events occurred during the study. Three subjects in Group A experienced 4 adverse events, including 2 episodes of nausea, 1 of gingivitis, and 1 of arteriovenous shunt thrombosis. None of the adverse events were deemed serious by the site investigator.	Overall, results from this study show that deterioration of renal filtration function from severe to ESRD does not have a significant impact on rivaroxaban PK and PD beyond those changes observed with either moderate or severe renal impairment. These results were determined in a population of otherwise healthy subjects with ESRD undergoing hemodialysis in standard 4-hour sessions, using a “tight (low) heparinization” schedule.	Some authors are employees from Janssen Research & Development.	Janssen Research & Development, LLC	This study was subject to a number of potential limitations. First, all subjects were male and the majority of subjects were black; however, gender and ethnicity do not have a clinically relevant impact on the PK of rivaroxaban. Furthermore, the demographics of the population of subjects with ESRD in the current study are in keeping with those of previous studies of other anticoagulants in subjects with ESRD, which also included populations that were predominantly male and black . The subjects with ESRD in the current study were age-, gender-, and BMI-matched with the control arm; therefore, the relative changes observed in PK parameters should not be affected by these subject-related variables. In addition to these characteristics of the study population, there were certain treatment characteristics that could potentially affect PK outcomes. All subjects underwent a standardized 4-hour hemodialysis session using a pre-specified tight (low) heparin dose regimen; neither the effects of other hemodialysis durations nor different heparin dose regimens on the PK or PD of rivaroxaban are known. Finally, rivaroxaban, like all anticoagulants, is associated with a risk of bleeding events, which may be higher in patients with ESRD on hemodialysis due to complicating factors, including other comorbidities, poor platelet function, and the use of other concomitant therapies . The population of subjects with ESRD in this study was small (n = 8); furthermore, large-scale randomized trials would be required to fully evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in patients with ESRD on hemodialysis.
Frost 2014	Apixaban and rivaroxaban were well-tolerated in this study. A total of 22 AEs were reported by ten subjects after the start of study medication. Twelve AEs were reported by seven subjects following rivaroxaban administration, consisting of contusion, pharyngitis, and rhinitis, each reported twice, and single reports of epistaxis, abdominal discomfort, abdominal distension, diarrhea, paresthesia, and procedural pain. Ten AEs were reported by eight subjects following administration of apixaban, consisting of three reports of dizziness,	This study reports the first head-to-head comparison of apixaban and rivaroxaban PK and PD. Apixaban 2.5 mg BID demonstrated lower fluctuations in peak-to-trough plasma	All authors of this study were employees of Bristol-Myers Squibb	Bristol-Myers Squibb and Pfizer	This study was performed in a small number of healthy subjects receiving apixaban or rivaroxaban under supervision. As already mentioned, PK/PD differences in specific patient populations may alter the risk–benefit

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
	two reports of contusion, and single reports of epistaxis, catheter site hematoma, catheter site-related reaction, cough, and musculoskeletal chest pain. All AEs reported during the study were mild and resolved without treatment. No deaths or serious AEs were reported for either compound during the study, and no subjects discontinued treatment because of AEs or for other reasons. There were no findings of clinical relevance with respect to clinical laboratory tests, vital signs, ECGs, or physical examinations.	concentration and AXA throughout the dosing interval, lower interindividual variability in concentration and AXA, and a lower AXA AUC compared with rivaroxaban 10 mg QD. Although this study provides an informative comparison of apixaban and rivaroxaban PK and PD at dose regimens used for the prevention of VTE, it is important to note that it is difficult to extrapolate data from this healthy subject study to patients. It is possible that other factors encountered in clinical practice, such as drug interactions, varying degrees of renal function, and other patient characteristics may influence both the relative PK and PD profiles observed in this study and their relationships with real-world efficacy and safety outcomes.	Company or Pfizer Inc.		profiles of these agents in real-world clinical use. Additionally, factors such as compliance may impact outcomes, especially over the longer-term outpatient settings where dosing cannot be monitored. While compliance can be affected by dosing regimen, it can also be affected by the side-effect profile of the drug in question, as well as other factors. The compliance of both agents during real-world clinical use and its impact on clinical outcomes remains to be determined.
Girgis 2014	Refer to the ROCKET AF publication on safety	Similar structural population PK and PK/PD models have now been developed and confirmed in several populations (DVT, AF, and ACS23). The overall PK and PD similarity in many analyses across different populations suggests that rivaroxaban provides anticoagulation in all studied populations that is both consistent and predictable. Reliable estimation of rivaroxaban exposure as a result of this predictability, coupled with low inter-individual variation, should facilitate optimal management of anticoagulation. The current analyses confirm the established structural PK and PK/PD models for rivaroxaban, the covariates affecting the PK and PK/PD of rivaroxaban, the dosing modification in patients with moderate renal impairment, and the PK/PD parameter estimates in patients with nonvalvular AF. These results are reinforced by the renal impairment subgroup efficacy and safety analysis of ROCKET AF; they support use of a	Many authors have conflicting interest with Pharma companies.	The ROCKET AF study was funded by Janssen Research and Development, LLC and Bayer HealthCare Pharmaceuticals.	No real limitations

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
		20mg q.d. rivaroxaban dose in ROCKET AF for the patients with AF and normal or mildly impaired renal function, and the reduced 15 mg q.d. dose for the patients with AF and moderate renal impairment. Because this model has been shown to be valid across different populations, its use in future trials should minimize the number of blood samples required for the prediction of PK and PD parameters.			
Kroll 2017	All recorded adverse events and serious adverse events are listed in the table below together with the safety measures taken. There was only one serious adverse event. This patient suffered from a jejunal obstruction after RYGB that was unrelated to the study intervention but required surgical revision. This patient was withdrawn from the study and from the per protocol analysis set. Only in two events was the relationship to the study medication rated as possible, and both events were assessed as mild and moderate in intensity (See table below).	Single doses of 10 mg rivaroxaban had a favourable PK, PD and safety profile in this limited bariatric surgery collective. The results of this study will help to design larger trials with clinical endpoints in this particular patient population with the final goal of safe and efficacious use of rivaroxaban in morbidly obese patients.	An author received travel grants and consultancy fees from Bayer	Bayer (Schweiz) AG	Limitations of this phase 1 clinical trial are the relatively small sample size and the single applications of rivaroxaban. However, it is important to note that rivaroxaban does not have significant accumulation after multiple doses, so that the single-dose profile is predictive of the multiple dose profile in patients without impaired renal function. Another limitation is the short interval between the surgical intervention and the application of rivaroxaban. Although this takes into account the timeframe at interest for a prophylactic postoperative anticoagulation, it is not known whether PK parameters remain unchanged over the following period of weight loss and postsurgical functional adaptations of the gastrointestinal tract.
Kubita 2012	A total of 24 treatment-emergent adverse events were reported by 11 of the 14 responders, and headache was the most common type of adverse event (7 events). The intensity of the events was always mild, and all events were resolved by the time of study completion. One adverse event, febrile infection, led to the withdrawal from the study of one subject (Figure 1), but the occurrence of this adverse event was not considered to be drug related. Therefore, the data suggest that a single dose of 15 mg rivaroxaban is safe and well tolerated alone and in combination with clopidogrel. Mean bleeding time after combined treatment was significantly prolonged compared with each of the single treatments. Bleeding time doubled when rivaroxaban was administered together with clopidogrel compared with clopidogrel alone, indicating an additive effect. However, there was considerable variation between subjects; a significant prolongation of bleeding time beyond that of clopidogrel alone was only observed in approximately one-third of subjects. Furthermore, the substantially increased bleeding time in these four subjects did not correlate with any of the platelet aggregation markers assessed in this study.	This phase I mechanistic study in healthy volunteers was designed to assess the potential PK and PD interactions between rivaroxaban and clopidogrel. Based on the mechanism of action of both drugs, it was expected that the co-administration of rivaroxaban (15 mg) and clopidogrel would not show any effect on the PK or PD parameters. In contrast, bleeding time could potentially be affected by both drugs. The study showed that bleeding time was significantly prolonged by the combination of rivaroxaban and clopidogrel in approximately one-third of subjects. Although bleeding time does not correlate with the risk of	All authors are employees of Bayer Pharma AG.	Bayer HealthCare Pharmaceuticals and Janssen Research & Development, L.L.C.	Open-label study

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
		bleeding in an individual patient, it may indicate an overall increased risk of bleeding for a population. It is noteworthy that phase I studies that investigated the effect of the combined administration of ASA and clopidogrel showed similar results. Although clinical trials have indicated an increased risk of bleeding for the combination of ASA and clopidogrel, the enhanced efficacy led to a wide acceptance of this treatment regimen in patients with ACS. The results of this study do not preclude co-administration of rivaroxaban and clopidogrel if the benefit-risk for each individual patient is assessed and bleeding events are monitored carefully.			
Kubitza 2006	Sixteen treatment-emergent adverse events were reported by 1, 7, and 5 subjects after aspirin alone, rivaroxaban alone, and the combination of rivaroxaban and aspirin, respectively. Of these events, 14 were mild in intensity, 2 were moderate in intensity, and all were resolved by the end of the trial. Moderate-intensity events, which were not considered to be related to study drug, were vertebral disc prolapse causing withdrawal from the trial and lumbago 7 days after the last dose of study medication in the final treatment period (rivaroxaban and aspirin). Treatment-emergent adverse events that were judged to be possibly related to rivaroxaban were mild headaches after rivaroxaban alone (1 occurrence) and the combination of rivaroxaban and aspirin (1 occurrence), and 4 cases of mild hematoma of the elbow in 3 subjects. Hematomas were observed in 2 subjects after rivaroxaban alone, and 1 subject had 2 hematomas after the combination of rivaroxaban and aspirin. The hematomas were treated with heparin ointment/gel in 2 subjects (30 000 IU); however, this did not affect inhibition of FXa activity, PT, aPTT, or HepTest. Overall, the occurrence and size of hematomas were in line with those observed in other phase I studies investigating nonanticoagulant drugs. Other adverse events reported that were judged not to be related to study medication were tonsillitis in 1 subject after aspirin alone, nasopharyngitis in 1 subject after rivaroxaban alone and 1 subject after the combination of rivaroxaban and aspirin, throat irritation in 2 subjects after rivaroxaban alone, headache and dizziness in 1 subject after rivaroxaban alone, and a dermal cyst in 1 subject after the combination of rivaroxaban and aspirin.	This study with doses of aspirin in the range of those prescribed chronically, and a pharmacologically effective dose of rivaroxaban, showed no clinically relevant interaction between rivaroxaban and aspirin. This will need to be confirmed in future clinical trials. Furthermore, the potential of rivaroxaban as an oral anticoagulant in chronic cardiovascular conditions should be studied in large-scale clinical trials.	All authors are employees of Bayer HealthCare AG.	Bayer HealthCare AG	The drug administration was not blinded.
Kubitza 2013 (article 1)	Not mentioned	The results of the present study showed that neither age itself nor gender had a clinically relevant influence on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy subjects after a single 10 mg dose. Rivaroxaban has been approved for clinical use without dose-adjustment for age alone or gender.	All authors are employees of Bayer HealthCare AG.	Bayer HealthCare AG	Single-blind study
Kubitza 2013 (article 2)	Rivaroxaban was well tolerated in this study (i.e. in highly selected, healthy subjects). Drug-related adverse events occurred in 8% of the subjects during treatment with warfarin, in 21% of subjects receiving warfarin followed by rivaroxaban (treatment A), in no subjects receiving warfarin followed by placebo (treatment B) and in 11% of subjects after rivaroxaban alone (treatment C). Most adverse events were of mild intensity, a few were moderate and none was	The results of this study demonstrate that the pharmacodynamic profiles during the transition from warfarin to rivaroxaban vary and depend on the	Some authors are employees of Bayer HealthCare	Bayer HealthCare AG	Single-blind study

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
	severe; all were resolved by the end of the study.	type of test used. An expected supra-additive effect was observed on the prolongation of PT/INR during the initial transitioning period, with very limited influence of rivaroxaban on the PT/INR at 24 h after dosing. Based on these data, INR monitoring should be stopped once rivaroxaban is initiated during the transition from warfarin to rivaroxaban. Conversely, when switching from rivaroxaban to warfarin, INR monitoring of warfarin therapy should be performed at trough rivaroxaban levels during the co-administration period.	Pharmaceuticals		
Moore 2011	The safety analysis included all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug (n = 22); no subject discontinued study participation because of an AE. No serious AEs or bleeding events were reported during the study. The percentage of subjects who reported a treatmentemergent AE was numerically higher when rivaroxaban was coadministered with omeprazole (n = 9, 40.9%) compared with when subjects received either drug alone (n = 5, 22.7% for each drug alone). In total, 14 of the 22 subjects randomized (63.6%) reported treatment-emergent AEs, with the most commonly reported being headache, which occurred in 4 subjects (Table 4). All treatment-emergent AEs were considered mild in severity by the investigator, except for a single report of severe toothache while receiving rivaroxaban alone, for which the subject received 500-mg acetaminophen. None of the treatment-emergent AEs were considered to be very likely or probably related to the study drugs. Three treatment-emergent AEs were considered to be possibly related to the study drug: 1 report of headache in a subject receiving rivaroxaban alone and 1 report of nausea and 1 report of dizziness/lightheadedness in subjects during rivaroxaban and omeprazole coadministration. Two treatmentemergent AEs (thrombocytosis and a shoulder lesion) reported in 2 subjects were persistent at the end of the study but were considered as not related to the study drugs.	Taking into consideration the limitations of this study (in that it was a small study performed in healthy subjects), it demonstrates that the administration of a single 20-mg dose of rivaroxaban appears to be well tolerated, with a good safety profile, when administered both alone and in combination with omeprazole 40 mg once daily for 5 days, further improving the confidence that rivaroxaban has no clinically significant PK or PD interaction with omeprazole. PPIs are commonly prescribed medications, and many patients with indications for rivaroxaban use (such as those requiring venous thromboembolism prophylaxis after total hip or total knee replacement surgery) will also receive PPI therapy. In combination with the observations that rivaroxaban has no clinically significant PK interactions with ASA43 or clopidogrel44 in healthy subjects, this suggests that rivaroxaban should be suitable for use in patients such as those with ACS or AF who may receive omeprazole, in addition to the dual antiplatelet therapy of ASA and clopidogrel.	All authors are employees from Pharma companies.	Bayer Healthcare Pharmaceuticals and Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC	Open-label study
Mueck 2013	Four subjects withdrew from the study owing to adverse events while receiving ritonavir alone.	CYP3A4, CYP2J2 and the transport proteins P-gp and Bcrp (ABCG2), are	All authors are employees of	Bayer HealthCare	Open-label study

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
	In these studies, most adverse events reportedwere mild or moderate in intensity and resolved by the end of the study. A total of 64 events, none of which was serious, were considered to be possibly related to rivaroxaban alone or a combination involving rivaroxaban. Of these, headache (32 events) and fatigue (13 events) were the most common. No clinically relevant changes in ECG or vital signs were observed. Subjects taking ritonavir exhibited adverse events consistent with its established safety profile.	involved in the elimination of rivaroxaban. Therefore, it was important to determine the clinical extent of any potential interaction between rivaroxaban and drugs that are substrates for and/or inhibitors of these pathways. The results of these studies suggest that the oral, direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban does not interact to a clinically relevant extent with substrates for, or inhibitors of, CYP3A4 and/or P-gp, unless the agent strongly inhibits both CYP3A4 and P-gp/Bcrp (ABCG2). The latter group essentially comprises two classes of drugs, the azole-antimycotics and the HIV protease inhibitors. Therefore, the concomitant use of rivaroxaban with these agents should be avoided. The exception may be fluconazole, which is expected to have less effect on rivaroxaban exposure and can be co-administered with caution.	Bayer HealthCare Pharmaceuticals.	Pharmaceuticals	
Stampfuss 2013	Six of the 24 healthy subjects reported nine treatment-emergent AEs. AE rates were similar between treatments, with 8% of the subjects reporting at least one event after 10 mg, 17% after 15 mg, and 8% after 20 mg rivaroxaban. One subject reported a mild headache after taking 20 mg rivaroxaban; this AE was considered to be possibly related to the study medication. The other eight AEs were not considered to be drug related. Eight AEs were of mild severity, including dizziness, headache, nasopharyngitis, and oropharyngeal pain, and one AE was of moderate intensity (influenza). None of the AEs resulted in study termination and all complaints were resolved without medical intervention within a reasonable time frame.	Independent of food and formulation (tablet and oral suspension), PK parameters of doses up to 10 mg rivaroxaban were dose propo1tional and these doses had high oral bioavailability. High bioavailability ~ 80%) of 15 mg and 20 mg rivaroxaban was achieved when taken with food. Rivaroxaban at a.ll doses (2.5 - 20 mg) and in different fo1mulations showed a low level of AEs that were predominantly mild or moderate and were resolved dming the study period. Therefore, rivaroxaban showed an acceptable safety profile and was well tolerated in healthy individuals. These six Phase 1 studies provide detailed evidence of the recommendation found in the surnmary of product characteristics that 15 mg and 20 mg doses of rivaroxaban should be taken with food, whereas doses of 10 mg and below can be administered	All authors are employees from Bayer Pharma AG.	Bayer Pharma AG	Open-label study

First Author and year	Adverse Events Reported	Conclusions	Conflicts of Interest	Funding	Limitations
		inespective of food intake. All Phase 1 studies assessing rivaroxaban support these conclusions.			
Zhang 2017	Not applicable	By comparing the predicted rivaroxaban PK parameters and steady-state exposures with those observed from the 20-mg once-daily dose regimen in the DVT and AF studies, it was concluded that the PK of rivaroxaban at this dose are not influenced by the timing or the content of the meal intake (ie, morning meal versus evening meal).	The authors are employees of Janssen Research & Development, LLC. K.T.M. or Janssen Scientific Affairs, LLC.	Janssen Research and Development	No real limitations

Tableau D-4 Paramètres pharmacodynamiques des AOD et de la warfarine inclus dans les monographies

Paramètres	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]	Édoxaban [Servier Canada, 2017]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
Mode d'action	L'apixaban est un inhibiteur puissant, direct, hautement sélectif et réversible du site actif du facteur Xa. Il s'administre par voie orale et n'a pas besoin d'antithrombine III pour exercer son effet antithrombotique. L'apixaban inhibe le facteur Xa libre, le facteur Xa lié au caillot, ainsi que l'action de la prothrombinase. L'activation du facteur X en facteur Xa par les voies extrinsèque et intrinsèque joue un rôle central dans la cascade de la coagulation sanguine. L'apixaban n'exerce pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais il inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire provoquée par la thrombine, car en inhibant le facteur Xa, il prévient la formation de thrombine et d'un thrombus.	Le dabigatran etexilate est un promédicament qui, à lui seul, n'exerce pas une activité anticoagulante. Suite à l'administration par voie orale, le dabigatran etexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran par hydrolyse catalysée par une estérase dans le plasma et le foie. Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine réversible et compétitif et est le principal principe actif dans le plasma. Étant donné que la thrombine (une sérine protéase) permet la conversion du fibrinogène en fibrine dans la cascade de la coagulation, son inhibition prévient la formation d'un thrombus. Le dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire provoquée par la thrombine.	L'édoxaban est un inhibiteur hautement sélectif, direct et réversible du facteur Xa, la sérine protéase située dans la voie commune finale de la cascade de la coagulation. L'édoxaban inhibe l'activité du facteur Xa libre et de la prothrombinase. L'inhibition du facteur Xa dans la cascade de la coagulation entraîne une réduction de la production de thrombine, une prolongation du temps de coagulation et une diminution du risque de formation, provoquée ou non, d'un thrombus.	Le rivaroxaban est un inhibiteur du facteur Xa hautement sélectif, direct, indépendant de l'antithrombine et dont la biodisponibilité est élevée lorsqu'il est pris par voie orale. L'activation du facteur X en facteur Xa par les voies intrinsèque et extrinsèque joue un rôle central dans la cascade de la coagulation sanguine. Le facteur Xa transforme directement la prothrombine en thrombine par l'entremise du complexe prothrombinase, ce qui finit par entraîner la formation d'un caillot de fibrine et l'activation des plaquettes par la thrombine. Une molécule de facteur Xa peut former plus de 1000 molécules de thrombine en raison de l'effet amplificateur de la cascade de la coagulation. De plus, la vitesse de réaction du facteur Xa lié à la prothrombinase est multipliée par 300 000 par rapport à celle du facteur Xa libre, ce qui entraîne une production explosive de thrombine. Les inhibiteurs sélectifs du facteur Xa peuvent mettre un terme à l'amplification de la production de thrombine, ce qui réduit l'activation de la	La warfarine sodique ainsi que les autres anticoagulants coumariniques inhibent la synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, qui comprennent les facteurs II, VII, IX et X et les protéines anticoagulantes C et S. La demi-vie de ces facteurs de coagulation est de 60 heures pour le facteur II, de 4 à 6 heures pour le facteur VII, de 24 heures pour le facteur IX et de 48 à 72 heures pour le facteur X. Les demi-vies des protéines C et S sont d'environ 8 et 30 heures, respectivement. L'effet *in vivo* qui en résulte est la réduction séquentielle des facteurs VII, IX, X et II. La vitamine K est un cofacteur essentiel qui intervient dans la synthèse postribosomique des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. Elle facilite la biosynthèse des résidus d'acide gamma-carboxyglutamique dans les protéines, qui jouent un rôle essentiel dans l'activité biologique. Il semble que la warfarine entrave la synthèse des facteurs de coagulation en inhibant la régénération de l'époxyde de la vitamine K1. Le degré de réduction est directement lié à la dose administrée. Les doses thérapeutiques de

Paramètres	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]	Édoxaban [Servier Canada, 2017]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
				coagulation produite par la thrombine.	warfarine réduisent d'environ 30 à 50 % la quantité totale de la forme active des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, synthétisés par le foie.
Activité du facteur Xa	Il existe une relation linéaire, directe et étroite entre l'activité anti-Xa, mesurée par la méthode Rotachrom® Heparin, et la concentration plasmatique d'apixaban (R^2 = 0,89). Cette activité anti-Xa varie en fonction de la concentration plasmatique d'apixaban suivant une relation linéaire directe et étroite, et elle atteint son maximum en même temps que la concentration plasmatique de l'apixaban. De plus, cette relation linéaire s'observe dans un large éventail de doses. Les changements observés en fonction de la dose d'apixaban ou de sa concentration sont plus prononcés et moins variables dans les cas de la mesure de l'activité anti-Xa que dans celui des épreuves de coagulation standard comme le temps de prothrombine et le temps de céphaline activée. Ainsi, le dosage anti-Xa quantitatif calibré peut être utile lorsqu'il est nécessaire de connaître le taux d'exposition à l'apixaban pour prendre des décisions éclairées.	s. o.	Le début des effets pharmacodynamiques de l'édoxaban est rapide, soit en 1 à 2 heures, ce qui correspond à l'exposition maximale (C_{max}) à l'édoxaban Les effets pharmacodynamiques mesurés par le dosage de l'activité anti-facteur Xa sont prévisibles et en corrélation avec la dose et la concentration de l'édoxaban L'inhibition du facteur Xa par l'édoxaban entraîne aussi un prolongement du temps de coagulation dans des tests tels que le temps de Quick et le temps de céphaline activée. Cependant, les modifications observées dans les résultats de ces tests de coagulation à la dose thérapeutique escomptée sont faibles et sujettes à un degré élevé de variabilité, et elles n'ont aucune utilité pour la surveillance de l'effet anticoagulant de l'édoxaban.	Une inhibition proportionnelle à la dose de l'activité du facteur Xa et correspondant étroitement aux profils pharmacocinétiques a été observée pour tout l'éventail des doses, ce qui donne la « preuve du mécanisme » chez l'humain. L'inhibition de l'activité du facteur Xa par rapport à la concentration plasmatique de rivaroxaban suit un modèle E_{max}. Il y a une étroite corrélation entre l'inhibition du facteur Xa et les concentrations plasmatiques, le coefficient de corrélation étant de 0,97. Les tests de l'activité du facteur Xa exigent un étalonnage et ne doivent être utilisés que si on dispose d'étalons et de témoins spécifiques du rivaroxaban.	s. o.
RNI	C'est par un modèle linéaire que l'on décrit le mieux la relation entre le RIN et la concentration plasmatique d'apixaban, et par un modèle E_{max} (effet maximal) que l'on décrit le mieux la relation entre le temps de céphaline activée et la concentration plasmatique d'apixaban. Néanmoins, ces deux épreuves ont donné des résultats très variables et n'étaient pas assez sensibles pour déterminer l'exposition à l'apixaban; elles ne sont pas	Le temps de prothrombine (ou RNI) ne devrait pas être effectué chez les patients sous le dabigatran. Le temps de prothrombine n'est pas une mesure fiable et des élévations faussement positives du RNI ont été déclarées. Il faut noter qu'au passage d'un traitement par PRADAXA à un traitement par AVK, le RIN ne reflétera pas de façon fiable l'effet anticoagulant de l'AVK avant au moins 2	Au cours d'une étude à double insu, lorsqu'une dose unique de 60 mg d'édoxaban a été administrée 24 heures après la dernière dose de warfarine, le RNI moyen est passé de 2,25 (évaluation de 24 heures) à des valeurs maximales d'environ 3,7. Le RNI moyen a ensuite diminué et a atteint des valeurs proches de la valeur moyenne avant l'administration de la dose environ 12 heures après l'administration de la dose	Bien que le traitement par le rivaroxaban produise une augmentation de le RNI, selon le moment de la mesure, le RNI ne convient pas pour l'évaluation de l'activité anticoagulante du rivaroxaban. Le RNI est étalonné et validé uniquement pour les antagonistes de la vitamine K et ne peut être utilisé pour les autres anticoagulants.	La warfarine sodique peut être responsable d'hémorragies majeures ou d'issue fatale. Les hémorragies risquent davantage de survenir pendant la période initiale du traitement et aux doses plus élevées (entraînant un RNI plus élevé). Un RNI supérieur à 4,0 semble n'apporter aucun bienfait thérapeutique supplémentaire chez la plupart des patients; il est en outre associé à un risque accru d'hémorragie pathologique.

Paramètres	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]	Édoxaban [Servier Canada, 2017]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
	recommandées pour mesurer les effets pharmacodynamiques de l'apixaban. Bien qu'apixaban entraîne une élévation du ratio normalisé international (RNI), laquelle varie selon le moment où la mesure est prise, le RNI n'est pas une mesure valide pour évaluer l'activité anticoagulante d'apixaban. Le RIN n'est calibré et validé que pour les antagonistes de la vitamine K et ne doit pas être utilisé pour les autres anticoagulants, y compris l'apixaban. Pendant que les patients reçoivent apixaban et un antagoniste de la vitamine K en concomitance, si le RIN doit être mesuré, ce ne doit pas être dans les 12 heures suivant l'administration de la dose précédente d'apixaban, mais plutôt juste avant l'administration de la dose suivante d'apixaban étant donné que la concentration d'apixaban dans la circulation sera alors trop faible pour avoir un effet clinique important sur le RIN. Si la mesure du RIN est effectuée trop longtemps avant la dose suivante d'apixaban, le RIN ne reflétera pas uniquement l'effet anticoagulant de l'antagoniste de la vitamine K étant donné qu'apixaban peut aussi avoir un effet sur le RIN et ainsi fausser les résultats.	jours après l'interruption du traitement par PRADAXA. Au moment de passer de PRADAXA à un AVK, le RIN ne devrait être utilisé que pour évaluer l'effet anticoagulant de l'AVK.	(36 heures). Le RNI deviendra élevé avec un traitement par l'édoxaban selon le moment de la mesure, mais n'est pas un paramètre valide pour évaluer l'activité anticoagulante d'édoxaban. Le RNI est étalonné et validé uniquement pour les antagonistes de la vitamine K et ne doit être utilisé pour aucun autre anticoagulant, y compris édoxaban.		L'effet net de COUMADIN (warfarine sodique) sur le temps de Quick/INR est imprévisible en raison de l'exposition possible du patient à une combinaison des facteurs énumérés. Il est donc recommandé de réaliser des mesures du temps de Quick/INR plus fréquentes lors de l'amorce ou de l'arrêt du traitement par d'autres médicaments, y compris par des substances végétales, ou lors de la modification de la posologie d'autres médicaments, y compris ceux dont l'administration se fait sur une brève période (ex. : antibiotiques, antifongiques ou corticostéroïdes).
Temps de prothrombine	En inhibant le facteur Xa, l'apixaban augmente le temps de prothrombine et le temps de céphaline activé. En raison de leur manque de sensibilité, le e temps de prothrombine et le temps de céphaline activé ne sont pas recommandés pour évaluer les effets pharmacodynamiques de l'apixaban. L'apixaban augmente les valeurs des paramètres de coagulation, tels que le temps de prothrombine (y compris le RNI) et le temps de céphaline activée Les changements révélés par ces épreuves à la dose thérapeutique prévue sont relativement faibles, ils peuvent varier	s. o.	Dans le cadre des études de pharmacologie clinique, des sujets en bonne santé ont reçu le rivaroxaban à raison de 20 mg une fois par jour, le dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour ou l'apixaban à raison de 5 mg deux fois par jour, puis une dose unique d'édoxaban à 60 mg au jour 4. À la suite du passage à édoxaban au jour 4, les effets sur le temps de Quick, le temps de céphaline activée et l'activité anti-facteur Xa (dans les cas du rivaroxaban et de l'apixaban) ont été comparables aux effets observés lorsqu'édoxaban était administré seul pendant 4 jours.	Le temps de prothrombine, exprimé en secondes, est modifié par le rivaroxaban de façon proportionnelle à la dose, et il y a une forte corrélation avec les concentrations plasmatiques (r = 0,98) si le réactif Neoplastin® est utilisé. D'autres réactifs produiraient des résultats différents. Chez les patients qui présentent une hémorragie, la mesure du temps de prothrombine (au moyen du réactif Neoplastin®) peut être utile pour déterminer si l'activité anticoagulante est excessive.	s. o. Les patients âgés de 60 ans ou plus semblent présenter une réponse temps de Quick (temps de prothrombine)/INR plus importante que prévue aux effets anticoagulants de la warfarine. La cause de cette sensibilité accrue dans ce groupe d'âge est inconnue. Cet effet anticoagulant accru de la warfarine peut être attribuable à une association de facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Avec le vieillissement, il est possible que la clairance de la warfarine racémique ne soit ni modifiée ni réduite. Des données

Paramètres	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]	Édoxaban [Servier Canada, 2017]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
	énormément et ils sont inutiles dans l'évaluation de l'effet anticoagulant de l'apixaban. L'apixaban inhibe l'activité du facteur Xa et la formation de thrombine *ex vivo*.		Après le remplacement du dabigatran par l'édoxaban les valeurs du temps de céphaline activée étaient comparables à celles observées lors de l'administration du dabigatran. Selon ces données, la première dose d'édoxaban pourrait donc être administrée au moment prévu pour la dose suivante de l'anticoagulant remplacé.		limitées laissent entendre qu'il n'existe aucune différence entre la clairance de la warfarine S chez les personnes âgées et celle notée chez de jeunes sujets. Toutefois, il peut y avoir une légère baisse de la clairance de la warfarine R chez les personnes âgées comparativement aux jeunes patients. Par conséquent, à mesure que le patient vieillit, il est habituellement nécessaire d'administrer une dose plus faible de warfarine pour obtenir un effet anticoagulant thérapeutique. Insuffisance
Temps de céphaline activée		Une relation curviligne a été démontrée entre les concentrations plasmatiques de dabigatran et le temps de céphaline activée. Ce test est associé à une faible sensibilité aux concentrations plasmatiques de dabigatran supérieures à 100 ng/mL, mais bien à l'intérieur des limites de la plage observée suivant l'administration de doses orales dont l'efficacité a été démontrée. Les patients atteints de fibrillation auriculaire ayant reçu du dabigatran à 150 mg deux fois par jour, obtenant un temps de céphaline activée supérieur à 2,0 à 3,0 fois la valeur normale à la concentration minimale du médicament, étaient considérés comme présentant un risque accru de saignement. Un temps de céphaline activée dans les limites de la normale chez les patients ayant reçu une anticoagulation par le dabigatran indique que l'effet anticoagulant n'est pas maintenu dans une mesure raisonnable, et ainsi toute chirurgie prévue comportant un risque élevé de saignement peut avoir lieu, si nécessaire.	Les effets pharmacodynamiques évalués par la mesure de l'activité anti-facteur Xa sont prévisibles et en corrélation avec la dose et la concentration de l'édoxaban. En inhibant le facteur Xa, l'édoxaban prolonge le temps de coagulation dans des tests comme le temps de Quick et le temps de céphaline activée. Les modifications observées dans ces tests de coagulation à la dose thérapeutique prévue sont faibles, sujettes à un degré élevé de variabilité et d'aucune utilité dans la surveillance de l'effet anticoagulant de l'édoxaban.	Le temps de céphaline activé est prolongé de façon proportionnelle à la dose; toutefois, la pente est plutôt plate et ne permet pas une distinction suffisante aux concentrations plasmatiques pertinentes. Le temps de céphaline activé ne convient donc pas pour le suivi des effets pharmacodynamiques. Le coefficient de corrélation pour le temps de céphaline activé est de 0,99.	La warfarine peut entraîner un allongement du temps de céphaline activée, même en l'absence d'héparine. Au début d'un traitement par la warfarine, l'interaction avec l'effet anticoagulant de l'héparine n'a que peu de signification sur le plan clinique. Une prolongation importante (> 50 secondes) du temps de céphaline activé associée à un temps de Quick/RNI se situant dans l'intervalle désiré indique un risque accru d'hémorragie postopératoire. Ce phénomène a été observé chez des patients subissant une chirurgie élective de la hanche et recevant la warfarine en monothérapie.

Paramètres	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]	Édoxaban [Servier Canada, 2017]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
Temps de thrombine	s. o.	Il existe une corrélation nette entre la concentration plasmatique de dabigatran et le degré de l'effet anticoagulant. L'effet maximum (E_{max}) du dabigatran sur les paramètres pharmacodynamiques survient en même temps que l'obtention de la C_{max}, ce qui indique que l'inhibition de la thrombine par le dabigatran est un effet direct lié à sa concentration dans le compartiment plasmatique central. Le test du temps de thrombine a démontré une relation linéaire avec la concentration plasmatique. Le temps de thrombine est associé à un niveau élevé de sensibilité et pourrait être trop sensible aux concentrations plasmatiques de dabigatran à l'intérieur de la plage de concentrations plasmatiques pertinentes du point de vue clinique. Par exemple, à des concentrations de dabigatran supérieures à 600 ng/mL, le temps de thrombine excédait fréquemment le temps maximum que mesure le coagulomètre. Par conséquent, le test du temps de thrombine pourrait être une méthode sensible pour déterminer la présence de dabigatran. Toutefois, étant donné que les réactifs utilisés pour déterminer le temps de thrombine ne sont pas normalisés pour tous les laboratoires, c'est le test de dosage calibré des inhibiteurs directs de la thrombine Hemoclot (test du temps de thrombine, version dite « diluée ») tenant compte des normes pour le dabigatran qui devrait être utilisé pour calculer la concentration de dabigatran. Une mesure du temps de thrombine effectuée à l'aide du test de dosage calibré des inhibiteurs directs de la thrombine Hemoclot® (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France) indiquant une concentration plasmatique de dabigatran supérieure à 200 ng/mL (environ > 65 secondes), prise immédiatement avant la prochaine dose de dabigatran suivant une posologie de 150 mg deux fois par jour (en fin de dose, c.-à-d. 10 à 16 heures après la dose	L'inhibition du FXa dans la cascade de la coagulation entraîne une réduction de la production de thrombine, une prolongation du temps de coagulation et une diminution du risque de formation, provoquée ou non, d'un thrombus.	s. o.	s. o.

Paramètres	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]	Édoxaban [Servier Canada, 2017]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
		précédente), est associée à un risque plus élevé de saignement.			
HepTest^{MC}	s. o.		s. o.	Le HepTest® est prolongé de façon proportionnelle à la dose et est en étroite corrélation avec les concentrations plasmatiques, suivant un modèle curvilinéaire. Même si le coefficient de corrélation pour le rapport avec les concentrations plasmatiques est de 0,99, le HepTest® n'est pas considéré optimal pour l'évaluation des effets pharmacodynamiques en raison de la relation curvilinéaire.	s. o.
Prolongation de l'intervalle QT	s. o.	s. o.	Au cours d'une étude croisée à quatre périodes, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et par agent actif portant sur des doses uniques de 90 mg et de 180 mg de l'édoxaban administrées à des sujets en santé (N = 62), aucune modification de l'intervalle QTc, de la durée du complexe QRS, de l'intervalle PR ou de la fréquence cardiaque n'a été observée.	On n'a pas observé de prolongation de l'intervalle QTc chez des hommes et des femmes de plus de 50 ans et en bonne santé. Ni la différence entre le traitement et le placebo pour ce qui est de l'intervalle QTcF trois heures après l'administration de la dose, ni les analyses des intervalles QTcF, QTcI et QT au moment de l'atteinte de la concentration maximale (tmax), ni les modifications après l'administration de la dose de l'intervalle QTcF moyen et maximal n'ont mis en évidence de prolongation liée à la dose de l'intervalle QTcF aux doses de rivaroxaban de 45 mg et 15 mg. Toutes les modifications des moyennes des moindres carrés, y compris des intervalles de confiance de 95 % correspondants, ont été de moins de 5 millisecondes.	s. o.
Le temps de thrombine Hemoclot calibré et le temps de coagulation sous	s. o.	Le temps de thrombine Hemoclot calibré et le temps de coagulation sous écarine sont les tests préconisés, mais si ceux-ci ne sont pas disponibles, le test du temps de céphaline activée est facilement	s. o.	s. o.	s. o.

Paramètres	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]	Édoxaban [Servier Canada, 2017]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
écarine		accessible et fournit une approximation de l'activité anticoagulante du dabigatran Le temps de céphaline activée est généralement moins sensible à l'activité anticoagulante que le temps de thrombine ou le temps de coagulation sous écarine. Étant donné que les réactifs utilisés pour déterminer le temps de thrombine ne sont pas normalisés pour tous les laboratoires, c'est le test de dosage calibré des inhibiteurs directs de la thrombine Hemoclot (test du temps de thrombine, version dite « diluée ») tenant compte des normes pour le dabigatran qui devrait être utilisé pour calculer la concentration de dabigatran. Le test du temps de coagulation sous écarine a révélé une relation linéaire avec les concentrations plasmatiques du médicament à l'intérieur de la plage de concentrations plasmatiques pertinentes du point de vue clinique et a été associé à une sensibilité et une précision adéquates. Cependant, en raison de l'absence de normalisation de ce test, son utilité clinique n'a pas encore été établie. Une mesure du temps de thrombine effectuée à l'aide du test de dosage calibré des inhibiteurs directs de la thrombine Hemoclot® (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France) indiquant une concentration plasmatique de dabigatran supérieure à 200 ng/mL (environ > 65 secondes), prise immédiatement avant la prochaine dose de dabigatran suivant une posologie de 150 mg deux fois par jour (en fin de dose, c.-à-d. 10 à 16 heures après la dose précédente), est associée à un risque plus élevé de saignement.			

Tableau D-5 Analyses pharmacodynamiques des AOD et de la warfarine incluses dans les monographies

Molécule	Activités	Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG[a]	Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes[a]	Prévention de l'AVC chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire[b, c]
Apixaban (2,5 mg BID)	Activité maximale anti-Xa (UI/mL) prévus à l'état d'équilibre Écart (5e/95e percentile)	1,3 [0,67-2,4]	1,1 [0,47-2,4]	1,8 [1,0-3,3]
Apixaban (5 mg BID)		s. o.	2,1 [0,93-4,8]	2,6 [1,4-4,8]
Apixaban (10 mg BID)		s. o.	4,0 [1,8-9,1]	s. o.
Dabigatran	Données de pharmacodynamie non présentées dans la monographie	s. o.	s. o.	s. o.
Édoxaban, pleine dose de 60 mg	Activité maximale anti-Xa (UI/mL) prévus à l'état d'équilibre Écart (5e/95e percentile)	s .o.	2,79 (0,21 – 5,67)	3,96 (0,23 – 8,0)
Édoxaban, dose réduite à 30 mg			1,95 (0,19 – 4,98)	2,88 (0,24 – 6,15)
Rivaroxaban (10 mg DIE)	Temps de prothrombine (secondes) (réactif Neoplastin[MC]) Écart (5e/95e percentile)	13 à 25	s. o.	s. o.
Rivaroxaban (15 mg DIE)		s. o.	s. o.	10 à 50
Rivaroxaban (15 mg BID)		s. o.	17 à 32	s. o.
Rivaroxaban (20 mgDIE)		s. o.	15 à 30	14 à 40
Warfarine	Données de pharmacodynamie non présentées dans la monographie	s. o.	s. o.	s. o.

[a]Rivaroxaban: de 2 à 4 heures après l'administration du médicament (tmax)
[b]Rivaroxaban: de 1 à 4 heures après l'administration du médicament (tmax)
[c]Apixaban: non valvulaire

Molécule	Activités	Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG[a]	Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes[a]	Prévention de l'AVC chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire[b, c]
Apixaban (2,5 mg BID)	Activité maximale anti-Xa (UI/mL) prévus à l'état d'équilibre Écart (5e/95e percentile)	1,3 [0,67-2,4]	1,1 [0,47-2,4]	1,8 [1,0-3,3]
Apixaban (5 mg BID)		s. o.	2,1 [0,93-4,8]	2,6 [1,4-4,8]
Apixaban (10 mg BID)		s. o.	4,0 [1,8-9,1]	s. o.
Dabigatran	Données de pharmacodynamie non présentées dans la monographie	s. o.	s. o.	s. o.
Édoxaban, pleine dose de 60 mg	Activité maximale anti-Xa (UI/mL) prévus à l'état d'équilibre Écart (5e/95e percentile)	s .o.	2,79 (0,21 – 5,67)	3,96 (0,23 – 8,0)
Édoxaban, dose réduite à 30 mg			1,95 (0,19 – 4,98)	2,88 (0,24 – 6,15)
Rivaroxaban (10 mg DIE)	Temps de prothrombine (secondes) (réactif Neoplastin[MC]) Écart (5e/95e percentile)	13 à 25	s. o.	s. o.
Rivaroxaban (15 mg DIE)		s. o.	s. o.	10 à 50
Rivaroxaban (15 mg BID)		s. o.	17 à 32	s. o.
Rivaroxaban (20 mgDIE)		s. o.	15 à 30	14 à 40
Warfarine	Données de pharmacodynamie non présentées dans la monographie	s. o.	s. o.	s. o.

[a]Rivaroxaban: de 2 à 4 heures après l'administration du médicament (tmax)
[b]Rivaroxaban: de 1 à 4 heures après l'administration du médicament (tmax)
[c]Apixaban: non valvulaire

Efficacité et innocuité – caractéristiques des études

Tableau D-6 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour la population générale incluant des patients avec FA et TEV (comparateur : AVK incluant la warfarine) [Almutairi *et al.*, 2017]

Characteristics	
First author, year	Almutairi 2017
Reason for the selection	General population (comparison with warfarine)
Objective	To perform a systematic review and separate meta-analyses to examine the efficacy/effectiveness and safety of DOACs compared with VKAs according to condition (AF vs. VTE), study design (RCTs vs. observational studies), and each DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban).
Author country	USA
Search period	From January 1, 2005, to February 15, 2016
Type and number of studies included	40 articles (32 for AF including 6 RCTs and 26 observational studies, and 8 for VTE including 7 RCTs and 1 observational study)
Indications studied	AF and VTE
Total number of participants	910 293
Interventions	Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban
Comparators	VKAs
Study inclusion and exclusion criteria	Phase III RCTs and observational studies comparing DOACs (ie, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) versus VKAs were identified. Non-English articles, editorials, commentary letters, reviews, case reports/series, economic or modeling studies, extensions of previously completed studies, and studies with invalid results were excluded (Figure 1). In addition, studies using DOACs for short-term anticoagulation (i.e., cardioversion, catheter ablation, hip/knee arthroplasty) were excluded.
Type of participants	Patients with AF and VTE
Follow-up duration	From 3 to 48 months
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	The primary efficacy/effectiveness outcome was stroke and/or systemic embolism for AF and recurrent VTE and/or fatal PE for VTE. The primary safety outcome was major bleeding, based on the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) definition (i.e., fatal bleeding, and/or symptomatic bleeding in a critical area or organ, and/or bleeding causing a fall in hemoglobin level ≥20 g/L, or leading to transfusion of ≥2 units of whole blood or red blood cells), 57 and any bleeding that required emergency department visits and/or hospitalizations that were commonly used in observational studies. The secondary efficacy/effectiveness outcomes included stroke, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, myocardial infarction (MI), and all-cause mortality for AF, and recurrent DVT, recurrent non fatal PE, and all-cause mortality for VTE. The secondary safety outcomes included intracranial hemorrhage (ICH) and gastrointestinal (GI) bleeding.
Type of data analysis	Meta-analysis for each DOAC and each outcome separately. Measure of relative risk, hazard ratio (HR), or odds ratio (OR). Pooled ORs were used for a small number of studies (n = 3) reporting ORs. Estimate of overall treatment effect of DOACs compared with VKAs by using a fixed effect meta-analysis. Fixed effect models (I^2 ≥75%, $P_{heterogeneity} < 0.05$ in χ^2 test) used when evidence of high variability. Random effect model used to pool average treatment effects. Pooled estimates with 95% CIs comparing DOACs and VKAs by using a random effects meta-analysis with inverse variance weighting in Stata (Stata Corp, College Station, Texas). Heterogeneity: I^2 statistic used to estimate the percentage of variability across studies. If I^2 ≥75%, additional stratification analyses according to dose regimen and/or naive status to DOACs/VKAs, or using different definitions of major bleeding (ISTH vs. a broader definition) was used to examine differences among subgroups.

Characteristics	
Sensitivity analysis	The sensitivity analysis was not defined in the publication, however, the authors mentioned them in the limitations of their study.
Conflict of interest	One author is supported by the University of Arizona Health Sciences Career Development Award. The authors have indicated that they have no other conflicts of interest.
Financial support	Not mentioned
General conclusions	The overall findings from the RCTs and observational studies were consistent in that efficacy/effectiveness and safety of DOACs for AF and VTE are comparable or superior to VKAs. Although no observational studies were currently available for apixaban and edoxaban, a few notable inconsistencies exist in the risk of ischemic stroke and MI for dabigatran and stroke/systemic embolism for rivaroxaban in AF, and major bleeding for rivaroxaban in VTE. More evidence from observational studies is needed for apixaban and edoxaban on their effectiveness and safety in the real-world settings.
Methodology limits of the systematic review	First, different studies were adjusted for different confounding factors, which made it challenging to compare the results across the studies. However, findings from the sensitivity analysis excluding a small number of observational studies (n = 4) without any adjustment for covariates drew results similar to the overall findings. 34,41,43,51 Second, the results for apixaban and edoxaban relied on a single RCT each with no observational data. Third, we did not have resources to review non-English publications. However, we included articles from an extensive search of broad databases and are confident that this study covered the majority of high-quality and well-designed studies. Finally, as expected, the current study results may not be generalizable to the population that was not evaluated in the included studies.

Tableau D-7 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour la prévention secondaire de la TEV (traitement prolongé) (comparateur : AAS) [Sterne *et al.*, 2017]

Characteristics	
First author, year	Sterne 2017
Reason for the selection	Général (comparaison: ASA)
Objective	To determine the best oral anticoagulant/s for prevention of stroke in AF and for primary prevention, treatment and secondary prevention of VTE.
Author country	UK
Search period	The stroke prevention in AF review search was run on the 12 March 2014 and updated on 15 September 2014, and covered the period 2010 to September 2014. The search for the three reviews in VTE was run on the 19 March 2014, updated on 15 September 2014, and covered the period 2008 to September 2014.
Type and number of studies included	RCTs only, no observational studies: -23 Included trials for stroke or SE (stroke prevention in AF) -14 Included trials for ischaemic stroke (stroke prevention in AF) -15 Included trials for MI (stroke prevention in AF) -16 Included trials for major bleeding (stroke prevention in AF) -12 Included trials for CRB (stroke prevention in AF) -8 Included trials for intracranial bleeding (stroke prevention in AF) -18 Included trials for all-cause mortality (stroke prevention in AF)
Indications studied	Prevention of stroke in AF and for primary prevention, treatment and secondary prevention of VTE.
Total number of participants	77 563
Interventions	Apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban
Comparators	Warfarin, LMWH or other AOD
Study inclusion and	In all reviews, the authors included Phase II or Phase III RCTs using either a superiority or a non-

Characteristics	
exclusion criteria	inferiority design. Participants: In all reviews, the authors included adults (≥ 18 years) who were eligible for oral anticoagulation or (antithrombotic) treatment. Trials in participants who were eligible for only parenteral (injected) anticoagulation were excluded. Unless otherwise specified, anticoagulation services may have been delivered in hospital-, primary care- and pharmacy-based clinics or through home monitoring and telephone support. The review was not limited to NHS anticoagulation services. Specific criteria for inclusion in the four reviews were as follows. 1. Stroke prevention in AF Adults with non-valvular AF. 2. Primary prevention of VTE Adults admitted to hospital who were considered to be at high risk of VTE, including those with a medical condition (e.g. cancer, major trauma, stroke) or undergoing a surgical procedure (e.g. total knee or hip arthroplasty, hip fracture surgery) that carries a high risk of VTE. 3. Acute treatment of VTE Adults who have received a new or recurrent objectively confirmed diagnosis of acute symptomatic VTE. 4. Secondary prevention of VTE Adults who have completed a minimum of 3 months of anticoagulant treatment for objectively confirmed first VTE without recurrence (secondary prevention). Interventions and comparators: Five DOACs were the focus of all reviews: dabigatran, apixaban, edoxaban, betrixaban, rivaroxaban. DOACs not considered were eribaxaban (the current stage of development was unclear), ximelagatran (withdrawn because of liver toxicity), darexaban (YM150) and AZD0837 (both discontinued), LY517717 and letaxaban (TAK442) (no available information on any further clinical development for both); and otamixaban (parenteral administration). As the reviews were conducted to inform NMAs, the authors determined the comparator interventions to ensure that they would provide information on the relative effectiveness of the interventions of interest. The authors constructed preliminary networks of available treatment comparisons from trials included in previously published NMAs (irrespective of the outcome data available from them). Comparators were chosen based on the possibility of informing indirect evidence on the relative effectiveness of oral anticoagulants, and on the 'distance' of these comparators from our interventions of interest in the network, which relates to the likely increase in precision in the estimates of relative effectiveness of the oral anticoagulants. Specific comparators in the four reviews were as follows: 1. Stroke prevention in AF Therapeutic doses of warfarin or other VKA [with optimal international normalised ratio (INR) range 2–4]; ASA; clopidogrel (Plavix®, Sanofi, USA). 2. Primary prevention of VTE Standard dose LMWH; therapeutic doses of warfarin or other VKA (with optimal INR range 2–4); placebo. 3. Acute treatment of VTE Therapeutic doses of warfarin or other VKA (with optimal INR range 2–4). 4. Secondary prevention of VTE Therapeutic doses of warfarin or other VKA (with optimal INR range 2–4); placebo; no treatment. Studies evaluating fixed-dose administration of warfarin were excluded. Studies evaluating warfarin with suboptimal target INR compared with UK guidelines were excluded from the main analyses but combined with studies evaluating warfarin with standard target INR in sensitivity analyses. Unfractionated heparin and fondaparinux were excluded from the primary prevention of VTE review, as they would be distant from the DOACs in the network and hence contribute very little information. Non-standard doses of LMWH that were excluded from this review included enoxaparin (Lovenox®, Clexane®, Sanofi-Aventis, France) at 20 mg twice daily (bd), ardeparin (Normiflo, Wyeth-Ayerst, USA) at 25 anti-Xa units/kg bd or 35 anti-Xa units/kg bd and nadroparin (Fraxiparine®, Sanofi-Synthelabo, France) 3800 IU anti-Xa once daily (od).
Type of participants	The authors included adults (≥ 18 years) who were eligible for oral anticoagulation or (antithrombotic) treatment. Trials in participants who were eligible for only parenteral (injected) anticoagulation were excluded.
Follow-up duration	The follow-up varied widely from a study to another and some studies did not mentioned the follow-up period.
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	Prevention of stroke in atrial fibrillation: The authors sought data on the following outcomes: - stroke or systemic embolism (SE)*, all stroke, ischaemic stroke (major ischaemic stroke or minor

Characteristics	
	ischaemic stroke)*, fatal stroke, non-fatal stroke, haemorrhagic stroke (major haemorrhagic stroke or minor haemorrhagic stroke), any bleeding, minor bleeding, major bleeding*, clinically relevant non-major (CRNM) bleeding, clinically relevant bleeding (CRB)* (defined as CRNM bleeding or major bleeding), intracranial bleeding*, extracranial major bleeding, extracranial minor bleeding, fatal bleeding, bleeding from surgical site, thrombocytopenia, MI*, transient ischaemic attack (TIA), arterial event, quality-of-life outcomes, hospital admission, death (cardiovascular), all-cause mortality.* The outcomes addressed in NMAs are marked with an asterisk in the list above. These were chosen based on three considerations: (1) their clinical importance; (2) the consistency of reporting across studies included in the network; and (3) the number of data that were available for inclusion in NMAs. Venous thromboembolism: For all VTE reviews the authors sought data on the following outcomes. <u>Efficacy:</u> - Symptomatic VTE.*, Non-symptomatic VTE, Major VTE (defined as symptomatic or asymptomatic proximal DVT, non-fatal PE and VTE-related death), Fatal VTE, Symptomatic DVT*, Non-symptomatic DVT, Distal DVT, Symptomatic distal DVT, Proximal DVT, Symptomatic proximal DVT, PE, Symptomatic PE*, Non-symptomatic PE, Fatal PE, Non-fatal PE, Symptomatic non-fatal PE. <u>Safety:</u> - Any bleeding, Minor bleeding, Major bleeding*, CRNM bleeding, CRB* (defined as CRNM bleeding or major bleeding). - Intracranial bleeding, Extracranial major bleeding, Extracranial minor bleeding, Fatal bleeding, Bleeding from surgical site, Thrombocytopenia. <u>Other:</u> - MI*, TIA, Arterial event, Quality-of-life outcomes, Hospital admission, Cardiovascular mortality. - All-cause mortality.* The outcomes addressed in NMAs are marked with an asterisk in the list above. These were chosen based on three considerations: (1) their clinical importance; (2) the consistency of reporting across studies included in the network; and (3) the number of data that were available for inclusion in NMAs.
Type of data analysis	Meta-analyses performed within a Bayesian framework, using freely available WinBUGS software version 1.4.3 (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK) and code.22 Convergence of the Markov chains using the potential scale reduction factor, as well as visual examination of history and autocorrelation plots for each estimated parameter. <u>Heterogeneity examied by using subgroup and meta-regression24 analyses.</u>
Sensitivity analysis	The performed several meta-regressions using the average TTR in the warfarin group as a covariate.
Conflict of interest	Two authors had specific functions at the NIHR or received of a research grant from NIHR. An author reports personal fees for consultancy work from Pharma cies, all outside this work. Some authors reports grants from NIHR or Pharma cies and an author works with ACE in an associate consultant capacity in the role of Project Development Manager.
Financial support	The National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme.
General conclusions	Novel oral anticoagulants have advantages over warfarin in patients with AF. Of the available DOACs, apixaban 5 mg bd offers the best balance between efficacy and safety, and has the highest probability of being most cost-effective. DOACs offer no efficacy advantage over warfarin in the acute treatment of VTE, but have a lower rate of bleeding complications albeit at a higher cost. For a willingness-to-pay threshold of > £5000, apixaban 5 mg bd emerges as the most cost-effective alternative to warfarin. Neither the clinical effectiveness analysis nor the CEA provided strong evidence that DOACs should replace post-op LMWH in primary prevention of VTE in patients who are undergoing hip or knee surgery. If secondary prevention after 3–6 months of anticoagulation for a first episode of VTE is to be considered (this is not currently established practice), DOACs provide no advantage over ASA 100 mg od. The research needs identified by this review are for (1) calculations of the expected value of sample information, in order to clarify whether or not it would be justifiable to fund one more trial making direct comparisons between the most promising DOACs and DOAC doses, in situations typical of NHS clinical practice; (2) information on long-term rates of the main efficacy and safety outcomes among patients receiving anticoagulants for AF, for example from registries or health record data; (3) information on the

Characteristics	
	role (if any) of therapeutic monitoring to enhance the safety and efficacy of DOACs; and (4) information on long-term adherence rates in patients receiving DOACs for AF.
Methodology limits of the systematic review	Clinical trials in this area have the following limitations: - Few, if any, trials have made direct comparisons of DOAC drugs with one another. This limitation can be addressed through the use of network meta-analysis (NMA) to estimate the comparative efficacy and safety of agents that have been tested against a common comparator, for example warfarin. - Different rates of subtherapeutic anticoagulation with warfarin within trials (as measured by the time spent in the therapeutic range) may have artificially inflated the apparent efficacy of newer agents. This limitation can be addressed to some extent by investigating the relation of average time in therapeutic range (TTR) with efficacy, within the NMA framework. Prior synthesis research in this area has the following limitations: - Some meta-analyses preceded recently published, potentially influential trials. - Failure to fully incorporate evidence on the adverse effects of oral anticoagulants by including data from all trials, regardless of indication, to maximise power and provide the most robust evidence on the balance between benefit and harm. - The lack of cost-effective analyses (CEAs) relevant to England and Wales. One notable limitation of our model is that we have not distinguished between different types of AF. There is emerging evidence that there may be a 'dose–response' relationship in stroke risk with increasing 'persistence' of AF,150 although others have suggested that risk of stroke is as high in paroxysmal patients with AF as with persistent or permanent AF.151 The RCTs included in our review are likely to have recruited mostly persistent or permanent patients with AF, and so our conclusions may not extend to patients with paroxysmal AF.

Tableau D-8 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients atteints de FA (comparateur : AAS) [Tereshchenko *et al.*, 2016]

Characteristics	
First author, year	Tereshchenko 2016
Reason for the selection	FA (comparison: AAS)
Objective	To compare, by way of a network meta-analysis, the relative effectiveness of several antithrombotic drug therapies as well as the LAA occlusion device for stroke prevention in nonvalvular AF.
Author country	USA
Search period	From 1966 to August 2015
Type and number of studies included	21 RCTs
Indications studied	Stroke Prevention in AF
Total number of participants	94 903 (52 819 for DOAs and 42 084 for control) in Table 1 and 96 017 in the text
Interventions	Apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, ASA, watchman device
Comparators	ASA, placebo, VKA
Study inclusion and exclusion criteria	A study was considered eligible if it was an RCT that enrolled patients with nonvalvular AF and presented efficacy and safety outcomes data. RCTs that included patients with prosthetic cardiac valves or mitral stenosis, mean or median follow-up <6 months, <200 participants, and DOAC phase II studies were not considered. The authors included RCTs that tested the following antithrombotic interventions: ASA, VKA, 4 DOACs (apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban), and the Watchman LAA occlusion device. The authors excluded RCTs with a high probability of bias and RCTs without published reports in the English language. No treatment (control) arm or placebo arm were considered together as a

Characteristics	
	single placebo/ control comparator. Quality of the data was analyzed using the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool. The authors evaluated the quality of RCTs focusing on selection bias (method of randomization, allocation concealment), information bias (masking of outcome adjudicators), and bias in the analysis (intention to treat analysis, completeness of follow-up). The overall risk of bias was determined as low (all analyzed items were appropriate, or at least 5 items were appropriate and the remaining 2 unclear), unclear (>2 items were not reported), and high (≥1 quality dimension suggested possible bias). Two studies (ESPS II18 and LASAF19) were excluded because of high risk of bias.
Type of participants	Nonvalvular AF patients
Follow-up duration	Median length of follow-up was 1.7 years
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	The combined outcome of stroke (both embolic and hemorrhagic) and systemic embolism served as a primary efficacy outcome. Transient ischemic attacks were not included. All-cause mortality served as a secondary efficacy outcome. The primary safety outcome was a combined outcome of major extracranial bleeding and intracranial hemorrhage (including epidural, subdural, and subarachnoid hemorrhage) or major Watchman device implantation– related complications.
Type of data analysis	A multiple treatment comparison network meta-analysis (NMA) was conducted. Multivariate random-effect meta-analysis and multivariate random-effect meta-regression was performed on a data set of point estimates, variances, and covariances. Inconsistency factor (IF) as the absolute difference (with 95% CI and a z-test21) ere also estimated.
Sensitivity analysis	Sensitivity analysis was conducted excluding RCTs with a combination of anticoagulants (ASA with a small, stable dose of VKA; ASA with clopidogrel) and with control instead of placebo.
Conflict of interest	An author reports receiving consulting fees and speaking fees from Pharma cies.
Financial support	Not mentioned
General conclusions	The present NMA found that use of all antiembolic intervention (ASA, VKA, apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, and Watchman device) significantly reduced all-cause mortality and risk of any stroke or systemic embolism in nonvalvular AF patients, although to different degrees. After adjustment for RCT population characteristics, the highest probability of being the most effective, life-saving antiembolic intervention cluster included the 4 DOACs and the Watchman device.
Methodology limits of the systematic review	Different RCT population characteristics (especially CHADS2 risk score and TTR) are always of concern when considering results of a traditional meta-analysis. In this study, the authors, for the first time, adjusted for RCT population characteristics, which improved consistency and homogeneity of the knowledge base. Unlike in traditional meta-analysis (reporting pair-wise comparisons as main results), the main results in this NMA are presented by simultaneous clustered ranking for 2 outcomes. The study, for the first time, showed that across all spectrum of stroke risk and regardless of TTR, all 4 DOACs and the Watchman device are significantly more effective and life saving. There are several limitations to the present NMA. The first is the inclusion of RCTs that tested different doses of medications. In a previous meta-analysis of DOACs, only high doses were considered.8 However, we did not observe heterogeneity of effects associated with the different dosage of drugs across comparators. There are 2 major reasons for this finding. First, dosages of all comparators in our study varied (ASA, 75–325 mg; VKA target international normalized ratio [INR], 1.4–4.5; apixaban, 2.5–5.0 mg; dabigatran, 110–150 mg; edoxaban, 30–60 mg; rivaroxaban, 15–20 mg). Second, it must be emphasized that the objectives of NMA differ from conventional meta-analyses. NMA compared the effectiveness of individual antithrombotic agents, whereas traditional meta-analysis considered all DOACs as a group and conducted group comparisons. Whereas conventional metaanalyses summarize evidence from RCTs for a particular therapeutic intervention, NMA summarizes evidence from multiple competing interventions simultaneously, informs clinical practice, and suggests a direction for future research. Also, the methods applied in this study for adjustment by RTC population characteristics are novel and therefore should be interpreted with caution. This NMA did not adjust for rates of antiplatelet use, which could affect rate of bleeding. Several included studies were conducted more than 20 years ago (CHADS- score was not reported), which added uncertainty in ability to adjust for study population characteristics, as well as in applicability and generalizability of the findings. The wide range of years in which the studies were conducted (the 1990s–2010s) might introduce heterogeneity. To address this issue, we evaluated the comparison-adjusted funnel plot with

Characteristics	
	treatments ordered from the oldest to newest. The study estimates were lying symmetrically around the line of the meta-analysis summary effect, which suggested no evidence of earlier-conducted, older-study effects. Of note, adjustment for RCT population characteristics further improved the consistency of the network.

Tableau D-9 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients atteints de FA (AAS administré en concomitance) [Bennaghmouch *et al.*, 2017]

Characteristics	
First author, year	Bennaghmouch 2017
Reason for the selection	FA (AAS en concomitance)
Objective	To assess the efficacy and safety of DOACs compared to VKA in patients with AF who are also on ASA therapy, the authors conducted a systematic review and study based meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) reporting on these data.
Author country	The Netherlands, Belgium, Germany
Search period	From 2002 (first DOAC on the market) to 16 September 2016
Type and number of studies included	4 RCTs
Indications studied	Stroke prevention in AF patients
Total number of participants	71,681 patients
Interventions	apixaban, dabigatran, edoxaban or rivaroxaban
Comparators	VKAs
Study inclusion and exclusion criteria	(i) published data including patients age ≥ 18 y, with non-valvular AF (including all risk levels and regardless of any co-morbidities); (ii) randomizing patients to either VKA or DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban or edoxaban); (iii) patients receiving ASA therapy at any time during the study; and (iv) reporting on all-cause stroke or systemic embolism, vascular death, myocardial infarction, major bleeding and/or intracranial hemorrhage as an outcome. If any of these criteria were not met, the study was excluded. In case of suspicion of double reporting of the same patient populations, data from the publications most closely addressing our research question were extracted.
Type of participants	Age ≥ 18 y, with non-valvular AF (including all risk levels and regardless of any co-morbidities) and receiving ASA therapy at any time during the study
Follow-up duration	From 1,8 to 2,8 years
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	All-cause stroke or systemic embolism, vascular death, myocardial infarction, major bleeding and/or intracranial hemorrhage
Type of data analysis	Annual incidences, and hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CIs) for each endpoint were extracted from (un)published data (Boehringer Ingelheim, unpublished data, 2017) of the individual trials reporting on the subgroup of patients using concomitant ASA.17-20 The reported hazard ratios with the 95% confidence intervals of the individual studies were thenpooled using random-effects meta-analysis (DerSimonian-Laird approach, Restricted Maximum Likelihood [REML] and Empirical Bayes approach [EB]). To explore between-study variability the Cochrane Q statistic with chi-square test and the Higgins I^2 test for heterogeneity were used. Relevant heterogeneity was assumed when the I^2 was greater than 50%. In case of relevant heterogeneity, potential source of heterogeneity was explored with univariate meta-regression analysis using average study-level values of baseline characteristics. The Tau2 and I2 of residual heterogeneity were reported. In all analyses, a P value of less than 0.05 was considered statistically significant. P-values for differences in the baseline characteristics among the trials were calculated using Pearson Chi-square test.
Sensitivity analysis	Not mentioned
Conflict of interest	Some authors were consultant for Pharma cies or have received speakers fee or grant from

Characteristics	
	Pharma Cies. An author was full-time employee of a Pharma cie. Some authors have nothing to declare.
Financial support	This work was supported by the St. Antonius Research Fund and the Department of Cardiology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, The Netherlands.
General conclusions	This study based meta-analysis shows that it may be both safer and more effective to use DOACs as compared to VKA to treat patients with non-valvular AF and concomitant ASA therapy.
Methodology limits of the systematic review	Several limitations of the current study need to be addressed. First, our meta-analysis is based on subgroup analyses of aggregated level data from patient populations that likely differ on many characteristics reflecting different baseline risks. However, adjustment for these ower baseline differences through univariate meta-regression did not change the pooled effect and could not explain the observed heterogeneity. Second, there were important differences in study design and conduction across the trials. In the RE-LY and ENGAGE AF-TIMI48 all ASA doses were allowed, but the ARISTOTLE trial excluded patients on ASA >165 mg and the ROCKET-AF excluded patients on ASA >100mg. This could have influenced bleeding risk when comparing the different trials. As our analysis is focused on the comparison of DOACs and VKA and not comparing the different DOACs among themselves, the authors do not expect these differences to influence our analysis. There are also slight differences in outcome definitions across the trials, but these differences are likely equally distributed among the DOAC and VKA arms. Third, ENGAGE AF-TIMI48 excluded patients experiencing death, stroke, systemic embolism or major bleeding in the first 3 months from their subgroup analysis. ARISTOTLE defined baseline ASA use as patients on ASA therapy at Day 1 after randomization, resulting in the exclusion of >20% of baseline ASA users. In both cases, the exclusion of important groups of patients could have affected our analyses, as we were not able to correct for this. Fourth, the indication of ASA therapy use was not always reported and there may be differences across the various indications (e.g., CAD, carotid artery disease or peripheral artery disease) of ASA therapy. As ASA therapy was non-randomized, there could be differences in indication for ASA therapy between the DOAC and VKA arms leading to differences in stroke risk between the two arms and thus affecting our efficacy outcomes. Fifth, the reported publications only provided sufficient data on the use of baseline ASA therapy, introducing a key limitation to our meta-analysis. None of the trials reported on (reasons for) change in and/or discontinuation of ASA therapy. Also, reasons for initiation of ASA therapy during the trial were not reported by any of the trials. Hence, we cannot account for changes in ASA therapy, nor investigate any associations between net ASA exposure and the occurrence of outcome events. Sixth, we have primarily stratified the published data by ASA use, but we cannot ensure that this data excludes all patients on dual anti-platelet therapy. In the ROCKET-AF, ARISTOTLE and ENGAGE AF-TIMI48 trials, all patients with dual anti-platelet therapy were excluded. Only in the RE-LY trial was dual anti-platelet therapy allowed, with only a small number of patients were on clopidogrel monotherapy (1.9%) or dual antiplatelet therapy (4.5%). Given the relatively uncommon prevalence of clopidogrel therapy in RE-LY only, we do not feel this will affect our results regarding ASA therapy in DOAC vs VKA treated patients. Seventh, this analysis was limited to the combination of DOACs and ASA therapy, thus we cannot provide results on the combination of DOACs and clopidogrel, or on the more potent anti-platelet agents prasugrel and ticagrelor which are in widespread use in contemporary ACS treatment. Eighth, by pooling the results of the various DOACs together, we assume that all DOACs are comparable in terms of efficacy and safety. This assumption may not be true, however, the prevailing guidelines consider all DOACs largely comparable. Last, no data were available in the reported subgroup analyses about gastro-intestinal bleeding, therefore no analysis was possible.

Tableau D-10 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients âgés atteints de FA [Bai *et al.*, 2018]

Characteristics	
First author, year	Bai 2018
Reason for the selection	Patients aged
Objective	To determine the effectiveness and safety of warfarin use in comparison with non-warfarin use (including ASA and no antithrombotic therapy), as well as with the DOACs. Weighted regression of relative risk (RR) for the comparison of warfarin versus non warfarin and the adjusted hazard ratio (HR) for comparison of DOACs versus warfarin with increasing age were calculated.
Author country	UK, China, France, Denmark
Search period	From 1 January 2000 to 14 December 2016
Type and number of studies included	26 (10 RCTs and 16 observational studies)
Indications studied	AF in older patients (≥ 65 years)
Total number of participants	533 211
Interventions	Apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarin
Comparators	Warfarin, ASA, no antithrombotic therapy (ATC)
Study inclusion and exclusion criteria	Studies needed to meet the following requirements. (i) Studies that investigated the comparison between warfarin and warfarin non-use. Warfarin non-use included no antithrombotic therapy, ASA and DOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban or edoxaban). (ii) OACs used for stroke prevention in AF patients. (iii) Clearly defined outcomes of stroke/TE or major bleeding. (iv) Reports with extracted comparison information for age ≥65 years old. (v) Studies published in English. In comparison of warfarin with DOACs, papers with adjusted HRs were included for preference, or else the crude RR was used instead. With regard to the comparisons of warfarin with no antithrombotic therapy or ASA, any paper which reported risk estimates of HRs, RRs or odds ratios or which provided data for the calculation of risk estimates was included. The main published study of duplicate studies from the same cohort was included in our analysis. No restriction on study size was defined in the analysis. Studies were excluded if exact data could not be inferred from the figures available. Papers without comparisons among OACs were excluded. Abstracts, editorials, case reports, reviews and case series were also excluded. Quality was assessed using the Newcastle–Ottawa scale, and those with scores >6 were included in the study [13].
Type of participants	Older patients with AF
Follow-up duration	Ranged from 0.3 to 5 years.
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	Clearly defined outcome of stroke/TE or major bleeding, mortality and intracranial haemorrhage (ICH). Separate ischaemic stroke, stroke or TE was used for the meta-analysis for studies that did not report combined stroke and TE.
Type of data analysis	Analysis using STATA, version 12.0 (Stata Corp.). Event rates of various outcomes evaluated using count of events/person-years of observation. Risk estimates with 95% confidence intervals (95% CIs) to measure the effect sizes in the study. Adjusted risk estimate considered first, or, if this was not available, the unadjusted risk estimate was used, or, if both unavailable, the risk estimate was calculated using event number, person-years or other available data. A fixed model was used, and then a random effects model if heterogeneity according to the I^2 index.
Sensitivity analysis	The authors performed sensitivity analysis by analysing warfarin versus no antithrombotic therapy or ASA separately.
Conflict of interest	One author has received honoraria from Pharma cies for giving lectures. Another has served as a consultant and has been a speaker for from Pharma cies. No personal fees were received.
Financial support	This work was supported by grants from Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University (2016-YJJ-BJRC-010).
General conclusions	Warfarin use was superior to warfarin non-use, ASA and no antithrombotic therapy in reducing the risk of stroke/TE. The DOACs were superior to warfarin for stroke/TE prevention with reduced risk of major bleeding in older AF patients.
Methodology limits of the	There are several limitations and strengths of this study. First, some data were crudely estimated or excluded [46] because we do not have access to the original data despite attempts to contact

Characteristics	
systematic review	the study authors. Second, publication bias was evident for the risk of stroke/TE between DOACs and warfarin, but disappeared when subgroup analysis of RCTs was performed. Third, confoundings were minimised through using the adjusted HR for the comparisons of DOACs and warfarin. Fourth, although RRs without adjustment were used in the comparison of warfarin use and warfarin non-use (including ASA and no antithrombotic therapy), low heterogeneity among studies was evident, strengthening the analysis.

Tableau D-11 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients avec une insuffisance rénale atteints de FA [Kimachi *et al.*, 2017]

Characteristics	
First author, year	Kimachi 2017
Reason for the selection	Patients with renal impairment
Objective	To assess the efficacy and safety of DOAC including apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban versus warfarin among AF patients with chronic kidney disease (CKD).
Author country	Japan
Search period	Up to 1 August 2017
Type and number of studies included	5 RCTs
Indications studied	Prevention of stroke and systemic embolic events among AF patients with chronic kidney disease
Total number of participants	12545 AF participants with CKD
Interventions	Apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban as well as any other intervention classified as DOAC (any dose or regimen)
Comparators	Warfarin (dose-adjusted using INR)
Study inclusion and exclusion criteria	All randomised controlled trials (RCTs) and quasi-RCTs (RCTs in which allocation to treatment was obtained by alternation, use of alternate medical records, date of birth or other predictable methods) comparingDOACwith warfarin were obtained. Cluster RCTs were also included if the intra-cluster correlation coefficient was reported. Cross-over studies were not included to avoid carryover effects.
Type of participants	Participants diagnosed with non-valvular AF and moderate kidney impairment, defined as CrCl or eGFR between 15 and 60 mL/min (CKD stage G3 and G4). Non-valvular AF was diagnosed with electrocardiography. Patients were excluded if they had valvular AF, recent stroke, and conditions associated with an increased risk for bleeding.
Follow-up duration	Median follow-up period ranged from 1.8 to 2.8 years
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	All strokes and systemic embolic events • Major bleeding • Ischaemic stroke • Haemorrhagic stroke • MI • Minor bleeding • GI bleeding • Intracranial haemorrhage • All-cause mortality • Vascular death
Type of data analysis	Data were pooled using the random-effects model but the fixed effects model was also be used to ensure robustness of the model chosen and susceptibility to outliers. Subgroup analysis was used to explore possible sources of heterogeneity.
Sensitivity analysis	We performed sensitivity analyses to explore the influence of the following factors on effect size. • Repeating the analysis excluding unpublished studies • Repeating the analysis taking account of risk of bias, as specified • Repeating the analysis excluding any very long or large studies to establish how much they

Characteristics	
	dominate the results • Repeating the analysis excluding studies using the following filters: diagnostic criteria, language of publication, source of funding (industry versus other), and country
Conflict of interest	5 authors have no conflict of interest known and 1 author received lecture fees, as well as royalties and research support from from Pharma cies.
Financial support	The funds received by an author are not related to the production of the review.
General conclusions	Our findings indicate that DOAC are as likely as warfarin to prevent all strokes and systemic embolic events without increasing risk of major bleeding events among AF patients with kidney impairment. These findings should encourage physicians to prescribe DOAC in AF patients with CKD without fear of bleeding. The major limitation is that the results of this study chiefly reflect CKD stage G3. Application of the results to CKD stage G4 patients requires additional investigation. Furthermore, we could not assess CKD stage G5 patients. Future reviews should assess participants at more advanced CKD stages. Additionally, we could not conduct detailed analyses of subgroups and sensitivity analyses due to lack of data.
Methodology limits of the systematic review	Potential biases in the review process: The authors mentioned that they performed a comprehensive search using several different databases but we cannot rule out the possibility that we may have missed several smaller studies. Further, we contacted the sponsors and performed web searches to collect data that we could not obtain from the Cochrane Kidney and Transplant Specialised Register, but there may still be a possibility that we missed some data. As mentioned by the authors, many sensitivity analyses were not done for different reasons. This systematic review had several limitations. First, ARISTOTLE Study 2010 and ENGAGE AF-TIMI 48 Study 2013 included participants with severe kidney impairment (CrCl < 30 mL/min). However, as shown in the subgroup analyses, the results chiefly apply to CKD stage G3 patients, so further studies are required to determine the efficacy and safety of DOAC on patients with CKD stage G4. Additionally, the authors could not examine the effects on CKD stage G5 patients. Although recent meta-analyses showed that warfarin may not be beneficial for patients with end-stage kidney disease, the effect of DOAC on these patients is unclear (Dahal 2016; Liu 2015). Future reviews should assess participants with more advanced CKD stages. Second, kidney function can be measured using several parameters and equations, such as CrCl, estimated by Cockcroft-Gault equation; and eGFR, estimated by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation or CKD-EPI. GFR as estimated by MDRD or CKD-EPI may be more precise than CrCl (Levey 2006; Levey 2009). However, the authors could not estimate GFR using MDRD or CKD-EPI because the number of participants within each group was not indicated. The authors used CrCl estimated by the Cockcroft-Gault equation because it is widely used and all RCTs included in this review estimated kidney function using this method. Third, the authors could not perform some subgroup or sensitivity analyses due to lack of available data. In particular, it is important to assess subtypes or different dosages of DOAC to explore possible sources of heterogeneity. Such analyses should be conducted once more RCT results have been obtained, and the analyses in this study repeated after the publication of more data.

Tableau D-12 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients en surplus de poids ou obèses atteints de FA [Proietti *et al.*, 2017]

Characteristics	
First author, year	Proietti 2017
Reason for the selection	Obese patients with AF
Objective	To perform a systematic review and meta-analysis with the following objectives: (1) to provide a comprehensive report of all available evidence on the relationship between overweight and obesity in AF patients; (2) to perform a comparative analysis of observational studies and subgroup analyses from randomized clinical trials (RCTs); and (3) to conduct a meta-analysis of available data on the relationship of BMI to stroke/systemic embolic event (SEE) and major bleeding in the phase III non–vitamin K antagonist oral anticoagulant (DOAC) trials of stroke prevention in AF.
Author country	Italy, Denmark, UK
Search period	Up to June 30, 2016
Type and number of studies included	13 (5 RCTs and 8 observational studies)
Indications studied	AF
Total number of participants	53 196
Interventions	Apixaban 5 mg or 2.5 mg twice daily, dabigatran 150 mg or 110 mg twice daily, edoxaban 60 mg or 30 mg once daily, rivaroxaban 20 mg or 15 mg once daily
Comparators	Warfarin dose-adjusted (INR 2.0-3.0), once daily
Study inclusion and exclusion criteria	i) both randomized clinical trials (RCTs) and observational cohort studies focusing on patients with established AF; ii) specific data on BMI and BMI categories; iii) studies reporting data on long-term follow-up observations. Exclusion criteria were: i) conference abstracts, letters, comments, case reports, and editorials; ii) studies not published in English.
Type of participants	Atrial fibrillation patients
Follow-up duration	1 to 6,6 years
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	Stroke\SEE Major bleeding
Type of data analysis	Fixed-effect or random-effect model Statistic I^2
Sensitivity analysis	Not mentioned
Conflict of interest	Two authors were consultant or speaker for Pharma cies. The other authors report no conflicts.
Financial support	Not mentioned
General conclusions	There may be an obesity paradox in AF patients, particularly for all-cause and cardiovascular death outcomes. Despite this, data from observational studies show that after full adjustments for baseline characteristics, an obesity paradox is no longer evident, highlighting the role of comorbidities and risk factor management in influencing the obesity paradox and thus leaving this question still partially unanswered. However, an obesity paradox was evident for stroke/SEE outcome in DOACs trials, with a treatment effect significantly favoring DOACs over warfarin in normal weight patients. Further evidence from large prospective studies may further clarify this relationship.
Methodology limits of the systematic review	The role of comorbidities and concomitant medications cannot be fully accounted for, despite multivariate adjustments. In observational studies, BMI reporting could be inaccurate. Hence, more studies specifically examining this issue, perhaps with time-dependent changes in BMI and investigating the balance between lean and fat body mass, are still needed to confirm the obesity paradox in AF. Furthermore, our exclusion of non-English studies and conference abstracts could have generated some selection bias. The conclusions do not advocate the maintenance of a higher BMI in AF patients but emphasize the need of a holistic approach to AF management.

Tableau D-13 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients diabétiques atteints de FA [Patti *et al.*, 2017]

Characteristics	
First author, year	Patti 2017
Reason for the selection	Diabetic patients
Objective	To perform a meta-analysis on randomized trials comparing DOACs and warfarin in patients with nonvalvular AF to add more robust evidence on the differential degree of effectiveness and safety of these newer agents in patients with DM compared with those without DM, especially for rarer adverse events (ie, intracranial bleeding, ischemic stroke, or vascular death); as a consequence, we also established the absolute risk reduction of the outcome measures with DOACs vs. warfarin according to diabetes status.
Author country	Italy
Search period	Up to June 30, 2016
Type and number of studies included	4 RCTs
Indications studied	AF
Total number of participants	18 134 patients with DM (9123 on DOACs and 9011 on warfarin) and 40 454 without DM (20 216 on DOACs and 20 238 on warfarin)
Interventions	Apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban
Comparators	Warfarin
Study inclusion and exclusion criteria	Controlled randomized trials comparing DOACs vs. warfarin in patients with nonvalvular AF. Up to June 30, 2016. Search key words were “atrial fibrillation,” “diabetes,” and “randomized trial” combined with the words “stroke,” “systemic embolism,” “bleeding,” “warfarin,” and “nonvitamin K antagonist” or “NOAC” or “novel oral anticoagulants”. Published abstracts from meetings of the American College of Cardiology, American Heart Association, and European Society of Cardiology within 5 years were also hand reviewed. Editorials and reviews from major medical journals published within the last 2 years were also considered for further information on trials of interest. Expert slide presentations and internet-based sources of information on the results of clinical trials in cardiology (http:// www.cardiosource.com and http://www.theheart.org) were also searched. Studies were excluded when raw data were not available. Only studies published in English language were considered.
Type of participants	Diabetic patients
Follow-up duration	Between 1,8 years and 2,8 years
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	Incidence of stroke/systemic embolism, ischemic stroke, major bleeding, intracranial bleeding, vascular death, any cause death
Type of data analysis	Review Manager 5.2 software (available from The Cochrane Collaboration at http//www.cochrane.org) was used for all analyses. The DerSimonian-Laird method for random effects was used to estimate pooled Risk Ratios (RR).16 The author evaluated heterogeneity of the included trials with Q statistics and the extent of inconsistency between results with I2 statistics.17 The possibility of publication bias was tested by funnel plot analysis.18 Data are presented as RR with 95% confidence intervals (CI), with 2-tailed P values and statistical significance set at $P < .05$.
Sensitivity analysis	Not mentioned
Conflict of interest	An author was is a speaker/consultant/advisory board for Pharmaceutical companies.
Financial support	Not mentioned
General conclusions	The authors believe that results of this meta-analysis may be useful in clinical practice as they support the safety and efficacy of DOACs comparedwithwarfarin in diabetic patientswith nonvalvular AF.
Methodology limits of the systematic review	The findings derive from a large number of patients and are statistically robust, without heterogeneity among the studies; moreover, the trials included in our analysis used uniform definitions of the outcome measures and had similar follow-up durations. This is a study-level meta-analysis, and the authors had no access to individual patients’ data; therefore, the authors

Characteristics	
	were not able to identify subgroups of patients achieving the higher benefit with DOACs and to evaluate possible interaction between DOACs effects and duration of diabetes, glycemic control, and condition of insulin dependence.

Tableau D-14 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients âgés atteints de TEV [Sharma *et al.*, 2015]

Characteristics	
First author, year	Sharma 2015
Reason for the selection	Elderly patients
Objective	To undertake a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials for use of the DOACs in the management of AF and acute VTE, where VKA were used as a comparator. No RCT for DOACs has been conducted thus far that involves only elderly participants. Hence, the approach was to evaluate the DOACs for efficacy and harms compared to VKA in the elderly participants aged ≥75 years from each trial. These results were then put in context by presenting the results from the total trial populations (all ages), based on which marketing authorisations for DOACs have been granted.
Author country	UK
Search period	From 22nd November 1993 to 22nd November 2013
Type and number of studies included	19 RCTs
Indications studied	Stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism in the elderly
Total number of participants	31 418 elderly participants aged ≥75 years out of a total of 102 479 participants aged ≥18 years
Interventions	Apixaban 5 mg BID or 10 mg BID for 7 days then 5 mg BID; Dabigatran 110 mg BID or 150 mg BID; Edoxaban 30 mg and 60 mg OD extracted or 30 mg OD and 60 mg OD or 60 mg; Rivaroxaban 15 mg OD or 15 mg BID for 21 days then 20 mg OD or 20 mg OD
Comparators	VKAs
Study inclusion and exclusion criteria	The authors identified all phase II and III randomised controlled trials of the DOACs (dabigatran 150mg and 110mg, apixaban, rivaroxaban and edoxaban 60mg and 30mg) in patients being treated for acute VTE (deep vein-thrombosis and/or pulmonary embolism) and for stroke prevention in AF. They required that studies have a minimum of 3 months patient follow-up and used VKA as a comparator. For phase II studies, they extracted data for doses that were used for subsequent phase III clinical trials only. They excluded studies if they were extensions of previously completed trials for additional follow-up.
Type of participants	Mean age ranged from 64.5 to 71.7 years in AF studies and 54.4 to 59.0 years in VTE studies (Table 2). Mean CHADS2 for AF studies ranged from 1.8 to 3.5 where reported while percentage of patients recruited with a history of a previous VTE ranged from 15.8% to 29.0% in the VTE studies. The ROCKET-AF study recruited patients with the highest CHADS2 scores of 3.5 in each arm.22
Follow-up duration	From 3 to 24 months
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	Primary efficacy outcomes were stroke or systemic embolism for AF trials, and recurrent venous thromboembolism for VTE studies. The primary safety outcome was pooled major bleeding from both AF and VTE studies. Secondary outcomes were gastrointestinal bleeding, intracranial bleeding, clinically relevant bleeding and fatal bleeding.
Type of data analysis	Data synthesis using a Peto Odds ratio fixed effect model. Using a random effects model (DerSimonian and Laird) if high heterogeneity with greater than 4 studies contributing to the estimate. Heterogeneity analysed using the I^2 statistic.
Sensitivity analysis	Sensitivity analysis was undertaken by indication, mean duration of patient follow up (<6months vs ≥6months) and where high heterogeneity (>75%) was evident. A funnel plot was used to assess publication bias.

Characteristics	
Conflict of interest	Three authors have no competing interests to declare. Two authors have received research funding through a grant from Pharma cies and one from the sAE Consortium for drug safety studies unrelated to this work.
Financial support	This research was supported by the National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre.
General conclusions	DOACs showed at least equal efficacy to VKA in the elderly for acute VTE and AF. However, bleeding patterns seen with DOACs were different. Dabigatran, in particular, showed a significantly higher risk of gastrointestinal bleeding and a non-significantly higher major bleeding risk than VKA. This suggests that caution is required in prescribing where there may be concomitant risk factors for gastrointestinal bleeding in the elderly. A benefit of reduced intracranial bleeding was seen with dabigatran, apixaban and rivaroxaban. Insufficient published data for apixaban, edoxaban and rivaroxaban meant all bleeding risks, particularly gastrointestinal risks, could not be fully explored in the elderly. Better availability of unpublished trial data and more research is needed to elucidate risks further.
Methodology limits of the systematic review	Interpretation of subgroup data from clinical trials for elderly patients aged ≥75 years requires caution as trials were not initially powered to detect these differences. Randomisation in studies was not stratified by age; hence it was not possible to ensure all confounders such as concomitant ASA usage or impaired renal function were balanced across arms. Population sizes for primary outcomes, however were reasonably large. The data was also limited by lack of published results in the public domain or available from regulatory authorities and manufacturers. This meant that several summary estimates in the elderly were based on only one or two studies. Due to the lack of patient level data, we were unable to ascertain the age distribution of our elderly participants and number of 'frail' elderly patients aged above 80 and 85 years that had actually been included. Outcome data on cardiovascular events was not reported. A signal for increased risk of myocardial infarction with dabigatran compared to VKA has been previously raised.53 However, a large post-marketing surveillance study completed by the FDA has not found this risk to be significant.54 In the VTE studies, it was common for patients to receive several days (median 2-9 days) of a heparin before beginning treatment with either a DOAC or VKA.28, 29, 34 In Amplify, Einstein- DVT and Einstein-PE they received a higher dose of oral anticoagulant for a short period prior to initiation of standard DOAC dose.19, 20, 31 Also, as bleeding definitions were not mutually exclusive within trials; some estimates of risk by bleeding classification were difficult to interpret. These factors could ultimately affect the precision of bleeding estimates. Follow-up did vary between studies, however all had at least 3 months and covered the initial period during which harm has been found to be highest with usage of anticoagulants.55

Tableau D-15 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients atteints d'insuffisance rénale) [Raccah *et al.*, 2016]

Characteristics	
First author, year	Raccah 2016
Reason for the selection	Patients with renal impairment
Objective	To summarize and evaluate the safety of DOACs in patients with RF. Specifically, we evaluated whether DOACs lower the risk for major bleeding and for hemorrhagic stroke, compared with VKAs, in patients with RF.
Author country	Israel
Search period	From October 2013 to November 2015
Type and number of studies included	9 RCTs
Indications studied	Non valvular AF or VTE
Total number of participants	eCrCL 50 to 80 mL: DOAC group (No.)/ Control Group (No.): 21 691/19 091 eCrCL < 50 mL DOAC Group (No.)/ Control Group (No.)a: 7 632/6 364

Characteristics	
Interventions	Apixaban 5 mg bid[d] Apixaban 10 mg bid followed by 5 mg BID Dabigatran 150 mg bid or 110 mg BID[b] Edoxaban 30 or 60 mg OD[g] Edoxaban 60 daily[g] Rivaroxaban 15 mg daily[e] Rivaroxaban; 15 mg bid for 3 weeks, followed by 20 mg OD Rivaroxaban 20 mg daily[c]
Comparators	Enoxaparin followed by warfarin Warfarin
Study inclusion and exclusion criteria	RCTs of adults comparing dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban or edoxaban vs active control for nonvalvular AF or VTE. All RCTs that reported safety data according to the degree of renal impairment were included. We excluded trials of DOACs for other indications, pharmacokinetic studies in healthy adults, studies using placebo as comparator, reviews, case reports, nonrandomized trials, and observational studies.
Type of participants	AF, acute VTE, acute PE
Follow-up duration	0,25 to 2,8 years
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	Major bleeding Hemorrhagic stroke
Type of data analysis	The Mantel-Haenszel fixed effect and random effect pooled risk ratios were calculated, as were the corresponding 95% CIs. P values for statistically significant heterogeneity was set at < .05, and I2 was calculated to assess the degree of heterogeneity. For I2 > 50%, the Mantel-Haenszel random effect was used for analysis.
Sensitivity analysis	Sensitivity analyses were performed for variation in study duration treatment effect.
Conflict of interest	Not mentioned
Financial support	No funding
General conclusions	DOACs are associated with reduced risk for hemorrhagic stroke compared with VKA therapy in patients with eCrCL 50 to 80 mL/min and eCrCL < 50 mL/min, and with reduced risk for major bleeding compared with VKAs in patients with eCrCL 50 to 80 mL/min. However, DOACs may differ substantially from each other in their RR for major bleeding in patients with eCrCL < 50 mL/min. Clinical trials with direct comparisons between DOAC medications are necessary to confirm these findings.
Methodology limits of the systematic review	The study has several limitations shared by all meta-analyses. First, for some analyses, there was high heterogeneity among the included trials. To circumvent high heterogeneity in some studies, the random effects model was used, and the authors explored the possibility that the heterogeneity may be attributable to the safety of various DOACs by using a network meta-analysis model.50 Second, although 22 studies met the inclusion criteria for the analysis, safety data for patients with RF were available for only nine studies. The studies that were not included in our analyses were mostly smaller and included only 11,117 patients, whereas our analysis included 94,879 patients. It is therefore unlikely that outcomes data from these studies would significantly change our conclusions. Third, the analysis analysis aggregated subgroup post hoc analyses of DOACs in the RF population, although the trials were not specifically designed to assess the treatment effect of DOACs in patients with RF.

Tableau D-16 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients en surplus de poids ou obèses atteints de TEV [Boonyawat *et al.*, 2017]

Characteristics	
First author, year	Boonyawat 2017
Reason for the selection	Patients obeses
Objective	To investigate the association of body weight and patient-important outcomes in patients treated with DOACs or warfarin, and to demonstrate the fixed-dose effect of DOACs.
Author country	Canada, Thailand, USA
Search period	From 1946 to 20 November 2016
Type and number of studies included	11 RCTs
Indications studied	Prevention of stroke and systemic embolism in AF and in acute VTE treatment
Total number of participants	104303 (58731 for DOACs, 42781 for warfarin and 2791 for ASA)
Interventions	Heparin/dabigatran 150 mg b.i.d. Heparin/dabigatran 110 mg b.i.d. Apixaban 10 mg, b.i.d. 9 7 days, then 5 mg b.i.d. Apixaban 5 mg b.i.d. Heparin/edoxaban 60 mg OD Edoxaban 60 mg OD Edoxaban 30 mg OD Rivaroxaban 15 mg b.i.d. 9 3 weeks, then 20 mg OD Rivaroxaban 20 mg OD
Comparators	Heparin/warfarin Enoxaparin/warfarin Warfarin ASA
Study inclusion and exclusion criteria	The studies were eligible if they were subgroups of phase III RCTs investigating DOACs, including dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban, for the prevention of stroke and systemic embolism in AF and in acute VTE treatment, or sub-studies or subgroup analysis of the phase III RCTs. All included studies reported thromboembolic or bleeding outcomes by body weight or body mass index (BMI). Low body weight was defined by the investigators in each study but had to be less than or equal to 60 kg. High body weight was similarly defined for each study but was a minimum of 100 kg. Normal body weight was defined as being between the cut-offs of high and low body weight in each study. Obesity was defined as a BMI of more than 30 kg m^2. Studies examining DOACs for primary prevention of VTE in orthopaedic surgery and medically ill patients, extended treatment of VTE or other indications (acute coronary syndrome, atrial thrombus, perioperative management and antiphospholipid syndrome) were excluded.
Type of participants	Non-low body weight, normal and low body weight patients taking DOACs or warfarin
Follow-up duration	Not mentioned
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	Thromboembolic outcomes including stroke and/or systemic embolism in AF studies and symptomatic recurrent VTE or VTE-related death in VTE studies were recorded by subgroups of body weight or BMI as provided by the studies. Bleeding outcomes, including major bleeding as defined by the International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) [9] and/or clinically relevant non-major bleeding (CRNMB), were recorded for each subgroup of body weight or BMI as provided by the studies.
Type of data analysis	RR with 95% CI, meta-analysis performed using a random effects model and the effect measures of the included studies were pooled using a Mantel–Haenzel method. Heterogeneity using visual inspection and Cochrane Q test and I2 statistic.
Sensitivity analysis	Five sensitivity analyses were performed: (i) exclusion of studies that adjusted DOAC dose according to body weight, (ii) comparison of high vs. normal body weight instead of high vs. non-high body weight, (iii) comparison of low vs. normal body weight instead of low vs. non-low body weight (excluded data from ARISTOTLE and ENGAGE TIMI-48 because we were unable to define a normal body weight group), (iv)

Characteristics	
	comparison of BMI > 35 kg m2 and < 30 kg m2, and (v) performing the analyses on the thromboembolic and bleeding outcomes for the studies with a similar body weight cut-off.
Conflict of interest	Some authors disclose having sat on advisory boards, having participated in study Steering committees or other research related activities or as consultant for Pharma cies, have received funding for research projects and funding for preparation of educational materials and/or presentations from Pharma cies. Other authors state that they have no conflict of interest.
Financial support	Not mentioned
General conclusions	In AF and VTE patients treated with DOACs or with warfarin, the authors found that patients with low body weight had a paradoxical increase in the risk of thromboembolism compared with non-low body weight patients. The subgroup of AF patients with a high body weight had a favorable thromboembolic outcome compared with AF patients with a non-high body weight. These differences in thrombosis risk according to body weight were seen in both the DOAC and the comparison arms and were likely to be attributable to differences in other patient characteristics known to affect the baseline risk of thromboembolism, rather than the type of anticoagulant. The authors conclude that dose adjustment of DOACs, outside that recommended in the package insert, is unlikely to improve safety or efficacy.
Methodology limits of the systematic review	First, owing to the study level meta-analysis of subgroups, the authors were unable to adjust for baseline characteristics between body weight subgroups. This could be further addressed by meta regression or an individual patient-level meta-analysis. Second, the associations we observed do not demonstrate causation and should not be interpreted as such. Third, although low body weight patients were well represented, very few extremely high body weight patients were included; thus our findings do not apply to extremely high body weight patients (e.g. those weighing more than 120 kg). Fourth, body weight was measured at baseline for all studies; thus we did not account for the change in body weight during the study. Fifth, the results of our study can only be applied with caution to those DOACs that used dose adjustment per body weight in their constituent trials. Sixth, inconsistent reporting on body weight or BMI for each outcome between studies resulted in a varying number of studies included in the meta-analyses for each outcome. Finally, the authors observed heterogeneity in thromboembolic outcome in the high body weight comparison. However, they explored the heterogeneity based on a priori hypotheses and found that the subgroup effect was significant. In addition, subgroup credibility was assessed and the effect was plausible.

Tableau D-17 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients ayant un cancer actif [Brunetti *et al.*, 2017]

Characteristics	
First author, year	Brunetti 2017
Reason for the selection	Patients having an active cancer
Objective	To perform a meta-analysis of RCTs with the aim of assessing the efficacy and safety of DOAs in patients with VTE and cancer.
Author country	Italy
Search period	Until December 15, 2015
Type and number of studies included	9 RCTs
Indications studied	Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer
Total number of participants	44405
Interventions	AOD together (apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban)
Comparators	Warfarin and LMWH
Study inclusion and exclusion criteria	Studies were considered potentially eligible for this systematic review if they met the following predetermined criteria: (1) phase 3 randomized clinical trials (RCTs); (2) DOAs compared with therapeutic doses of vitamin K antagonists in patients with VTE; (3) patients defined as having “active cancer”; and (4) VTE recurrences and bleeding events were objectively assessed in both

Characteristics	
	groups. Studies could be included in the meta-analysis if the following data were available: number of patients with and without study outcomes (VTE recurrences and bleedings) among patients with cancer receiving DOAs and among those receiving conventional treatment (VKI or LMWH). For duplicate publications, the most complete was considered.
Type of participants	Patients having an active cancer
Follow-up duration	Between 3 and 12 months
Clinical outcome (paramètres de résultats)	Number of VTE recurrences, major and clinically relevant non major bleedings. Outcomes were reported as defined in the individual studies.
Type of data analysis	Pooled odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) using the Mantel-Haenszel method; results reported according to a fixed-effects model in the absence of significant heterogeneity and to a random-effects model in the presence of significant heterogeneity. Heterogeneity assessed using Cochran $\chi 2$ test and I^2 test.
Sensitivity analysis	Not mentioned
Conflict of interest	None to disclose
Financial support	Not mentioned
General conclusions	The use of DOAs seems to be as effective and safe as conventional anticoagulant treatment with VKI for prevention of VTE recurrence in cancer patients. Higher incidence of bleedings, however, is observed in comparison to LMWH. Ad hoc clinical trials enrolling only patients with cancer are warranted to confirm such preliminary results.
Methodology limits of the systematic review	Meta-analysis was based on studies with different class of drugs (VKA and LMWH), different drugs (factor X or factor II inhibitors), and both primary and secondary prevention. The diagnosis of cancer is usually poorly defined so differences in efficacy and safety outcomes could be biased by cancer type, etiology and stage. Follow up periods are different in acute and subacute treatment studies. Drug interaction may be presumed with oral anticoagulants and less with LMWH; such interactions may have influenced the safety profile of DOAs when compared with LMWH.

Tableau D-18 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour les patients ayant le syndrome des antiphospholipides [Bala *et al.*, 2017]

Characteristics	
First author, year	Bala 2017
Reason for the selection	Patients with antiphospholipids
Objective	To assess the effects of antiplatelet or anticoagulant agents, or both, for the secondary prevention of recurrent thrombosis, particularly ischemic stroke, in people with antiphospholipid syndrome.
Author country	Poland
Search period	Cochrane Stroke Group trials register (last searched 27 February 2017) and the following electronic databases. • Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2017, Issue 2) (searched 27 February 2017) • MEDLINE Ovid (from 1948 to 27 February 2017) • Embase (from 1980 to 27 February 2017)
Type and number of studies included	5 RCTs
Indications studied	Secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome
Total number of participants	419 randomized participants with Antiphospholipid syndrome (APS)
Interventions	Any antiplatelet agents, any anticoagulant agents, or their combination in any dose and mode of delivery
Comparators	No intervention/ placebo or another antiplatelet/ anticoagulant regimen
Study inclusion and	The authors included RCTs comparing participants allocated to one of two or more different

Characteristics	
exclusion criteria	treatment regimens.
Type of participants	People with antiphospholipid syndrome (APS) diagnosed according to the criteria valid when the study was carried out, such as the Sapporo or Sydney criteria (Miyakis 2006;Wilson 1999). The authors did not include studies specifically addressing women with recurrent miscarriages, as a separate Cochrane Review covers this topic (Empson 2005).
Follow-up duration	Mean 2.7 years (SD not reported) and 3.4 years (SD 1.2)
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	Primary outcomes: • Any thromboembolic event, including death or any arterial or venous thrombosis • Major bleeding The authors defined major bleeding according to the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria, as clinically overt bleeding with a confirmed decrease in the hemoglobin level of at least 2 g/dL or transfusion-due to the occurrence of clinical symptoms-of at least 2 units of packed red cells, occurring at a critical site (intracranial, intraocular, intraspinal, intra-articular, intramuscular with compartment syndrome, pericardial, retroperitoneal), or resulting in death (Schulman 2005). This definition does not consider any time restrictions. Secondary outcomes: • Each type of thromboembolic event analyzed separately (i.e. death from all causes, stroke, TIA, venous thromboembolism, etc.) • Quality of life measured with a validated questionnaire • Any bleeding that does not meet the criteria for major bleeding • Adverse event other than bleeding The authors analyzed thromboembolic events as defined by the authors of the primary studies, especially with regard to TIA; this definition was originally time-based (Advisory Council 1975), but updates later based it on tissues (Easton 2009). If possible, the authors planned to take this into account in subgroup analysis. The authors assessed all outcomes at the end of follow-up.
Type of data analysis	Meta-analysis with random-effects model, sensitivity analyses using the fixed-effectmodelmeta-analyses and I^2 statistic and Q test to measure heterogeneity
Sensitivity analysis	Sensitivity analyses for missing data using worst-best, best-best, best-worst and worst-worst case scenarios and sensitivity analyses according to low and high risk of bias and the amount of missing data (trials with no missing data versus trials with missing data)
Conflict of interest	4 authors have no conflict of interest known and 3 authors have received honoraria as a freelancer from a company doing health technology assessments and systematic reviews for various clients, participated in clinical trials not related to the topic of this review or received lecture honoraria from Pharma cies or personal fees from a publisher cie.
Financial support	Internal sources: Jagiellonian University Medical College, Poland. All the review authors are either employed by JUMC or are students at JUMC and worked on the review within their research activities. External sources: Ministry of Science and Higher Education, Poland
General conclusions	There is not enough evidence for or against DOACs or for high-intensity VKA compared to the standard VKA therapy in the secondary prevention of thrombosis in people with APS.There is some evidence of harm for high-intensity VKA regarding minor and any bleeding. The evidence was also not sufficient to show benefit or harm for VKA plus antiplatelet agent or dual antiplatelet therapy compared to a single antiplatelet drug. Future studies should be adequately powered, with proper adherence to treatment, in order to evaluate the effects of anticoagulants, antiplatelets, or both, for secondary thrombosis prevention in APS.We have identified five ongoing trials mainly using DOACs in APS, so increasing experimental efforts are likely to yield additional evidence of clinical relevance in the near future.
Methodology limits of the systematic review	Potential biases in the review process: In our comprehensive searches, supplemented by seeking additional information from experts, unpublished sources, and manufacturers, we attempted to identify all RCTs of potential relevance to the review. We did not apply any limitations to our searches, and for studies published in a language in which none of the review authors was fluent we sought help. In fact, when we compared the number of studies identified in other recent reviews, meta-analyses, or practice guidelines, our review identifiedmore studies (published, ongoing, awaiting classification) than previous publications (Alegria 2010; Da Silva 2015; Danowski 2013; Dufrost 2016; Erkan 2014; Keeling 2012; Kim 2016; Ruiz-Irastorza 2011). Due to very low number of studies in each comparison we did not produce funnel plots.

Tableau D-19 Caractéristiques de la revue systématique retenue sur l'auto-gestion de la warfarine [Heneghan *et al.*, 2016]

Characteristics	
First author, year	Heneghan 2016
Reason for the selection	Auto-management and auto-monitoring
Objective	To evaluate the effects on thrombotic events, major haemorrhages, and all-cause mortality of self-monitoring or self-management of oral anticoagulant therapy compared to standard monitoring.
Author country	UK, Spain
Search period	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), 2015, Issue 6, the Cochrane Library, MEDLINE (Ovid, 1946 to June week 4 2015), Embase (Ovid, 1980 to 2015 week 27) on 1 July 2015
Type and number of studies included	27 included publications provided data on 28 trials (RCTs assessing the therapeutic effectiveness and safety of self-monitoring or self-management of oral anticoagulation therapy)
Indications studied	First, our search was comprehensive, making serious publication bias less likely, but it remains a concern. Therefore, the results may represent an overestimate of the true effect of treatment. Second, variability in the quality of care in the control groups can affect the rate of testing and hence the benefit and safety of standard anticoagulation monitoring. Specialist programmes may improve outcomes by the same mechanism as self-monitoring or self-management that is improving the time in therapeutic range and lessening the frequency of adverse outcomes. However, our post hoc subgroup analysis did not verify this effect. A further modifying factor is education and training. The two trials in which patients consented to participate and received education alone had better results than did those patients allocated to routine care (Gadisseur 2003 Self mge; Gadisseur 2003 Self monit; Khan 2004). Third, for all the major outcomes of this review, limitations in the published reports led to an absence of information about the allocation concealment procedure or blinding. However, several authors were successfully contacted and the additional information that they provided generally raised the assessed quality of the trials. This finding is in agreement with recent empirical evidence suggesting that authors fail to report concealment of randomisation and blinding (Devereaux 2004). Finally, for all the major outcomes there was a low numbers of events. Overestimates are likely in trials with fewer than 500 events and large overestimates of the effects are more likely in trials with fewer than 200 events. (Bassler 2010) Self-monitoring or self-management are likely to prevent thromboembolism to a greater extent than standard monitoring. The mechanism of effect is probably through increasing the number of INR values in range and therefore the longer time that patients are in the therapeutic range. Despite the limitations outlined above the apparent beneficial effects are large, and even smaller true underlying effects would probably justify widespread use of self-monitoring and self-management of oral anticoagulation in suitable candidates
Total number of participants	8 950
Interventions	Self-monitoring or self-management of oral anticoagulation
Comparators	-Control of and dosage by personal physician -Anticoagulation managed services (hospital anticoagulation service) -Anticoagulation clinics (management conducted by registered nurses, nurse practitioners, or pharmacists using dosage-adjustment protocols)
Study inclusion and exclusion criteria	Types of studies: -Randomised controlled trials (RCTs) assessing the therapeutic effectiveness and safety of self-monitoring or self-management of oral anticoagulation therapy.
Type of participants	All patients, adults and children, on long-term anticoagulant therapy (treatment duration longer than two months), irrespective of the indication for treatment (for example, valve replacement, venous thromboembolism, atrial fibrillation).
Follow-up duration	8 weeks to 4,75 years
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	Primary outcomes: • Thromboembolic events • All-cause mortality • Major haemorrhage (e.g. haemorrhage requiring hospital admission or transfusion) • Time in range, and proportion of measurements within the therapeutic range for each particular

Characteristics	
	condition Secondary outcomes: • Minor haemorrhage (e.g. bleeding after minor trauma, nose bleed) • Frequency of testing • Feasibility of testing: participant factors (e.g. physical limitations), and non-participant factors (e.g. inability to attend training) • Quality of life and general satisfaction with treatment
Type of data analysis	A fixed-effect model with the Mantzel-Haenzel method was used to calculate the pooled risk ratio (RR) and Peto's method to verify the results for uncommon outcomes. The authors examined heterogeneity amongst studies with the Chi2 and I2 statistics and used GRADE methodology to assess the quality of evidence.
Sensitivity analysis	Sensitivity analyses for study quality by including only those studies with clear methods of randomisation and concealment of allocation (high-quality studies)
Conflict of interest	3 authors have received financial support from the NIHR, have been an investigator in the cohort study looking at estimating how successful self-monitoring is or have received educational grants from Roche Diagnsotics UK to deliver on-going educational activities in the area of oral anticoagulation management 7 authors have no conflict of interest known
Financial support	Internal sources of support: • NIHR School of Primary Care Research, UK. The University Department of Primary Health Care is part of the NIHR School of Primary Care Research which provides financial support for senior staff who contributed to this paper. • NIHR HTA, UK. The HTA has provided financial support as part of a Monitoring in Chronic diseases project grant for the analysis and write-up of this review. • Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Spain. External sources of support: • Instituto de Salud Carlos III, European Regional Development Fund (PI07/90406), Other. This work was partially funded by the Instituto de Salud Carlos III, co-financed by the European Regional Development Fund (PI07/90406).
General conclusions	Self-monitoring or self-management can improve the quality of oral anticoagulant therapy, leading to fewer thromboembolic events and lower mortality, without a reduction in the number of major bleeds. Self-monitoring and self-management are not feasible for all patients, which requires the identification and education of suitable patients.
Methodology limits of the systematic review	First, our search was comprehensive, making serious publication bias less likely, but it remains a concern. Therefore, the results may represent an overestimate of the true effect of treatment. Second, variability in the quality of care in the control groups can affect the rate of testing and hence the benefit and safety of standard anticoagulation monitoring. Specialist programmes may improve outcomes by the same mechanism as self-monitoring or self-management, that is improving the time in therapeutic range and lessening the frequency of adverse outcomes. However, our post hoc subgroup analysis did not verify this effect. A further modifying factor is education and training. The two trials in which patients consented to participate and received education alone had better results than did those patients allocated to routine care (Gadisseur 2003 Self mge; Gadisseur 2003 Self monit; Khan 2004). Third, for all the major outcomes of this review, limitations in the published reports led to an absence of information about the allocation concealment procedure or blinding. However, several authors were successfully contacted and the additional information that they provided generally raised the assessed quality of the trials. This finding is in agreement with recent empirical evidence suggesting that authors fail to report concealment of randomisation and blinding (Devereaux 2004). Finally, for all the major outcomes there was a low numbers of events. Overestimates are likely in trials with fewer than 500 events and large overestimates of the effects are more likely in trials with fewer than 200 events. (Bassler 2010) Self-monitoring or self-management are likely to prevent thromboembolism to a greater extent than standard monitoring. The mechanism of effect is probably through increasing the number of INR values in range and therefore the longer time that patients are in the therapeutic range. Despite the limitations outlined above the apparent beneficial effects are large, and even smaller true underlying effects would probably justify widespread use of self-monitoring and self-management of oral anticoagulation in suitable candidates.

Tableau D-20 Caractéristiques de la revue systématique retenue sur les perspectives des patients prenant des anticoagulants [Loewen *et al.*, 2017]

Characteristics	
First author, year	Loewen 2017
Reason for the selection	Perspectives patients
Objective	To provide clinicians, guideline developers, and policymakers with insights into the values and preferences of AF patients for stroke prevention therapy and the patient specific factors which affect those values and preferences.
Author country	Canada
Search period	Inception up to June 2016
Type and number of studies included	25 (15 articles focused on patient values and 10 articles focused on patient preferences)
Indications studied	Antithrombotic therapy in atrial fibrillation
Total number of participants	2 055
Interventions	ASA, warfarin, no treatment, hypothetical DOACs (no INR monitoring, food or alcohol interactions, or interaction with other medications), apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, apixaban/dabigatran/rivaroxaban like drugs
Comparators	Not applicable
Study inclusion and exclusion criteria	All study designs were included if they involved evaluation of individuals' values or preferences related to health states (e. g. stroke), choice of SPAF antithrombotic therapy (including no therapy), and therapy attributes (e. g. bleeding risk). "Values" was defined as quantifying the extent to which attributes of AF (e. g. stroke) or SPAF antithrombotic therapy (e. g. cost) were important to the patient (25), using utilities, ranking, or discrete choice experiments. Studies which identified thresholds required for patients to select one option over another were included in this category. "Preferences" were defined as the selection of one treatment over another (including no therapy) or ranking of treatment options. Studies were included if participants had AF or if they were asked to respond as though they had AF. Studies including people with and without AF were included if the AF cohort was 50 % or discrete results for AF patients were reported. Studies were excluded if the population mix of AF vs non-AF was not reported or if they did not provide information about actual patient values or preferences (e. g. base-case analyses, quality-of-life studies).
Type of participants	Studies including people with and without AF were included if the AF cohort was 50 % or discrete results for AF patients were reported. Studies were excluded if the population mix of AF vs. non-AF was not reported or if they did not provide information about actual patient values or preferences (e. g. base-case analyses, quality-of-life studies).
Follow-up duration	Not applicable
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	Not applicable
Type of data analysis	Due to lack of commonality of quantitative endpoints in the included studies, the synthesis was qualitative and the systematic review narrative
Sensitivity analysis	Not applicable
Conflict of interest	None declared
Financial support	Not mentioned
General conclusions	Most AF patients value the stroke prevention efficacy of stroke prevention therapy for atrial fibrillation (SPAF) antithrombotic therapy above all other attributes. Values and preferences about other attributes of therapy are extremely heterogeneous and unpredictable, and therefore must be ascertained directly from patients. When individualised risk information is presented, patients' SPAF antithrombotic therapy preferences usually align with their values, although divergence from this is common. Preferences research using choice modelling methods is needed, as are tools to help clinicians and patients clarify their SPAF antithrombotic therapy values and preferences.
Methodology limits of the	This review is primarily limited by gaps in the available evidence and selection bias. Because SPAF antithrombotic decisions require making trade-offs (e. g. between stroke prevention efficacy

Characteristics	
systematic review	and bleeding risk, lack of INR monitoring vs. cost) between therapies that each have several attributes, multi-attribute methods of study (e. g. choice modelling, conjoint analysis, or discrete choice experiments) are required to reveal the relative importance of the individual attributes of the options, something which studies involving only choosing one drug over another do not capture (67–69). The authors found few published studies using choice modelling for SPAF antithrombotic therapies, particularly concerning preferences. Although some such evidence exists in other populations (e. g. venous thromboembolism, acute coronary syndromes) (22), they are reluctant to extrapolate because the underlying motivations for SPAF antithrombotic therapy are very different. AF-specific evidence is necessary though limited. Our restriction to English-language literature may have led to neglect of important perspectives on the study questions arising from some countries or cultures. Other gaps in the literature are the relative lack of studies which include ASA as a therapeutic option despite its efficacy compared to no therapy (1, 70), and the dearth of studies in which the risk of death associated with major bleeding was disclosed (5–15 % for extracranial bleeding) (71–73). Such lack of disclosure may contribute to a bias across the literature valuing OAC efficacy over bleeding risk and selection of OAC over other options, including no therapy. Similar framing effects may have biased the results of studies in which investigators had conflicts of interest related to the study OACs, whether or not the study was industry-sponsored. Selection bias in our review may have arisen from our choice to exclude quality-of-life studies analysing patients' overall experience on a single therapy because patients' relative values and their consequent therapeutic preferences were not resolved. This may have excluded some data that could have informed our research questions. Another limitation of the literature in general is the uncertainty that currently exists about how to most effectively elicit and incorporate patients' values and preferences into SPAF antithrombotic decision-making, and what effects it has on outcomes such as stroke and bleeding.

Tableau D-21 Caractéristiques de l'étude de cohorte rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité des AOD, de l'AAS et des AVK chez des patients avec une FA [Gieling *et al.*, 2017]

Characteristics	
First author, year	Gieling, 2017
Reason for the selection	General population (comparison: ASA)
Objective	To evaluate the risk of major bleeding and stroke in AF patients using nonvitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs), VKAs or aspirin.
Author country	The Netherlands
Type of study	Retrospective cohort study within the Clinical Practice Research Datalink (CPRD)
Number of site	Around 674 primary care practises in the UK, covering 11.3 million patients
Study population	The study population consisted of all patients aged ≥18 years with a first ever recorded diagnosis of AF during a patient's period of valid data collection.
Study inclusion and exclusion criteria	The study population consisted of all patients aged ≥18 years with a first ever recorded diagnosis of AF during a patient's period of valid data collection. Only patients with follow-up time between 18th March 2008 (the date of market introduction of the NOACs) and 1 October 2014 were included.
Total number of eligible patients	We identified 31 497 patients with an AF diagnosis and a first ever prescription of antithrombotic therapy. At the index date, 16 094 (51.1%) patients were prescribed aspirin, 13 643 (43.3%) VKAs, 1306 (4.1%) NOACs, and 453 (1.4%) a mix of these agents. In the NOACs group 28.5% of patients were using dabigatran and 71.5% rivaroxaban. None were using apixaban.
Interventions	New users of antithrombotic drugs: VKAs, NOACs and low dose (≤325 mg) aspirin.
Comparators	Current use of VKAs served as the reference group and was used to compare to the other exposure groups
Follow-up	Patients were followed from the start of antithrombotic treatment until the end of follow-up, death, or an outcome of interest, whichever date came first. The period of follow-up was divided into 30-

Characteristics	
	day periods, starting with the index date. The mean duration of follow-up was shorter for users of NOACs (1.0 years) than for users of VKAs (2.7 years) or aspirin (2.8 years).
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	The primary outcome of interest was major bleeding. Secondary outcomes were gastrointestinal bleeding, intracranial bleeding, stroke, ischaemic stroke and haemorrhagic stroke.
Type of data analysis	Cox proportional hazard regression analysis estimated the adjusted hazard ratios (HR) using the SAS 9.2 PHREG procedure. Potential confounders were included in the final model if they independently changed the β-coefficient for current use with the outcome of interest by at least 5%, or when a consensus about inclusion existed within the team of researchers, supported by clinical evidence from the literature.
Conflict of interest	None declared
Financial support	The Division of Pharmacoepidemiology & Clinical Pharmacology employing authors Frank de Vries, Anthonius de Boer, Tjeerd van Staa, Hendrika van den Ham and Andrea Burden has received unrestricted funding from the Netherlands Organization for Health Research and Development (ZonMW), the Dutch Health Care Insurance Board (CVZ), the Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP), the private-public funded Top Institute Pharma (www.tipharma.nl), includes cofunding from universities, government, and industry), the EU Innovative Medicines Initiative (IMI), the EU 7th Framework Program (FP7), the Dutch Ministry of Health and industry (including GlaxoSmithKline, Pfizer, and others). Andrea Burden is supported by a Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Post Doctoral Fellowship.
General conclusions	NOACs were associated with a higher risk on gastrointestinal bleeding, particularly in women. The use of NOACs in patients who are vulnerable for this type of bleeding should be carefully considered. NOACs and VKAs are equally effective in preventing stroke. Aspirin was not effective in the prevention of stroke in AF.
Limits of the study	In addition to those already identified, this study has several limitations. Benefit risk balance might be different for dabigatran and rivaroxaban and also across different dosages. This study lacked power to compare different NOACs or different dosages. Although we have adjusted the results for various risk factors, there might still be (unobserved) confounding. Despite the fact that the UK guidelines do not give a preference for either starting a NOAC or a VKA, we expect that these agents are prescribed to a selected group of people, which complicates comparison. Some misclassification of exposure might occur. If a patient starts a NOAC at day 1 of a specific month, it will take 29 days until this patient is classified as exposed in the next period. If they suffer a bleed on day 15, this will be wrongly attributed to nonexposure.

Tableau D-22 Caractéristiques de l'étude de cohorte rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban et de la warfarine chez des patients ayant une insuffisance rénale [Stanton *et al.*, 2017]

Characteristics	
First author, year	Stanton, 2017
Reason for the selection	Renal impairment
Objective	To evaluate the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment.
Author country	USA
Type of study	Retrospective, matched-cohort study
Number of site	Single-center
Study population	Patients with severe renal impairment and AF or VTE
Study inclusion and exclusion criteria	Patients aged 18 years or older who received at least one dose of apixaban or warfarin while admitted to the study institution between January 30, 2014, and December 31, 2015, were screened for inclusion. Patients with a CrCl < 25 ml/minute or a SCr > 2.5 mg/dl, or those receiving peritoneal dialysis or hemodialysis, were included to capture those patients excluded from previous clinical trials.2, 3 Creatinine clearance was calculated with the Cockcroft–Gault

Characteristics	
	equation using admission age and ideal body weight (actual weight was used for underweight patients) in addition to the most recent SCr value before initial dose administration as long as it was within the previous 24 hours.12 Patients were excluded if an accurate assessment of dose or renal function could not be made (i.e., weight or SCr was missing). Patients receiving continuous renal replacement therapy were also excluded.
Total number of eligible patients	A total of 357 patients were screened for inclusion. All 73 patients evaluated for the apixaban arm were included. Of the 284 patients evaluated for the warfarin arm, 211 were excluded and 73 were included.
Interventions	Patients who were taking warfarin and had a therapeutic international normalized ratio on admission were matched consecutively in a 1:1 fashion in chronologic order to patients taking apixaban based on renal function and indication for anticoagulation.
Comparators	Warfarin with therapeutic INR
Follow-up	Patients were screened for bleeding and thromboembolic events from study inclusion until data collection was completed. Events were documented if the patient was readmitted to the study hospital or another hospital within the health care system or if in-hospital events were documented in the medical record.
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	The primary outcome was major bleeding. Secondary outcomes were the composite of major bleeding, clinically relevant nonmajor bleeding, and minor bleeding in addition to ischemic stroke in patients with NVAF or recurrent VTE in patients treated for a pulmonary embolism or deep vein thrombosis, as defined by physician diagnosis obtained from the electronic medical record.
Type of data analysis	Baseline clinical and demographic characteristics, as well as primary and secondary outcomes, were analyzed by using the Student t test for continuous data and the v2 or Fisher exact test for categorical data.
Conflict of interest	The authors have no conflicts of interest to disclose.
Financial support	Not mentioned
General conclusions	Although we found no statistically significant differences between the apixaban and warfarin groups regarding the occurrence of bleeding, stroke, or VTE in patients with severe renal dysfunction, similar or less bleeding was noted in patients receiving apixaban versus those receiving warfarin, suggesting that apixaban could potentially be safely used in this patient population with close monitoring.
Limits of the study	As patients were only from a single-center, community hospital, the sample size was limited. Based on the major bleeding event rates and an a set at 0.05, this study had a 33% power to detect a significant difference. To achieve an 80% power to detect a difference, approximately 236 patients would need to be evaluated in each treatment group. Due to its retrospective nature, data extraction was dependent on the quality of documentation within the electronic health record. Physicians were able to make anticoagulation decisions independently, based on clinical judgment, which could introduce sampling bias. Patients who presented to the study center for the first time due to a bleeding event may not have been captured in the study if anticoagulation was not administered during the admission as the result of being withheld or discontinued. In addition, patients were not matched based on date of inclusion in the study, resulting in patients in the warfarin arm having a longer follow-up time. However, excluding patients in the warfarin arm without therapeutic INRs on admission could potentially mitigate this fact, as occurrence of bleeding is highest in the first few months after drug initiation.16–18 Of the seven patients in the apixaban arm who experienced major bleeding, six had apixaban initiated during the index hospitalization. None of the patients in the warfarin arm began therapy during the study period compared with 34 patients (46.6%) in the apixaban arm who initiated therapy during this period. These factors could potentially cause underreporting of bleeding in the study population.

Tableau D-23 Caractéristiques de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de l'AAS chez des patients susceptible d'avoir une TEV [Weitz *et al.*, 2017]

Characteristics	
First author, year	Weitz, 2017
Reason for the selection	General population (comparison: ASA)
Objective	In the Reduced-dosed Rivaroxaban in the Long-term Prevention of Recurrent Symptomatic Venous Thromboembolism (EINSTEIN CHOICE) trial,22 we compared the efficacy and safety of these two doses of rivaroxaban with those of aspirin in patients with venous thromboembolism who had completed 6 to 12 months of anticoagulation therapy and for whom there was equipoise regarding the need for continued anticoagulation. Secondary aims of the study were to determine whether the lower dose of rivaroxaban was as effective as the higher dose and whether it was associated with less bleeding.
Author country	Canada
Type of study	Comparative study, randomized, double-blind, phase 3 study
Number of site	244
Study population	Patients with venous thromboembolism
Study inclusion and exclusion criteria	Patients were eligible for inclusion in the study if they were 18 years of age or older; had objectively confirmed, symptomatic proximal deepvein thrombosis or pulmonary embolism; had been treated for 6 to 12 months with an anticoagulant agent, including a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant agent such as dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban; and had not interrupted therapy for more than 7 days before randomization. Patients were ineligible if they had a contraindication to continued anticoagulant therapy or if they required extended anticoagulant therapy at therapeutic doses or antiplatelet therapy. Additional ineligibility criteria included a calculated creatinine clearance of less than 30 ml per minute23,24 or hepatic disease associated with a coagulopathy.
Total number of eligible patients	A total of 3365 patients were included in the intention-to-treat analyses.
Interventions	Patients were assigned, in a 1:1:1 ratio, to receive 20 mg of rivaroxaban, 10 mg of rivaroxaban, or 100 mg of aspirin, all given once daily with food.
Comparators	100 mg of aspirin
Follow-up	Patients underwent assessment, either in the clinic or by telephone, at days 30, 90, 180, 270, and 360 and at 30 days after stopping the study medication. All the patients who stopped a study treatment earlier than scheduled were followed until the end of the intended treatment period. Median treatment duration, 351 days
Attrition	All the study patients had completed 6 to 12 months of anticoagulation therapy and were in equipoise regarding the need for continued anticoagulation.
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	The primary efficacy outcome was a composite of symptomatic, recurrent fatal or nonfatal venous thromboembolism and unexplained death for which pulmonary embolism could not be ruled out. Recurrent venous thromboembolism included fatal and nonfatal pulmonary embolism and deep-vein thrombosis. Other efficacy outcomes were myocardial infarction, ischemic stroke, systemic embolism, venous thrombosis in locations other than the deep veins of the lower limbs, and death from any cause. The principal safety outcome was major bleeding. 25 Other safety outcomes were clinically relevant nonmajor bleeding, a composite of major or clinically relevant nonmajor bleeding, and nonmajor bleeding that led to study-drug interruption for more than 14 days.
Type of data analysis	Efficacy outcomes were considered during the individual intended treatment period, whereas safety outcomes were considered during the time from administration of the first dose of a study drug to 48 hours after the administration of the last dose. Efficacy and safety outcomes were analyzed with the use of a Cox proportionalhazards model, stratified according to the index diagnosis (deep-vein thrombosis or pulmonary embolism). Kaplan–Meier curves were constructed to display the distribution of events over time.
Conflict of interest	Dr. Weitz reports receiving consulting fees from Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Ionis Pharmaceuticals, Janssen, Merck, Novartis, Portola, and Pfizer; Drs. Lensing, Freitas, Holberg, Pap, and Berkowitz, being employees of Bayer; Dr. Prins,

Characteristics	
	receiving consulting fees from Pfizer and Daiichi Sankyo; Dr. Bauersachs, receiving consulting and lecture fees from Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, and Daiichi Sankyo; Dr. Beyer-Westendorf, receiving grant support, lecture fees, and fees for serving on advisory boards from Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, and Pfizer; Dr. Bounameaux, receiving grant support and fees for serving on the Thrombosis Research Institute Garfield Registry steering committee, fees for serving on the Bayer EINSTEIN CHOICE Study steering committee, consulting fees from Amgen, and fees for serving on advisory boards from Bayer, Pfizer, and Sanofi Aventis; Dr. Brighton, receiving lecture fees from Bayer, Novo Nordisk, and GlaxoSmithKline; Dr. Cohen, receiving fees for serving on a committee for Boehringer Ingelheim, grant support and fees for serving on committees from Bristol-Myers Squibb and Daiichi Sankyo, consulting fees and fees for serving on steering committees from Johnson & Johnson and Portola, grant support, consulting fees, and fees for serving on committees from Pfizer, and consulting fees from Sanofi, Janssen, and Ono Pharmaceuticals; Dr. Davidson, receiving consulting fees from Janssen and Portola; Dr. Decousus, receiving fees for attending symposia from Aspen, fees for serving on advisory boards from Pfizer and Bristol-Myers Squibb, and grant support and fees for board membership from Daiichi Sankyo and Bayer; Dr. Kakkar, receiving grant support, consulting fees, and lecture fees from Bayer and consulting and lecture fees from Sanofi, Janssen, Boehringer Ingelheim, and Daiichi Sankyo; Dr. Haskell, being an employee of Johnson & Johnson; Dr. van Bellen, receiving lecture fees and fees for serving on an advisory board from Bayer and Daiichi Sankyo and for serving on an advisory board from Bristol-Myers Squibb; Dr. Verhamme, receiving grant support, lecture fees, and fees for serving on an advisory board from Boehringer Ingelheim and LEO Pharma, lecture fees from Pfizer and Bristol- Myers Squibb, grant support from Sanofi, lecture fees and fees for serving on an advisory board from Daiichi Sankyo, and fees for serving on an advisory board from Portola Pharmaceuticals; Dr. Wells, receiving grant support, lecture fees, and fees for serving on an advisory board from Bayer, fees for serving on a writing committee from Itreas, consulting fees from Janssen Scientific Affairs, grant support from Bristol-Myers Squibb and Pfizer, and lecture fees from Daiichi Sankyo; and Dr. Prandoni, receiving consulting and lecture fees from Bayer, Sanofi, Daiichi Sankyo, and Pfizer. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.
Financial support	Supported by Bayer Pharmaceuticals.
General conclusions	Rivaroxaban, at both a treatment dose (20 mg) and a thromboprophylactic dose (10 mg), was more effective than aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism among patients who were in equipoise for continued anticoagulation. The lower risk of a recurrent event among the patients who received rivaroxaban was associated with a rate of bleeding similar to that with aspirin.
Limits of the study	First, patients who required extended treatment with therapeutic doses of anticoagulant agents were excluded. Therefore, it remains unknown whether the 10-mg dose of rivaroxaban would be sufficient to prevent recurrence in such patients. Second, in this study and in the previous trial comparing rivaroxaban with placebo for extended treatment of venous thromboembolism, therapy was given for up to 12 months. Consequently, additional studies are needed to determine the utility of continuing treatment for longer periods. Third, our study was not powered to show the noninferiority of the 10-mg dose of rivaroxaban to the established treatment regimen of 20 mg, so any conclusions with respect to this issue are speculative.

Tableau D-24 Caractéristiques de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban et de la daltéparine pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'un cancer [Raskob *et al.*, 2018] – Étude Hokusai VTE Cancer

Characteristics	
First author, year	Raskob, 2018
Reason for the selection	Cancer
Objective	To compare the oral factor Xa inhibitor edoxaban with subcutaneous dalteparin for the treatment of patients with cancer-associated venous thromboembolism.
Author country	USA
Type of study	Randomised, open-label, noninferiority trial, multicentre trial (Randomization was performed with the use of an interactive Web-based system, with stratification according to whether risk factors for bleeding were present and whether the patient met the criteria to receive a lower dose of edoxaban. Risk factors for bleeding were surgery within the previous 2 weeks, the use of antiplatelet agents, a primary or metastatic brain tumor, regionally advanced or metastatic cancer, gastrointestinal or urothelial cancer that had been diagnosed within the previous 6 months, or treatment with bevacizumab within the previous 6 weeks.)
Number of site	114 centers in 13 countries
Study population	Patients with cancer and venous thromboembolism
Study inclusion and exclusion criteria	Adult patients with cancer were eligible for inclusion in the trial if they had acute symptomatic or incidentally detected deep-vein thrombosis involving the popliteal, femoral, or iliac vein or the inferior vena cava; acute symptomatic pulmonary embolism that was confirmed by means of diagnostic imaging; or incidentally detected pulmonary embolism involving segmental or more proximal pulmonary arteries. An independent clinical events committee, whose members were unaware of the treatment assignments, confirmed the qualifying diagnosis of venous thromboembolism. The protocol also required that the treating physician intended to administer low-molecular- weight heparin for at least 6 months. Patients had to have cancer other than basal cell or squamous-cell skin cancer that was active or had been diagnosed within the previous 2 years and was objectively confirmed. Active cancer was defined as cancer diagnosed within the previous 6 months; recurrent, regionally advanced, or metastatic cancer; cancer for which treatment had been administered within 6 months before randomization; or hematologic cancer that was not in complete remission. A single independent physician (the second author), who was unaware of the treatment assignments, reviewed the data for all the enrolled patients to confirm the diagnosis of cancer and to verify the status of cancer as active or inactive. Subjects who meet any of the following criteria are not eligible for enrollment: 1. Thrombectomy, insertion of a caval filter, or use of a fibrinolytic agent to treat the current (index) episode of DVT and/or PE; 2. More than 72 hours pre-treatment with therapeutic dosages of anticoagulant treatment (LMWH, unfractionated heparin, and fondaparinux per local labeling), oral direct anticoagulants or VKA prior to randomization to treat the current (index) episode; 3. Treatment with therapeutic doses of an anticoagulant including dalteparin for an indication other than VTE prior to randomization; 4. Active bleeding or any contraindication for treatment with LMWH/dalteparin or edoxaban; 5. An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 3 or 4 at the time of randomization 6. Calculated CrCL < 30 mL/min; 7. History of heparin associated thrombocytopenia; 8. Acute hepatitis, chronic active hepatitis, liver cirrhosis; 9. Hepatocelullar injury with concurrent transaminase (ALT/AST > 3 x ULN) and bilirubin (> 2 x ULN) elevations in the absence of a clinical explanation; 10. Life expectancy < 3 months; 11. Platelet count < 50,000/mL; 12. Uncontrolled hypertension as judged by the Investigator (eg, systolic blood pressure (BP) > 170 mmHg or diastolic blood pressure > 100 mmHg despite antihypertensive treatment);

Characteristics	
	13. Women of childbearing potential without proper contraceptive measures, and women who are pregnant or breast feeding; Note: Childbearing potential without proper contraceptive measures (ie, a method of contraception with a failure rate < 1 % during the course of the study including the observational period). These methods of contraception according to the note for guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human trials for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95, modification) include consistent and correct use of hormone containing implants and injectables, combined oral contraceptives, hormone containing intrauterine devices, surgical sterilization, sexual abstinence, and vasectomy for the male partner). 14. Chronic treatment with non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including both cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors for ≥ 4 days/week anticipated to continue during the study; 15. Treatment with aspirin in a dosage of more than 100 mg/per day or dual antiplatelet therapy (any 2 antiplatelet agents including aspirin plus any other oral or intravenous [IV] antiplatelet drug) anticipated to continue during the study; 16. Treatment with the P-gp inhibitors ritonavir, nelfinavir, indinavir, or saquinavir anticipated to continue during the study; 17. Systemic use of the P-gp inhibitors ketoconazole, itraconazole, erythromycin, azithromycin or clarithromycin at the time of randomization; subsequent use is permitted (with appropriate dose reduction of edoxaban); 18. Subjects with any condition that as judged by the Investigator would place the subject at increased risk of harm if he/she participated in the study.
Total number of eligible patients	A total of 1050 patients were enrolled, 525 were assigned to the edoxaban group, 525 were assigned to the dalteparin group
Interventions	Edoxaban was started after a course of therapeutic- dose low-molecular-weight heparin was given subcutaneously for at least 5 days. This leadin low-molecular-weight heparin was not required to be dalteparin; the choice of heparin and therapeutic regimen were at the discretion of the treating physician. Edoxaban was administered orally at a fixed dose of 60 mg once daily, with or without food. It was administered at a lower dose (30 mg once daily) in patients with a creatinine clearance of 30 to 50 ml per minute or a body weight of 60 kg or less or in those receiving concomitant treatment with potent P-glycoprotein inhibitors.
Comparators	Dalteparin was given subcutaneously at a dose of 200 IU per kilogram of body weight once daily for 30 days,4 with a maximum daily dose of 18,000 IU. Thereafter, dalteparin was given at a dose of 150 IU per kilogram once daily.4 If the platelet count declined to less than 100,000 per microliter during treatment, the dose of dalteparin was temporarily reduced. In all the patients, treatment with edoxaban or dalteparin was to be continued for at least 6 months and up to 12 months. The duration beyond 6 months was determined by the treating physician.
Follow-up	All the patients were followed for 12 months or until the end of the trial (minimum follow-up, 9 months). Patients underwent assessment, in the clinic or by telephone, on day 31 after randomization and at months 3, 6, 9, and 12. Patients were instructed to report symptoms that were suggestive of recurrent venous thromboembolism or bleeding. Appropriate diagnostic tests, laboratory tests, or both were required in patients with suspected outcome events.
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	The primary outcome was a composite of recurrent venous thromboembolism or major bleeding. Recurrent venous thromboembolism was defined as symptomatic new deep-vein thrombosis or pulmonary embolism, incidental new deep-vein thrombosis or pulmonary embolism involving segmental or more proximal pulmonary arteries, or fatal pulmonary embolism or unexplained death for which pulmonary embolism could not be ruled out as the cause. Incidental venous thromboembolism was defined as thromboembolism that was detected by means of imaging tests performed for reasons other than clinical suspicion of venous thromboembolism.14 In accordance with the criteria of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), major bleeding was defined as overt bleeding that was associated with a decrease in the hemoglobin level of 2 g per deciliter or more, led to a transfusion of 2 or more units of blood, occurred in a critical site, or contributed to death.15 Death was adjudicated to be caused by venous thromboembolism, bleeding, cancer, cardiovascular disease, or other causes. Pulmonary embolism was considered to be the cause of death if there was objective documentation that pulmonary embolism caused the death or if the death could not be attributed to a documented cause and pulmonary embolism could not be ruled out.

Characteristics	
Type of data analysis	The trial hypothesis was that edoxaban would be noninferior to dalteparin with respect to the rate of primary-outcome events (recurrent venous thromboembolism or major bleeding), with an upper limit of the 95% confidence interval for the hazard ratio of less than 1.5 and a two-sided alpha level of 0.05. The margin of 1.5 was chosen as the maximum difference that may be potentially clinically acceptable because of the unmet need for an alternative to parenteral low-molecular- weight heparin and the advantages of oral therapy. Assuming equal effectiveness of edoxaban and dalteparin (i.e., a hazard ratio of 1.0) and a rate of primary-outcome events at 12 months of 20%, we estimated that a sample of approximately 1000 patients would be required to observe an expected total of 191 primary-outcome events and would give the trial 80% power to show the noninferiority of edoxaban. The analysis of the primary outcome was performed in the modified intention-to-treat population, which included all the patients who had undergone randomization and received at least one dose of the assigned treatment. The primary analysis included any primary-outcome events that had occurred from randomization through the end of 12 months or the end of the trial (overall trial period), regardless of the duration of treatment for each patient. The time to the first primary-outcome event was analyzed with the use of a Cox proportional-hazards model to compare the hazards between treatment groups. The stratification factors were used as covariates. Time-to-event curves were calculated with the use of the Kaplan–Meier method. Analyses of secondary safety outcomes were performed in the safety population, which was the same as the modified intention-to-treat population.
Conflict of interest	Available at : https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1711948/suppl_file/nejmoa1711948_disclosures.pdf
Financial support	Supported by Daiichi Sankyo
General conclusions	In this trial involving patients with cancer-associated venous thromboembolism, edoxaban was noninferior to dalteparin with respect to the composite outcome of recurrent venous thromboembolism or major bleeding.
Limits of the study	Our trial has some limitations. First, the use of an open-label design is a potential weakness, but long-term administration of placebo injections was not considered to be appropriate. To mitigate potential bias, all events were adjudicated by a committee whose members were unaware of the treatment assignments. Second, the number of primary-outcome events was lower than expected; despite this limitation, noninferiority was established. Third, the median duration of the assigned treatment was shorter with dalteparin than with edoxaban, which may have influenced the relative efficacy of the two treatments. However, this difference was primarily due to the inconvenience of the use of subcutaneous dalteparin as compared with oral edoxaban, thus demonstrating the desirability of oral therapy in this context. In addition, the sensitivity analysis of events that occurred during treatment in the per-protocol population confirmed the results of the primary analysis. Finally, the trial included a broad spectrum of patients with cancer who had received a wide array of cytotoxic and biologic therapies, but the sample size limits our ability to make definitive conclusions about outcomes associated with individual tumor types.

Tableau D-25 Caractéristiques de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de la daltéparine pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'un cancer [Young *et al.*, 2018] – Étude SELECT-D

Characteristics	
First author, year	Young, 2018
Reason for the selection	Cancer
Objective	To assess if an oral factor Xa inhibitor, rivaroxaban, would offer an alternative treatment for VTE in patients with cancer.
Author country	United Kingdom
Type of study	Multicenter, randomized, open-label, pilot trial (randomly assigned at a one-to-one ratio using a computer-based minimization algorithm with stratification by stage of disease (early or locally

Characteristics	
	advanced disease v metastatic disease for solid tumors v hematologic malignancy), baseline platelet count (≤ 350,000 v > 350,000/mL), type of VTE (symptomatic VTE v incidental PE), and risk of clotting by tumor type (high v low risk). Trial staff, participants, and investigators were not blinded to treatment allocation.
Number of site	58 sites across the United Kingdom
Study population	Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism
Study inclusion and exclusion criteria	The inclusion criteria were patients with active cancer (solid and hematologic malignancies) presenting with a primary objectively confirmed VTE, either symptomatic lower-extremity proximal DVT, symptomatic PE, or incidental PE. Active cancer was defined as a diagnosis of cancer (other than basal-cell or squamous-cell skin carcinoma) in the previous 6 months, any treatment for cancer within the previous 6 months, recurrent or metastatic cancer, or cancer not in complete remission (hematologic malignancy). In addition, patients had to be age ≥18 years of age; weigh ≥ 40 kg; have an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of ≤ 2; and have adequate hematologic, hepatic, and renal function. The exclusion criteria included taking any previous treatment dose of anticoagulant or > 75 mg aspirin per day (planned start time of study therapy was > 96 hours after starting anticoagulant for this VTE), having a history of VTE, clinically significant liver disease, bacterial endocarditis, active bleeding or high risk of bleeding, or uncontrolled hypertension, and inadequate contraceptive measures if of childbearing potential. Concomitant use of strong cytochrome P- 450 3A4 inhibitors or inducers or P-glycoprotein inhibitors or inducers was not permitted.
Total number of eligible patients	Atotal of 406 patients were recruited; 203 patients were allocated to each trial arm.
Interventions	For patients assigned to rivaroxaban, 15-mg tablets were administered orally with food twice daily for the first 3 weeks, followed by 20-mg tablets once daily for a total of 6 months. If platelet counts were < 50,000/mm^3, rivaroxaban was to be discontinued until the platelet count recovered to > 50,000/mm^3. A dose reduction or discontinuation was specified for different levels of renal impairment.
Comparators	For patients assigned to dalteparin, 200 IU/kg was administered subcutaneously once daily for the first 30 days of treatment, and then 150 IU/kg was administered subcutaneously once daily for an additional 5 months. The LMWH was supplied by the National Health Service. The total daily dose was not to exceed 18,000 IU. The dose was also adjusted or discontinued for low platelet count and significant renal failure until recovery.
Follow-up	All patients were assessed at 3-month intervals until month 12 and then at 6-month intervals until month 24. Physical examination (as clinically indicated) and routine hematology and biochemistry were performed at each visit. Computed tomography scans and venous ultrasonography of upper and lower limbs were performed if clinically indicated.
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	The primary outcome of the trial was VTE recurrence. Recurrent proximal DVT (definition listed in Appendix Table A1, online only) was confirmed using CUS. Recurrent PE, either symptomatic or incidental PE, and fatal PE were defined as listed in Appendix Table A1. In addition, other sites of venous thrombosis (eg, subclavian vein, hepatic vein, and inferior vena cava) were counted as primary outcome events. Although the study protocol did not specify central adjudication of suspected VTE events, reported VTE events were subsequently adjudicated by a central committee unaware of treatment allocation after the study was completed. Secondary outcomes were major bleeding and clinically relevant nonmajor bleeding (CRNMB9; Appendix Table A2, online only).14 Bleeding events were adjudicated by an independent committee of experienced clinicians unaware of treatment allocation. Adverse events experienced from trial entry until 30 days after the end of trial treatment were recorded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0).15
Type of data analysis	We conducted a pilot trial to obtain estimates of recurrent VTE rates to gauge the feasibility of recruiting to a phase III trial and assess the assumptions for the second random assignment. A target sample size of 530 patients would provide estimates of VTE recurrence rates at 6 months to within an 8% width of the 95% CI, assuming a VTE recurrence rate at 6 months of 10%.3 In addition, it would ensure that the sample size would be large enough to allow sufficient numbers for the second random assignment—a total of 300 patients randomly assigned (150 to each arm) to provide estimates for a future definitive duration study. On September 1, 2016, based on a recommendation from the data and safety monitoring committee (DSMC), the second random assignment was closed, with only 92 patients recruited, because it was considered futile to

Characteristics	
	continue. At the same time, the sample size for the trialwas reduced to a total of 400 patients (200 patients in each arm), because recruitment was slower than anticipated. This would still allow estimates of the primary outcome to be within a 95% CI of 9%, instead of 8% as originally planned. A safety analysis was planned for the first 220 patients (110 in each arm). This would be sufficient to detect an excess of 10% in major bleeding and CRNMB rates (80% power; 5% one-sided significance level, assuming a 5% rate in the control arm). Because of censoring, VTE recurrence was analyzed using the time to a VTE recurrence, which was calculated from the date of random assignment to the date of first VTE recurrence event or censored at the analysis date of 6 months or date last known to be VTE recurrence free, if earlier. Cumulative incidence curves for the time to VTE recurrence were estimated using the complement of the Kaplan-Meier estimates, and the VTE recurrence rate at 6 months and 95% CIs were obtained. Kaplan- Meier estimates were also obtained for bleeding and survival. A Cox model was used to obtain hazard ratios (HRs) and associated 95% CIs and to evaluate independent prognostic factors for VTE recurrence. A competing risk analysis was performed using the cumulative incidence competing risk method to account for death as a competing risk.[16]
Conflict of interest	Annie M. Young Honoraria: Bayer AG, Helsinn Healthcare, LEO Pharma, Merck Sharp & Dohme Research Funding: Bayer AG (Inst) Andrea Marshall Research Funding: Bayer AG (Inst) Jenny Thirlwall Research Funding: Bayer AG (Inst) Catherine Hill Research Funding: Bayer AG (Inst) Danielle Hale Research Funding: Bayer (Inst) Janet A. Dunn Research Funding: Bayer AG (Inst) Gary H. Lyman Leadership: Generex Biotechnology Consulting or Advisory Role: Halozyme, G1 Therapeutics, Coherus Biosciences Research Funding: Amgen (Inst) Peter MacCallum Honoraria: Bayer, Daiichi Sankyo Ajay Kakkar Honoraria: Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Sanofi, Janssen, Verseon Consulting or Advisory Role: Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Sanofi, Janssen, Verseon Research Funding: Bayer (Inst) F.D. Richard Hobbs Honoraria: Bayer Christopher J. Poole Honoraria: Roche, Genomic Health, AstraZeneca, Pfizer Consulting or Advisory Role: Roche, Genomic Health, AstraZeneca, Pfizer, Puma Biotechnology Speakers' Bureau: Roche, AstraZeneca, Pfizer, Genomic Health Research Funding: Roche (Inst), AstraZeneca (Inst), Aeterna Zentaris (Inst), AB Bioscience (Inst), Clovis Oncology (Inst), Bristol-Myers Squibb (Inst), Imgen (Inst), Macrogenics (Inst) Travel, Accommodations, Expenses: AstraZeneca Anthony Maraveyas Honoraria: Bayer AG, Bristol Myers Squibb Consulting or Advisory Role: Bayer AG, Bristol Myers Squibb Speaker's Bureau: Bristol Myers Squibb, Pfizer Mark Levine Honoraria: Bayer
Financial support	Supported by an unrestricted educational grant from Bayer AG, which also provided rivaroxaban and placebo tablets.
General conclusions	The results of our trial provide evidence that rivaroxaban is an effective alternative to LMWH for the treatment of VTE in cancer. Rivaroxaban reduced the rate of recurrent VTE compared with LMWH, but at the cost of more bleeding. Oral administration is more convenient than daily

Characteristics	
	subcutaneous injections. It should be used with particular caution in patients with esophageal cancer. At the end of the day, a patient's preference for a specific anticoagulant is based on a careful discussion between patient and physician about the benefits and risks of the treatment alternatives.
Limits of the study	Our trial is not without limitations. Recruitment was slower than anticipated. Our postulates for the number of patients who would be available to participate in the second random assignment were overly optimistic, there was a high mortality rate, and clinicians were choosing not to randomly assign to rivaroxaban versus placebo for many patients. Reducing the sample size required for the first random assignment did not substantially lower the precision of the estimates of the observed outcome rates. The results of our trial reflect only 6 months of treatment and are not generalizable to longer treatment.

Tableau D-26 Caractéristiques de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban et de la daltéparine pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'un cancer [McBane II *et al.*, 2018] – Étude ADAM VTE

Characteristics	
First author, year	McBane II, 2018
Reason for the selection	Cancer
Objective	The main objective of the ADAM trial is to compare the safety of apixaban with dalteparin for the acute treatment of cancer associated venous thromboembolism over 6 months. Secondary objectives are to assess the efficacy of apixaban compared to dalteparin including reduction in risk of DVT, PE, fatal PE, or arterial thromboembolism.
Author country	USA
Type of study	Investigator initiated Phase IV, multicenter, randomized, open label, superiority trial
Number of site	Participating centers were chosen from the Academic and Community Cancer Research United (ACCRU) research consortium, comprised of more than 90 oncology centers in the United States and Canada.
Study population	Eligible subjects are 18 years of age or older and have histologically confirmed "active" cancer.
Study inclusion and exclusion criteria	For the purposes of this study, active cancer is defined as proven cancer with metastatic disease and/or any evidence of cancer on computerized tomography (CT) or positron emission tomography (PET) imaging; cancer related surgery, chemotherapy or radiation therapy within the past 6 months. Non-melanoma skin cancer does not meet the cancer requirement. To be eligible for this study, an acute VTE must be objectively demonstrated by an imaging study (e. g, compression venous duplex ultrasonography, CT venography, venography, magnetic resonance imaging (MRI), CT pulmonary angiography, pulmonary angiography, ventilation/perfusion lung scan interpreted as high probability for PE). Eligible acute thrombi could include lower extremity or upper extremity (jugular, innominate, subclavian, axillary, brachial) DVT, PE, splanchnic (hepatic, portal, splenic, mesenteric, renal, gonadal), or cerebral vein thrombosis. Subjects must have an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1, or 2 and have a life expectancy of greater than 60 days. Laboratory criteria required for inclusion includes a platelet count $\geq$ 50,000/mm3, liver function tests (AST or ALT) less than 3 fold the upper limit of normal, international normalized ratio (INR) $\leq$ 1.6, a calculated creatinine clearance $\geq$ 30 ml/min using the Cockcroft-Gault formula and a negative serum or urine pregnancy test for women of childbearing potential. Exclusion criteria includes therapeutic anticoagulation for more than 7 days prior to randomization, severe liver disease (known cirrhosis with Childs Pugh class B or C) or active hepatitis, mechanical heart valve prosthesis, use of thienopyridine therapy or strong CYP3A4 inducers. A prior history of confirmed heparin induced thrombocytopenia is also an exclusion criteria. Pregnant or nursing women or individuals unwilling to use adequate contraception are excluded. Subjects with active bleeding, known hemophilia, or conditions likely to increase the

Characteristics	
	risk of major bleeding are also excluded
Total number of eligible patients	300
Interventions	Apixaban 10 mg twice daily for 7 days followed by 5 mg twice daily
Comparators	Subcutaneous dalteparin (200 IU/kg for 1 month followed by 150 IU/kg once daily) for 6 months
Follow-up	Study follow up is to continue for 6 months. Thereafter, subject observation is to continue for an additional 3 months prior to study completion
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	The principal safety outcome is major bleeding. The principal efficacy outcome encompasses any thromboembolic recurrence including DVT, PE, fatal PE, or arterial thromboembolism (including myocardial infarction (MI), stroke, transient ischemic attack (TIA), or peripheral arterial embolism).
Type of data analysis	All patients who received at least one dose of either apixaban or dalteparin will be included in the primary safety analysis. Patients will be analyzed according to the drug they received because this is a safety analysis rather than an efficacy analysis. The analysis of major bleeding events will primarily focus on those events which occurred during treatment or within 7 days of treatment discontinuation (major bleeding events observed later will be described separately). Patients who did not have a bleeding event during the time of the predefined treatment and follow-up period, who were lost to follow-up, or who withdrew informed consent before the end of the predefined study duration and who did not have a bleeding event will be censored at the appropriate time. Frequency of major bleeding events will be summarized separately by treatment arm. The cumulative incidence of major bleeding at 6 months from treatment initiation and its associated 95 % confidence interval will be estimated separately by treatment arm using a cumulative incidence function, treating death without bleeding as a competing risk. A Cox proportional hazard model will be used to determine the point estimate for the HR (comparing apixaban to dalteparin) and the p-value for the comparison between the two arms. If the one-sided p-value is less than 0.05, then apixaban will be declared to have a lower major bleeding rate in this population. A secondary safety analysis of the primary safety endpoint is to be performed on an intent-to-treat basis. A Cox's proportional hazard model is to be used to compare the major bleeding events between the two intent-to-treat groups. As before, a one-sided p-value will be used to determine whether apixaban has superior safety (i. e. smaller major bleed event rate than the control). The secondary safety endpoint analysis will be on a per-treatment basis. In this analysis, the composite endpoint of bleeding event defined as a major bleed or a clinically relevant non-major bleed will be used. Again, this analysis will focus on events that occurred during treatment or 7 days after treatment termination. A similar analysis as described for the primary safety analysis will be used. The impact of baseline covariates on the safety outcome will be explored by adjusting for them in the Cox models. The frequencies of the separate components contributing to the safety outcome will be described.
Conflict of interest	R. McBane has received grant support for this trial from Bristol- Myers Squibb. None of the other authors declares any conflicts of interest.
Financial support	R. McBane has received grant support for this trial from Bristol- Myers Squibb.
General conclusions	Oral apixaban therapy was associated with very low rates of bleeding and significantly lower VTE recurrence with superior quality of life outcome measures compared to parenteral dalteparin in the treatment of cancer associated VTE These data support the clinical utility of apixaban for the outcome measures compared to parenteral dalteparin in the treatment of cancer associated VTE. These data support the clinical utility of apixaban for the acute treatment of VTE in this patient population.
Limits of the study	None disclosed by the authors.

Tableau D-27 Caractéristiques de l'étude de cohorte rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et du dalteparin chez des patients susceptibles d'avoir une TEV et atteints d'un cancer [Chaudhury *et al.*, 2018]

Characteristics	
First author, year	Chaudhury, 2018
Reason for the selection	Cancer
Objective	To assess the efficacy and safety of rivaroxaban compared with dalteparin in cancer-associated thrombosis.
Author country	USA
Type of study	Comparative study, retrospective chart review, case control study
Number of site	Single-center
Study population	Patients with cancer and VTE
Study inclusion and exclusion criteria	Patients were included if they were at least 18 years of age, had a diagnosis of cancer and concurrent diagnosis of DVT or PE, and were prescribed treatment with either rivaroxaban or dalteparin during the study period. Patients were excluded if the length of anticoagulation therapy was\30 days, if therapy with dalteparin or rivaroxaban was initiated more than 6 months after DVT or PE diagnosis, or if they did not receive therapeutic doses of therapy.
Total number of eligible patients	Our study cohort consisted of 286 patients, with 107 patients treated with rivaroxaban and 179 patients treated with dalteparin.
Interventions	Patients who received therapeutic doses of rivaroxaban were matched with a similar population of patients who were treated with therapeutic doses of dalteparin in a 1:2 ratio.
Comparators	Therapeutic doses of dalteparin
Follow-up	treated for C 30 days, treated for C 3 months or treated for C 6 months
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	The primary efficacy outcome was the incidence of new or recurrent DVT or PE. The secondary endpoint of the study was to compare the safety of rivaroxaban versus dalteparin in cancer patients for the treatment of DVT or PE.
Type of data analysis	Wilcox in rank sum test was performed to compare continuous variables. The Fisher exact test was performed to compare categorical variables.
Conflict of interest	The authors declares that they have no conflicts of interest to disclose.
Financial support	Not mentioned
General conclusions	Rivaroxaban appears to be safe in patients with active cancer for treatment of venous thromboembolism. Prospective trials are currently being done to address the efficacy of DOACs in cancer patients with low-molecular-weight heparin being utilized as the standard treatment arm.
Limits of the study	As a result of the retrospective nature of the study, a limitation could have been that patients with major bleeds and thromboembolism that led to mortality were admitted to another hospital and not included in the medical records. The cause of death could have been reported as due to malignancy; when indeed it was due to major bleeding or recurrent venous thromboembolism.Although retrospective data lead to biases, a prospective strength of this data is that patients were evaluated under real world circumstances. As a result, the efficacy of dalteparin and rivaroxaban could be evaluated in patients undergoing treatment for their malignancies without stringent exclusion criteria in regard to types of malignancy. Our data included solid tumors and hematologic malignancies under real world conditions. Another limitation of this retrospective trial is that the sample size is insufficient because of patient deaths and patients lost to follow up. Although this is a confounding factor, when dalteparin and rivaroxaban are utilized in real world situations, there will be patients who will survive less than 6 months, which was evident in this retrospective study.

Tableau D-28 Caractéristiques de l'étude de cohorte rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de la warfarin et aux HFPM chez des patients susceptibles d'avoir une TEV et atteints d'un cancer [Uppuluri *et al.*, 2019]

Characteristics	
First author, year	Uppuluri, 2019
Reason for the selection	Cancer
Objective	Compare the safety and efficacy of DOACs to LMWH and warfarin and assess the relationship of anti-Xa monitoring and outcomes in patients with cancer taking LMWH in an urban university setting.
Author country	USA
Type of study	Retrospective, cohort study
Number of site	Single-center
Study population	Cancer patients
Study inclusion and exclusion criteria	Patients were included if they were 18 years of age, had a current diagnosis or history of cancer as stated in medical records, and were prescribed LMWH, DOAC, or warfarin (with a target INR 2-3 and followed by the University of Illinois Health (UIH) Antithrombosis Clinic) for VTE treatment for at least 1 month. Exclusion criteria included patients on LMWH only for bridging or prophylaxis, surgery within the last 14 days for patients on LMWH, and current pregnancy.
Total number of eligible patients	131 patients : LMWH (n=86), Warfarin (n=34), DOAC (n=11) In the LMWH group, there were 47 patients (55%) on dalteparin, and 39 (45%) on enoxaparin. In the DOAC group, 9 patients (82%) were on apixaban and 2 (18%) were on rivaroxaban.
Interventions	Anticoagulation therapy of acute VTEs with DOAC
Comparators	LMWH and warfarin
Follow-up	Patients were followed for outcomes until the end of the study period and all outcomes were assessed at any point after the initial thrombotic event, including if patients were off anticoagulation.
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	The primary outcome is to compare the rate of recurrent VTEs in UIH cancer patients treated with either DOACs, LMWH, or warfarin for VTE treatment, identified by documentation in the electronic medical record. Secondary outcomes include recurrence of VTE and bleeding events in LMWH patients with and without anti-Xa monitoring, rate of bleeding events in UIH cancer patients on either DOACs, LMWH, or warfarin, and INR time in therapeutic range (TTR) for warfarin.
Type of data analysis	Categorical variables were compared using Chisquare or Fischer's exact test and continuous variables were analyzed using Student's unpaired t-test.
Conflict of interest	The author(s) declared no potential conflicts of interest.
Financial support	The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.
General conclusions	Results of this analysis suggest DOACs may be as safe and effective as LMWH and warfarin for the treatment of VTE in patients with cancer, and there may be no clinical benefit to routine anti-Xa monitoring in patients on LMWH treatment. However, larger studies are needed to confirm these observations.
Limits of the study	This study is not without limitations, which include the possibility of patients lost to follow up or unidentified bleeding or recurrent VTE events, due to lack of documentation in our electronic medical record. There is also the possibility of a type two error, because the study was not powered to detect changes between treatment groups due to the small sample size. The sample size also greatly varied between the three treatment groups. The internal validity of the study is reduced due to higher rates of metastatic disease in patients on LMWH and lower rates of active cancer and treatment with chemotherapy for patients on warfarin. This suggests possible selection bias if patients at a higher risk for VTE were more likely prescribed LMWH. Retrospective data collection also limits the ability to confirm the accuracy of collected data.

Tableau D-29 Caractéristiques de l'étude de cohorte rétrospective comparant l'innocuité des AOD, de la warfarin et des HBPM chez des patients ayant une TEV et atteints d'un cancer [Zakai *et al.*, 2018]

Characteristics	
First author, year	Zakai 2018
Reason for the selection	Cancer
Objective	To assess the impact of anticoagulation choice on hospitalized bleeding risk during the treatment of CA-VTE.
Author country	USA
Type of study	Retrospective, cohort study
Number of site	The Truven Health MarketScan Commercial Claims and Encounters Database and the Medicare Supplemental and Coordination of Benefits Database (Truven Health Analytics Inc., Ann Arbor, MI, USA) provide a representative sample of ~43.6 million Americans each year.
Study population	Cancer patients
Study inclusion and exclusion criteria	The initial sample included 429 246 patients aged 18–99 years with at least one inpatient or two outpatient claims for VTE 7 to 365 days apart and one outpatient anticoagulation prescription within 4 weeks of the VTE (International Classification of Disease, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) codes 415.19, 451.19, 453.29, 453.49, 453.59, 453.89 or 453.99 in any position). ICD-9-CM codes for identifying VTE have a positive predictive value (PPV) of approximately 85%, which increases to 91% when requiring treatment of VTE [14–20]. After restricting our sample to those with > 90 days of continuous enrollment prior to their anticoagulant prescription, and including only the first enrollment period in the event of a temporary disenrollment, there were 151 246 patients with VTE. Patients were considered to have active cancer-directed therapy if they had at least one claim for any of the following before the diagnosis of VTE: (i) an inpatient ICD-9-CM chemotherapy encounter or J-code, (ii) a chemotherapy 'therapeutic class' or 'therapeutic group' drug code, (iii) a radiation therapy code, (iv) an inpatient chemotherapy or surgery MS-DRG code, or (v) an outpatient cancer surgery procedure code (Table S2) [21].
Total number of eligible patients	26 894 patients: LMWH (n=8 803), Warfarin (n=14 833), Rivaroxaban (n=2 922), Apixaban (n=252), Dabigatran (n=84).
Interventions	Anticoagulation therapy of acute VTEs with DOAC
Comparators	LMWH and warfarin
Follow-up	Retrospective cohort study from 1 January 2011 through to 30 September 2015,
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	The main outcome of the study was hospitalized bleeding events defined as intracranial bleeding or gastrointestinal (GI) bleeding, or other bleeding events identified from inpatient claims using validated algorithms [23] in those without a history of major bleeding (Table S3). This algorithm has a positive predictive value of 86% for identifying serious bleeding events and is comparable to other peer-reviewed algorithms [24,25].
Type of data analysis	Covariates, including frailty, were defined based on inpatient, outpatient and pharmacy claims that occurred within 3 months prior to the index date using validated published algorithms (Tables S4 and S5) [23,26–28]. High dimensional propensity scores (HDPS) were calculated and included predefined variables of age, sex and calendar year [29,30]. Empirical covariates were defined using five domains: inpatient diagnostic codes, outpatient diagnostic codes, inpatient procedure codes, outpatient procedure codes, and pharmacy claims excluding anticoagulants. Within each of the five domains, the top 200 most prevalent conditions were selected, resulting in 1000 candidate covariates. The variables were then ranked based on the ratio of prevalence of the candidate covariates in the exposed vs. the unexposed groups. The top 500 candidate covariates were then selected along with the predefined covariates to calculate propensity scores. Separate HDPS were calculated for each of the anticoagulant-outcome pairs (1 outcome 9 3 comparison groups = 3 total HDPS). Cox proportional hazards models were used to estimate the association between anticoagulant choice and the time to severe bleeding event for the following comparisons: (i) new warfarin users to new DOAC users; (ii) new warfarin users to new LMWH users and (iii) new LMWH users to new DOAC users. Follow-up began at the date of anticoagulant initiation and continued until hospitalized bleeding, health plan disenrollment or the

Characteristics	
	end of study follow-up, whichever occurred first. Four models were conducted for each comparison for all active cancer patients: (i) crude association; (ii) adjusted for age, sex and calendar year; (iii) adjusted for age, sex, calendar year and HDPS and (iv) adjusted for age, sex, calendar year, HDPS and frailty. Stratified analyses were conducted for specific cancer types, including lung, breast, prostate, colorectal, upper gastrointestinal (GI) and hematologic (leukemia, lymphoma and myeloma) cancers. Effect modification by sex, age (< 75, > 75 years) and kidney disease were explored using stratified analyses. Sensitivity analyses were carried out excluding individuals not receiving chemotherapy as part of their cancer treatment.
Conflict of interest	The authors state that they have no conflict of interest.
Financial support	This study was funded by grants R01-HL122200 (PI A. Alonso) and R01HL131579 (P. L. Lutsey) from the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.
General conclusions	DOACs (mostly rivaroxaban) were associated with a similar incidence of bleeding vs. warfarin and LMWH in this population of CA-VTE patients. There was heterogeneity of the association by cancer type, especially for individuals with prostate cancer and upper GI malignancies. These data, in addition to other observational and randomized trial data, suggest that DOACs may be appropriate for treating some CA-VTEs and support clinical equipoise for further randomized clinical trials in appropriate populations. Future studies must address effects of individual DOACs on bleeding risk as well as the impact of cancer type on bleeding risk.
Limits of the study	The use of administrative data represents both the greatest strength and the greatest limitation of our analyses. We have large numbers of people with CA-VTE in our analyses, but lose the data granularity of prospectively recruited patient populations as risk factors such as obesity are impossible to assess. Further, we could detect only the most severe bleeding events resulting in hospitalization and missed clinically relevant bleeding not resulting in hospitalization. Ideally, we would conduct a large randomized controlled trial comparing multiple agents, however, this is not feasible because the resources and time needed to prospectively enrol and follow 30 000 patients with CA-VTE would be immense. In order to minimize the weaknesses associated with administrative data, such as misclassification and confounding biases, 'best practice' pharmacoepidemiology approaches were utilized when analysing the data. First, we used well-validated definitions for administrative data for VTE and for bleeding. Although some misclassification was certainly present, both characteristics of our patient population and bleeding rates in the present analysis were consistent with prior studies, supporting the validity of our methods. In terms of defining OACs using administrative data, the validity of warfarin claims is excellent, and that of DOACs is likely to be similar [22]. However, patients often switch anticoagulants during the treatment of CA-VTE and those who switch may be different to those who do not, leading to bias [45]. To mitigate this, our analyses were based on OAC initially prescribed, following the intent-to-treat principle, which has been shown to be advantageous in making observational data more closely resemble clinical trial data [46]. Secondly, adjustment for high dimensional propensity scores and frailty was used to minimize confounding. We do, however, acknowledge that providers who do not follow guidelines for treatment of CA-VTE and use DOACs or warfarin may not follow other standard practices and outcomes for these patients may differ. A final issue is that, despite having nearly 30 000 CA-VTE patients who experienced over 1200 bleeding events in our analysis, we had poor precision for some analyses, such as comparisons of various DOACs with each other, and stratified analyses by cancer type, age, sex and organ function.

Tableau D-30 Caractéristiques de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du dabigatran et de la warfarin chez des patients avec le syndrome des antiphospholipides [Goldhaber *et al.*, 2016]

Characteristics	
First author, year	Goldhaber, 2016
Reason for the selection	Antiphospholipids syndrome
Objective	To compare dabigatran etexilate with warfarin for the treatment and prevention of venous thromboembolism (VTE) in patients with thrombophilia or antiphospholipid antibody syndrome
Author country	USA
Type of study	Comparative study, post hoc subgroup analyses of pooled data from the RE-COVER and RE-COVER II trials, and of data from the RE-MEDY trial
Number of site	Not mentioned
Study population	Patients with thrombophilia or antiphospholipid antibody syndrome.
Study inclusion and exclusion criteria	In RE-COVER and RE-COVER II, patients aged ⩾ 18 years with objectively confirmed, symptomatic, proximal DVT or PE were eligible for inclusion. In RE-MEDY, patients aged ⩾ 18 years with objectively confirmed, symptomatic, proximal DVT or PE that had been treated with an approved anticoagulant for 3–12 months, or with dabigatran in RE-COVER or RE COVER II, were eligible for inclusion.
Total number of eligible patients	The RE-COVER and RE-COVER II dataset for the overall pooled efficacy analysis consisted of 2553 and 2554 patients randomized to dabigatran versus warfarin, respectively, as long as they received at least one dose of the study drug. The safety analysis for bleeding events included 2456 and 2462 patients randomized to dabigatran versus warfarin, respectively, during the double-dummy, oral-only treatment period. Among randomized patients, 34% were tested for thrombophilia. Overall, 209/2553 (8.2%) patients randomized to dabigatran etexilate and 199/2554 (7.8%) to warfarin had thrombophilia identified at baseline, representing about one quarter of the tested patients. The RE-MEDY efficacy dataset consisted of 1430 and 1426 patients who were randomized to dabigatran versus warfarin, respectively.13 Of these, 48% of patients were tested for thrombophilia. Overall, 262/1430 (18.3%) patients randomized to dabigatran etexilate and 263/1426 (18.4%) randomized to warfarin had thrombophilia identified at baseline (Table 1). This represents 38% and 39% of the tested patients, respectively. After elimination of double counting, 711 patients (10.4%) in the three trials were found to be positive for thrombophilia.
Interventions	Dabigatran etexilate 150 mg twice daily
Comparators	Warfarin (INR range 2.0–3.0)
Follow-up	RE-COVER, RE-COVER II : 6 months RE-MEDY : 6-36 months
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	Clinical outcomes were centrally adjudicated. In the pooled analysis of the RE-COVER trials, the primary efficacy outcome was recurrent, symptomatic, objectively confirmed VTE/VTE-related death from randomization to the end of the prespecified treatment period (6 months). Safety outcomes were major bleeding events (MBEs) according to the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) criteria, the composite of MBEs and clinically relevant bleeding events (CRBEs), and any bleeds, counted during the double-dummy, oral-only treatment period. In RE-MEDY, the primary efficacy outcome was recurrent, symptomatic, objectively confirmed VTE/VTE-related death from randomization to the end of the planned treatment period (6–36 months). Safety outcomes were MBEs according to the ISTH criteria, the composite of MBEs and CRBEs, and any bleeds, from randomization to the end of the planned treatment period.
Type of data analysis	The hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for within-subgroup treatment comparisons were based on the Cox regression analysis model with factor treatment, stratified by study (for pooled analyses).
Conflict of interest	*Samuel Z Goldhaber* receives honoraria for consulting activities from Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb (BMS), Daiichi Sankyo, Janssen, Portola, and Zafgen; Dr Goldhaber receives research support from BiO2 Medical, Boehringer Ingelheim, BMS, BTG EKOS, Daiichi Sankyo, the National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health, Janssen, and the Thrombosis Research Institute. *Henry Eriksson* receives honoraria for

Characteristics	
	lecturing and consulting activities from Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, and LeoPharma. *Ajay Kakkar* receives honoraria for consulting activities from Boehringer Ingelheim, Bayer, Jansen, Daiichi Sankyo, and Sanofi; Dr Kakkar receives research support from Bayer. *Sebastian Schellong* receives honoraria for lecturing and for consulting activities from Boehringer Ingelheim, Bayer, Bayer HealthCare, BMS, Daiichi Sankyo, and Pfizer. *Sam Schulman* receives honoraria for consulting activities from Boehringer Ingelheim, Bayer, Daiichi Sankyo, and BMS; Dr Schulman receives research grants from Boehringer Ingelheim, Baxalta, and Octapharma. *Martin Feuring* is an employee of Boehringer Ingelheim. *Mandy Fraessdorf* is an employee of Boehringer Ingelheim. *Joerg Kreuzer* is an employee of Boehringer Ingelheim. *Elke Schueler* is an employee of Accovion.
Financial support	The RE-COVER and RE-MEDY studies were funded by Boehringer Ingelheim.
General conclusions	Based on pooled data from the RE-COVER and RE-COVER II trials and on data from the RE-MEDY trial, the presence of thrombophilia did not significantly affect the efficacy or safety of dabigatran etexilate in preventing recurrent VTE. Thus, the efficacy and safety profiles for the overall dabigatran trials appear to be maintained in the subgroup with thrombophilia.
Limits of the study	Not all patients were tested for thrombophilia. Therefore, our results do not reflect the true number of patients with these conditions. However, the strengths of our trial are that RE-COVER, RE-COVER II, and RE-MEDY were randomized, double-blind studies with central adjudication of outcome events and included patients with and without thrombophilia. Another weakness is that diagnosis of thrombophilia was not centralized and was defined as reported by the investigator based on local analysis. Furthermore, the diagnosis of APS did not follow the revised Sapporo criteria with two tests at least 12 weeks apart, and it was not known whether all titers of antibodies reached the required criteria.17 Without the Sapporo criteria being met, perhaps these patients could be considered as having the lupus anticoagulant disorder rather than APS. Limitations of a post hoc analysis preclude us from providing precision in patients with the most severe thrombophilic disorders. Future research in DOAC administration should study prospectively and with more detailed definitions of those patients with antiphospholipid antibodies and those with severe inherited thrombophilia.

Tableau D-31 Caractéristiques de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de la warfarine chez des patients avec le syndrome des antiphospholipides [Pengo *et al.*, 2018] – Étude TRAPS

Characteristics	
First author, year	Pengo, 2018
Reason for the selection	Antiphospholipids syndrome
Objective	To compare the efficacy and safety of rivaroxaban and warfarin in APS patients (Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome [TRAPS]) at high-risk for thromboembolic recurrence
Author country	Italy
Type of study	Randomized open-label multicenter noninferiority study with blinded end point adjudication
Number of site	14
Study population	High-risk patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (triple positive for lupus anticoagulant, anticardiolipin, and anti–b2-glycoprotein I antibodies of the same isotype)
Study inclusion and exclusion criteria	Inclusion criteria: Adult patients were eligible for inclusion if they were between the ages of 18 and 75 years, were positive for all 3 aPL tests in the last blood sampling (triple positivity), and had a history of thrombosis (objectively proven arterial, venous, and/or biopsyproven microthrombosis). Triple positivity was defined as positivity for immunoglobulin G (IgG) and/or IgM aCL (>40 GPL [G phospholipid units] or MPL [M phospholipid units] or greater than the 99th percentile), IgG, and/or IgM ab2GPI (>40 U or greater than the 99th percentile) and LA test based on the recommendations of the International Society of Thrombosis and Hemostasis. aCL and ab2GPI ELISA tests had to be positive for the same isotype.

Characteristics	
	Exclusion criteria: Subjects meeting any of the following criteria will not be enrolled in the study: 1. Severe hypersensitivity reaction to rivaroxaban 2. Calculated CLCR <30 mL/min at the screening visit 3. Current pregnancy or breast feeding. Pregnancy is highly discouraged in these patients and if programmed patients are excluded from the study. If sexually active, be practicing an effective method of birth control (e.g., intrauterine device, double-barrier method, contraceptive patch, male partner sterilization) before entry and throughout the study 4. Concomitant treatment with other anticoagulants, such as unfractionated heparin, low molecular weight heparins (enoxaparin, dalteparin, etc.) heparin derivatives (fondaparinux), other oral anticoagulants (dabigatran etexilate, apixaban) in the case they can not be substituted with the study drugs. 5. Patients taking interfering medications: pharmacologic interactions may occur with strong inhibitors of p-glycoprotein and of CYP3A4, e.g., azole-antimycotics, such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, and HIV protease inhibitors; coadministration of rivaroxaban is therefore contraindicated in these cases. Several drugs used in neurological patients, such as phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, and st john's wort (hypericum), are p-glycoprotein inducers and should be avoided. Whenever possible, it would be better to use levetiracetam and topiramate as antiepileptic therapy. 6. Hemorrhage Risk-Related Criteria • History of or condition associated with increased bleeding risk including, but not limited to: • Major surgical procedure or trauma within 30 days before the randomization visit • Clinically significant gastrointestinal bleeding within 6 months before the randomization visit • History of intracranial, intraocular, spinal, or atraumatic intra-articular bleeding • Chronic hemorrhagic disorder • Known intracranial neoplasm, arteriovenous malformation, or aneurysm • Planned invasive procedure with potential for uncontrolled bleeding. • Sustained uncontrolled hypertension: systolic blood pressure ≥180 mmHg 7. Known liver cirrhosis or ALT above three times the upper normal value.
Total number of eligible patients	At the time of trial termination, 120 patients had been randomized: 59 in the rivaroxaban group and 61 in the warfarin group.
Interventions	Patients randomized to rivaroxaban received 20 mg once daily if they had a creatinine clearance (CrCl) .50 mL/min, as determined by the Cockroft–Gault method. In case of CrCl between 30 and 50 mL/min, 15 mg of rivaroxaban was administered once daily. Patients on warfarin randomized to rivaroxaban started treatment when INR was <3.
Comparators	If the patient was naive to anticoagulation and randomized to warfarin, patient maintenance dose was determined using the protocol endorsed by the Italian Federation of Anticoagulation Clinics. INR was maintained between 2.0 and 3.0 and checked at least every 4 weeks, or more frequently if needed, at the investigator's discretion.
Follow-up	Enrolled patients underwent regularly scheduled visits 1 and 3 months after randomization and every 6 months thereafter. At each visit, compliance to rivaroxaban was checked by residual pill count, and compliance to warfarin was checked by calculating the time in therapeutic range.
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	The primary outcome was the cumulative incidence of thromboembolic events, major bleeding, and vascular death. Diagnosis of venous and arterial thromboembolism was based on objective imaging techniques, diagnosis of major bleeding was according to published guidelines, and diagnosis of vascular death was ascertained from clinical or autopsy reports and/or death certificates.
Type of data analysis	The primary analysis was designed to test whether the experimental drug (rivaroxaban) is noninferior to the active control (warfarin). The noninferiority margin was set to correspond to the preservation of 50% of the warfarin effect, as adopted in the other rivaroxaban registration trials. The noninferiority margin is derived from the only observational study comparing vitamin K antagonists with control in triple-positive APS patients. The primary outcome was analyzed according to "as treated" and intention to treat (ITT) principle; "as treated" analysis included patients who completed the study on the assigned treatment on randomization, whereas ITT included all patients who underwent randomization.
Conflict of interest	The authors declare no competing financial interests.

Characteristics	
Financial support	This work was supported by funding from Bayer S.p.A. (V.P.)
General conclusions	In conclusion, rivaroxaban in high-risk patients with APS was associated with an excess of events compared with warfarin.
Limits of the study	Results from this study cannot be translated to APS patients without a “fullpositive” laboratory profile. Open-label trial.

Tableau D-32 Caractéristiques de l’étude de cohorte prospective comparant l’efficacité et l’innocuité de l’idarucizumab pour renverser l’effet anticoagulant du dabigatran [Pollack *et al.*, 2017] – Étude RE-VERSE AD

Characteristics	
First author, year	Pollack, 2017
Reason for the selection	Antidote
Objective	To determine whether 5 g of intravenous idarucizumab would be able to reverse the anticoagulant effect of dabigatran in patients who had uncontrolled bleeding (group A) or were about to undergo an urgent procedure (group B).
Author country	USA
Type of study	Multicenter, prospective single-cohort, open-label study
Number of site	173 sites (of 369 initiated sites) in 39 countries.
Study population	Patients treated with dabigatran and who had uncontrolled bleeding (group A) or were about to undergo an urgent procedure (group B).
Study inclusion and exclusion criteria	The study included two groups of adults, 18 years of age or older, who were receiving dabigatran. The patients in group A were those with uncontrollable or life-threatening bleeding that was judged by the treating clinician to require rapid anticoagulant reversal. The patients in group B were those who were about to undergo surgery or other invasive procedures that could not be delayed for at least 8 hours and for which normal hemostasis was required.
Total number of eligible patients	A total of 503 patients (301 in group A and 202 in group B) were enrolled. More than 95% of the patients were receiving dabigatran for stroke prevention in the context of atrial fibrillation, and the median age was 78 years. The median patient-reported time from the last dose of dabigatran to the first infusion of idarucizumab was 14.6 hours in group A and 18.0 hours in group B. Of the enrolled patients, 43.3% had a creatinine clearance, calculated with the use of the Cockcroft–Gault equation that was less than 50 ml per minute. Many patients had coexisting conditions at the time of enrollment (Table 1). Of the 301 patients in group A, 137 (45.5%) had gastrointestinal bleeding, 98 (32.6%) had intracranial hemorrhage, and 78 (25.9%) had trauma as the cause of bleeding (Table 2). Bleeding was adjudicated as major or life-threatening in 265 patients (88.0%) and resulted in surgical intervention in 61 (20.3%); 114 patients (37.9%) had hemodynamic instability at presentation. Of the 202 patients in group B, 197 (97.5%) underwent the intended surgery or intervention. The median time from the first infusion of idarucizumab to the initiation of the procedure was 1.6 hours. The indications for urgent surgery or intervention are listed in Table 2.
Interventions	All patients were to receive 5 g of intravenous idarucizumab, which was administered as two 50-ml bolus infusions, each containing 2.5 g of idarucizumab, no more than 15 minutes apart. The 5-g dose was calculated to reverse the total body load of dabigatran that was associated with the 99th percentile of the dabigatran levels measured in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial.4
Comparators	None
Follow-up	Blood samples for pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments were obtained at baseline, after the first infusion of idarucizumab, and between 10 and 30 minutes and at 1, 2, 4, 12, and 24 hours after the second infusion.

Characteristics	
	In group A, the extent of bleeding and hemodynamic stability were assessed between 10 and 30 minutes and at 1, 2, 4, 12, and 24 hours after the second idarucizumab infusion or when deemed clinically appropriate. The severity of bleeding at presentation (in group A) and any suspected thrombotic events or deaths occurring from the time of idarucizumab infusion to 90 days after the infusion were to be adjudicated by an independent committee.
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	The primary efficacy end point was the maximum percentage reversal of the anticoagulant effect of dabigatran, determined at any point from the end of the first idarucizumab infusion until 4 hours after the end of the second infusion, with the percentage reversal assessed on the basis of the diluted thrombin time or the ecarin clotting time. These measurements were chosen because they correlate linearly with dabigatran concentrations measured with the use of mass spectroscopy.5,6 In parallel, the activated partial-thromboplastin time was assessed locally at baseline, after the first infusion of idarucizumab, and between 10 and 30 minutes and at 12 hours after the second infusion of idarucizumab. Complete reversal was defined as a decrease in the diluted thrombin time or ecarin clotting time to a normal level. Clinical outcomes, as assessed by the treating clinician, were secondary end points. In group A, the extent of bleeding and hemodynamic stability were assessed between 10 and 30 minutes and at 1, 2, 4, 12, and 24 hours after the second idarucizumab infusion or when deemed clinically appropriate. The severity of bleeding was classified with the use of the International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria (for more details, see the Supplementary Appendix, available at NEJM.org).7 In group B, periprocedural hemostasis was classified by the clinician as normal or as mildly, moderately, or severely abnormal. Adverse events were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 18.0.8 Adverse events occurring within 5 days after the administration of idarucizumab were considered to have occurred during treatment.
Type of data analysis	The primary efficacy end point of maximum percentage reversal of dabigatran was calculated for patients in whom pretreatment diluted thrombin times or ecarin clotting times were above the upper limit of the normal range as assessed at a central laboratory; descriptive statistics with confidence intervals or percentiles were used as appropriate. Clotting-time measurements that exceeded the maximum measurable range were imputed with the use of the maximum measurable clotting time of 500 seconds only if the imputation was consistent with the concomitant results of other coagulation tests and unbounddabigatran concentrations.[3] The sample size was based on regulatory feedback and practical considerations, including recruitment rates and the frequency of serious bleeding complications and emergency surgery among patients receiving dabigatran. On the basis of data from the RE-LY trial, the annual rates of life-threatening bleeding among patients receiving dabigatran at a dose of 150 mg and 110 mg are 1.5% and 1.25%, respectively, and the annual rate of emergency surgery among patients receiving dabigatran is 1.5%.[9]
Conflict of interest	Available at : https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1707278/suppl_file/nejmoa1707278_disclosures.pdf
Financial support	Supported by Boehringer Ingelheim.
General conclusions	In summary, idarucizumab is effective for dabigatran reversal among patients who have uncontrolled bleeding or will be undergoing urgent surgery. Although case reports suggest that thrombolysis and thrombectomy can be performed safely after dabigatran reversal with idarucizumab, [21] postmarketing surveillance would be helpful to monitor the effectiveness of idarucizumab for this and other indications and to further assess its safety.
Limits of the study	The strengths of this study include the broad inclusion criteria and the pragmatic study design, which reflects usual clinical practice. With this pragmatic design, patients with uncontrolled bleeding due to trauma could be enrolled in group A or group B at the discretion of the treating physician, depending on the urgency of any planned surgery. The major limitation of this study is the lack of a control group. Although guidelines recommend prothrombin complex concentrate for dabigatran reversal if idarucizumab is unavailable,[20] high-quality evidence of its effectiveness is limited.

Tableau D-33 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour la population générale atteinte d'AF (comparateur : AVK incluant la warfarine) [Almutairi *et al.*, 2017]

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'études	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RRI (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	Conclusions
Efficacité								
AVC / Embolie systémique	Apixaban	AVK	1 ECRA	18 201	**0,79 (0,66-0,95)**	s. o.	s. o.	Un seul ECRA était disponible pour l'apixaban. L'apixaban présentait une réduction de 21% du risque d'AVC / embolie systémique par rapport à la warfarine dans le cadre de l'essai ARISOTLE.
	Dabigatran	AVK	1 ECRA 25 obs.	ECRA: 18 113 Obs.: 145 448	ECRA: 0,77 (0,57-1,03) Obs.: 1,03 (0,83-1,27)	ECRA: 75,2 Obs.: 56,7	ECRA: 0,045 Obs.: 0,042	Le dabigatran et les AVK n'étaient pas significativement différents quant au risque d'AVC / embolie systémique
	Edoxaban	AVK	1 ECRA	21 105	0,99 (0,77-1,28)	77,5	0,035	Seulement qu'un ECRA était disponible pour l'édoxaban (mais les résultats obtenus avec les doses de 30 mg et 60 mg ont été combinés). Aucune diminution significative du risqué n'était observe en comparaison aux AVK.
	Rivaroxaban	AVK	3 ECRA 4 obs.	ECRA: 15 798 Obs.: 34 079	ECRA: **0,80 (0,67-0,95)** Obs.: 0,78 (0,59-1,04)	ECRA: 42,1 Obs.: 0,0	ECRA: 0,178 Obs.: 0,806	Bien que le rivaroxaban ait présenté un risque d'AVC / embolie systémique inférieur de 20% par rapport aux AVKs dans les ECRA, la diminution du risque n'était pas significativement différente dans les 3 études observationnelles.
AVC	Apixaban	AVK	1 ECRA	18 201	**0,79 (0,65-0,96)**	s. o.	s. o.	Apixaban démontre une diminution du risqué de 21 % comparé aux AVK dans l'ECRA.
	Dabigatran	AVK	1 ECRA 25 obs.	ECRA: 18 113 Obs.: 147 373	ECRA: 0,77 (0,54-1,10) Obs.: 0,94 (0,83-1,08)	ECRA: 80,6 Obs.: 51,4	ECRA: 0,023 Obs.: 0,068	Même si le dabigatran montre une légère diminution du risque d'AVC en comparaison aux AVK, cette diminution n'est pas statistiquement significative.
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	21 105	**0,44 (0,26-0,69)**	68,5	0,075	L'édoxaban a montré une diminution du risque de 57 % en comapraison aux AVK dans l'ECRA.
	Rivaroxaban	AVK	3 ECRA 4 obs.	ECRA: 15 770	ECRA: **0,82 (0,68-0,98)** Obs.: NR	ECRA: 18,7	ECRA: 0,292	Le rivaroxaban a montré une diminution du risque de 18 % en comparaison aux VKA dans les ECRA.
AVC ischémiques	Apixaban	AVK	1 ECRA	18 201	0,92 (0,74-1,14)	s. o.	s. o.	L'apixaban n'a pas démontré de diminution du risqué en comparaison aux AVK.

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'études	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RRI (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	Conclusions
	Dabigatran	AVK	1 ECRA 25 obs.	ECRA: 18 113 Obs.: 284 166	ECRA: 0,92 (0,64-1,32) Obs.: **0,80 (0,68-0,94)**	ECRA: 78,9 Obs.: 64,9	ECRA: 0,029 Obs.: 0,014	Le dabigatran a démontré une diminution du risque de 20 % dans les études observationnelles, mais pas dans les ECRA.
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	21 105	1,19 (0,85-1,67)	85,5	0,006	L'édoxaban n'a pas démontré de diminution du risqué en comparaison aux AVK.
	Rivaroxaban	AVK	3 ECRA 4 obs.	ECRA: 15 770 Obs.: 18 270	ECRA: 0,90 (0,73-1,12) Obs.: 0,81 (0,57-1,15)	ECRA: 46,3 Obs.: s. o.	ECRA: 0,155 Obs.: s. o.	Le rivaroxaban n'a pas démontré de diminution du risqué en comparaison aux AVK.
AVC hémorragiques	Apixaban	AVK	1 ECRA	18 201	**0,51 (0,35-0,75)**	s. o.	s. o.	L'apixaban montre une diminution statistiquement significative de 49 % du risque en comparaison aux AVK.
	Dabigatran	AVK	1 ECRA 25 obs.	ECRA: 18 113 Obs.: 130 143	ECRA: **0,29 (0,19-0,44)** Obs.: **0,48 (0,39-0,61)**	ECRA: 0,0 Obs.: 0,0	ECRA: 0,690 Obs.: 0,640	Le dabigatran montre une diminution statistiquement significative de 71 % avec l'ECRA et de 52 % avec les études observationnellesen comparaison aux AVK.
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	21 105	**0,43 (0,26-0,69)**	68,5	0,075	L'édoxaban montre une diminution statistiquement significative de 57 % du risque en comparaison aux AVK.
	Rivaroxaban	AVK	3 ECRA 4 obs.	ECRA: 15 770 Obs.: 18 270	ECRA: 0,80 (0,60-1,05) Obs.: 1,11 (0,13-9,54)	ECRA: 30,6 Obs.: s. o.	ECRA: 0,237 Obs.: s. o.	Même si le rivaroxaban montre une légère diminution du risque en comparaison aux AVK avec les ECRA, cette diminution n'est pas statistiquement significative. Par contre, avec les études observationnelles, le rivaroxaban montre une légère augmentation non statistiquement significative du risque.
Infarctus du myocarde	Apixaban	AVK	1 ECRA	18 201	0,88 (0,66-1,17)	s. o.	s. o.	Même si l'apixaban montre une légère diminution du risque en comparaison aux AVK, cette diminution n'est pas statistiquement significative.
	Dabigatran	AVK	1 ECRA 25 obs.	ECRA: 18 113 Obs.: 439 463	ECRA: 1,36 (1,09-1,72) Obs.: 0,84 (0,70-1,01)	ECRA: 0,0 Obs.: 80,1	ECRA: 0,925 Obs.: 0,000	Le dabigatran montre une augmentation non statistiquement significative du risque de 36 % en comparaison aux AVK. Cette augmentation du risque n'est pas observée avec les études observationnelles.
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	21 105	1,06 (0,84-1,34)	49,9	0,158	Même si l'édoxaban montre une légère augmentation du risque en comparaison aux AVK avec les ECRA, cette augmentation n'est pas statistiquement significative.

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'études	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RRI (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	Conclusions
	Rivaroxaban	AVK	3 ECRA 4 obs.	ECRA: 15 798 Obs.: 13 040	ECRA: 0,82 (0,64-1,06) Obs.: 0,67 (0,35-1,28)	s. o.	s. o.	Même si le rivaroxaban montre une légère diminution du risque en comparaison aux AVK, cette diminution n'est pas statistiquement significative.
Mortalité toutes causes confondues	Apixaban	AVK	1 ECRA	18 201	**0,89 (0,80-0,99)**	s. o.	s. o.	L'apixaban montre une diminution statistiquement significative de 11 % decreased en comparaison aux AVK.
	Dabigatran	AVK	1 ECRA 25 obs.	ECRA: 18 113 Obs.: 194 011	ECRA: **0,90 (0,82-0,98)** Obs.: **0,66 (0,51-0,86)**	ECRA: 0,0 Obs.: 90,5	ECRA: 0,718 Obs.: 0,000	Le dabigatran montre une diminution du risque de 10 % avec l'ECRA et de 34 % avec les études observationnelles en comparaison avec les AVK.
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	21 105	**0,89 (0,83-0,96)**	0,0	0,428	L'édoxaban montre une diminution statistiquement significative du risque de 11 % decreased en comparaison aux AVK.
	Rivaroxaban	AVK	3 ECRA 4 obs.	ECRA: 14 143	ECRA: 0,85 (0,70-1,03) Obs.: NR	s. o.	s. o.	Même si le rivaroxaban montre une légère diminution du risqué en comparaison aux AVK, cette diminution n'est pas statistiquement significative.
Innocuité								
Saignements majeurs	Apixaban	AVK	1 ECRA	18 140	**0,69 (0,60-0,80)**	s. o.	s. o.	L'apixaban montre une diminution statistiquement significative du risque de 31 % en comparaison aux AVK.
	Dabigatran	AVK	1 ECRA 25 obs.	ECRA: 18 113 Obs.: 421 801	ECRA: 0,86 (0,75-1,00) Obs.: 0,85 (0,72-1,01)	ECRA: 52,2 Obs.: 92,2	ECRA: 0,148 Obs.: 0,000	Même si le dabigatran montre une légère diminution du risque en comparaison aux AVK, cette diminution n'est pas statistiquement significative.
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	21 026	0,61 (0,36-1,03)	96,6	0,000	L'édoxaban (30 et 60 mg) montre une diminution du risque en comparaison aux AVK, mais cette diminution n'est pas statiquement significative.
	Rivaroxaban	AVK	3 ECRA 4 obs.	ECRA: 15 867 Obs.: 34 071	ECRA: 0,99 (0,97-1,01) Obs.: 1,03 (0,81-1,32)	ECRA: 0,0 Obs.: 0,0	ECRA: 0,667 Obs.: 0,950	Aucune différence statistiquement significative n'est observée entre le rivaroxaban et les AVK.
Saignements gastro-intestinaux	Apixaban	AVK	1 ECRA	18 140	0,89 (0,69-1,14)	s. o.	s. o.	Même si l'apixaban montre une légère diminution du risque en comparaison aux AVK, cette diminution n'est pas statistiquement significative.
	Dabigatran	AVK	1 ECRA 25 obs.	ECRA: 18 113 Obs.: 424 454	ECRA: 1,29 (0,95-1,75) Obs.: 1,11 (0,97-1,28)	ECRA: 69,0 Obs.: 85,2	ECRA: 0,073 Obs.: 0,000	Même si le dabigatran montre une légère augmentation du risque en comparaison aux AVK, cette augmentation n'est pas statistiquement significative.

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'études	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RRI (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	Conclusions
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	21 026	0,91 (0,50-1,65)	93,8	0,000	Même si l'édoxaban montre une légère diminution du risque en comparaison aux AVK, cette diminution n'est pas statistiquement significative.
	Rivaroxaban	AVK	3 ECRA 4 obs.	ECRA: 15 867 Obs.: 28 602	ECRA: 1,32 (0,48-3,59) Obs.: 1,10 (0,81-1,49)	59,7	0,115	Même si le rivaroxaban montre une légère augmentation du risque en comparaison aux AVK, cette augmentation n'est pas statistiquement significative.
Hémorragies intracrâniennes	Apixaban	AVK	1 ECRA	18 140	**0,42 (0,30-0,58)**	s. o.	s. o.	L'apixaban montre une diminution statistiquement significative du risque de 58 %.
	Dabigatran	AVK	1 ECRA 25 obs.	ECRA: 18 113 Obs.: 347 618	ECRA: **0,35 (0,26-0,48)** Obs.: **0,42 (0,34-0,51)**	ECRA: 0,0 Obs.: 60,4	ECRA: 0,423 Obs.: 0,007	Le dabigatran montre une diminution statistiquement significative du risque de 65 % avec l'ECRA et de 58 % avec les études observationnelles.
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	21 026	**0,38 (0,24-0,59)**	71,1	0,063	L'édoxaban montre une diminution statistiquement significative du risque de 62 %.
	Rivaroxaban	AVK	3 ECRA 4 obs.	ECRA: 14 589 Obs.: 18 270	ECRA: 0,85 (0,58-1,23) Obs.: 1,17 (0,66-2,06)	ECRA: 79,9 Obs.: s. o.	ECRA: 0,026 Obs.: s. o.	Une légère diminution du risque est observée avec le rivaroxaban en comparaison aux AVK dans les ECRA, cette diminution n'est pas statistiquement significative. Par contre, une légère augmentation statistiquement non significative est observée pour le rivaroxaban comparativement aux AVK dans les études observationnelles.

[1]Méta-analyse pour chaque AOD et chaque résultat séparément. Mesure du risque relatif, du rapport des risques instantanés (RRI), ou de rapport des cotes (OR). Les OR groupés ont été utilisés pour un petit nombre d'études (n = 3). Estimation de l'effet global du traitement des AOD par rapport aux AVKs en utilisant une méta-analyse à effet fixe. Modèles à effets fixes (I^2 ≥75%, P hétérogénéité <0.05 dans le test χ^2) utilisés en cas de preuve d'une variabilité élevée. Modèle d'effet aléatoire utilisé pour regrouper les effets moyens du traitement. Estimations groupées avec des IC à 95 % comparant les AOD et les AVK en utilisant une méta-analyse à effets aléatoires avec une pondération inverse de la variance dans Stata (StataCorp, CollegeStation, Texas). Hétérogénéité: statistique I^2 utilisée pour estimer le pourcentage de variabilité entre les études.

Tableau D-34 Résultats globaux de l'étude de cohorte de cohorte rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité des AOD (28,5 % dabigatran; 71,5% rivaroxaban), de l'AAS (≤325 mg) chez les patients atteints de FA [Gieling *et al.*, 2017]

Résultat clinique	Intervention	Nombre total de patients	Nombre d'événements	Taux d'incidence par 1000 personnes-années	Résultats rapportés	
					RRI ajusté (IC à 95 %)	Conclusions
Efficacité						
AVC	AOD	1 306	15	8,81	1,38 (0,81-2,35)	Une augmentation statistiquement non significative du risque d'AVC, d'AVC hémorragiques et d'AVC ischémiques est observée avec les AOD comparativement aux AVK. Une augmentation statistiquement significative de plus de deux fois le risque d'AVC et d'AVC ischémiques ainsi qu'une diminution statistiquement non significative du risque d'AVC hémorragiques sont observées avec l'AAS comparativement aux AVK.
	AAS	16 094	342	17,85	2,03 (1,72-2,39)	
	AVK	13 643	181	6,72	référence	
AVC hémorragiques	AOD	1 306	5	2,53	1,56 (0,61-3,99)	
	AAS	16 094	38	1,91	0,87 (0,58-1,31)	
	AVK	13 643	57	1,92	référence	
AVC ischémiques	AOD	1 306	12	7,00	1,22 (0,67-2,19)	
	AAS	16 094	327	16,95	2,18 (1,83-2,59)	
	AVK	13 643	156	5,76	référence	
Innocuité						
Saignements majeurs	AOD	1 306	19	10,63	2,08 (1,28-3,40)	Une augmentation statistiquement significative de plus de deux fois le risque de saignements majeurs et de saignement gastro-intestinaux et une augmentation statistiquement non significative du risque d'hémorragies intracrâniennes sont observées avec les AOD comparativement aux AVK. Une augmentation statistiquement non significative du risque de saignements majeurs et de saignements gastro-intestinaux et une diminution statistiquement non significative du risque d'hémorragies intracrâniennes sont observées avec l'AAS comparativement aux AVK.
	AAS	16 094	140	7,51	1,05 (0,84-1,32)	
	AVK	13 643	167	5,78	référence	
Saignements gastro-intestinaux	AOD	1 306	15	7,73	2,63 (1,50-4,60)	
	AAS	16 094	103	5,29	1,17 (0,89-1,54)	
	AVK	13 643	107	3,68	référence	

Résultat clinique	Intervention	Nombre total de patients	Nombre d'événements	Taux d'incidence par 1000 personnes-années	Résultats rapportés	
					RRI ajusté (IC à 95 %)	Conclusions
Hémorragies intracrâniennes	AOD	1 306	5	2,53	1,42 (0,56-3,61)	
	AAS	16 094	38	1,91	0,80 (0,53-1,20)	
	AVK	13 643	62	2,09	référence	

Tableau D-35 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients atteints de FA[1] (AAS administré en concomitance) [Bennaghmouch *et al.*, 2017]

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre de patients avec AAS/nombre de patients total	Résultats rapportés			
					RRI (IC à 95 %)	I^2 (%)	p	Conclusions
Efficacité								
AVC / d'embolie systémique	Apixaban	AVK	1 ECRA (2 publications)	4 434/18 201	**0,58 (0,39-0,85)**	Non mentionné	Non mentionné	L'apixaban montre une diminution significative du risque de 42 % en comparaison aux AVK.
	Dabigatran (110 mg)	AVK	1 ECRA (2 publications)	7 171/18 111	0,90 (0,65-1,23)	Non mentionné	Non mentionné	Le dabigatran (110 mg) montre une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	Dabigatran (150 mg)	AVK	1 ECRA (2 publications)		**0,70 (0,50-0,99)**	Non mentionné	Non mentionné	Le dabigatran (150 mg) montre une diminution statistiquement significative du risque de 30 % en comparaison aux AVK.
	Édoxaban (30 mg)	AVK	1 ECRA (2 publications)	4 525/21 105	0,92 (0,67-1,27)	Non mentionné	Non mentionné	L'édoxaban (30 mg) montre une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	Édoxaban (60 mg)	AVK	1 ECRA (2 publications)		**0,65 (0,45-0,92)**	Non mentionné	Non mentionné	L'édoxaban (60 mg) montre une diminution statistiquement significative du risque de 35 % en comparaison aux AVK.
	Rivaroxaban	AVK	1 ECRA (2 publications)	5 205/14 264	0,88 (0,68-1,14)	Non mentionné	Non mentionné	Le rivaroxaban montre une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre de patients avec AAS/nombre de patients total	Résultats rapportés			
					RRI (IC à 95 %)	I^2 (%)	p	Conclusions
	AOD	AVK	4 ECRA (8 publications)	21 335/71 681	**0,78 (0,67-0,91)**	19,7	0,285	Les AOD montrent une diminution statistiquement significative du risque de 28 % en comparaison aux AVK.
AVC ischémique	Apixaban	AVK	1 ECRA (2 publications)	4 434/18 201	0,69 (0,43-1,11)	Non mentionné	Non mentionné	L'apixaban montre une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	Dabigatran 110 mg	AVK	1 ECRA (2 publications)	7 171/18 111	1,18 (0,82-1,69)	Non mentionné	Non mentionné	Le dabigatran (110 mg) montre une augmentation non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	Dabigatran 150 mg	AVK	1 ECRA (2 publications)		0,86 (0,58-1,27)	Non mentionné	Non mentionné	Le dabigatran (150 mg) montre une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	Édoxaban 30 mg	AVK	1 ECRA (2 publications)	4 525/21 105	1,24 (0,85-1,81)	Non mentionné	Non mentionné	L'édoxaban (30 mg) montre une augmentation non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	Édoxaban 60 mg	AVK	1 ECRA (2 publications)		0,70 (0,45-1,08)	Non mentionné	Non mentionné	L'édoxaban (60 mg) montre une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	AOD	AVK	3 ECRA (6 publications)	16 130/57 417	0,93 (0,73-1,18)	44,1	0,128	Les AOD montrent une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
Infarctus du myocarde	Apixaban	AVK	1 ECRA (2 publications)	4 434/18 201	1,20 (0,71-2,00)	Non mentionné	Non mentionné	L'apixaban et dabigatran (110 et 150 mg) montrent une augmentation non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	Dabigatran 110 mg	AVK	1 ECRA (2 publications)	7 171/18 111	1,31 (0,85-2,02)	Non mentionné	Non mentionné	
	Dabigatran 150 mg	AVK	1 ECRA (2 publications)		1,36 (0,88-2,10)	Non mentionné	Non mentionné	
	Édoxaban 30 mg	AVK	1 ECRA (2 publications)	4 525/21 105	0,96 (0,60-1,56)	Non mentionné	Non mentionné	L'édoxaban (30 et 60 mg) montre une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	Édoxaban	AVK	1 ECRA		0,99 (0,61-	Non	Non	

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre de patients avec AAS/nombre de patients total	Résultats rapportés			
					RRI (IC à 95 %)	I^2 (%)	p	Conclusions
	60 mg		(2 publications)		1,59)	mentionné	mentionné	
	Rivaroxaban	AVK	1 ECRA (2 publications)	5 205/14 264	1,14 (0,80-1,64)	Non mentionné	Non mentionné	Le rivaroxaban montre une augmentation non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	AOD	AVK	4 ECRA (8 publications)	21 335/71 681	1,16 (0,97-1,39)	0,0	0,867	Les AOD montrent une augmentation non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
Innocuité								
Saignements majeurs	Apixaban	AVK	1 ECRA (2 publications)	4 434/18 201	**0,77 (0,60-0,99)**	Non mentionné	Non mentionné	L'apixaban montre une diminution statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	Dabigatran 110 mg	AVK	1 ECRA (2 publications)	7 171/18 111	0,85 (0,69-1,04)	Non mentionné	Non mentionné	Le dabigatran (110 mg et 150 mg) montre une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	Dabigatran 150 mg	AVK	1 ECRA (2 publications)		0,97 (0,79-1,18)	Non mentionné	Non mentionné	
	Édoxaban 30 mg	AVK	1 ECRA (2 publications)	4 525/21 105	**0,51 (0,38-0,67)**	Non mentionné	Non mentionné	L'édoxaban (30 mg) montre une diminution statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	Édoxaban 60 mg	AVK	1 ECRA (2 publications)		0,85 (0,67-1,08)	Non mentionné	Non mentionné	L'édoxaban (60 mg) montre une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	Rivaroxaban	AVK	1 ECRA (2 publications)	5 205/14 264	1,14 (0,92-1,42)	Non mentionné	Non mentionné	Le rivaroxaban montre une augmentation non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	AOD	AVK	4 ECRA (8 publications)	21 335/71 681	0,83 (0,69-1,01)	76,9	0,001	Les AOD montrent une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
Hémorragies intracrâniennes	Apixaban[4]	AVK	1 ECRA (2 publications)	4 434/18 201	**0,38 (0,16-0,92)**	Non mentionné	Non mentionné	Les AOD, toutes doses confondues, montrent une diminution statistiquement significative du risque en comparaison aux AVK.
	Dabigatran 110 mg	AVK	1 ECRA (2	7 171/18 111	**0,28 (0,14-0,55)**	Non mentionné	Non mentionné	

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre de patients avec AAS/nombre de patients total	Résultats rapportés			
					RRI (IC à 95 %)	I^2 (%)	p	Conclusions
			publications)					
	Dabigatran 150 mg	AVK	1 ECRA (2 publications)		**0,57 (0,34-0,97)**	Non mentionné	Non mentionné	
	Édoxaban 30 mg	AVK	1 ECRA (2 publications)	4 525/21 105	**0,14 (0,06-0,33)**	Non mentionné	Non mentionné	
	Édoxaban 60 mg	AVK	1 ECRA (2 publications)		**0,44 (0,25-0,77)**	Non mentionné	Non mentionné	
	Rivaroxaban	AVK	1 ECRA (2 publications)	5 205/14 264	**0,54 (0,31-0,95)**	Non mentionné	Non mentionné	
	AOD	AVK	4 ECRA (8 publications)	21 335/71 681	**0,38 (0,26-0,56)**	49,1	0,080	

[1]Âge ≥ 18 ans, avec AF non-valvulaire (incluant tous les niveaux de risque et indépendamment des co-morbidités) et recevant un traitement par l'aspirine à n'importe quel moment de l'étude.
[2]Les rapports de risque déclarés avec les intervalles de confiance à 95% des études individuelles ont été regroupés à l'aide d'une méta-analyse à effets aléatoires (approche DerSimonian-Laird, Limite maximale de vraisemblance [REML] et approche empirique de Bayes [EB]). La statistique Cochrane Q avec test du chi-carré et le test de Higgins I^2 pour l'hétérogénéité ont été utilisés.

Tableau D-36 Résultats complémentaires de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de la warfarine administrés avec ou sans l'AAS chez les patients atteints de FA – Étude ROCKET AF [Shah *et al.*, 2016]

Résultat clinique	Avec AAS			Sans AAS			Valeur de p pour l'interaction	Conclusions
	Rivaroxaban (20 mg DIE) Événements/100 patient-années (nombre total d'événements)	Warfarine (RNI 2,0-3,0) Événements/100 patient-années (nombre total d'événements)	RRI ajusté (IC à 95 %)	Rivaroxaban (20 mg DIE) Événements/100 patient-années (nombre total d'événements)	Warfarine (RNI 2,0-3,0) Événements/100 patient-années (nombre total d'événements)	RRI ajusté (IC à 95 %)		
Efficacité								
AVC hémorragiques	0,29 (11)	0,59 (23)	0,49 (0,24-1,01)	0,25 (18)	0,37 (27)	0,68 (0,38-1,24)	0,50	Une diminution statistiquement non significative du risque d'AVC/embolie systémique, d'AVC et d'AVC hémorragiques est observée avec les AOD comparativement aux AVK, autant chez les patients traités en concomitance avec l'AAS que chez ceux qui ne le sont pas.
Mortalité toute causes confondues	5,14 (234)	6,19 (282)	**0,83 (0,70-0,99)**	4,18 (348)	4,21 (350)	0,99 (0,86-1,15)	0,13	Une diminution statistiquement significative du risque de mortalité de toutes causes confondues est observée avec les AOD comparativement aux AVK, seulement chez les patients traités en concomitance avec l'AAS.

Tableau D-37 Résultats complémentaires de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban et de la warfarine administrés avec ou sans l'AAS chez les patients atteints de FA – Étude ARISTOTLE [Alexander *et al.*, 2014]

Résultat clinique	Avec AAS			Sans AAS			Valeur de p pour l'interaction	Conclusions
	Apixaban (5 mg BID) Événements/ patient-années (nombre total d'événements)	Warfarine (RNI 2,0-3,0) Événements/100 patient-années (nombre total d'événements)	RRI ajusté (IC à 95 %)	Apixaban (5 mg BID) Événements/100 patient-années (nombre total d'événements)	Warfarine (RNI 2,0-3,0) Événements/100 patient-années (nombre total d'événements)	RRI ajusté (IC à 95 %)		
Efficacité								
AVC hémorragiques	0,27 (10)	0,68 (24)	**0,40 (0,19-0,83)**	0,22 (25)	0,42 (47)	**0,53 (0,33-0,86)**	0,52	Une diminution statistiquement significative du risque d'AVC hémorragiques est observé avec l'apixaban comparativement à la warfarine, que les deux soient administrés ou non en concomitance avec l'AAS. L'interaction avec l'AAS n'est toutefois pas significative.
Mortalité toute causes confondues	1,93 (71)	1,82 (64)	1,05 (0,75-1,47)	1,64 (188)	1,97 (223)	0,83 (0,68-1,00)	0,23	Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre le risque de mortalité toutes causes confondues observé avec l'apixaban comparativement à la warfarine, que les deux soient administrés ou non en concomitance avec l'AAS.

Tableau D-38 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients âgés (≥ 65 ans) atteints de FA[1] [Bai *et al.*, 2018]

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RRI (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	Conclusions
Efficacité								
AVC / thromboembolie	AOD	Warfarine	ECRA: 4 Obs.: 5 Total: 9	ECRA: 71 683 Obs.: 241 352 Total: 313 035	ECRA: **0,79 (0,71-0,86)** Obs.: **0,83 (0,69-0,97)** Total: **0,81 (0,73-0,89)**	ECRA: 0,0 Obs.: 71,1 Total: 56,6	ECRA: 0,705 Obs.: 0,000 Total: 0,001	Les AOD montrent une diminution statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine.
	Apixaban	Warfarine	ECRA : 1 Obs. : 1 Total : 2	259 465	0,84 (0,59-1,09)	77,1	0,013	L'apixaban montre une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine.
	Dabigatran	Warfarine	ECRA : 1 Obs. : 5 Total : 6	75 942	**0,80 (0,67-0,92)**	64,7	0,000	Le dabigatran montre une diminution statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine.
	Édoxaban	Warfarine	1 ECRA	79 879	0,85 (0,70-1,00)	0,0	0,701	L'édoxaban montre une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine.
	Rivaroxaban	Warfarine	ECRA : 1 Obs. : 1 Total : 2	21 105	**0,81 (0,69-0,94)**	0,0	0,878	Le rivaroxaban montre une diminution statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine.
Mortalité	AOD	Warfarine	ECRA: 2 Obs.: 2 Total: 4	ECRA: 36 314 Obs.: 196 092 Total: 232 406	ECRA: 0,88 (0,76-1,01) Obs.: **0,80 (0,70-0,90)** Total: **0,82 (0,74-0,90)**	ECRA: 45,3 Obs.: 63,1 Total: 61,3	ECRA: 0,161 Obs.: 0,006 Total: 0,003	Les AOD montrent une diminution du risque en comparaison à la warfarine non statistiquement significative pour les ECRA et significative pour les études observationnelles.
Innocuité								
Saignements majeurs	AOD	Warfarine	ECRA: 4 Obs.: 5 Total: 9	ECRA: 71 683 Obs.: 142 875 Total: 214 558	ECRA: **0,82 (0,70-0,95)** Obs.: 0,93 (0,75-1,11) Total: **0,87 (0,77-0,97)**	ECRA: 79,6 Obs.: 90,2 Total: 86,1	ECRA: 0,000 Obs.: 0,000 Total: 0,000	Les AOD montrent une diminution du risque en comparaison à la warfarine statistiquement significative pour les ECRA et non significative pour les études observationnelles.
	Apixaban	Warfarine	ECRA : 1 Obs. : 2 Total : 3	112 554	**0,68 (0,61-0,75)**	0,0	0,819	L'apixaban montre une diminution statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine.

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RRI (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	Conclusions
	Dabigatran	Warfarine	ECRA : 1 Obs. : 4 Total : 5	128 313	0,92 (0,74-1,11)	90,8	0,000	Le dabigatran montre une diminution statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine.
	Édoxaban	Warfarine	1 ECRA	21 105	**0,80 (0,69-0,91)**	0,0	0,493	L'édoxaban diminution statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine.
	Rivaroxaban	Warfarine	ECRA : 1 Obs. : 2 Total : 3	108 749	1,12 (0,99-1,25)	0,0	0,934	Le rivaroxaban montre une augmentation non statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine.

[1]Analyse en utilisant STATA, version 12.0 (Stata Corp.). Les taux d'événements de divers résultats évalués en utilisant le nombre d'événements / personnes-années d'observation. Estimations du risque avec des intervalles de confiance de 95% (IC de 95%) pour mesurer les tailles d'effet dans l'étude. Estimation du risque ajusté considérée en premier ou, si elle n'était pas disponible, l'estimation du risque non ajusté ou, si les deux n'étaient pas disponibles, l'estimation du risque a été calculée en utilisant le nombre d'événements, les années-personnes ou d'autres données disponibles. Un modèle fixe a été utilisé, puis un modèle à effets aléatoires si hétérogénéité selon l'indice I^2.

Tableau D-39 Résultats complémentaires de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban et de la warfarine chez les patients âgés atteints de FA – Étude ENGAGE AF–TIMI 48 [Kato *et al.*, 2016]

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Groupe d'âge	Événements (%/patient-années)	RRI (IC à 95 %)	Valeur de p pour l'interaction	Conclusions
Efficacité							
AVC/embolie systémique	Édoxaban (60 mg DIE)	Warfarine (RNI 2,0 à 3,0)	< 65 ans	Édoxaban : 1,1 Warfarine : 1,1	0,94 (0,65-1,37)	0,84	Une diminution statistiquement non significative du risque d'AVC/embolie systémique est observée avec l'édoxaban comparativement avec la warfarine et ce, peu importe âge.
			65-74 ans	Édoxaban : 1,6 Warfarine : 1,8	0,89 (0,68-1,16)		
			≥ 75 ans	Édoxaban : 1,9 Warfarine : 2,3	0,83 (0,66-1,04)		
AVC hémorragiques	Édoxaban (60 mg DIE)	Warfarine (RNI 2,0 à 3,0)	< 65 ans	Édoxaban : 0,2 Warfarine : 0,2	0,92 (0,37-2,25)	0,31	Une diminution statistiquement non significative du risque d'AVC hémorragiques est observée avec l'édoxaban comparativement à la warfarine chez les personnes de moins de 65 ans alors que cette diminution est statistiquement significative chez les personnes de 65 ans et plus.
			65-74 ans	Édoxaban : 0,3 Warfarine : 0,6	**0,41 (0,23-0,72)**		
			≥ 75 ans	Édoxaban : 0,3 Warfarine : 0,5	**0,58 (0,35-0,97)**		
AVC	Édoxaban	Warfarine	< 65 ans	Édoxaban : 0,9	1,01 (0,67-	0,48	Aucune différence statistiquement significative n'est

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Groupe d'âge	Événements (%/patient-années)	RRI (IC à 95 %)	Valeur de p pour l'interaction	Conclusions
ischémiques	(60 mg DIE)	(RNI 2,0 à 3,0)		Warfarine : 0,9	1,54)		observée pour le risque d'AVC ischémiques avec l'édoxaban comparativement à la warfarine et ce, peu importe l'âge.
			65-74 ans	Édoxaban : 1,3 Warfarine : 1,1	1,16 (0,84-1,59)		
			≥ 75 ans	Édoxaban : 1,5 Warfarine : 1,7	0,90 (0,69-1,16)		
Innocuité							
Saignements majeurs	Édoxaban (60 mg DIE)	Warfarine (RNI 2,0 à 3,0)	< 65 ans	Édoxaban : 1,5 Warfarine : 1,8	0,81 (0,58-1,12)	0,78	Une diminution statistiquement significative du risque de saignements majeurs est observée avec l'édoxaban comparativement à la warfarine chez les personnes de 65 ans et plus, alors que cette diminution est statistiquement non significative chez les personnes de moins de 65 ans.
			65-74 ans	Édoxaban : 2,5 Warfarine : 3,3	**0,75 (0,60-0,94)**		
			≥ 75 ans	Édoxaban : 4,0 Warfarine : 4,8	**0,83 (0,70-0,99)**		
Saignements majeurs gastro-intestinaux	Édoxaban (60 mg DIE)	Warfarine (RNI 2,0 à 3,0)	< 65 ans	Édoxaban : 0,8 Warfarine : 0,7	1,03 (0,63-1,66)	0,67	Une augmentation statistiquement significative du risque de saignements majeurs gastro-intestinaux est observée avec l'édoxaban comparativement à la warfarine chez les personnes de 75 ans et plus, alors que cette augmentation est statistiquement non significative chez les personnes de moins de 75 ans.
			65-74 ans	Édoxaban : 1,4 Warfarine : 1,2	1,20 (0,86-1,69)		
			≥ 75 ans	Édoxaban : 2,2 Warfarine : 1,7	**1,32 (1,01-1,72)**		
Hémorragies intracrâniennes	Édoxaban (60 mg DIE)	Warfarine (RNI 2,0 à 3,0)	< 65 ans	Édoxaban : 0,3 Warfarine : 0,3	1,03 (0,46-2,29)	0,11	Une diminution statistiquement significative du risque de saignements majeurs intracrâniens est observée avec l'édoxaban comparativement à la warfarine chez les personnes de 65 ans et plus, alors qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée chez les personnes de moins de 65 ans.
			65-74 ans	Édoxaban : 0,4 Warfarine : 0,9	**0,42 (0,25-0,70)**		
			≥ 75 ans	Édoxaban : 0,5 Warfarine : 1,2	**0,40 (0,26-0,62)**		

Tableau D-40 Résultats complémentaires de l'ECRA comparant l'innocuité du dabigatran et de la warfarine chez les patients âgés atteints de FA – Étude RE-LY [Eikelboom *et al.*, 2011]

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Groupe d'âge	Événements (%/patient-années)	RR (IC à 95 %)	Valeur de p pour l'interaction	Conclusions
Innocuité							
Saignements majeurs	Dabigatran (150 mg BID)	Warfarine (RNI 2,0 à 3,0)	< 75 ans	Dabigatran : 2,12 Warfarine : 3,04	**0,70 (0,57–0,86)**	< 0,001	Aucune différence statistiquement significative du risque de saignements majeurs n'est observée avec le dabigatran comparativement à la warfarine chez les personnes de 75 ans et plus, alors qu'une diminution statistiquement significative de ce risque est observée avec le dabigatran chez les personnes de moins de 75 ans.
			≥ 75 ans	Dabigatran : 5,10 Warfarine : 4,37	1,18 (0,98–1,42)		
	Dabigatran (110 mg BID)		< 75 ans	Dabigatran : 1,89 Warfarine : 3,04	**0,62 (0,50–0,77)**	< 0,001	
			≥ 75 ans	Dabigatran : 4,43 Warfarine : 4,37	1,01 (0,83–1,23)		
Saignements gastro-intestinaux	Dabigatran (150 mg BID)	Warfarine (RNI 2,0 à 3,0)	< 75 ans	Dabigatran : 1,22 Warfarine : 1,03	1,19 (0,87–1,63)	0,06	Une augmentation statistiquement significative du risque de saignements gastro-intestinaux est observée avec le dabigatran comparativement à la warfarine chez les personnes de 75 ans et plus, alors qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée avec le dabigatran chez les personnes de moins de 75 ans.
			≥ 75 ans	Dabigatran : 2,80 Warfarine : 1,59	**1,79 (1,35–2,37)**		
	Dabigatran (110 mg BID)		< 75 ans	Dabigatran : 0,84 Warfarine : 1,03	0,82 (0,58–1,15)	0,02	
			≥ 75 ans	Dabigatran : 2,19 Warfarine : 1,59	**1,39 (1,03–1,98)**		
Saignements intracrâniens	Dabigatran (150 mg BID)	Warfarine (RNI 2,0 à 3,0)	< 75 ans	Dabigatran : 0,26 Warfarine : 0,61	**0,43 (0,25–0,74)**	0,91	Une diminution statistiquement significative du risque de saignements intracrâniens est observée avec le dabigatran comparativement à al warfarine chez les personnes de 75 ans et plus et chez les personnes de moins de 75 ans.
			≥ 75 ans	Dabigatran : 0,41 Warfarine : 1,00	**0,42 (0,25–0,70)**		

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Groupe d'âge	Événements (%/patient-années)	RR (IC à 95 %)	Valeur de p pour l'interaction	Conclusions
	Dabigatran (110 mg BID)		< 75 ans	Dabigatran : 0,14 Warfarine : 0,61	**0,22 (0,11–0,45)**	0,28	
			≥ 75 ans	Dabigatran : 0,37 Warfarine : 1,00	**0,37 (0,21–0,64)**		

Tableau D-41 Résultats complémentaires de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban et de la warfarine chez les patients âgés atteints de FA – Étude ROCKET AF [Halperin *et al.*, 2014]

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Groupe d'âge	Événements (%/100 patient-années)	RRI (IC à 95 %)	Valeur de p pour l'interaction	Conclusions
Efficacité							
AVC hémorragiques	Rivaroxaban (20 mg DIE)	Warfarine (RNI 2,0 à 3,0)	< 75 ans	Rivaroxaban : 0,19 Warfarine : 0,41	0,70 (0,39–1,25)	0,3651	Une diminution statistiquement significative du risque d'AVC hémorragiques est observée avec le rivaroxaban comparativement à la warfarine chez les personnes 75 ans et plus, alors que cette diminution est statistiquement non significative chez les personnes de moins de 75 ans.
			≥ 75 ans	Rivaroxaban : 0,34 Warfarine : 0,49	**0,47 (0,25–0,89)**		
AVC ischémiques	Rivaroxaban (20 mg DIE)	Warfarine (RNI 2,0 à 3,0)	< 75 ans	Rivaroxaban : 1,55 Warfarine : 1,40	1,10 (0,84–1,44)	0,2448	Aucune différence statistiquement significative n'est observée pour le risque d'AVC ischémiques avec le rivaroxaban comparativement à la warfarine et ce, peu importe l'âge.
			≥ 75 ans	Rivaroxaban : 1,71 Warfarine : 1,95	0,88 (0.67–1,16)		
Innocuité							
Saignements majeurs	Rivaroxaban (20 mg DIE)	Warfarine (RNI 2,0 à 3,0)	< 75 ans	Rivaroxaban : 2,69 Warfarine : 2,79	0,96 (0,78–1,19)	0,3357	Aucune différence statistiquement significative n'est observée pour le risque de saignements majeurs avec le rivaroxaban comparativement à la warfarine et ce, peu importe l'âge.
			≥ 75 ans	Rivaroxaban : 4,86 Warfarine : 4,40	1,11 (0,92–1,34)		

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Groupe d'âge	Événements (%/100 patient-années)	RRI (IC à 95 %)	Valeur de p pour l'interaction	Conclusions
Saignements gastro-intestinaux	Older patients randomized to rivaroxaban had higher rates of the combined end point of major or clinically relevant nonmajor bleeding, however, than those assigned to warfarin, whereas there was no difference by treatment in rates of bleeding among younger patients (interaction P=0.009). This interaction was restricted to extracranial bleeding and **driven primarily by gastrointestinal bleeding, which was more frequent among elderly patients in the rivaroxaban group than in the warfarin group**.						Le nombre de saignements gastro-intestinaux est plus élevé chez les personnes de 75 ans et plus traitées avec le rivaroxaban comparativement à la warfarine.
Hémorragies intracrâniennes	Rivaroxaban (20 mg DIE)	Warfarine (RNI 2,0 à 3,0)	< 75 ans	Rivaroxaban : 0,37 Warfarine : 0,68	**0,54 (0,33–0,89)**	0,2654	Une diminution statistiquement non significative du risque d'hémorragies intracrâniennes est observée avec le rivaroxaban comparativement à la warfarine chez les personnes de 75 ans et plus, alors que cette diminution est statistiquement significative chez les personnes de moins de 75 ans.
			≥ 75 ans	Rivaroxaban : 0,66 Warfarine : 0,83	0,80 (0,50–1,28)		

Tableau D-42 Résultats complémentaires de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban et de la warfarine chez les patients âgés atteints de FA – Étude ARISTOTLE [Halvorsen *et al.*, 2014]

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Groupe d'âge	Événements (%/patient-années)	RRI (IC à 95 %)	Valeur de p pour l'interaction	Conclusions
Innocuité							
Saignements majeurs	Apixaban (5 mg BID)	Warfarine (RNI 2,0 à 3,0)	< 65 ans	Apixaban : 1,17 Warfarine : 1,51	0,78 (0,55-1,11)	0,63	Une diminution statistiquement significative du risque de saignements majeurs est observée avec l'apixaban comparativement à la warfarine chez les personnes de 65 ans et plus, alors que cette diminution est statistiquement non significative chez les personnes de moins de 65 ans
			65-74 ans	Apixaban : 1,99 Warfarine : 2,82	**0,71 (0,56-0,89)**		
			≥ 75 ans	Apixaban : 3,33 Warfarine : 5,19	**0,64 (0,52-0,79)**		
Saignements intracrâniens	Apixaban (5 mg BID)	Warfarine (RNI 2,0 à 3,0)	< 65 ans	Apixaban : 0,31 Warfarine : 0,35	0,87 (0,43-1,74)	0,20	Une diminution statistiquement significative du risque de saignements intracrâniens est observée avec l'apixaban comparativement à la warfarine chez les personnes de 65 ans et plus, alors qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée chez les personnes de moins de 65 ans
			65-74 ans	Apixaban : 0,28 Warfarine : 0,81	**0,35 (0,20-0,60)**		
			≥ 75 ans	Apixaban : 0,43 Warfarine : 1,29	**0,34 (0,20-0,57)**		

Tableau D-43 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients avec insuffisance rénale atteints de FA[1] [Kimachi *et al.*, 2017]

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre d'événements/ nombre de patients	Résultats rapportés			
					RR (IC à 95 %)[2]	I^2 (%)	p	Conclusions
Efficacité								
AVC / événements emboliques systémiques	AOD	Warfarine	5 ECRA	AOD : 58/6 924 Warfarine : 163/5 621	0,81 (0,65-1,00)	0,0	0,99	Les AOD montrent une diminution statistiquement non significative du risque en comparaison à la warfarine.
AVC ischémiques	AOD	Warfarine	4 ECRA	AOD : 87/4 496 Warfarine : 86/4 495	1,01 (0,75-1,36)	0,0	0,97	Aucune différence statistiquement significative pour le risque d'AVC ischémique n'est observée avec les AOD en comparaison avec la warfarine chez les patients avec une maladie rénale chronique.
AVC hémorragiques	AOD	Warfarine	4 ECRA	AOD : 16/4 496 Warfarine : 31/4 495	0,52 (0,28-0,97)	0,0	0,54	Une diminution du risque d'AVC hémorragiques est observée avec les AOD comparativement à la warfarine chez les patients avec une maladie rénale chronique.
Infarctus du myocarde	AOD	Warfarine	1 ECRA	AOD : 14/1 379 Warfarine : 15/1 361	0,92 (0,45-1,90)	s. o.	s. o.	Les AOD montrent une diminution statistiquement non significative du risque en comparaison à la warfarine.
Mortalité toutes causes confondues	AOD	Warfarine	4 ECRA	AOD : 83/5 450 Warfarine : 322/4 145	0,91 (0,78-1,05)	0,0	0,44	Les AOD montrent une diminution statistiquement non significative du risque en comparaison à la warfarine.
Innocuité								
Saignements majeurs	AOD	Warfarine	5 ECRA	AOD : 09/6 908 Warfarine : 308/5 613	0,79 (0,59-1,04)	63	0,03	Les AOD montrent une diminution statistiquement non significative du risque en comparaison à la warfarine.
Saignements gastro-intestinaux	AOD	Warfarine	2 ECRA	AOD : 69/2 846 Warfarine : 49/2 832	1,40 (0,97-2,01)	0,0	0,37	Les AOD montrent une augmentation statistiquement non significative du risque en comparaison à la warfarine.
Hémorragies intracrâniennes	AOD	Warfarine	5 ECRA	AOD : 38/6 908 Warfarine : 77/5 613	**0,43 (0,27-0,69)**	25	0,25	Les AOD montrent une diminution statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine.

[1]Participants diagnostiqués avec FA non valvulaire et insuffisance rénale modérée, définie comme CrCl ou eGFR entre 15 et 60 mL/min (stade CKD G3 et G4). La FA non-valvulaire a été diagnostiquée avec une électrocardiographie. Les patients ont été exclus s'ils avaient une FA valvulaire, un AVC récent et des affections associées à un risque accru de saignement.
[2]Modèles à effets aléatoires et à effets fixes

Tableau D-44 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients en surplus de poids ou obèses atteints de FA[1] [Proietti *et al.*, 2017]

Résultat clinique	Intervention	Patients	Nombre et type d'étude	Nombre d'événements/nombre de patients	Résultats rapportés			
					RC (IC à 95 %)[2]	I^2 (%)	p	Conclusions
Efficacité								
AVC / événements emboliques systémiques	AOD (doses régulière/élevée)	Poids normal	3 ECRA	AOD : 171/5 229 Warfarine : 261/5 259	**0,65 (0,53-0,79)**	41	0,18	Les AOD montrent une diminution statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine quelle que soit la dose pour les patients de poids normal.
	Dabigatran (faible dose)		1 ECRA	AOD : 59/1 575 Warfarine : 82/1 553	**0,70 (0,50-0,98)**	s. o.	s. o.	
	AOD toutes doses		4 ECRA	AOD : 230/6 804 Warfarine : 343/6 812	**0,66 (0,56-0,78)**	14	0,32	
	AOD (doses régulière/élevée)	Surpoids	3 ECRA	AOD : 244/8 439 Warfarine : 279/8 482	0,88 (0,74-1,05)	0	0,77	Les AOD à dose régulière ou élevée montrent une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine pour les patients en surpoids, mais une augmentation non statistiquement significative du risque est observée à faible dose de dabigatran.
	Dabigatran (faible dose)		1 ECRA	AOD : 72/2 358 Warfarine : 69/2 338	1,04 (0,74-1,45)	s. o.	s. o.	
	AOD toutes doses		4 ECRA	AOD : 316/10 797 Warfarine : 348/10 820	0,91 (0,78-1,06)	0	0,74	
	AOD (doses régulière/élevée)	Obèse	3 ECRA	AOD : 196/8 333 Warfarine : 227/8 226	0,84 (0,70-1,03)	22	0,28	Les AOD à dose régulière ou élevée montrent une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine pour les patients en surpoids.
	Dabigatran (faible dose)		1 ECRA	AOD : 53/2 073 Warfarine : 54/2 118	1,00 (0,68-1,47)	s. o.	s. o.	Le dabigatran à faible dose ne montre aucune différence statistiquement significative du risque avec la warfarine pour les patients de poids obèses.
	AOD toutes doses		4 ECRA	AOD : 249/10 406 Warfarine : 281/10 344	0,87 (0,74-1,04)	6	0,37	Les AOD, toutes doses confondues, montrent une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine pour les patients obèses.
Innocuité								
Saignements majeurs	AOD (doses régulière/élevée)	Poids normal	3 ECRA	AOD : 257/5 223 Warfarine : 375/5 261	**0,68 (0,47-0,98)**	80	0,007	Les AOD à dose régulière ou élevée montrent une diminution statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine pour les patients de poids normal.
	Dabigatran		1 ECRA	AOD : 114/1 575	0,85 (0,66-1,11)	s. o.	s. o.	Le dabigatran à faible dose montre une diminution

Résultat clinique	Intervention	Patients	Nombre et type d'étude	Nombre d'événements/nombre de patients	Résultats rapportés			
					RC (IC à 95 %)[2]	I^2 (%)	p	Conclusions
	(faible dose)			Warfarine : 130/1 553				non statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine pour les patients de poids normal.
	AOD toutes doses		4 ECRA	AOD : 371/6 798 Warfarine : 505/6 814	**0,72 (0,54-0,95)**	75	0,008	Les AOD, toutes doses confondues, montrent une diminution statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine pour les patients de poids normal.
	AOD (doses régulière/élevée)	Surpoids	3 ECRA	AOD : 421/8 505 Warfarine : 469/8 490	0,89 (0,73-1,08)	51	0,13	Les AOD à dose régulière ou élevée montrent une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine pour les patients en surpoids.
	Dabigatran (faible dose)		1 ECRA	AOD : 117/2 358 Warfarine : 157/2 338	**0,73 (0,57-0,93)**	s. o.	s. o.	Le dabigatran à faible dose montre une diminution statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine pour les patients en surpoids.
	AOD toutes doses		4 ECRA	AOD : 538/10 863 Warfarine : 626/10 828	0,84 (0,71-1,00)	51	0,11	Les AOD, toutes doses confondues, montrent une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine pour les patients en surpoids.
	AOD (doses régulière/élevée)	Obèse	3 ECRA	AOD : 432/8 343 Warfarine : 415/8 211	1,03 (0,90-1,18)	50	0,13	Les AOD à dose régulière ou élevée montrent une très légère augmentation non statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine pour les patients obèses.
	Dabigatran (faible dose)		1 ECRA	AOD : 111/2 073 Warfarine : 134/2 118	0,84 (0,65-1,09)	s. o.	s. o.	Le dabigatran à faible dose montre une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine pour les patients obèses.
	AOD toutes doses		4 ECRA	AOD : 543/10 416 Warfarine : 549/10 329	0,98 (0,87-1,11)	49	0,12	Les AOD, toutes doses confondues, montrent une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison à la warfarine pour les patients en surpoids.

[1]Dans la plupart des études, les catégories IMC ont été définies comme suit: i) insuffisance pondérale: IMC < 18,5 kg/m^2; ii) poids normal: IMC 18,5-24,9 kg/m^2; iii) surpoids: IMC de 25,0 à 29,9 kg/m^2; iv) obèse: IMC ≥30,0 kg/m^2. Dans l'étude de Pandey *et al.*[5], les classes d'obésité ont été définies comme suit: i) classe d'obésité I: IMC 30,0-34,9 kg/m^2; ii) classe d'obésité II: IMC 35,0-39,9 kg/m^2; iii) classe d'obésité III: IMC ≥ 40,0 kg/m^2. Dans l'étude de Bunch *et al.*[6], l'IMC était défini comme suit: IMC ≤ 20 kg/m^2; IMC 20-25 kg/m^2; IMC 26-30 kg/m^2; IMC > 30 kg/m^2.

[2]Type d'analyse: modèle à effets fixes ou à effets aléatoires; statistique I^2 pour l'hétérogénéité.

Tableau D-45 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients diabétiques atteints de FA [Patti *et al.*, 2017]

Résultat clinique	Nombre et type d'étude	Patients diabétiques					Patients non diabétiques					Conclusions
		AOD Nombre d'événements/ nombre de patients	Warfarine Nombre d'événements/ nombre de patients	RR (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	AOD Nombre d'événements /nombre de patients	Warfarine Nombre d'événements /nombre de patients	RR (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	
Efficacité												
AVC / embolies systémiques	4 ECRA	287/9 123	356/9 011	**0,80 (0,68-0,93)**	0	0,48	622/20 216	755/20 238	**0,83 (0,73-0,93)**	19	0,30	Les AOD montrent une diminution du risque statistiquement significative en comparaison à la warfarine chez les patients diabétiques et les non diabétiques.
AVC ischémiques	2 ECRA (RE-LY et ROCKET AF)	109/4 280	123/4 227	0,88 (0,68-1,13)	0	0,53	208/8 927	228/8 928	0,90 (0,67-1,20)	57	0,13	Les AOD montrent une diminution du risque non statistiquement significative en comparaison à la warfarine chez les patients diabétiques et les non diabétiques.
Mortalité toutes causes confondues	2 ECRA (RE-LY et ARISTOTLE	305/3 686	346/3 673	0,88 (0,76-1,02)	0	0,38	736/11 510	810/11 430	**0,90 (0,82-0,99)**	0	0,53	Les AOD montrent une diminution du risque en comparaison à la warfarine chez les patients diabétiques (non statistiquement significatif) et les non diabétiques (statistiquement significatif).
Innocuité												
Saignements majeurs	4 ECRA	558/9 093	591/8 993	0,94 (0,81-1,11)	49	0,12	982/20 205	1202/20 222	0,83 (0,67-1,03)	85	0,0001	Les AOD montrent une diminution du risque non statistiquement significative en comparaison à la warfarine chez les patients diabétiques et les non diabétiques.
Hémorragies intracrâniennes	3 ECRA (RE-LY, ARISTOTLE	48/6 564	84/6 490	**0,57 (0,40-0,81)**	0	0,90	97/15 763	212/15 746	**0,47 (0,32-0,68)**	59	0,09	Les AOD montrent une diminution du risque statistiquement significative en comparaison à la

Résultat clinique	Nombre et type d'étude	Patients diabétiques					Patients non diabétiques					Conclusions
		AOD Nombre d'événements/ nombre de patients	Warfarine Nombre d'événements/ nombre de patients	RR (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	AOD Nombre d'événements /nombre de patients	Warfarine Nombre d'événements /nombre de patients	RR (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	
	et ROCKET AF											warfarine chez les patients diabétiques et les non diabétiques.

[1]Le logiciel Review Manager 5.2 (disponible sur The Cochrane Collaboration à l'adresse http // www.cochrane.org) a été utilisé pour toutes les analyses. La méthode DerSimonian-Laird pour les effets aléatoires a été utilisée pour estimer les ratios de risque (RR). Les auteurs ont évalué l'hétérogénéité des essais inclus avec les statistiques Q et l'étendue de l'incohérence entre les résultats avec les statistiques I^2. La possibilité de biais de publication a été testée par une analyse de tracé en entonnoir. Les données sont présentées sous forme de RR avec des intervalles de confiance à 95% (IC), avec des valeurs P bilatérales et une signification statistique fixée à P <0,05.

Efficacité et innocuité – résultats des études (thromboembolie veineuse)

Tableau D-46 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients traités pour une TEV [Almutairi *et al.*, 2017]

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'études	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RRI (IC à 95 %)[1]	I^2	p	Conclusions
Efficacité								
TEV récurrente ou embolie pulmonaire fatale	Apixaban	AVK	1 ECRA	5 244	0,84 (0,60-1,18)	s. o.	s. o.	Aucune différence statistiquement significative du risque de TEV récurrente ou d'embolie pulmonaire fatale n'est observée avec les AOD comparativement aux AVK et ce, autant dans les ECRA que dans les études observationnelles.
	Dabigatran	AVK	3 ECRA	7 963	1,17 (0,86-1,61)	ECRA: 0,0	ECRA: 0,744	
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	8 240	0,89 (0,70-1,13)	s. o.	s. o.	
	Rivaroxaban	AVK	2 ECRA 1 obs.	ECRA: 8 281 Obs.: 4 515	ECRA: 0,88 (0,54-1,43) Obs.: 0,91 (0,54-1,54)	ECRA : 63,7 Obs. : s. o.	ECRA : 0,097 Obs. : s. o.	
EP non fatale	Apixaban	AVK	1 ECRA	5 244	1,18 (0,68-2,05)	s. o.	s. o.	Aucune différence statistiquement significative du risque d'embolie pulmonaire non fatale n'est observée avec les AOD comparativement aux AVK et ce, autant dans les ECRA que dans les études observationnelles.
	Dabigatran	AVK	3 ECRA	7 963	1,23 (0,53-2,85)	55,9	0,104	
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	8 240	0,83 (0,57-1,21)	s. o.	s. o.	
	Rivaroxaban	AVK	2 ECRA 1 obs.	ECRA: 8 281 Obs.: 4 768	ECRA: 1,13 (0,73-1,75) Obs.: 0,82 (0,42-1,61)	ECRA: 0,0 Obs.: s. o.	ECRA: 0,918 Obs.: s. o.	
TVP récurrente	Apixaban	AVK	1 ECRA	5 244	0,61 (0,35-1,06)	s. o.	s. o.	Une diminution statistiquement non significative du risque de TVP récurrente est observée avec l'apixaban comparativement aux AVK.
	Dabigatran	AVK	3 ECRA	7 963	1,20 (0,82-1,76)	ECRA: 0,0	ECRA: 0,527	Aucune différence statistiquement significative du risque de TVP récurrente n'est observée avec l'édoxaban ou le dabigatran comparativement aux AVK.
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	8 240	0,91 (0,64-1,29)	s. o.	s. o.	
	Rivaroxaban	AVK	2 ECRA 1 obs.	ECRA: 8 281 Obs.: 4 768	ECRA : 0,72 (0,35-1,50) Obs. : **0,36 (0,19-**	ECRA: 60,7 Obs.: s.	ECRA: 0,111 Obs.: s. o.	Une diminution statistiquement non significative du risque de TVP récurrente est observée avec le rivaroxaban

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'études	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RRI (IC à 95 %)[1]	I^2	p	Conclusions
					0,69)	o.		comparativement aux AVK dans les ECRA, alors que cette diminution est statistiquement significative dans les les études observationnelles.
Toute cause de mortalité	Apixaban	AVK	1 ECRA	5 368	0,79 (0,53-1,18)	s. o.	s. o.	Aucune différence statistiquement significative du risque de mortalité toutes causes confondues n'est observée avec l'apixaban, l'édoxaban ou le dabigatran comparativement aux AVK.
	Dabigatran	AVK	3 ECRA	7 963	0,96 (0,68-1,35)	0,0	0,977	
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	8 240	1,05 (0,82-1,33)†	s. o.	s. o.	
	Rivaroxaban	AVK	2 ECRA 1 obs.	ECRA: 8 246 Obs.: 4 768	ECRA: 0,88 (0,53-1,46) Obs.: **0,26 (0,14-0,49)**	ECRA : 69,3 Obs. : s. o.	ECRA : 0,071 Obs. : s. o.	Une diminution statistiquement non significative du risque de mortalité toutes causes confondues est observée avec le rivaroxaban comparativement aux AVK dans les ECRA, alors qu'une diminution statistiquement significative de 74 % est observée dans les les études observationnelles.
Innocuité								
Saignements majeurs	Apixaban	AVK	1 ECRA	5 365	**0,31 (0,17-0,56)**	s. o.	s. o.	Une diminution statistiquement significative (allant de 32 à 69 %) du risque de mortalité toutes causes confondues est observée avec l'apixaban, le dabigatran et le rivaroxaban comparativement aux AVK dans les ECRA, alors que cette diminution n'est pas statistiquement significative pour l'édoxaban dans les ECRA et pour le rivaroxaban les études observationnelles.
	Dabigatran	AVK	3 ECRA	7 963	**0,68 (0,47-0,97)**	0,0	0,604	
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	8 240	0,84 (0,59-1,20)	s. o.	s. o.	
	Rivaroxaban	AVK	2 ECRA 1 obs.	ECRA: 8 246 Obs.: 4 515	ECRA : **0,54 (0,36-0,79)** Obs. : 0,77 (0,40-1,49)	ECRA: 0,0 Obs.: s. o.	ECRA: 0,505 Obs.: s. o.	
Saignements gastro-intestinaux	Apixaban	AVK	1 ECRA	5 365	**0,39 (0,16-0,94)**	s. o.	s. o.	Une augmentation statistiquement significative de 38 % du risque de saignements gastro-intestinaux est observée avec le dabigatran comparativement aux AVK dans les ECRA, alors qu'une diminution statistiquement significative de 51 % de ce risque est observée pour l'apixaban dans les ECRA et de 86 % pour le rivaroxaban dans les les études observationnelles.
	Dabigatran	AVK	3 ECRA	7 963	**1,38 (1,02-1,87)**	5,0	0,349	
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	NR	NR	s. o.	s. o.	
	Rivaroxaban	AVK	2 ECRA 1 obs.	ECRA: NR Obs.: 4 768	ECRA: NR Obs.: **0,14 (0,04-0,47)**	s. o.	s. o.	

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'études	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RRI (IC à 95 %)[1]	I^2	p	Conclusions
Hémorragies intracrâniennes	Apixaban	AVK	1 ECRA	5 365	0,50 (0,13-2,01)	s. o.	s. o.	Une diminution statistiquement significative du risque d'hémorragies intracrâniennes (allant de 72 à 75 %) est observée avec l'édoxaban et le rivaroxaban comparativement aux AVK dans les ECRA, alors que cette diminution n'est pas statistiquement significative pour l'apixaban et le dabigatran.
	Dabigatran	AVK	3 ECRA	7 963	RC : 0,35 (0,12-1,04)	0,0	0,765	
	Édoxaban	AVK	1 ECRA	8 240	**0,28 (0,10-0,75)**	s. o.	s. o.	
	Rivaroxaban	AVK	1 ECRA	ECRA: 4 768	ECRA: **0,25 (0,07-0,89)**	s. o.	s. o.	

[1]Méta-analyse pour chaque AOD et chaque résultat séparément. Mesure du risque relatif, du rapport des risques instantannés (RRI), ou du rapport de cote (RC). Les RC groupés ont été utilisés pour un petit nombre d'études (n = 3). Estimation de l'effet global du traitement des AOD par rapport aux AVK en utilisant une méta-analyse à effet fixe. Modèles à effets fixes (I^2 ≥75%, Phétérogénéité <0.05 dans le test χ^2) utilisés en cas de preuve d'une variabilité élevée. Modèle d'effet aléatoire utilisé pour regrouper les effets moyens du traitement. Estimations groupées avec des IC à 95 % comparant les AOD et les AVK en utilisant une méta-analyse à effets aléatoires avec une pondération inverse de la variance dans Stata (StataCorp, CollegeStation, Texas). Hétérogénéité: statistique I^2 utilisée pour estimer le pourcentage de variabilité entre les études.

Tableau D-47 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients atteints de TEV[1] (comparateur : AAS) [Sterne *et al.*, 2017]

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Résultats rapportés		Référence au tableau de l'article
			RC (IC à 95 %)[2,3]	Conclusions	
Efficacité					
TEV symptomatique (prévention secondaire de la TEV)	Apixaban (2.5 mg bid)	AAS	**0,25 (0,13-0,48)** (évidence indirecte)	Une diminution statistiquement significative (allant de 74 % à 90 %) du risque de TEV symptomatique est observée avec les AOD comparativement avec l'AAS.	table 142
	Apixaban (5 mg bid)		**0,26 (0,13-0,50)** (évidence indirecte)		
	Dabigatran (150 mg bid) §		**0,10 (0,03-0,28)** (évidence indirecte)		
	Rivaroxaban (20 mg die)		**0,25 (0,10-0,55)** (évidence indirecte)		
TEV récurrente (prévention secondaire de la TEV)	Apixaban (2.5 mg bid)	AAS	RRI : **0,25 (0,13-0,49)** (évidence indirecte)	Une diminution statistiquement significative (allant de 73 % à 89 %) du risque de TEV récurrente est observée avec les AOD comparativement avec l'AAS.	table 146
	Apixaban (5 mg bid)		RRI : **0,26 (0,14-0,51)** (évidence indirecte)		
	Dabigatran (150 mg bid)		RRI : **0,11 (0,04-0,34)** (évidence indirecte)		
	Rivaroxaban (20 mg die)		RRI : **0,27 (0,12-0,58)** (évidence indirecte)		
TVP symptomatique (prévention secondaire de la TEV)	Apixaban (2.5 mg bid)	AAS	**0,14 (0,05-0,32)** (évidence indirecte)	Une diminution statistiquement significative (allant de 81 % à 91 %) du risque de TVP symptomatique est observée avec les AOD comparativement avec l'AAS.	table 151
	Apixaban (5 mg bid)		**0,19 (0,08-0,42)** (évidence indirecte)		
	Dabigatran (150 mg bid) §		**0,09 (0,02-0,30)** (évidence indirecte)		
	Rivaroxaban (20 mg die)		**0,19 (0,06-0,51)** (évidence indirecte)		
EP symptomatique (prévention secondaire de la TEV)	Apixaban (2.5 mg bid)	AAS	0,81 (0,29-2,19) (évidence indirecte)	Une diminution statistiquement significative (allant de 81 % à 86 %) du risque d'EP symptomatique est observée avec le dabigatran et le rivaroxaban comparativement avec l'AAS. Par contre, cette diminution n'est pas statistiquement significative avec l'apixaban.	table 156
	Apixaban (5 mg bid) §		0,40 (0,10-1,28) (évidence indirecte)		
	Dabigatran (150 mg bid) §		**0,14 (0,02-0,61)** (évidence indirecte)		

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Résultats rapportés		Référence au tableau de l'article
			RC (IC à 95 %)[2,3]	Conclusions	
	Rivaroxaban (20 mg die) §		**0,19 (0,03-0,78)** (évidence indirecte)		
Infarctus du myocarde (prévention secondaire de la TEV)	Apixaban (2.5 mg bid) §	AAS	1,57 (0,12-21,7) (évidence indirecte)	Une augmentation statistiquement non significative du risque d'infarctus du myocarde est observée avec les AOD comparativement avec l'AAS.	table 161
	Apixaban (5 mg bid) §		2,60 (0,26-33,1) (évidence indirecte)		
	Dabigatran (150 mg bid) §		3,19 (0,05-174) (évidence indirecte)		
Mortalité toutes causes confondues (prévention secondaire de la TEV)	Apixaban (2.5 mg bid) §	AAS	0,50 (0,16-1,49) (évidence indirecte)	Une diminution statistiquement significative de 71 % du risque de mortalité toutes causes confondues est observée avec l'apixaban à une dose de 5 mg BID comparativement à l'AAS. Cette diminution n'est toutefois pas statistiquement significative avec la dose de 2,5 mg BID d'apixaban, avec le dabigatran ou avec le rivaroxaban.	table 180
	Apixaban (5 mg bid) §		**0,29 (0,07-0,98)** (évidence indirecte)		
	Dabigatran (150 mg bid) §		0,26 (0,01-2,87) (évidence indirecte)		
	Rivaroxaban (20 mg die) §		0,43 (0,01-5,90) (évidence indirecte)		
Innocuité					
Saignements majeurs (prévention secondaire de la TEV)	Apixaban (2.5 mg bid) §	AAS	0,34 (0,03-2,60) (évidence indirecte)	Une diminution statistiquement non significative du risque de saignements majeurs est observée avec l'apixaban comparativement avec l'AAS. Toutefois, une augmentation statistiquement non significative du risque de saignements majeurs est observée avecle dabigatran et le rivaroxaban comparativement avec l'AAS.	table 166
	Apixaban (5 mg bid) §		0,14 (0-1,54) (évidence indirecte)		
	Dabigatran (150 mg bid) §		4,81 (0,50-126) (évidence indirecte)		
	Rivaroxaban (20 mg die) §		13,9 (0,78-6690) (évidence indirecte)		

[1] 10 ECRAs sont inclus dans l'analyse de la prévention secondaire de la TEV. Le nombre d'études et le nombre de patients inclus dans chaque méta-analyse ne sont pas mentionnés.

[2]Méta-analyses effectuées dans un cadre bayésien, en utilisant la version 1.4.3 du logiciel WinBUGS disponible gratuitement (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, Royaume-Uni) et le code. Convergence des chaînes de Markov en utilisant le facteur potentiel de réduction d'échelle, ainsi qu'un examen visuel de l'histoire et des courbes d'autocorrélation pour chaque paramètre estimé. Hétérogénéité examinée en utilisant des analyses de sous-groupes et de métarégression.

[3]Les valeurs de p et d'I^2 n'étaient pas présentées.

§ Comparaisons estimées de façon imprécise.

Tableau D-48 Résultats globaux de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de l'AAS lors du traitement prolongé de patients déjà traités pour une TEV – Étude EINSTEIN CHOICE [Weitz *et al.*, 2017]

Résultat clinique	Rivaroxaban (20 mg) Nombre d'événements/nombre de patients (occurence de l'issue clinique, %)	Rivaroxaban (10 mg) Nombre d'événements/nombre de patients (occurence de l'issue clinique, %)	AAS Nombre d'événements/nombre de patients (occurence de l'issue clinique, %)	Rivaroxaban (20 mg) versus AAS RRI (IC à 95 %)	Rivaroxaban (10 mg) versus AAS RRI (IC à 95 %)	Conclusions
Efficacité						
TEV récurrente	17/1107 (1,5)	13/1127 (1,2)	50/1131 (4,4)	**0,34 (0,20-0,59)**	**0,26 (0,14-0,47)**	Une diminution statistiquement significative du risque de TEV est observée avec le rivaroxaban (10 ou 20 mg) comparativement avec l'AAS.
TVP	9/1107 (0,8)	7/1127 (0,6)	29/1131 (2,6)	s.o.	s.o.	L'occurrence de la TVP est plus basse avec le rivaroxaban (10 ou 20 mg) que l'AAS.
EP	6/1107 (0,5)	5/1127 (0,4)	19/1131 (1,7)	s.o.	s.o.	L'occurrence de l'EP est plus basse avec le rivaroxaban (10 ou 20 mg) que l'AAS.
Infarctus du myocarde	1/1107 (0,1)	0/1127 (0)	4/1131 (0,4)	s. o.	s. o.	L'occurrence de l'infarctus du myocarde est plus basse avec le rivaroxaban (10 ou 20 mg) que l'AAS.
Mortalité toutes causes confondues	8/1107 (0,7)	2/1127 (0,2)	7/1131 (0,6)	s.o.	s.o.	L'occurrence de la mortalité toutes causes confondues est plus basse avec le rivaroxaban 10 mg que l'AAS mais est similaire avec le rivaroxaban 20 mg.
Innocuité						
Saignements majeurs	6/1107 (0,5)	5/1127 (0,4)	3/1131 (0,3)	2,01 (0,50-8,04)	1,64 (0,39-6,84)	Une augmentation statitiquement non significative du risque de saignements majeurs est observée avec le rivaroxaban (10 ou 20 mg) comparativement à l'AAS.
Saignements gastro-intestinaux	1/1107 (0,1)	2/1127 (0,2)	1/1131 (0,1)	s.o.	s.o.	L'occurrence des saignements gastro-intestinaux est similaire avec le rivaroxaban (10 ou 20 mg) comparativement à l'AAS.
Hémorragies intracrâniennes	3/1107 (0,3)	1/1127 (0,1)	2/1131 (0,2)	s.o.	s.o.	L'occurrence des hémorragies intracrâniennes est similaire avec le rivaroxaban (10 ou 20 mg) comparativement à l'AAS.

Tableau D-49 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients âgés atteints de TEV[1] [Sharma *et al.*, 2015]

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre d'événements/nombre de patients	Résultats rapportés			
					RC (IC à 95 %)[2]	I^2 (%)	p	Conclusions
Efficacité								
TEV récurrente (résultats des études sur la TEV seulement)	Apixaban (10 mg BID x 7 jours suivi de 5 mg BID)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (1 ECRA)	AOD : 7/389 AVK : 13/360	0,50 (0,21-1,21)	s. o.	s. o.	Une diminution du risque de TEV récurrente est observée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités avec les AOD. Cette diminution n'est toutefois statistiquement significative que dans le cas de patients traités avec l'édoxaban. Chez les patients de moins de 75 ans, aucune différence statistiquement significative n'est observée avec les AOD comparativement aux AVK.
			Personnes < 75 ans (1 ECRA)	AOD : 52/2 220 AVK: 58/2 275	0,92 (0,63-1,34)	s. o.	s. o.	
			Population totale (2 ECRA)	AOD : 62/2 726 AVK : 74/2 753	0,84 (0,60-1,18)	0	0,82	
	Dabigatran (150 mg BID)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (Études RE-COVER combinées)	AOD : 3/253 AVK : 5/276	0,66 (0,16-2,66)	s. o.	s. o.	
			Personnes < 75 ans (Études RE-COVER combinées)	AOD : 57/2 300 AVK : 50/2 278	1,13 (0,77-1,66)	s. o.	s. o.	
			Population totale (2 ECRA)	AOD : 60/2 553 AVK : 55/2 554	1,09 (0,76-1,58)	0	0,95	
	Édoxaban (60 mg DIE)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (1 ECRA)	AOD : 14/560 AVK : 27/544	**0,50 (0,27-0,94)**	s. o.	s. o.	
			Personnes < 75 ans (1 ECRA)	AOD : 116/3 558 AVK : 119/3 578	0,98 (0,76-1,27)	s. o.	s. o.	
			Population totale (1 ECRA)	AOD : 130/4 118 AVK : 146/4 122	0,89 (0,70-1,13)	s. o.	s. o.	
	Rivaroxaban	AVK	Personnes ≥ 75	AOD : 15/656	0,62 (0,33-	0	0,40	

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre d'événements/nombre de patients	Résultats rapportés			
					RC (IC à 95 %)[2]	I^2 (%)	p	Conclusions
	(15 mg BID x 21 jours suivi de 20 mg DIE)		ans (2 ECRA)	AVK : 23/627	1,18)			
			Personnes < 75 ans (2 ECRA)	AOD : 71/3 494 AVK : 72/3 504	0,99 (0,71-1,37)	57	0,13	
			Population totale (3 ECRA)	AOD : 89/4 265 AVK : 102/4 232	0,86 (0,65-1,15)	54	0,11	
Innocuité								
Saignements majeurs (résultats des études sur la TEV ou la FA combinés)	Apixaban (5 mg BID ou 10 mg BID x 7 jours suivi de 5 mg BID)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (2 ECRA)	AOD : 155/3 234 AVK : 240/3 189	**0,63 (0,51-0,77)**	72	0,06	Une diminution statistiquement significative du risque de saignements majeurs est observée avec l'apixaban comparativement aux AVK, quel que soit l'âge des patients.
			Personnes < 75 ans (2 ECRA)	AOD : 187/8 530 AVK: 271/8 552	**0,68 (0,57-0,82)**	78	0,03	
			Population totale (4 ECRA)	AOD : 343/11 963 AVK : 512/11 942	**0,66 (0,58-0,76)**	68	0,03	
	Dabigatran (150 mg BID)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (2 ECRA)	AOD : 235/2 376 AVK : 198/2 350	1,18 (0,97-1,44)	0	0,57	Une diminution statistiquement significative du risque de saignements majeurs est observée avec les deux doses de dabigatran testées comparativement aux AVK chez les patients de moins de 75 ans. Une augmentation statistiquement non significative de ce risque est toutefois observée chez les patients de 75 ans et plus.
			Personnes < 75 ans (2 ECRA)	AOD : 188/6 156 AVK: 263/6 134	**0,71 (0,58-0,85)**	0	0,32	
			Population totale (5 ECRA)	AOD : 435/8 856 AVK : 469/8 708	0,92 (0,80-1,05)	0	0,76	
	Dabigatran (110 mg BID)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (1 ECRA)	AOD : 187/2 026 AVK : 188/2 088	1,03 (0,83-1,27)	s. o.	s. o.	
			Personnes < 75 ans (1 ECRA)	AOD : 155/3 989 AVK: 233/3 934	**0,65 (0,53-0,79)**	s. o.	s. o.	
			Population totale (2 ECRA)	AOD : 342/6 061 AVK : 423/6 084	**0,80 (0,69-0,93)**	13	0,28	

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre d'événements/nombre de patients	Résultats rapportés			
					RC (IC à 95 %)[2]	I^2 (%)	p	Conclusions
	Édoxaban (60 mg DIE)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (1 ECRA)	AOD : 214/2 848 AVK : 257/2 820	**0,81 (0,67-0,98)**	s. o.	s. o.	Une diminution statistiquement significative du risque de saignements majeurs est observée avec les deux doses d'édoxaban testées comparativement aux AVK, quel que soit l'âge des patients.
			Personnes < 75 ans (1 ECRA)	AOD : 204/4 187 AVK: 267/4 216	**0,76 (0,63-0,91)**	s. o.	s. o.	
			Population totale (5 ECRA)	AOD : 477/11 574 AVK : 593/11 584	**0,79 (0,70-0,90)**	7	0,37	
	Édoxaban (30 mg DIE)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (1 ECRA)	AOD : 121/2 806 AVK : 257/2 820	**0,46 (0,38-0,57)**	s. o.	s. o.	
			Personnes < 75 ans (1 ECRA)	AOD : 133/4 228 AVK: 267/4 216	**0,49 (0,40-0,60)**	s. o.	s. o.	
			Population totale (4 ECRA)	AOD : 254/7 446 AVK : 527/7 462	**0,48 (0,41-0,55)**	0	0,54	
	Rivaroxaban (20 mg DIE ou 15 mg BID x 21 jours suivi de 20 mg DIE)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (4 ECRA)	AOD : 225/3 549 AVK : 217/3 533	1,04 (0,86-1,26)	82	0,0009	Aucune différence statistiquement significative n'est observée pour le risque de saignements majeurs avec le rivaroxaban comparativement aux AVK chez les patients de 75 ans et plus. Une diminution statistiquement non significative de ce risque est toutefois observée chez les patients de moins de 75 ans.
			Personnes < 75 ans (4 ECRA)	AOD : 236/8 328 AVK: 271/8 347	0,87 (0,73-1,04)	0	0,57	
			Population totale (5 ECRA)	AOD : 461/12 015 AVK : 490/12 017	0,94 (0,82-1,07)	60	0,04	
Saignements gastro-intestinaux (résultats des études sur la TEV ou la FA combinés)	Dabigatran (150 mg BID)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (1 ECRA)	AOD : 135/2 466 AVK : 75/2 423	**1,78 (1,35-2,35)**	s. o.	s. o.	Une augmentation statistiquement significative du risque de saignements gastro-intestinaux est observée avec les deux doses de dabigatran testéescomparativement aux AVK chez les patients de 75 ans et plus, tandis qu'une augmentation (dose de 150 mg) ou une diminution (dose de 110 mg) statistiquement non significative est observée chez les patients de moins de 75 ans.
			Personnes < 75 ans (1 ECRA)	AOD : 88/3 666 AVK: 73/3 599	1,19 (0,87-1,62)	s. o.	s. o.	
			Population totale (3 ECRA)	AOD : 289/8 629 AVK : 194/8 576	**1,49 (1,24-1,79)**	0	0,99	

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre d'événements/nombre de patients	Résultats rapportés			
					RC (IC à 95 %)[2]	I^2 (%)	p	Conclusions
	Dabigatran (110 mg BID)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (1 ECRA)	AOD : 101/2 349 AVK : 75/2 423	**1,40 (1,04-1,90)**	s. o.	s. o.	
			Personnes < 75 ans (1 ECRA)	AOD : 61/3 610 AVK: 73/3 599	0,83 (0,59-1,17)	s. o.	s. o.	
			Population totale (1 ECRA)	AOD : 137/6 015 AVK : 126/6 022	1,09 (0,85-1,39)	s. o.	s. o.	
Hémorragies intracrâniennes (résultats des études sur la TEV ou la FA combinés)	Apixaban (5 mg BID ou 10 mg BID x 7 jours suivi de 5 mg BID)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (1 ECRA)	AOD : 20/2 836 AVK : 57/2 819	**0,38 (0,24-0,59)**	s. o.	s. o.	Une diminution statistiquement significative du risque d'hémorragies intracrâniennes est observée avec tous les AOD comparativement aux AVK chez les patients de tout âge, à l'exception du rivaroxaban chez les patients âgés de plus de 75 ans où la diminution n'est pas statistiquement significative.
			Personnes < 75 ans (1 ECRA)	AOD : 32/6 252 AVK: 65/6 233	**0,50 (0,34-0,75)**	s. o.	s. o.	
			Population totale (3 ECRA)	AOD : 55/11 835 AVK : 129/11 816	**0,44 (0,33-0,59)**	0	0,83	
	Dabigatran (150 mg BID)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (1 ECRA)	AOD : 19/2 145 AVK : 44/2 088	**0,43 (0,26-0,72)**	s. o.	s. o.	
			Personnes < 75 ans (1 ECRA)	AOD : 19/3 931 AVK: 46/3 934	**0,43 (0,27-0,71)**	s. o.	s. o.	
			Population totale (3 ECRA)	AOD : 40/8 629 AVK : 99/8 576	**0,42 (0,30-0,59)**	0	0,59	
	Dabigatran (110 mg BID)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (1 ECRA)	AOD : 14/2 026 AVK : 44/2 088	**0,36 (0,22-0,61)**	s. o.	s. o.	
			Personnes < 75 ans (1 ECRA)	AOD : 13/3 989 AVK: 46/3 934	**0,32 (0,19-0,53)**	s. o.	s. o.	
			Population totale (1 ECRA)	AOD : 27/6 015 AVK : 90/6 022	**0,34 (0,23-0,49)**	s. o.	s. o.	

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre d'événements/nombre de patients	Résultats rapportés			
					RC (IC à 95 %)[2]	I^2 (%)	p	Conclusions
	Rivaroxaban (20 mg DIE ou 15 mg BID x 21 jours suivi de 20 mg DIE)	AVK	Personnes ≥ 75 ans (3 ECRA)	AOD : 31/3 378 AVK : 40/3 373	0,77 (0,48-1,23)	13	0,32	
			Personnes < 75 ans (3 ECRA)	AOD : 29/7 870 AVK: 58/7 868	**0,51 (0,34-0,78)**	14	0,31	
			Population totale (5 ECRA)	AOD : 65/12 015 AVK : 109/12 017	**0,60 (0,45-0,81)**	0	0,56	

[1]La moyenne d'âge variait de 54,4 à 59,0 ans dans les études sur la TEV. Le pourcentage de patients recrutés avec une histoire de TEV précédente variait de 15,8% à 29,0% dans les études de TEV.
[2]Synthèse de données à l'aide d'un modèle à effet fixe à rapport de cotes Peto. Utilisation d'un modèle à effets aléatoires (DerSimonian et Laird) si hétérogénéité élevée avec plus de 4 études contribuant à l'estimation. Hétérogénéité analysée en utilisant la statistique I^2.

Tableau D-50 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients avec insuffisance rénale et atteints de FA ou de TEV [Raccah *et al.*, 2016]

Résultat clinique	Fonction rénale	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre d'événements /nombre de patients	Résultats rapportés			
						RR (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	Conclusions
Innocuité									
Saignements majeurs	Clairance de la créatinine estimée (Clcr-e) de 50 à 80 ml/min	Apixaban (5 mg BID ou 10 mg BID x 7 jours suivi de 5 mg BID)	AVK	2 ECRA	AOD: 162/4 366 AVK: 209/4 314	**0,77 (0,63-0,94)**	0	0,41	Une diminution statistiquement significative du risque de saignements majeurs est observée avec l'apixaban comparativement à la warfarine chez les patients avec une FA ou une TEV et une Clcr-e de 50 à 80 mL/min.
		Dabigatran (110 mg et 150 mg BID combinés)		1 ECRA	AOD: 346/5 655 AVK: 209/2 898	0,85 (0,72-1,00)	s. o.	s. o.	Une diminution statistiquement non significative du risque de saignements majeurs est observée avec le dabigatran comparativement à la warfarine chez les patients avec une FA et une Clcr-e de 50 à 80 mL/min.
		Édoxaban (60 mg DIE)		2 ECRA	AOD: 530/6 835 AVK:	**0,86 (0,77-0,96)**	0	0,55	Une diminution statistiquement significative du risque de saignements majeurs est observée avec l'édoxabancomparativement

Résultat clinique	Fonction rénale	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre d'événements /nombre de patients	Résultats rapportés			
						RR (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	Conclusions
					621/6 879				à la warfarine chez les patients avec une FA ou une TEV et une Clcr-e de 50 à 80 mL/min.
		Rivaroxaban (20 mg DIE ou 15 mg BID x 3 semaines suivi de 20 mg DIE)		4 ECRA	AOD: 388/4 835 AVK: 408/4 899	0,96 (0,84-1,09)	0	0,67	Aucune différence statistiquement significative du risque de saignements majeurs n'est observée avec le rivaroxaban comparativement à la warfarine chez les patients avec une FA ou une TEV et une Clcr-e de 50 à 80 mL/min.
		AOD		9 ECRA	AOD: 1 426/21 691 AVK: 1 447/18 990	**0,87 (0,81-0,93)**	0	0,63	Une diminution statistiquement significative du risque de saignements majeurs est observée comparativement à la warfarine lorsque les résultats de tous les AOD sont combinés chez les patients avec une FA ou une TEV et une Clcr-e de 80 mL/min et moins
	Clairance de la créatinine estimée (Clcr-e) < 50 ml/min	Apixaban (5 mg BID ou 10 mg BID x 7 jours suivi de 5 mg BID)	AVK	2 ECRA	AOD: 78/1 677 AVK: 151/1 678	**0,52 (0,40-0,68)**	0	1,00	Une diminution statistiquement significative du risque de saignements majeurs est observée avec l'apixaban comparativement à la warfarine chez les patients avec une FA ou une TEV et une Clcr-e < 50 mL/min.
		Dabigatran (110 mg et 150 mg BID combinés)		1 ECRA	AOD: 251/2 428 AVK: 116/1 126	1,00 (0,81-1,24)	s. o.	s. o.	Aucune différence statistiquement significative du risque de saignements majeurs n'est observée avec le dabigatran comparativement à la warfarine chez les patients avec une FA et une Clcr-e < 50 mL/min.
		Édoxaban (60 mg DIE)		2 ECRA	AOD: 128/1 555 AVK: 172/1 621	**0,77 (0,62-0,96)**	0	0,78	Une diminution statistiquement significative du risque de saignements majeurs est observée avec l'édoxaban comparativement à la warfarine chez les patients avec une FA ou une TEV et une Clcr-e < 50 mL/min.
		Rivaroxaban (20 mg DIE ou 15 mg BID x 3 semaines		4 ECRA	AOD: 180/1 972 AVK: 179/1 939	1,00 (0,79-1,26)	22	0,28	Aucune différence statistiquement significative du risque de saignements majeurs n'est observée avec le rivaroxaban comparativement à la warfarine chez les patients avec une FA ou une TEV et une

Résultat clinique	Fonction rénale	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre d'événements /nombre de patients	Résultats rapportés			
						RR (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	Conclusions
		suivi de 20 mg DIE)							Clcr-e < 50 mL/min.
		AOD		9 ECRA	AOD: 637/7 632 AVK: 618/6 364	0,83 (0,68-1,02)	65	0,003	Une diminution statistiquement non significative du risque de saignements majeurs est observée comparativement à la warfarine lorsque les résultats de tous les AOD sont combinés chez les patients avec une FA ou une TEV et une Clcr-e < 50 mL/min.

[1]L'effet fixe Mantel-Haenszel et l'effet aléatoire ont été calculés, de même que les IC à 95 % correspondants. Les valeurs de P pour l'hétérogénéité statistiquement significative ont été fixées à < 0,05, et I^2 a été calculé pour évaluer le degré d'hétérogénéité. Pour I^2 > 50 %, l'effet aléatoire de Mantel-Haenszel a été utilisé pour l'analyse.
[2]Une dose d'apixaban de 2.5 mg était utilisée chez les patients avec ≥ 2 des critères suivants : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg, ou un niveau de créatinine sérique ≥ 1.5 mg/dL (133 mmol/L).
[3]Une dose d'édoxaban de 30 mg a été utilisée chez les patients avec eCrCL < 50 mL/min ou un poids ≤ 60 kg.
[4]Une dose de rivaroxaban de 15/20 mg a été utilisée chez les patients avec eCrCL 50 à 80 mL/min; une dose de rivaroxaban de 10/15 mg a été utilisée chez les patients avec eCrCL < 50 mL/min. CrI = intervalle crédible.
[5]Pour dabigatran: saignement intracrânien.

Tableau D-51 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients de faible poids (≤ 60 kg) ou de poids élevé (≥ 100 kg) atteints de FA ou de TEV [Boonyawat *et al.*, 2017]

Résultat clinique	Intervention	Groupes comparés	Nombre et type d'étude	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RR (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	Conclusions
Efficacité								
Thrombo-embolie	Inhibiteur de la thrombine (dabigatran)	Patients de faible poids (≤ 60 kg) vs autres patients	2 ECRA	Faible poids : 12/277 Autres : 364/14 356	**1,80 (1,03-3,12)**	0	0,54	Une augmentation statistiquement significative du risque de thromboembolie est observé chez les patients de faible poids avec une FA ou une TEV et traités avec des AOD ou de la warfarine comparativement aux autres patients recevant les mêmes traitements. Cette augmentation n'est toutefois pas statistiquement significative lorsque les patients sont traités avec des AOD à dose régulière.
	Inhibiteurs du facteur Xa (apixaban, édoxaban et rivaroxaban)		6 ECRA	Faible poids : 129/3 347 Autres : 981/37 673	**1,46 (1,12-1,89)**	36	0,17	
	AOD de faible dose		2 ECRA	Faible poids : 43/817	**1,57 (1,15-2,15)**	0	0,94	

Résultat clinique	Intervention	Groupes comparés	Nombre et type d'étude	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RR (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	Conclusions
				Autres : 391/12 197				
	AOD à dose régulière		6 ECRA	Faible poids : 65/2 000 Autres : 670/27 554	1,38 (0,97-1,98)	33	0,19	
	AOD		8 ECRA	Faible poids : 141/3 624 Autres : 1 345/52 029	**1,50 (1,21-1,86)**	18	0,29	
	Warfarine		8 ECRA	Faible poids : 137/2 873 Autres : 1 168/39 718	**1,64 (1,27-2,13)**	42	0,10	
	Inhibiteur de la thrombine (dabigatran)	Patients de poids élevé (≥ 100 kg) vs autres patients	2 ECRA	Poids élevé : 52/2 507 Autres : 324/12 126	1,08 (0,31-3,78)	93	0,0001	Une diminution statistiquement non significative du risque de thromboembolie est observé chez les patients de poids élevé avec une FA ou une TEV et traités avec des AOD ou de la warfarine comparativement aux autres patients recevant les mêmes traitements. Toutefois, une légère augmentation statistiquement non significative de ce risque est observée lorsque ces patients sont traités avec le dabigatran (avec un intervalle de confiance très étendu).
	Inhibiteurs du facteur Xa (apixaban, édoxaban et rivaroxaban)		4 ECRA	Poids élevé : 53/2 351 Autres : 411/15 566	0,86 (0,52-1,44)	63	0,04	
	AOD		6 ECRA	Poids élevé : 105/4 858 Autres : 735/27 692	0,91 (0,57-1,47)	79	0,0003	
	Warfarine		6 ECRA	Poids élevé : 91/3 765 Autres : 718/22 764	0,84 (0,50-1,40)	80	0,0002	
Innocuité								
Saignements	AOD de faible dose	Patients de faible poids	2 ECRA	Faible poids : 23/829 Autres :	0,83 (0,27-2,51)	86	0,007	Les patients de faible poids traités avec des AOD ou de la warfarine montrent une diminution non statistiquement significative du risque en comparaison avec les autres patients

Résultat clinique	Intervention	Groupes comparés	Nombre et type d'étude	Nombre de patients	Résultats rapportés			
					RR (IC à 95 %)[1]	I^2 (%)	p	Conclusions
		(≤ 60 kg) vs autres patients		573/12 184				traités.
	AOD à dose régulière		7 ECRA	Faible poids : 140/2 786 Autres : 2 189/37 375	0,99 (0,81-1,20)	16	0,31	
	AOD		7 ECRA	Faible poids : 163/3 615 Autres : 2 762/49 559	0,95 (0,75-1,21)	44	0,10	
	Warfarine		7 ECRA	Faible poids : 339/4 805 Autres : 2 518/37 244	0,99 (0,84-1,15)	47	0,08	
	AOD	Patients de poids élevé (≥ 100 kg) vs autres patients	5 ECRA	Poids élevé : 289/4 418 Autres : 1 638/25 683	1,03 (0,85-1,25)	51	0,09	Les patients de poids élevé traités avec des AOD montrent une augmentation non statistiquement significative du risque en comparaison avec les autres patients traités.
	Warfarine		5 ECRA	Poids élevé : 222/3 392 Autres : 1 541/20 672	**0,84 (0,74-0,97)**	0	0,61	Les patients de poids élevé traités avec de la warfarine montrent une diminution statistiquement significative du risque en comparaison avec les autres patients traités.

[1]La méta-analyse a été réalisée en utilisant un modèle à effets aléatoires et les mesures d'effet des études incluses ont été regroupées en utilisant une méthode de Mantel-Haenzel (risque relatif : RR avec des intervalles de confiance (IC) à 95%). L'hétérogénéité était basée sur des hypothèses a priori utilisant l'inspection visuelle et le test Cochrane Q. La statistique I^2 a été calculée pour fournir une estimation quantitative de l'hétérogénéité.

Tableau D-52 Résultats globaux de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban et de la dalteparine chez les patients avec une TEV et atteints d'un cancer (étude HOKUSAI VTE cancer) [Raskob *et al.*, 2018]

Résultat clinique	Édoxaban (60 mg DIE) Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	Daltéparine (200 IU/kg DIE x 30 jours, suivi de 150 IU/kg DIE) Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	RRI (IC à 95 %)	Valeur de p	Conclusions
TEV récurrente ou saignements majeurs	67/522 (12,8)	71/524 (13,5)	0,97 (0,70-1,36)	0,006 pour la non-infériorité; 0,87 pour la supériorité	L'édoxaban est non-inférieur à la daltéparine pour le risque combiné de TEV récurrente ou de saignements majeurs chez les patients atteints d'un cancer.
Efficacité					
TEV récurrente	41/522 (7,9)	59/524 (11,3)	0,71 (0,48-1,06)	0,09	Une diminution statistiquement non significative du risque de TEV récurrente est observée avec l'édoxaban comparativement à la daltéparine chez les patients avec un cancer.
TVP récurrente	19/522 (3,6)	35/524 (6,7)	**0,56 (0,32-0,97)**	s. o.	
EP récurrente	27/522 (5,2)	28/524 (5,3)	1,00 (0,59-1,69)	s. o.	
Mortalité toutes causes confondues	206/522 (39,5)	192/524 (36,6)	1,12 (0,92-1,37)	s. o.	Aucune différence statistiquement significative du risque de mortalité toutes causes confondues n'est observée avec l'édoxaban comparativement à la daltéparine chez les patients avec un cancer.
Innocuité					
Saignements majeurs	36/522 (6,9)	21/524 (4,0)	**1,77 (1,03-3,04)**	0,04	Une augmentation statistiquement significative du risque de saignements majeurs est observée avec l'édoxaban comparativement à la daltéparine chez les patients avec un cancer. Par contre, cette augmentation du risque de saignements majeurs avec l'édoxaban est surtout observée chez les patients atteints d'un cancer gastro-intestinal.
	Cancer gastro-intestinal à la randomisation : Oui : 18/136 (13,2) Non : 18/386 (4,7)	Cancer gastro-intestinal à la randomisation : Oui : 3/125 (2,4) Non : 18/399 (4,5)	s. o.	0,0169*	

* Valeur de p pour l'interaction

Tableau D-53 Résultats globaux de l'étude comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de la dalteparine chez les patients avec une TEV et atteints d'un cancer (étude SELECT-D) [Young *et al.*, 2018]

Résultat clinique	Rivaroxaban (15 mg BID x 3 semaines suivi de 20 mg DIE; total 6 mois) Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	Daltéparine (200 IU/kg DIE x 30 jours, suivi de 150 IU/kg DIE; total 6 mois) Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	RRI (IC à 95 %)	Valeur de p	Conclusions
Efficacité					
TEV récurrente	8/203 (3,9) Taux cumulatif à 6 mois : 4 % (IC à 95 % 2-9)	18/203 (8,9) Taux cumulatif à 6 mois : 11 % (IC à 95 % 7-16)	**0,43 (0,19-0,99)**	s. o.	Une diminution statistiquement significative du risque de TEV récurrente est observée avec le rivaroxaban comparativement à la daltéparine chez les patients avec un cancer.
EP récurrente	4/203 (2,0)	9/203 (4,4)	s. o.	s. o.	
Mortalité toutes causes confondues	48/203 (23,6)	56/203 (27,6)	s. o.	s. o.	Le risque de mortalité toutes causes confondues semble similaire avec le rivaroxaban comparativement à la daltéparine chez les patients avec un cancer.
Innocuité					
Saignements majeurs	11/203 (5,4) Taux cumulatif à 6 mois : 6 % (IC à 95 % 3-11)	6/203 (3,0) Taux cumulatif à 6 mois : 4 % (IC à 95 % 2-8)	1,83 (0,68-4,96)	s. o.	Une augmentation statistiquement non-significative (probablement dû à un échantillonage trop faible) du risque de saignements majeurs est observée avec le rivaroxaban comparativement à la daltéparine chez les patients avec un cancer. Un nombre plus élevé de saignements majeurs semble toutefois être observé chez les patients avec un cancer de l'œsophage ou un cancer gastro-oesophagien traités avec le rivaroxaban comparativement à la même population traitée avec la daltéparine.
	Avec un cancer de l'œsophage ou gastro-œsophagien : 4/11 (36,4)	Avec un cancer de l'œsophage ou gastro-œsophagien : 1/19 (5,3)	s. o.	s. o.	

Tableau D-54 Résultats globaux de l'étude comparant l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban et de la dalteparine chez les patients avec une TEV et atteints d'un cancer (étude ADAM VTE) [McBane II *et al.*, 2018]

Résultat clinique	Apixaban (10 mg BID x 7 jours suivi de 5 mg BID; total 6 mois) Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	Daltéparine (200 IU/kg DIE x 30 jours, suivi de 150 IU/kg DIE; total 6 mois) Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	RRI (IC à 95 %)	Valeur de p	Conclusions
Efficacité					
TEV récurrente	5/142 (3,4)	20/145 (14,1)	**0,26 (0,09-0,80)**	0,0182	Une diminution statistiquement significative du risque de TEV récurrente est observée avec l'apixaban comparativement à la dalteparine chez les patients atteints d'un cancer.
Mortalité toutes causes confondues	15,9 %	10,6 %	1,36 (0,79-2,35)	s. o.	Aucune différence statistiquement significative du risque de mortalité toutes causes confondues n'est observée avec l'apixaban comparativement à la dalteparine chez les patients atteints d'un cancer.
Innocuité					
Saignements majeurs	0/142 (0)	3/145 (2,1)	s. o.	0,9956	Aucune différence statistiquement significative du risque de saignement n'est observée avec l'apixaban comparativement à la dalteparine chez les patients atteints d'un cancer.

Tableau D-55 Résultats globaux de l'étude de cohorte rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de la dalteparine chez les patients avec une TEV et atteints d'un cancer [Chaudhury *et al.*, 2018]

Résultat clinique	Rivaroxaban Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	Dalteparine Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	Valeur de p	Conclusions
Efficacité				
TEV récurrente à 6 mois	3/60 (4,9)	11/97 (11,1)	0,252	L'occurrence à 6 mois de TEV récurrentes est similaire entre le rivaroxaban et la dalteparine chez les patients atteints d'un cancer.
TVP récurrente à 6 mois	0/60 (0)	8/97 (8,2)	0,025	Une diminution statistiquement significative de l'occurrence de la TVP à 6 mois est observée avec le rivaroxaban comparativement à la dalteparine chez les patients atteints d'un cancer.
EP récurrente à 6 mois	3/60 (5)	3/97 (3,1)	0,675	L'occurrence à 6 mois d'EP est similaire entre le rivaroxaban et la dalteparine chez les patients atteints d'un cancer.
Innocuité				
Saignements majeurs	3/107 (2,8)	2/179 (1,1)	0,366	L'occurrence de saignements majeurs est similaire avec le rivaroxaban et la dalteparine chez les patients atteints d'un cancer.

Tableau D-56 Résultats globaux de l'étude de cohorte rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité des AOD, de la warfarine et des HBPM chez les patients avec une TEV et atteints d'un cancer ou présentant un antécédant de cancer [Uppuluri *et al.*, 2019]

Résultat clinique	AOD Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	HBPM Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	Warfarine Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	Valeur de p	Conclusions
Efficacité					
TEV récurrente	1/11 (9,1)	8/86 (9,3)	2/34 (5,9)	0,89	L'occurrence de TEV récurrentes est similaire avec les AOD, les HBPM et la warfarine chez les patients avec un cancer ou un antécédant de cancer.
TVP	1/11 (9,1)	3/86 (3,5)	1/34 (2,9)	Non mentionné	L'occurrence de TVP et d'EP est similaire avec les AOD, les HBPM et la warfarine chez les patients avec un cancer ou un antécédant de cancer.
EP	0/11 (0)	5/86 (5,8)	1/34 (2,9)	Non mentionné	
Mortalité toutes causes confondues	2/11 (18,2)	23/86 (26,7)	1/34 (2,9)	0,006	Une augmentation statistiquement significative du taux de mortalité toutes causes confondues est observée avec les HBPM, comparativemenet aux AOD ou à la warfarine chez les patients avec un cancer ou un antécédant de cancer.
Innocuité					
Saignements majeurs	0/11 (0)	5/86 (5,8)	1/34 (2,9)	0,809	L'occurrence des saignements majeurs est similaire avec les AOD, les HBPM et la warfarine chez les patients avec un cancer ou un antécédant de cancer.

Tableau D-57 Résultats de l'étude rétrospective comparant l'innocuité des AOD, des HBPM et de la warfarine chez les patients avec une TEV et atteints d'un cancer [Zakai *et al.*, 2018]

Résultat clinique	Type de cancer	Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	RRI* (IC à 95 %)	Valeur de p	Conclusions
Innocuité					
Saignements ayant nécessité une hospitalisation	Tout type de cancer confondu	AOD : 111/3 183 (3,5) HBPM : 209/5 205 (4,0)	0,86 (0,66–1,12)	s. o.	Aucune différence statistiquement significative du risque de saignements ayant nécessité une hospitalisation est observée avec les AOD (principalement le rivaroxaban) comparativement aux HBPM chez les patients avec un cancer. Une augmentation statistiquement non significative est toutefois observée pour ce risque chez les patients avec un cancer gastro-intestinal supérieur.
	Cancer gastro-intestinal supérieur	AOD : 10/81 (12,3) HBPM : 12/210 (5,7)	2,36 (0,92–6,07)	s. o.	

* Ajusté pour l'âge, le sexe, l'année, le « high dimension propensity score » et la fragilité des patients.

Tableau D-58 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue pour les patients avec le syndrome d'antiphospholipides [Bala *et al.*, 2017]

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre d'événements/ nombre de patients	Résultats rapportés			
					RR (IC à 95 %)	I^2 (%)	p	Conclusions
Efficacité								
Événements thromboemboliques	Rivaroxaban (20 mg DIE)	AVK dose régulière	1 ECRA	AOD : 0/57 AVK : 0/58	Non estimé	s. o.	s. o.	Aucun événement n'est survenu permettant une comparaison entre le rivaroxaban et les AVK.
TEV			1 ECRA	AOD : 0/57 AVK : 0/58	Non estimé	s. o.	s. o.	
AVC			1 ECRA	AOD : 0/57 AVK : 0/58	Non estimé	s. o.	s. o.	
Infarctus du myocarde			1 ECRA	AOD : 0/57 AVK : 0/58	Non estimé	s. o.	s. o.	
Mortalité toutes causes confondues			1 ECRA	AOD : 0/57 AVK : 1/58	0,34 (0,01-8,15)	s. o.	s. o.	Une diminution statistiquement non significative du risque de mortalité toutes causes confondues est observée pour le rivaroxaban en comparaison aux AVK.
Innocuité								
Saignements majeurs	Rivaroxaban (20 mg DIE)	AVK dose régulière	1 ECRA	AOD : 0/57 AVK : 0/58	Non estimé	s. o.	s. o.	Aucun événement n'est survenu permettant une comparaison entre le rivaroxaban et les AVK.

[1]Les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides ont été diagnostiquées selon les critères valables au moment de la réalisation de l'étude, comme les critères de Sapporo ou de Sydney (Miyakis 2006, Wilson 1999). Les auteurs n'ont pas inclus d'études portant spécifiquement sur les femmes ayant des avortements spontanés récurrents, car une revue Cochrane séparée couvre ce sujet (Empson 2005).
[2]Méta-analyse avec modèle à effets aléatoires, analyses de sensibilité utilisant les analyses de modèles à effets fixes et statistique I^2 et test Q pour mesurer l'hétérogénéité

Tableau D-59 Résultats globaux de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du dabigatran et de la warfarine chez les patients avec le syndrome des antiphospholipides – Études RE-COVER, RE-COVER II et RE-MEDY [Goldhaber *et al.*, 2016a]

Résultat clinique	Dabigatran Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	Warfarine Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	RRI (IC à 95 %)	Conclusions
Efficacité				
TEV/décès reliés aux TEV	3/71 (4,2 %)	4/80 (5,0 %)	0,43 (0,08-2,38)	Une diminution du risque de TEV/décès reliés aux TEV est observée avec le dabigatran en comparaison à la warfarine, mais cette diminution est non statistiquement significative.
Innocuité				
Saignements majeurs	1/70 (1,4 %)	2/77 (2,6 %)	0,46 (0,04-5,43)	Une diminution du risque de saignements majeurs est observée avec le dabigatran en comparaison à la warfarine, mais cette diminution est non statistiquement significative.

Tableau D-60 Résultats globaux de l'ECRA comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de la warfarine chez les patients avec le syndrome des antiphospholipides (triples positifs) – Étude TRAPS [Pengo *et al.*, 2018]

Résultat clinique*	Rivaroxaban Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	Warfarine Nombre d'événements/nombre de patients (occurence du résultat clinique, %)	RRI (IC à 95 %)	Valeur p	Conclusions
Évènements thromboemboliques, saignements majeurs et mortalité d'origine vasculaire	13/59 (22 %)	2/61 (3 %)	**7,4 (1,7-32,9)**	0,008	Une augmentation statistiquement significative du risque composé d'évènements thromboemboliques, de saignements majeurs et de mortalité d'origine vasculaire est observée avec le rivaroxaban en comparaison avec la warfarine.
Efficacité					
AVC ischémique	4/59 (7 %)	0/61 (0 %)	-	-	Un plus grand taux d'AVC ischémiques, d'infarctus du myocarde, de thromboembolie veineuse et de mortalité est observé avec le rivaroxaban comparativement à la warfarine.
Infarctus du myocarde	3/59 (5 %)	0/61 (0 %)	-	-	
Thromboembolie veineuse	1/59 (2 %)	0/61 (0 %)	-	-	
Mortalité d'origine vasculaire	1/59 (2 %)	0/61 (0 %)	-	-	
Innocuité					
Saignements majeurs	4/59 (7 %)	2/61 (3 %)	2,3 (0,4-12,5)	0,3	Une augmentation du risque de saignements majeurs est observée avec le rivaroxaban en comparaison avec la warfarine, mais cette augmentation n'est pas statistiquement significative.

* Les résultats présentés dans ce tableau proviennent d'une analyse en intention de traiter.

Efficacité et innocuité – résultats des études (antidotes)

Tableau D-61 Résultats globaux de l'étude de cohorte prospective non comparative retenue sur l'efficacité de l'idarucizumab pour renverser l'effet du dabigatran [Pollack *et al.*, 2017]

Résultat clinique	Intervention	Résultats rapportés		
		Groupe A – saignements incontrôlables ou potentiellement mortels (IC à 95 % ou %)	Groupe B – chirurgie ou autre procédure invasive ne pouvant être repoussée pour au moins 8h (IC à 95 % ou %)	Conclusions
Efficacité				
Pourcentage médian de renversement maximal 4 heures après administration de l'idarucizumab (temps de thrombine diluée et temps de coagulation d'écarine)	Idarucizumab (5 g IV, en 2 injections de 2,5 g)	100 % (100-100) n=276	100 % (100-100) n=185	Basé sur les temps de thrombine diluée et de coagulation d'écarine, l'idarucizumab semble en mesure de neutraliser l'effet du dabigatran dans les 4 heures suivant son administration. Chez les patients nécessitant une chirurgie urgente, l'administration d'idarucizumab a permis de restaurer de façon péri-procédurale une hémostase normale chez la majorité des patients (93,4 %).
Arrêt du saignement confirmé après 24 heures (non évaluable dans les cas d'hémorragie intracrânienne)		134/203 (67,7)	s. o.	
Temps médian d'hémostase, le cas échéant (h)		2,5 (2,2-3,9)	s. o.	
Hémostase périprocédurale		s. o.	Normale : 184/197 (93,4) Légèrement anormale : 10/197 (5,1) Modérément anormale : 3/197 (1,5) Fortement anormale : 0/197 (0)	
Innocuité				
Évènements thrombotiques 30 jours après traitement	Idarucizumab (5 g IV, en 2 injections de 2,5 g)	14/301 (4,7)	10/202 (5,0)	Données de nature descriptive seulement. Aucune conclusion précise ne peut être tirée en l'absence de comparateur.
Évènements thrombotiques 90 jours après traitement		19/301 (6,3)	15/202 (7,4)	

Résultat clinique	Intervention	Résultats rapportés		
		Groupe A – saignements incontrôlables ou potentiellement mortels (IC à 95 % ou %)	**Groupe B – chirurgie ou autre procédure invasive ne pouvant être repoussée pour au moins 8h (IC à 95 % ou %)**	**Conclusions**
Mortalité à 5 jours		19/301 (6,3)	16/202 (7,9)	
Mortalité à 30 jours		13,5 %	12,6 %	
Mortalité à 90 jours		18,8 % (estimé par la méthode Kaplan-Meier)	18,9 % (estimé par la méthode Kaplan-Meier)	
Effets indésirables sérieux		66/301 (21,9 %)	51/202 (25,2 %)	Données de nature descriptive seulement. Aucune conclusion précise ne peut être tirée en l'absence de comparateur. Les auteurs de l'étude précisent toutefois que la plupart de ces évènements semblait être reliés à une détérioration de l'évènement index ou à une pathologie concomitante.
Évènements potentiels d'hypersensibilité		3/503		

Efficacité et innocuité – résultats des études (autogestion et autosurveillance)

Tableau D-62 Résultats globaux des méta-analyses incluses dans la revue systématique retenue sur l'autogestion et l'autosurveillance du traitement à la warfarine1,2 [Heneghan *et al.*, 2016]

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre d'événements/nombre de patients (%)	Résultats rapportés			
					RR (IC à 95 %)	I^2 (%)	p	Conclusions
Efficacité								
Événements thromboemboliques	Auto-gestion (AG) de l'anticoagulation orale	-Contrôle et dosage par un médecin personnel -Anticoagulation des services gérés (service d'anticoagulation hospitalier) -Cliniques d'anticoagulation (gestion effectuée par des infirmières autorisées, des infirmières praticiennes ou des pharmaciens utilisant des protocoles d'ajustement posologique)	11 ECRA	AG : 31/1771 (1,8) Contrôle : 69/1726 (4,0)	**0,47 (0,31-0,70)**	0,0	0,59	Une diminution statistiquement significative du risque d'événements thromboemboliques est observée avec l'autosurveillance et l'autogestion de l'anticoagulation orale aux AVK comparativement au suivi standard en clinique médicale.
	Autosurveillance (AS) de l'anticoagulation orale		7 ECRA	AS : 53/2050 (2,6) Contrôle : 77/2047 (3,8)	**0,69 (0,49-0,97)**	0,0	0,66	
Mortalité toutes causes confondues	Auto-gestion (AG) de l'anticoagulation orale		8 ECRA	AG : 32/1552 (2,1) Contrôle : 59/1506 (3,9)	**0,55 (0,36-0,84)**	0,0	0,71	Une diminution statistiquement significative du taux de mortalité toutes causes confondues est observée chez les patients en autogestion de leur traitement anticoagulant aux AVK comparativement aux patients sous suivi standard en clinique médicale. Ce taux est toutefois similaire chez les patients sous autosurveillance de leur traitement anticoagulant aux AVK comparativement aux patients sous suivi standard en clinique médicale.
	Autosurveillance (AS) de l'anticoagulation orale		3 ECRA	AS : 174/1657 (10,5) Contrôle : 183/1643 (11,1)	0,94 (0,78-1,15)	0,0	0,69	
Innocuité								

Résultat clinique	Intervention	Comparateur	Nombre et type d'étude	Nombre d'événements/nombre de patients (%)	Résultats rapportés			
					RR (IC à 95 %)	I^2 (%)	p	Conclusions
Saignements majeurs	Auto-gestion (AG) de l'anticoagulation orale	-Contrôle et dosage par un médecin personnel -Anticoagulation des services gérés (service d'anticoagulation hospitalier) -Cliniques d'anticoagulation (gestion effectuée par des infirmières autorisées, des infirmières praticiennes ou des pharmaciens utilisant des protocoles d'ajustement posologique)	13 ECRA	AG : 74/1980 (3,7) Contrôle : 70/2000 (3,5)	1,08 (0,79-1,47)	0,0	0,95	Aucune différence statistiquement significative du taux de saignements majeurs n'est observée chez les patients sous autogestion ou autosurveillance de leur traitement anticoagulant aux AVK comparativement aux patients sous suivi standard en clinique médicale.
	Autosurveillance (AS) de l'anticoagulation orale		7 ECRA	AS : 170/1990 (8,5) Contrôle : 190/2048 (9,3)	0,90 (0,74-1,09)	0,0	0,76	
Saignements mineurs	Auto-gestion (AG) de l'anticoagulation orale		7 ECRA	AG : 101/952 (10,6) Contrôle : 172/910 (18,9)	0,91 (0,47-1,76)	73	0,001	Aucune différence statistiquement significative du taux de saignements mineurs n'est observée chez les patients sous autogestion ou autosurveillance de leur traitement anticoagulant aux AVK comparativement aux patients sous suivi standard en clinique médicale.
	Autosurveillance (AS) de l'anticoagulation orale		6 ECRA	AS : 618/1755 (35,2) Contrôle : 481/1748 (27,5)	1,16 (0,95-1,42)	29	0,22	

[1]Patients on long-term anticoagulant therapy (treatment duration longer than two months) irrespective of the indication for treatment

[2]Mantzel-Haenzel method (pooled RR) and Peto's method (uncommon outcomes)

Perspective patient – caractéristiques des études

Tableau D-63 Caractéristiques de la revue systématique retenue pour la perspective patient [Loewen *et al.*, 2017]

Caractéristiques	
Premier auteur, année	Loewen P. S., 2017
Raison d'inclusion	Publication sur les perspectives patients, année de publication récente
Objectif	To provide clinicians, guideline developers, and policymakers with insights into the values and preferences of AF patients for stroke prevention therapy and the patient-specific factors which affect those values and preferences.
Author country	Canada
Search period	Litterature indexed in Pub Med, Medline, and Embase since each data-bases's inception up to June 2016
Type and number of studies included	25 articles: 15 focused on patient values: 10 decisional conflict score (DCE); 4 cross-sectional; et 1 qualitative. 10 focused on patient preferences: 4 randomized controlled trial (RTC); 4 cross-sectional; et 2 prospective observational
Indications studied	Atrial fibrillation (AF) ou Fibrillation auriculaire (FA).
Total number of participants	Études concernant les valeurs: (N=2055) Études concernant les préférences: (N=1717)
Interventions	Effective antithrombotic therapy for SPAF (stroke prevention therapy for atrial fibrillation): warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, et edoxaban
Comparators	-ASA vs warfarin; -Warfarin vs dabigatran; warfarin vs rivaroxaban; warfarin vs apixaban vs dabigatran vs edoxaban vs rivaroxaban; warfarin vs hypothetical NOAC (no INR monitoring, no food or alcohol interactions, no drug-drug interactions; warfarin vs hypothetical NOAC (no lab test, no antidote, similar stroke risk to warfarin); warfarin vs hypothetical NOAC (more expensive than warfarine, twice daily dosing, no INR monitoring); warfarin vs hypothetical NOAC (resembling dabigatran); unnamed warfarine vs apixaban vs dabigatran vs rivaroxaban like drugs; -No treatment vs warfarin; no treatment vs ASA vs warfarin; no treatment vs ASA vs warfarin vs apixaban vs dabigatran vs rivaroxaban; no treatment vs ASA vs warfarin vs dabigatran (110/150 mg) vs rivaroxaban vs apixaban; no treatment vs warfarin and location of INR monitoring (home, clinic or hospital).
Study inclusion and exclusion criteria	Inclusion: -English language -All study designs if they involved evaluation of individuals' values and preferences related to health states (e.g. stroke), choice of stroke prevention therapy for atrial fibrillation (SPAF) antithrombotic therapy (including no therapy), and therapy attributes (e.g. bleeding risk). -Values were defined as quantifying the extent to which attributes of AF (e.g. stroke) or SPAF antithrombotic therapy (e.g. cost) were important to the patient, using utilities, ranking, or discrete choice experiments. Studies which identifed thresholds required for patients to select one option

Caractéristiques	
	over another were included in this category. -Preferences were defined as the selection of one treatment over another (including no therapy) or ranking of treatment options. -Participants to study had AF or if they were asked to respond as though they had AF. Studies including people with and without AF if the AF cohort was ≥50% or discrete results for AF patients were reported. Exclusion: If the population mix of AF vs non-AF was not reported or if they did not provide information about actual patient values and preferences (e.g. base-case analyses, quality-of-life studies).
Type of participants	Patient with AF
Follow-up duration	s.o.
Clinical Outcome (paramètres de résultats)	Value: 9 attributes: stroke risk, bleeding risk, cost of therapy, number of daily doses, INR (need for regular blood testing), drug-drug interactions, dietary restrictions, lifestlyle implications, and antidote availability. Preference: treatment options.
Type of data analysis	Due to lack of commonality of quantitative endpoints in the included studies, the synthesis was qualitative and the systematic review narrative.
Sensitivity analysis	s.o.
Conflict of interest	Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt connus.
Financial support	Not mentioned
General conclusions	-Most AF patients value the stroke prevention efficacy of SPAF antithrombotic therapy above all other attributes. -Values and preferences about other attributes of therapy are extremely heterogeneous and unpredictable, and therefore must be ascertained directly from patients. -When individualised risk information is presented, patients' SPAF antithrombotic therapy preferences usually align with their values, although divergence from this is common. -Preferences research using choice modelling methods is needed, as are tools to help clinicians and patients clarify their SPAF antithrombotic therapy values and preferences. -Patients value the attributes of NOACs but frequently do not prefer NOACs over warfarin when all therapy-related attributes are considered. -Patients' values and preferences for SPAF antithrombotic therapy are heterogeneous and there is no substitute for directly clarifying patients' individual values and preferences.
Methodology limits of the systematic review	This review is primarily limited by gaps in the available evidence and selection bias. Because SPAF antithrombotic decisions require making trade-offs (e.g. between stroke prevention efficacy and bleeding risk, lack of INR monitoring vs cost) between therapies that each have several attributes, multi-attributes methods of study (e.g. choice modeling, conjoint analysis, or discrete choice experiments) are required to reveal the relative importance of the individual attributes of the options, something which studies involving only choosing one drug over an other do not capture. We found few published studies using choice modeling for SPAF antithrombotic therapies, particularly concerning preferences. Although such evidence exists in other populations, we are reluctant to extrapolate because the underlying motivations for SPAF antithrobotic therapy are very different. Other gaps in the literature are the relative lack of studies which include ASA as a therapeutic option despite its efficacy compared to no therapy, and the dearth of studies in which the risk of death associated with major bleeding was disclosed (5-15% for extracranial bleeding). Such lack of disclosure may contribute to a bias across the literature valuing OAC efficacy over bleeding risk and selection of OAC over other options, including no therapy. Another limitation of the literature in general is the uncertainty that currently exists about how to most effectively elicit and incorporate patients' values and preferences into SPAF antithrombotic decision-making, and what effects it has on outcomes such as stroke and bleeding.

ANNEXE E

Appréciation de la preuve scientifique

Les quatre critères d'appréciation suivants ont été établis pour juger de la qualité des énoncés de preuve scientifique. Chacun de ces critères est associé à des dimensions permettant de mieux circonscrire leur évaluation selon l'échelle proposée (tableau E-1).

Limites méthodologiques des études

Le critère des limites méthodologiques des études juge du niveau selon lequel les données des études incluses dans la synthèse de la littérature pour établir les données de l'effet d'une intervention sur un résultat d'intérêt sont exemptes de biais associés au plan (devis) et à la conduite de ces études. L'appréciation de ce critère s'effectue en considérant les dimensions suivantes :

- La **quantité d'études** incluses dans la revue systématique de la littérature pour chaque question d'évaluation. Si la revue systématique est basée sur la revue des études de synthèses (revues systématiques avec ou sans méta-analyse), le nombre d'études primaires incluses dans ces synthèses sera considéré.
- Le **plan d'étude optimal** pour répondre à la question d'évaluation associée au résultat d'intérêt. Selon l'objet de la prise de décision au niveau de la gouverne ou au niveau clinique, une question clinique ou décisionnelle peut être répondu en analysant des résultats issus de différentes sortes de plan d'études ; il peut s'agir d'études quantitatives comparatives ou non comparatives, des études qualitatives ou des études mixtes. Pour la détermination du plan d'étude optimal, voir le tableau C2.
- Les **risques de biais** incluant l'évaluation de la **qualité méthodologique des études**. Ce critère permet de juger de l'adéquation 1) du processus adopté pour mener les études selon le plan envisagé et des mesures prises par éliminer les bais potentiels ; et 2) des méthodes de mesure des résultats d'intérêt. L'évaluation du risque de biais et de la qualité méthodologique se fera en fonction des outils proposés.
- La **précision** qui renvoie au niveau de certitude de l'estimation de l'effet d'une intervention par rapport à un résultat d'intérêt.

Tableau E-1 Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
Qualité méthodologique des études • La quantité d'études incluses dans la synthèse de données. • Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation. • Le risque de biais/respect des critères méthodologiques. • La précision (taille optimale	**Qualité très élevée** ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais OU ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais **Qualité élevée**

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
de l'échantillon et puissance statistique)	✓ Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais ✓ Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais **Qualité modérée** ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais ✓ Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais **Qualité faible** ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais
Cohérence des études • La cohérence dans l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure. • La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures	**Cohérence très élevée** ✓ Toutes les études sont cohérentes **Cohérence élevée** ✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée **Cohérence modérée** ✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude relativement à la question clinique. **Cohérence faible** ✓ Les études sont incohérentes **Sans objet** (1 seule étude)
Impact clinique ou organisationnel • L'importance clinique/ organisationnelle/sociale de l'effet. • L'atteinte des objectifs d'intervention.	**Impact très élevé** ✓ L'impact clinique des résultats est très grand **Impact élevé** ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important. **Impact modéré** ✓ L'impact clinique des résultats est modéré. **Impact faible**

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
	✓ L'impact clinique des études est limité ou insuffisant.
La généralisabilité • La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés. • La possibilité d'adaptation de l'intervention.	**Généralisabilité/transférabilité très élevée** ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont les mêmes que la population et le contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte cibles. **Généralisabilité/transférabilité élevée** ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont similaires à la population et au contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte cibles avec quelques mises en garde. **Généralisabilité/transférabilité modérée** ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles, mais ils pourraient être appliqués de façon judicieuse à la population et au contexte ciblés. **Généralisabilité/transférabilité faible** ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles; il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à la population ciblée.

Tableau E-2 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les adultes atteints de FANV (comparateur : AVK)

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Adultes atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
AVC/embolie systémique	1 RS de bonne qualité méthodologique [Almutairi *et al.*, 2017] incluant 6 ECRA (73 251 patients) et 26 études observationnelles sur la FA (802 485 patients) 1 ECRA [Shosha *et al.*, 2017] 3 études de cohorte rétrospectives [Russo-Alvarez *et al.*, 2018; Friberg et Oldgren, 2017; Staerk *et al.*, 2017]	Le risque d'AVC/embolie systémique est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
AVC hémorragiques	1 RS de bonne qualité méthodologique [Almutairi *et al.*, 2017] incluant 6 ECRA (73 251 patients) et 26 études observationnelles sur la FA (802 485	Le risque d'AVC hémorragiques est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	patients) 4 études de cohorte rétrospectives [Forslund *et al.*, 2018; Friberg et Oldgren, 2017; Gieling *et al.*, 2017; Nielsen *et al.*, 2017]		Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
AVC ischémiques	1 RS de bonne qualité méthodologique [Almutairi *et al.*, 2017] incluant 6 ECRA (73 251 patients) et 26 études observationnelles sur la FA (802 485 patients) 7 études de cohorte rétrospectives [Forslund *et al.*, 2018; Denas *et al.*, 2017; Friberg et Oldgren, 2017; Gieling *et al.*, 2017; Nielsen *et al.*, 2017; Staerk *et al.*, 2017; Larsen *et al.*, 2016b]	Le risque d'AVC ischémiques est similaire avec les AOD comparativement aux AVK.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Mortalité toutes causes confondues	1 RS de bonne qualité méthodologique [Almutairi *et al.*, 2017] incluant 6 ECRA (73 251 patients) et 26 études observationnelles sur la FA (802 485	Le risque de mortalité toutes causes confondues est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	patients) 1 étude de cohorte prospective [Lip *et al.*, 2017] 4 études de cohorte rétrospectives		Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Innocuité						
Saignements majeurs	1 RS de bonne qualité méthodologique [Almutairi *et al.*, 2017] incluant 6 ECRA (73 251 patients) et 26 études observationnelles sur la FA (802 485 patients) 7 études de cohorte rétrospectives [Forslund *et al.*, 2018; Russo-Alvarez *et al.*, 2018; Adeboyeje *et al.*, 2017; Friberg et Oldgren, 2017; Nielsen *et al.*, 2017; Larsen *et al.*, 2016b; Lip *et al.*, 2016]	Le risque de saignements majeurs est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Saignements gastro-intestinaux	1 RS de bonne qualité méthodologique [Almutairi *et al.*, 2017] incluant 6 ECRA (73 251 patients) et	Le risque de saignements gastro-intestinaux est similaire ou plus élevé avec les AOD comparativement	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	26 études observationnelles sur la FA (802 485 patients) 4 études de cohorte rétrospectives [Forslund *et al.*, 2018; Adeboyeje *et al.*, 2017; Friberg et Oldgren, 2017; Gieling *et al.*, 2017]	aux AVK.	Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Hémorragies intracrâniennes	1 RS de bonne qualité méthodologique [Almutairi *et al.*, 2017] incluant 6 ECRA (73 251 patients) et 26 études observationnelles sur la FA (802 485 patients) 1 ECRA [Shosha *et al.*, 2017] 7 études de cohorte rétrospectives [Forslund *et al.*, 2018; Adeboyeje *et al.*, 2017; Denas *et al.*, 2017; Friberg et Oldgren, 2017; Gieling *et al.*, 2017; Staerk *et al.*, 2017; Larsen *et al.*, 2016b]	Le risque d'hémorragies intracrâniennes est similaire ou plus faibleavec les AOD comparativement aux AVK.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	

Tableau E-3 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les adultes atteints de FANV (AAS administré en concomitance)

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AAS en concomitance avec un AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : Administration d'AAS ou administration d'AAS en concomitance avec un AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
AVC / embolies systémiques	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Bennaghmouch *et al.*, 2017] incluant 4 ECRA (71 681 patients)	Le risque d'AVC/embolie systémique est similaire avec les AOD comparativement aux AVK lorsqu'ils sont tous deux administrés en concomitance avec l'AAS.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK lorsqu'administrés avec l'AAS.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
AVC hémorragiques	1 ECRA sur le rivaroxaban [Shah *et al.*, 2016] 1 ECRA sur l'apixaban [Alexander *et al.*, 2014]	Le risque d'AVC hémorragiques est similaire ou plus faible avec l'apixaban et le rivaroxaban comparativement aux AVK lorsqu'ils sont tous deux administrés en concomitance avec l'AAS.	Qualité méthodologique	Élevée pour l'apixaban et le rivaroxaban Insuffisante pour le dabigatran et l'édoxaban	Faible quantité d'études, devis approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).Analyses post-hoc. Aucune donnée sur le dabigatran ou l'édoxaban	Élevé pour l'apixaban et le rivaroxaban Insuffisant pour le dabigatran et l'édoxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK lorsqu'administrés avec l'AAS.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AAS en concomitance avec un AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : Administration d'AAS ou administration d'AAS en concomitance avec un AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
AVC ischémiques	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Bennaghmouch *et al.*, 2017] incluant 4 ECRA (71 681 patients)	Le risque d'AVC ischémiques est similaire avec les AOD comparativement aux AVK administrés lorsqu'ils sont tous deux administrés en concomitance avec l'AAS.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK lorsqu'administrés avec l'AAS.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Infarctus du myocarde	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Bennaghmouch *et al.*, 2017] incluant 4 ECRA (71 681 patients)	Le risque d'infarctus du myocarde est similaire avec les AOD comparativement aux AVK administrés avec l'AAS lorsqu'ils sont tous deux administrés en concomitance avec l'AAS.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK lorsqu'administrés avec l'AAS.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Mortalité toutes causes confondues	1 ECRA sur le rivaroxaban [Shah *et al.*, 2016] 1 ECRA sur l'apixaban [Alexander *et al.*, 2014]	Le risque de mortalité toutes causes confondues est similaire ou plus faible avec l'apixaban et le rivaroxaban comparativement aux AVK lorsqu'ils sont tous deux administrés en concomitance avec l'AAS.	Qualité méthodologique	Élevée pour apixaban et rivaroxaban Insuffisant pour dabigatran et édoxaban	Faible quantité d'études, devis approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Analyses post-hoc. Aucune donnée sur le dabigatran ou l'édoxaban	Élevé pour apixaban et rivaroxaban Insuffisant pour dabigatran et édoxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AAS en concomitance avec un AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : Administration d'AAS ou administration d'AAS en concomitance avec un AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK lorsqu'administrés avec l'AAS.	
			Généralisabilité	Élevé	Certains sites cliniques au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Innocuité						
Saignements majeurs	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Bennaghmouch *et al.*, 2017] incluant 4 ECRA (71 681 patients)	Le risque de saignements majeurs est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK lorsqu'ils sont tous deux administrés en concomitance avec l'AAS.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux AVK lorsqu'administrés avec l'AAS.	
			Généralisabilité	Élevé	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Saignements gastro-intestinaux	0 publication	Aucune publication détaillant le risque de saignements gastro-intestinaux n'a été publiée pour les AOD en comparaison aux AVK lorsqu'ils sont tous deux administrés en concomitance avec l'AAS.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Hémorragies intracrâniennes	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Bennaghmouch *et al.*, 2017] incluant 4 ECRA (71 681	Le risque d'hémorragies intracrâniennes est plus faible avec les AOD comparativement aux AVK lorsqu'ils sont tous deux administrés en	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Adultes atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AAS en concomitance avec un AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : Administration d'AAS ou administration d'AAS en concomitance avec un AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	patients)	concomitance avec l'AAS.	Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux AVK lorsqu'administrés avec l'AAS.	
			Généralisabilité	Élevé	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	

Tableau E-4 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients âgés atteints de FANV

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Patients âgés atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
AVC / embolie systémique	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Bai *et al.*, 2018] incluant 4 ECRA (71 683 patients) et 5 études observationnelles (241 352 patients)	Le risque d'AVC/embolie systémique est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK chez les patients âgés de 65 ans et plus.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Analyses post-hoc appuyées par des études observationnelles.	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure à la warfarine.	
			Généralisabilité	Élevé	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
AVC hémorragiques	1 ECRA sur l'édoxaban [Kato *et al.*, 2016] (15 608 patients) 1 ECRA sur le rivaroxaban [Halperin *et al.*, 2014] (6 229 patients)	Le risque d'AVC hémorragiques est plus faible avec l'édoxaban et le rivaroxaban comparativement aux AVK chez les patients âgés de 65 et 75 ans et plus, respectivement.	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études est basse, devis approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Analyses post-hoc. Aucune étude sur l'apixaban ou le dabigatran	Modéré pour l'édoxaban et le rivaroxaban Insuffisant pour l'apixaban et le dabigatran
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Patients âgés atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, l'édoxaban démontre une efficacité équivalente ou supérieure à la warfarine.	
			Généralisabilité	Élevée	Certains sites cliniques au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
AVC ischémiques	1 ECRA sur l'édoxaban [Kato *et al.*, 2016] (15 608 patients) 1 ECRA sur le rivaroxaban [Halperin *et al.*, 2014] (6 229 patients)	Le risque d'AVC ischémiques est similaire avec l'édoxaban et le rivaroxaban comparativement aux AVK chez les patients âgés de 65 ou 75 ans et plus, respectivement.	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études est basse, devis approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Analyses post-hoc. Aucune étude sur l'apixaban ou le dabigatran	Modéré pour édoxaban et rivaroxaban Insuffisant pour apixaban et dabigatran
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, une efficacité équivalenteaux AVK est observée avec les AOD.	
			Généralisabilité	Élevée	Certains sites cliniques au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Mortalité toutes causes confondues	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Bai *et al.*, 2018] incluant 2 ECRA (36 314 patients) et 2 études	Le risque de mortalité toutes causes confondues est similaire ou plus faible avec les AOD (apixaban, dabigatran et	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). 1 seule étude rétrospective sur le	Élevé pour le dabigatran et l'apixaban Faible pour le rivaroxaban

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Patients âgés atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	observationnelles (196 092 patients)	rivaroxaban) comparativement aux AVK chez les patients âgés de 65 ans et plus.			rivaroxaban et aucune étude sur l'édoxaban. Analyses post-hoc appuyées par des études observationnelles.	Insuffisant pour l'édoxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure à la warfarine.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Innocuité						
Saignements majeurs	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Bai *et al.*, 2018] incluant 4 ECRA (71 683 patients) et 5 études observationnelles (142 875 patients)	Le risque de saignements majeurs est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK chez les patients âgés de 65 ans et plus.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Analyses post-hoc mais complétée par des études observationnelles.	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure à la warfarine.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Patients âgés atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
					et contextes de soins applicables au Québec.	
Saignements gastro-intestinaux	1 ECRA sur l'édoxaban [Kato *et al.*, 2016] (15 608 patients) 1 ECRA sur le rivaroxaban [Halperin *et al.*, 2014] (6 229 patients) 1 ECRA sur le dabigatran [Eikelboom *et al.*, 2011] (7 258 patients)	Le risque de saignements majeurs gastro-intestinaux est plus élevé avec les AOD (dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) comparativement aux AVK chez les patients âgés de 75 ans et plus. Ce risque est toutefois similaire avec l'édoxaban chez les patients âgés de 65 à 74 ans.	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études est basse, devis approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Analyses post-hoc. Aucune étude sur l'apixaban. Aucun détail des résultats obtenus avec le rivaroxaban.	Modéré pour l'édoxaban et le dabigatran Faible pour le rivaroxaban Insuffisant pour l'apixaban
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, l'édoxaban démontre une innocuité équivalente ou supérieure à la warfarine.	
			Généralisabilité	Élevée	Certains sites cliniques au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Hémorragies intracrâniennes	1 ECRA sur l'édoxaban [Kato *et al.*, 2016] (15 608 patients) 1 ECRA sur le rivaroxaban [Halperin *et al.*, 2014] (6 229 patients) 1 ECRA sur le dabigatran [Eikelboom *et al.*, 2011] (7 258 patients) 1 ECRA sur	Le risque de saignements majeurs intracrâniens est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK chez les patients âgés de 75 ans et plus. Ce risque est plus faible avec l'apixaban et l'édoxaban chez les patients âgés de 65 à 74 ans.	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études est basse, devis approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Analyses post-hoc.	Modéré
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, l'édoxaban démontre une innocuité équivalente ou supérieure à la warfarine.	
			Généralisabilité	Élevée	Certains sites cliniques au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Patients âgés atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	l'apixaban [Halvorsen *et al.*, 2014] (12 730 patients)					

Tableau E-5 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients atteints de FANV avec insuffisance rénale

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Patients atteints de FANV avec insuffisance rénale **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
AVC / embolies systémiques	1 RS de bonne qualité méthodologique [Kimachi *et al.*, 2017] incluant 5 ECRA (12 545 patients atteints de FA avec une maladie rénale chronique) 1 étude de cohorte rétrospective [Stanton *et al.*,	Le risque d'AVC/embolie systémique est similaire avec les AOD comparativement aux AVK chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (Clcr entre 15 et 60 mL/min). Il faut toutefois noter que peu de patients avec une ClCr < 30 mL/min étaient inclus dans les études retenues.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevée	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Patients atteints de FANV avec insuffisance rénale **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	2017]					
AVC hémorragiques	1 RS de bonne qualité méthodologique [Kimachi *et al.*, 2017] incluant 4 ECRA (8 991 patients atteints de FA avec une maladie rénale chronique)	Le risque d'AVC hémorragiques est plus faible avec les AOD comparativement aux AVK chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (Clcr entre 15 et 60 mL/min). Il faut toutefois noter que peu de patients avec une ClCr < 30 mL/min étaient inclus dans les études retenues.	Qualité méthodologique	Élevée pour apixaban, édoxaban et rivaroxaban Insuffisante pour le dabigatran	Quantité faible d'études, devis approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Aucune étude sur le dabigatran incluse dans l'analyse.	Élevé pour apixaban, édoxaban et rivaroxaban Insuffisant pour le dabigatran
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, une efficacité supérieure à celle de la warfarine est observée avec les AOD.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
AVC ischémiques	1 RS de bonne qualité méthodologique [Kimachi *et al.*, 2017] incluant 4 ECRA (8 991 patients atteints de FA avec une maladie rénale chronique)	Le risque d'AVC ischémique est similaire avec les AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) comparativement aux AVK chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (Clcr entre 15 et 60 mL/min). Il faut toutefois noter que peu de patients avec une ClCr < 30 mL/min étaient inclus dans les études retenues.	Qualité méthodologique	Élevée pour apixaban, édoxaban et rivaroxaban Insuffisante pour le dabigatran	Quantité faible d'études, devis approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Aucune étude sur le dabigatran incluse dans l'analyse.	Élevé pour apixaban, édoxaban et rivaroxaban Insuffisant pour le dabigatran
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, une efficacité équivalente à celle de la warfarine est observée avec les AOD.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Mortalité toutes causes confondues	1 RS de bonne qualité méthodologique [Kimachi *et al.*, 2017] incluant 4 ECRA (9 595	Le risque de mortalité toutes causes confondues est similaire avec les AOD comparativement aux AVK chez les patients avec une insuffisance rénale	Qualité méthodologique	Élevée pour apixaban, dabigatran et édoxaban Faible pour	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Seulement l'étude J-ROCKET (asiatique) incluse pour le rivaroxaban (284 patients avec Clcr entre	Élevé pour apixaban, dabigatran et édoxaban Faible pour le

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Patients atteints de FANV avec insuffisance rénale **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	patients atteints de FA avec une maladie rénale chronique)	modérée (Clcr entre 15 et 60 mL/min). Il faut toutefois noter que peu de patients avec une ClCr < 30 mL/min étaient inclus dans les études retenues.		rivaroxaban	30 et 49 mL/min)	rivaroxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée pour apixaban, dabigatran et édoxaban Faible pour rivaroxaban	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Étude sur le rivaroxaban réalisée entièrement sur une population asiatique.	
Innocuité						
Saignements majeurs	1 RS de bonne qualité méthodologique [Kimachi *et al.*, 2017] incluant 5 ECRA (12 521 patients atteints de FA avec une maladie rénale chronique) 1 étude de cohorte rétrospective [Stanton *et al.*, 2017]	Le risque de saignements majeurs est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (Clcr entre 15 et 60 mL/min). Il faut toutefois noter que peu de patients avec une ClCr < 30 mL/min étaient inclus dans les études retenues.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Saignements gastro-intestinaux	1 RS de bonne qualité méthodologique [Kimachi *et al.*, 2017] incluant 2 ECRA (5 684 patients atteints de	Le risque de saignements gastro-intestinaux est similaire ou plus élevé avec les AOD (édoxaban et rivaroxaban) comparativement aux AVK chez les patients avec une	Qualité méthodologique	Élevée pour édoxaban et rivaroxaban Insuffisante pour apixaban et dabigatran	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Aucune étude sur l'apixaban ou le dabigatran incluse dans l'analyse	Élevé pour édoxaban et rivaroxaban Insuffisante pour

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Patients atteints de FANV avec insuffisance rénale **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	FA avec une maladie rénale chronique)	insuffisance rénale modérée (Clcr entre 15 et 60 mL/min). Il faut toutefois noter que peu de patients avec une ClCr < 30 mL/min étaient inclus dans les études retenues.	Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	apixaban et dabigatran
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique de l'intervention est neutre ou négatif, une innocuité équivalente ou inférieur aux AVK est observée avec les AOD.	
			Généralisabilité	Élevé	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Hémorragies intracrâniennes	1 RS de bonne qualité méthodologique [Kimachi *et al.*, 2017] incluant 5 ECRA (12 521 patients atteints de FA avec une maladie rénale chronique)	Le risque d'hémorragies intracrâniennes est plus faible avec les AOD comparativement aux AVK chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (Clcr entre 15 et 60 mL/min). Il faut toutefois noter que peu de patients avec une ClCr < 30 mL/min étaient inclus dans les études retenues.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux AVKs.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	

Tableau E-6 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients en surplus de poids ou obèses atteints de FANV

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?

Population : Patients en surplus de poids ou obèses atteints de FANV
Intervention : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, et rivaroxaban)
Comparaison : AVK

Paramètres de résultat	Nombre d'études (nombre de patients)	Résultat	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Efficacité						
AVC / événements emboliques systémiques	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Proietti *et al.*, 2017] incluant 3 ECRA (37 911 patients)	Le risque d'AVC/embolie systémique est similaire avec les AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) comparativement aux AVK chez les patients en surpoids (IMC de 25,0 à 29,9 kg/m^2) ou obèses (IMC ≥ 30,0 kg/m^2)	Qualité méthodologique	Élevée pour apixaban, dabigatran et rivaroxaban Insuffisante pour édoxaban	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Aucune étude sur l'édoxaban incluse dans l'analyse.	Élevé pour apixaban, dabigatran et rivaroxaban Insuffisant pour édoxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente à la warfarine.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
AVC hémorragiques	0 publication	Aucune publication retenue ne présentait des résultats sur les AVC ischémiques.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
AVC ischémiques	0 publications	Aucune publication retenue ne présentait des résultats sur les AVC hémorragiques.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Mortalité toutes causes confondues	0 publication	Aucune publication retenue ne présentait des résultats sur la mortalité toutes	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de	s. o.	s. o.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Patients en surplus de poids ou obèses atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, et rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
		causes confondues.	l'intervention			
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Innocuité						
Saignements majeurs	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Proietti *et al.*, 2017] incluant 3 ECRA (37 980 patients)	Le risque de saignements majeurs est similaire ou plus faible avec les AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) comparativement aux AVK chez les patients en surpoids (IMC de 25,0 à 29,9 kg/m^2) ou obèses (IMC ≥ 30,0 kg/m^2)	Qualité méthodologique	Élevée pour apixaban, dabigatran et rivaroxaban Insuffisante pour édoxaban	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé pour apixaban, dabigatran et rivaroxaban Insuffisant pour édoxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure à la warfarine.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Saignements gastro-intestinaux	0 publication	Aucune publication retenue ne présentait des résultats sur les saignements gastro-intestinaux.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Hémorragies intracrâniennes	0 publication	Aucune publication retenue ne présentait des résultats sur les hémorragies intracrâniennes.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	

Tableau E-7 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients diabétiques atteints de FANV

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Patients diabétiques atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
AVC / embolies systémiques	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Patti *et al.*, 2017] incluant 4 ECRA (18 134 patients diabétiques e et 40 454 non diabétiques)	Le risque d'AVC / embolies systémiques est plus faible avec les AOD comparativement aux AVK chez les patients diabétiques.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité supérieure à la warfarine.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
AVC hémorragiques	0 publication	Le risque d'AVC hémorragiques n'a pu être évalué.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
AVC ischémiques	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Patti *et al.*, 2017] incluant 2 ECRA (8 507 patients diabétiques et 17 855 non diabétiques)	Le risque d'AVC ischémiques est similaire avec les AOD (dabigatran et rivaroxaban) comparativement aux AVK chez les patients diabétiques	Qualité méthodologique	Élevée pour dabigatran et rivaroxaban Insuffisante pour apixaban et édoxaban	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Aucune étude sur l'apixaban ou l'édoxaban incluse dans l'analyse.	Élevé pour dabigatran et rivaroxaban Insuffisant pour apixaban et édoxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est neutre, les AOD démontrent une efficacité équivalente à la	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Patients diabétiques atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
					warfarine.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Mortalité toutes causes confondues	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Patti *et al.*, 2017] incluant 2 ECRA (7 359 patients diabétiques et 22 940 non diabétiques)	Le risque de mortalité toutes causes confondues est similaire avec les AOD (apixaban et dabigatran) comparativement aux AVK chez les patients diabétiques	Qualité méthodologique	Élevée pour apixaban et dabigatran Insuffisante pour édoxaban et rivaroxaban	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Aucune étude sur l'édoxaban ou le rivaroxaban incluse dans l'analyse.	Élevé pour apixaban et dabigatran Insuffisant pour édoxaban et rivaroxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est neutre, les AOD démontrent une efficacité équivalente à la warfarine.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Innocuité						
Saignements majeurs	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Patti *et al.*, 2017] incluant 4 ECRA (18 086 patients diabétiques et 40 427 non diabétiques)	Le risque de saignements majeurs est similaire avec les AOD comparativement aux AVK chez les patients diabétiques.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est neutre, les AOD démontrent une innocuité équivalente à la warfarine.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Saignements gastro-intestinaux	0 publication	Le risque de saignements gastro-	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'AVC ou AVC/embolies systémiques, d'AVC hémorragiques, d'AVC ischémiques, et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Patients diabétiques atteints de FANV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
		intestinaux n'a pu être évalué.	Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Hémorragies intracrâniennes	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Patti *et al.*, 2017] incluant 3 ECRA (13 054 patients diabétiques et 31 509 non diabétiques)	Le risque d'hémorragies intracrâniennes est plus faible avec les AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) comparativement aux AVK chez les patients diabétiques.	Qualité méthodologique	Élevée pour apixaban, dabigatran et rivaroxaban Insuffisante pour édoxaban	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante). Aucune étude sur l'édoxaban incluse dans l'analyse.	Élevé pour apixaban, dabigatran et rivaroxaban Insuffisant pour édoxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité supérieure à la warfarine.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	

Thromboembolie veineuse

Tableau E-8 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients adultes traités pour une TEV

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Adultes traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
Thromboembolie veineuse (TEV)	1 RS de bonne qualité méthodologique [Almutairi *et al.*, 2017] incluant 7 ECRA (29 789 patients) et 1 étude observationnelle (4 768 patients) sur la TEV 3 ECRA [Goldhaber *et al.*, 2016b; Raskob *et al.*, 2016a; Verhamme *et al.*, 2016] 1 étude de cohorte prospective [Turpie *et al.*, 2017] 2 études de cohorte rétrospectives [Coleman *et al.*, 2017; Larsen *et al.*, 2017]	Le risque de TEV récidivantes est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Embolie pulmonaire (EP)	1 RS de bonne qualité méthodologique [Almutairi *et al.*, 2017] incluant 7	Le risque d'embolies pulmonaires non fatales est similaire ou plus faible avec	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	ECRA (29 789 patients) et 1 étude observationnelle (4 768 patients) sur la TEV 2 ECRA [Goldhaber *et al.*, 2016b; Verhamme *et al.*, 2016] 1 étude de cohorte prospective [Turpie *et al.*, 2017] 1 étude de cohorte rétrospective [Santos *et al.*, 2017]	les AOD comparativement aux AVK.	Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Thrombose veineuse profonde (TVP)	1 RS de bonne qualité méthodologique [Almutairi *et al.*, 2017] incluant 7 ECRA (29 789 patients) et 1 étude observationnelle (4 768 patients) sur la TEV 2 ECRA [Goldhaber *et al.*, 2016b; Verhamme *et al.*, 2016] 1 étude de cohorte prospective [Turpie *et al.*, 2017]	Le risque de thromboses veineuses profondes est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Mortalité toutes causes confondues	1 RS de bonne qualité méthodologique [Almutairi *et al.*,	Le risque de mortalité toutes causes confondues est similaire ou plus faible	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	2017] incluant 7 ECRA (29 789 patients) et 1 étude observationnelle (4 768 patients) sur la TEV 1 étude de cohorte prospective [Turpie *et al.*, 2017] 3 études de cohorte rétrospectives [Jun *et al.*, 2017; Larsen *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2017]	avec les AOD comparativement aux AVK.	Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Innocuité						
Saignements majeurs	1 RS de bonne qualité méthodologique [Almutairi *et al.*, 2017] incluant 7 ECRA (29 789 patients) et 1 étude observationnelle (4 768 patients) sur la TEV 3 ECRA [Goldhaber *et al.*, 2016b; Raskob *et al.*, 2016a; Verhamme *et al.*, 2016] 1 étude de cohorte prospective[Turpie *et al.*, 2017] 3 études de cohorte rétrospectives [Coleman *et al.*,	Le risque de saignements majeurs est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	2017; Jun *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2017]					
Saignements gastro-intestinaux	1 RS de bonne qualité méthodologique [Almutairi *et al.*, 2017] incluant 7 ECRA (29 789 patients) et 1 étude observationnelle (4 768 patients) sur la TEV ainsi que 6 ECRA (73 251 patients) et 26 études observationnelles sur la FA* (802 485 patients) 1 étude de cohorte prospective sur le rivaroxaban [Turpie *et al.*, 2017] 1 étude de cohorte rétrospective sur le rivaroxaban [Coleman *et al.*, 2017] * données utilisées pour compléter les résultats sur l'édoxaban et le rivaroxaban.	Le risque de saignements gastro-intestinaux est similaire ou plus faible (apixaban, rivaroxaban) ou plus élevé (dabigatran, édoxaban) avec les AOD comparativement aux AVK.	Qualité méthodologique	Élevée pour dabigatran Modérée pour apixaban Faible pour édoxaban et rivaroxaban	Dabigatran : Quantité d'études adéquate (plus d'un ECRA), devis approprié, risque de biais faible, faible précision (intervalle de confiance élevé). Apixaban : 1 seul ECRA, risque de biais faible, faible précision (intervalle de confiance élevé). Rivaroxaban : résultats basés sur une seule étude observationnelle, risque de biais élevé. Édoxaban : aucune étude. Conclusion basée sur des résultats obtenus en contexte de FA.	Élevé pour dabigatran Modéré pour apixaban Faible pour édoxaban et rivaroxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique de l'intervention est généralement positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente (ou inférieure pour l'édoxaban et le dabigatran) aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée pour apixaban, dabigatran et rivaroxaban Modérée pour édoxaban	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Basé principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA (édoxaban).	
Hémorragies intracrâniennes	1 RS de bonne qualité méthodologique [Almutairi *et al.*,	Le risque d'hémorragies intracrâniennes est similaire ou plus faible	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Adultes traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	2017] incluant 7 ECRA (29 789 patients) et 1 étude observationnelle (4 768 patients) sur la TEV 1 ECRA sur l'édoxaban [Raskob *et al.*, 2016a] 1 étude de cohorte prospective sur le rivaroxaban [Turpie *et al.*, 2017] 1 étude de cohorte rétrospective sur le rivaroxaban [Coleman *et al.*, 2017]	avec les AOD comparativement aux AVK.	Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	

Tableau E-9 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD pour la prévention secondaire de la TEV chez les patients traités pour une période prolongée

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport à l'AAS et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Adultes ayant fait une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AAS						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
Thromboembolie veineuse (TEV)	1 RS de bonne qualité méthodologique [Sterne *et al.*, 2017] incluant 10 ECRA sur la prévention secondaire de la TEV (10 390 patients). 1 ECRA [Weitz *et al.*, 2017]	Le risque de TEV est plus faible avec les AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) en comparaison avec l'AAS.	Qualité méthodologique	Modérée pour rivaroxaban Faible pour apixaban et dabigatran Insuffisante pour édoxaban	Sterne *et al.* : 1 à 2 ECRA pour chacun des AOD inclut dans l'analyse, comparaison indirecte avec l'AAS, risque de biais élevé, faible précision (intervalles de confiance étendus, puissance statistique potentiellementsuffisante). Aucune étude sur l'édoxaban incluse dans l'analyse. Weitz (rivaroxaban) : 1 ECRA, devis approprié, échantillonnage adéquat, risque de biais faible.	Modéré pour rivaroxaban Faible pour apixaban, dabigatran Insuffisant pour édoxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets rapportés dans l'ECRA de Weitz *et al.* concordent avec la méta-analyse de Sterne *et al.*	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux à l'AAS.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Embolie pulmonaire (EP)	1 RS de bonne qualité méthodologique [Sterne *et al.*, 2017] incluant 10 ECRA sur la prévention secondaire de la TEV (10 390 patients). 1 ECRA [Weitz *et al.*, 2017]	Le risque d'embolie pulmonaire est similaire ou plus faible avec les AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) en comparaison avec l'AAS	Qualité méthodologique	Modérée pour rivaroxaban Faible pour apixaban et dabigatran Insuffisante pour édoxaban	Sterne *et al.* : 1 à 2 ECRA pour chacun des AOD inclut dans l'analyse, comparaison indirecte avec l'AAS, risque de biais élevé, faible précision (intervalles de confiance étendus, puissance statistique potentiellementsuffisante). Aucune étude sur l'édoxaban incluse dans l'analyse. Weitz (rivaroxaban) : 1 ECRA, devis approprié, faible nombre d'évènement, puissance statistique potentiellement insuffisante, risque de biais faible.	Modéré pour rivaroxaban Faible pour apixaban, dabigatran Insuffisant pour édoxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets rapportés dans l'ECRA de Weitz *et al.* concordent avec la méta-analyse de Sterne *et al.*	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport à l'AAS et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Adultes ayant fait une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AAS						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
					supérieure aà l'AAS.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Thrombose veineuse profonde (TVP)	1 RS de bonne qualité méthodologique [Sterne *et al.*, 2017] incluant 10 ECRA sur la prévention secondaire de la TEV. (10 390 patients) 1 ECRA [Weitz *et al.*, 2017]	Le risque de TVP est plus faible avec les AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) en comparaison avec l'AAS.	Qualité méthodologique	Modérée pour rivaroxaban Faible pour apixaban et dabigatran Insuffisante pour édoxaban	Sterne *et al.* : 1 à 2 ECRA pour chacun des AOD inclut dans l'analyse, comparaison indirecte avec l'AAS, risque de biais élevé, faible précision (intervalles de confiance étendus, puissance statistique potentiellementsuffisante). Aucune étude sur l'édoxaban incluse dans l'analyse. Weitz *et al.* (rivaroxaban) : 1 ECRA, devis approprié, faible nombre d'évènement, puissance statistique potentiellement insuffisante, risque de biais faible.	Modéré pour rivaroxaban Faible pour apixaban, dabigatran Insuffisant pour édoxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets rapportés dans l'ECRA de Weitz *et al.* concordent avec la méta-analyse de Sterne *et al.*	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure à l'AAS.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Mortalité toutes causes confondues	1 RS de bonne qualité méthodologique [Sterne *et al.*, 2017] incluant 10 ECRA sur la prévention secondaire de la TEV. (10 390 patients) 1 ECRA [Weitz *et al.*, 2017]	Le risque de mortalité toutes causes confondues est similaire ou plus faible avec les AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) en comparaison avec l'AAS.	Qualité méthodologique	Modérée pour rivaroxaban Faible pour apixaban et dabigatran Insuffisante pour édoxaban	Sterne *et al.* : 1 à 2 ECRA pour chacun des AOD inclut dans l'analyse, comparaison indirecte avec l'AAS, risque de biais élevé, faible précision (intervalles de confiance étendus, puissance statistique potentiellementsuffisante). Aucune étude sur l'édoxaban incluse dans l'analyse. Weitz *et al.* (rivaroxaban) : 1 ECRA, devis approprié, faible nombre d'évènement, puissance statistique potentiellement insuffisante, risque de biais faible.	Modéré pour rivaroxaban Faible pour apixaban, dabigatran Insuffisant pour édoxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets rapportés dans l'ECRA de Weitz *et al.* concordent avec la méta-analyse de Sterne *et al.*	
			Impact clinique de	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport à l'AAS et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Adultes ayant fait une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AAS						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
			l'intervention		AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure à l'AAS.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Innocuité						
Saignements majeurs	1 RS de bonne qualité méthodologique [Sterne *et al.*, 2017] incluant 10 ECRA sur la prévention secondaire de la TEV. (10 390 patients) 1 ECRA [Weitz *et al.*, 2017]	Le risque de saignements majeurs est similaire ou plus élevé avec les AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) en comparaison avec l'AAS.	Qualité méthodologique	Modérée pour rivaroxaban Faible pour apixaban et dabigatran Insuffisante pour édoxaban	Sterne *et al.* : 1 à 2 ECRA pour chacun des AOD inclut dans l'analyse, comparaison indirecte avec l'AAS, risque de biais élevé, faible précision (intervalles de confiance étendus, puissance statistique potentiellementsuffisante). Aucune étude sur l'édoxaban incluse dans l'analyse. Weitz (rivaroxaban) : 1 ECRA, devis approprié, faible nombre d'évènement, puissance statistique potentiellement insuffisante, risque de biais faible.	Modéré pour rivaroxaban Faible pour apixaban, dabigatran Insuffisant pour édoxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets rapportés dans l'ECRA de Weitz *et al.* concordent avec la méta-analyse de Sterne *et al.*	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure à l'AAS.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Saignements gastro-intestinaux	1 ECRA [Weitz *et al.*, 2017]	Le risque de saignements gastro-intestinaux est similaire avec le rivaroxaban en comparaison avec l'AAS.	Qualité méthodologique	Faible	1 seule étude, devis approprié, risque de biais faible, peu d'évènements dans chacun des groupes de traitement (puissance statistique potentiellement insuffisante).	Faible pour rivaroxaban Insuffisant pour apixaban, dabigatran et édoxaban
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique de l'intervention est positif, l'innocuité du rivaroxaban est similaire à l'AAS.	
			Généralisabilité	Élevée	Étude réalisée au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Saignements intracrâniens	1 ECRA [Weitz *et al.*, 2017]	Le risque de saignements intracrâniens est	Qualité méthodologique	Faible	1 seule d'étude, devis approprié, risque de biais modéré, peu d'évènements dans chacun des groupes de traitement (puissance statistique	Faible pour rivaroxaban

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport à l'AAS et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Adultes ayant fait une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AAS						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
		similaire avec le rivaroxaban en comparaison avec l'AAS.			potentiellement insuffisante).	Insuffisant pour apixaban, dabigatran et édoxaban
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique de l'intervention est positif, l'innocuité du rivaroxaban est similaire à l'AAS.	
			Généralisabilité	Élevée	Étude réalisée au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	

Tableau E-10 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients âgés traités pour une TEV

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Patients âgés traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
Thromboembolie veineuse (TEV)	1 RS de bonne qualité méthodologique [Sharma *et al.*, 2015] incluant 19 ECRA (102 479 patients, dont 31 418 patients ≥ 75 ans)	Le risque de TEV récidivantes est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK chez les patients de 75 ans et plus.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Embolie pulmonaire (EP)	0 publication	L'embolie pulmonaire n'a pas	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Patients âgés traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
		pu être évaluée.	Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Thrombose veineuse profonde (TVP)	0 publication	La TVP n'a pas pu être évaluée.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Mortalité toutes causes confondues	0 publication	La mortalité toutes causes confondues n'a pas pu être évaluée.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Innocuité						
Saignements majeurs	1 RS de bonne qualité méthodologique [Sharma *et al.*, 2015] incluant 19 ECRA (102 479 patients, incluant 31 418 patients ≥75 ans)	Le risque de saignements majeurs est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK chez les patients de 75 ans et plus.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Modérée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Basé principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA.	
Saignements gastro-intestinaux	1 RS de bonne qualité méthodologique [Sharma *et al.*, 2015] incluant 19 ECRA (102 479 patients,	Le risque de saignements gastro-intestinaux est plus élevé avec les AOD (dabigatran, édoxaban et	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé pour dabigatran, édoxaban Faible pour rivaroxaban
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Patients âgés traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	dont 31 418 patients ≥75 ans) 2 ECRA [Kato *et al.*, 2016; Halperin *et al.*, 2014] effectués dans un contexte de FA (édoxaban et rivaroxaban).	rivaroxaban) en comparaison avec les AVK chez les personnes âgées de 75 ans et plus.	Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est négatif, l'innocuité des AOD est inférieure aux AVK.	Insuffisant pour apixaban
			Généralisabilité	Modérée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Basé principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA.	
Saignements intracrâniens	1 RS de bonne qualité méthodologique [Sharma *et al.*, 2015] incluant 19 ECRA (102 479 patients, dont 31 418 patients ≥75 ans) 1 ECRA [Kato *et al.*, 2016] effectué dans un contexte de FA (édoxaban).	Le risque d'hémorragies intracrâniennes est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK chez les personnes âgées de 75 ans et plus.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Modérée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Basé principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA.	

Tableau E-11 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients avec insuffisance rénale traités pour une TEV

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Adultes avec insuffisance rénale traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
Thromboembolie veineuse (TEV)	0 publication	Aucune étude retenue ne présentait de données d'efficacité stratifiées selon le niveau de Clcr des patients ayant fait une TEV.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Embolie pulmonaire (EP)	0 publication	Aucune étude retenue ne présentait de données d'efficacité stratifiées selon le niveau de Clcr des patientsayant fait une TEV.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Thrombose veineuse profonde (TVP)	0 publication	Aucune étude retenue ne présentait de données d'efficacité stratifiées selon le niveau de Clcr des patientsayant fait une TEV.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Mortalité toutes causes confondues	0 publication	Aucune étude retenue ne présentait de données d'efficacité stratifiées selon le niveau de Clcr des patients ayant fait une TEV.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Adultes avec insuffisance rénale traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Innocuité						
Saignements majeurs	1 RS de qualité méthodologique moyenne [Raccah *et al.*, 2016] incluant 9 ECRA (Clcr-e 50 à 80 mL/min: 21 691 patients pour les AOD et 19 091 pour les AVK; Clcr-e < 50 mL/min : 7 632 patients pour les AOD et 6 364 patients pour les AVK) 1 étude de cohorte rétrospective [Sarratt *et al.*, 2017]	Le risque de saignements majeurs est similaire ou plus faible avec les AOD comparativement aux AVK, que les patients aient une clairance de la créatinine estimée entre 15 et 50 mL/min ou entre 50 et 80 mL/min. Il faut toutefois noter que peu de patients avec une ClCr < 30 mL/min étaient inclus dans les études retenues.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Modérée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Basé sur les résultats obtenus dans un contexte de FA.	
Saignements gastro-intestinaux	1 RS de bonne qualité méthodologique [Kimachi *et al.*, 2017] incluant 5 ECRA (12 545 patients atteints de FA avec une maladie rénale chronique)	Le risque de saignements gastro-intestinaux est similaire ou plus élevé avec les AOD (édoxaban et rivaroxaban) comparativement à la warfarine en présence d'une Clcr ou Clcr-e entre 15 et 60 mL/min. Il faut toutefois noter que peu de patients avec une ClCr < 30 mL/min étaient inclus dans les études retenues.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevée	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux AVKs.	
			Généralisabilité	Modérée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Basé sur les résultats obtenus dans un contexte de FA.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Adultes avec insuffisance rénale traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Saignements intracrâniens	1 RS de bonne qualité méthodologique [Kimachi *et al.*, 2017] incluant 5 ECRA (12 545 patients atteints de FA avec une maladie rénale chronique)	Le risque d'hémorragies intracrâniennes est plus faible avec les AOD comparativement à la warfarine en présence d'une Clcr ou Clcr-e entre 15 et 60 mL/min. Il faut toutefois noter que peu de patients avec une ClCr < 30 mL/min étaient inclus dans les études retenues.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Modérée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Basé sur les résultats obtenus dans un contexte de FA.	

Tableau E-12 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients de poids corporel faible ou élevé traités pour une TEV

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Adultes de poids faible ou élevé traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
Thromboembolie veineuse (TEV)	1 RS de bonne qualité méthodologique [Boonyawat *et al.*, 2017] incluant 11 ECRA (104 303 patients, dont 58 731 pour les AOD, 42 781 pour la warfarine et 2 791 pour l'AAS)	Les patients de faible poids traités avec un anticoagulant oral (AOD ou warfarine) ont un risque de thromboembolie plus élevé que les autres patients recevant le même traitement, par contre, cette augmentation n'est pas statistiquement significative lorsque seulement les résultats obtenus avec les AOD à dose régulière sont considérés dans l'analyse. Les patients de poids élevé traités avec un anticoagulant oral (AOD ou warfarine) ont un risque de thromboembolie similaire aux autres patients recevant le même traitement.	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes de poids faible ou élevé traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Embolie pulmonaire (EP)	0 publication	Aucune étude retenue ne présentait de données sur le risque d'embolie pulmonaire.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Thrombose veineuse profonde (TVP)	0 publication	Aucune étude retenue ne présentait de données sur le risque de thrombose veineuse profonde.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Mortalité toutes causes confondues	0 publication	Aucune étude retenue ne présentait de données sur le risque de mortalité toutes causes confondues.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Innocuité						
Saignements	1 RS de bonne qualité méthodologique [Boonyawat *et al.*, 2017] incluant 11 ECRA (104 303 patients, dont 58 731 pour les AOD, 42 781 pour la warfarine et 2 791 pour l'AAS)	Les patients de faible poids traités avec un anticoagulant oral (AOD ou warfarine) ont un risque de saignements similaire aux autres patients recevant le même traitement. Les patients de poids élevé traités avec un AOD ont un risque de saignement similaire aux autres patients	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité élevée d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, grande précision (grands échantillons de patients, puissance statistique suffisante).	Élevé
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD ont une innocuité équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Élevée	Études souvent réalisées au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes de poids faible ou élevé traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
		recevant le même traitement. Par contre, les patients de poids élevé traités avec la warfarine ont un risque de saignement plus faible que les autres patients recevant ce traitement.				
Saignements gastro-intestinaux	0 publication	Aucune étude retenue ne présentait de données sur le risque de saignements gastro-intestinaux.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Saignements intracrâniens	0 publication	Aucune étude retenue ne présentait de données sur le risque de saignements intracrâniens.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	

Tableau E-13 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD pour le traitement de la TEV chez les patients ayant un cancer

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Adultes atteints d'un cancer et traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : HBPM						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
Thromboembolie veineuse (TEV)	3 ECRA [McBane II *et al.*, 2018; Raskob *et al.*, 2018; Young *et al.*, 2018] 3 études de chorte rétrospectives [Uppuluri *et al.*, 2019; Chaudhury *et al.*, 2018; Ross *et al.*, 2017]	Le risque de TEV est similaire ou plus faible avec l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban comparativement aux HBPM chez les patients ayant un cancer.	Qualité méthodologique	Modérée	Faible quantité d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, nombre de patients adéquat (plus de 1500 dans les 3 ECRA combinés ; 136 patients traités avec le rivaroxaban dans les études rétrospectives mais seulement 9 patients traités avec l'apixaban), puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences.	Modéré pour apixaban, édoxaban et rivaroxaban Insuffisant pour dabigatran
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux HBPM.	
			Généralisabilité	Modérée	1 étude internationale incluant plus de 200 patients du Canada (Raskob 2018), 1 étude britannique (Young 2018), 1 étude américaine (McBane II 2018) et 3 études rétrospectives américaines, donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Plusieurs types de cancer inclus dans les études mais l'analyse par sous-groupe est impossible vu le faible nombre de patients.	
Embolie pulmonaire (EP)	2 ECRA [Raskob *et al.*, 2018; Young *et al.*, 2018; Schulman *et al.*, 2015] 2 études de cohorte rétrospectives [Uppuluri *et al.*, 2019; Chaudhury *et al.*, 2018]	Le risque d'EP est similaire avec l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban comparativement aux HBPM chez les patients ayant un cancer.	Qualité méthodologique	Modérée	Faible quantité d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, nombre de patients adéquat (près de 1500 dans les 2 ECRA combinés ; 109 patients traités avec le rivaroxaban dans les études rétrospectives mais seulement 9 patients traités avec l'apixaban), puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences.	Modéré pour édoxaban et rivaroxaban Faible pour apixaban Insuffisant pour dabigatran
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente aux	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes atteints d'un cancer et traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : HBPM						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
					HBPM.	
			Généralisabilité	Modérée	1 étude internationale incluant plus de 200 patients du Canada (Raskob 2018), 1 étude britannique (Young 2018), et 2 études rétrospectives américaines, donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Plusieurs types de cancer inclus dans les études mais l'analyse par sous-groupe est impossible vu le faible nombre de patients.	
Thrombose veineuse profonde (TVP)	1 ECRA [Raskob *et al.*, 2018; Schulman *et al.*, 2015] 2 études de cohorte rétrospectives [Chaudhury *et al.*, 2018; Uppuluri *et al.*, 2017]	Le risque de TVP est similaire ou plus faible avec l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban comparativement aux HBPM chez les patients ayant un cancer.	Qualité méthodologique	Modérée	Faible quantité d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, nombre de patients adéquat (près de 500 dans l'ECRA sur l'édoxaban; 109 patients traités avec le rivaroxaban dans les études rétrospectives mais seulement 9 patients traités avec l'apixaban), puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences.	Modéré pour édoxaban Faible pour apixaban et rivaroxaban Insuffisant pour dabigatran
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux HBPM.	
			Généralisabilité	Modérée	1 étude internationale incluant plus de 200 patients du Canada (Raskob 2018), 1 étude britannique (Young 2018), et 2 études rétrospectives américaines, donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Plusieurs types de cancer inclus dans les études mais l'analyse par sous-groupe est impossible vu le faible nombre de patients.	
Mortalité toutes causes confondues	3 ECRA [McBane II *et al.*, 2018; Raskob *et al.*, 2018; Young *et al.*, 2018] 1 étude de cohorte rétrospective [Uppuluri *et al.*, 2017]	Le risque de mortalité toutes causes confondues est similaire ou plus faible avec l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban comparativement	Qualité méthodologique	Modérée	Faible quantité d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, nombre de patients adéquat (plus de 1500 dans les 3 ECRA combinés ; étude rétrospective effectuée sur seulement 9 patients traités avec apixaban et 2 traités avec rivaroxaban), puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences.	Modéré pour apixaban, édoxaban et rivaroxaban Insuffisant pour dabigatran
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes atteints d'un cancer et traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : HBPM						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
		aux HBPM chez les patients ayant un cancer	Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, les AOD démontrent une efficacité équivalente ou supérieure aux HBPM.	
			Généralisabilité	Modérée	1 étude internationale incluant plus de 200 patients du Canada (Raskob 2018), 1 étude britannique (Young 2018), 1 étude américaine (McBane II 2018) et 1 études rétrospectives américaines, donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Plusieurs types de cancer inclus dans les études mais l'analyse par sous-groupe est impossible vu le faible nombre de patients.	
Innocuité						
Saignements majeurs	3 ECRA [McBane II *et al.*, 2018; Raskob *et al.*, 2018; Young *et al.*, 2018] 4 études de chorte rétrospectives [Uppuluri *et al.*, 2019; Zakai *et al.*, 2018; Chaudhury *et al.*, 2018; Ross *et al.*, 2017]	Le risque de saignements majeurs est similaire ou plus élevé avec l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban comparativement aux HBPM.	Qualité méthodologique	Modérée	Faible quantité d'études, devis généralement approprié, risque de biais modéré, nombre de patients adéquat (plus de 1500 dans les 3 ECRA combinés ; 3 058 patients traités avec le rivaroxaban dans les études rétrospectives mais seulement 261 patients traités avec l'apixaban et 84 traités avec le dabigatran), puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences.	Modéré pour apixaban, édoxaban et rivaroxaban Insuffisant pour dabigatran
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents entre les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique de l'intervention est négatif, les AOD démontrent une innocuité équivalente ou supérieure aux HBPM (augmentation du risque d'environ 1,8 fois).	
			Généralisabilité	Modérée	1 étude internationale incluant plus de 200 patients du Canada (Raskob 2018), 1 étude britannique (Young 2018), 1 étude américaine (McBane II 2018) et 4 études rétrospectives américaines, donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Plusieurs types de cancer inclus dans les études mais l'analyse par sous-groupe est généralement limitée vu le faible nombre de patients.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes atteints d'un cancer et traités pour une TEV **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : HBPM						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Saignements gastro-intestinaux	0 publication	Les saignements gastro-intestinaux ne sont pas couverts par la littérature retenue.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Saignements intracrâniens	0 publication	Les saignements intracrâniens ne sont pas couverts par la littérature retenue.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	

Tableau E-14 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité des AOD pour la prévention secondaire de la TEV chez les patients avec le syndrome d'antiphospholipides

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ?						
Population : Adultes avec le syndrome d'antiphospholipides ayant déjà eu une TEV ou un AVC **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
AVC	1 RS de bonne qualité méthodologique [Bala *et al.*, 2017] incluant 1 ECRA pertinent (115 patients)	Le risque d'AVC n'a pas pu être évalué car aucun événement n'est survenu permettant une comparaison entre un AOD et les AVK.	Qualité méthodologique	Insuffisante	Faible quantité d'études, nombre de patients très faible, devis approprié, risque de biais élevé.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	Insuffisant	L'impact clinique de l'intervention n'est pas mesurable car aucun événement n'est survenu permettant de comparer les AOD aux AVK.	
			Généralisabilité	Insuffisante	Résultats insuffisant pour permettre une comparaison.	
AVC hémorragiques	0 publication	Le risque d'AVC hémorragiques n'a pu être évalué avec la littérature retenue.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
AVC ischémiques	1 ECRA sur le rivaroxaban [Pengo *et al.*, 2018]	Le risque d'AVC ischémiques pourrait être plus élevé avec le rivaroxaban comparativement à la warfarine chez les patients triples positifs.	Qualité méthodologique	Faible	Faible quantité d'études, nombre de patients très faible, devis approprié, risque de biais élevé.	Faible (rivaroxaban) Insuffisant (apixaban, dabigatran, édoxaban)
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique de l'intervention est négatif, l'efficacité du rivaroxaban est inférieure à la warfarine. la différence est importante mais le résultat n'est pas statistiquement significatif en raison du faible échantillonnage	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes avec le syndrome d'antiphospholipides ayant déjà eu une TEV ou un AVC **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
			Généralisabilité	Faible	Population avec syndrome antiphospholipides très hétérogène : l'étude de Pengo *et al.* sur le rivaroxaban ne concerne que les patients triples positifs et ces résultats pourraient ne pas s'appliquer à d'autres populations de patients atteints du syndrome des antiophospholipides.	
Embolie pulmonaire (EP)	0 publication	Le risque d'embolies pulmonaires n'a pu être évalué avec la littérature retenue.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Thromboembolie veineuse (TEV)	1 RS de bonne qualité méthodologique [Bala *et al.*, 2017] incluant 1 ECRA pertinent (115 patients) 1 ECRA sur le dabigatran) [Goldhaber *et al.*, 2016a] 1 ECRA sur le rivaroxaban [Pengo *et al.*, 2018]	Une fréquence similaire de TEV est observée avec le rivaroxaban comparativement à la warfarine. Par contre, le risque composé d'évènements thromboemboliques, de saignements majeurs et de mortalité d'origine vasculaire est plus élevé avec le rivaroxaban en comparaison avec la warfarine chez les patients triples positifs. Le risque de TEV/décès reliés aux TEV est similaire avec le dabigatran en comparaison avec la	Qualité méthodologique	Faible pour dabigatran et rivaroxaban Insuffisant pour apixaban et édoxaban	Pour dabigatran : Faible quantité d'études, nombre de patients très faible, devis approprié, risque de biais élevé (ECRA initialement non conçu pour évaluer cette population). Pour rivaroxaban : Faible quantité d'études, nombre de patients très faible, devis approprié, risque de biais modéré (étude terminée prématurément).	Faible pour dabigatran et rivaroxaban Insuffisant pour apixaban et édoxaban
			Cohérence	s. o.	Pour dabigatran et rivaroxaban : Une seule étude a rapporté des évènements de TEV.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé pour dabigatran et rivaroxaban Insuffisant pour apixaban et édoxaban	Pour dabigatran : L'impact clinique de l'intervention est positif, l'innocuité du dabigatran est équivalente ou supérieure à la warfarine. Pour rivaroxaban : L'impact clinique de l'intervention est négatif, l'efficacité/innocuité du rivaroxaban est inférieure à la warfarine. Pour apixaban, édoxaban et rivaroxaban : l'impact clinique de l'intervention n'est pas mesurable car aucun événement n'est survenu permettant de comparer les AOD aux AVK.	
			Généralisabilité	Faible pour dabigatran et rivaroxaban	Pour dabigatran : Étude réalisée, entre autres, au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Population avec syndrome antiphospholipides	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes avec le syndrome d'antiphospholipides ayant déjà eu une TEV ou un AVC **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
		warfarine.		Insuffisant pour apixaban, édoxaban et rivaroxaban	très hétérogène : l'étude de Pengo *et al.* sur le rivaroxaban ne concerne que les patients triples positifs et ces résultats pourraient ne pas s'appliquer à d'autres populations de patients atteints du syndrome des antiophospholipides ; à l'inverse, l'étude de Goldhaber *et al.* n'a pas fait de telle distinction. Pour apixaban, édoxaban et rivaroxaban : Résultats insuffisant pour permettre une comparaison.	
Thrombose veineuse profonde (TVP)	0 publication	Le risque de TVP n'a pu être évalué avec la littérature retenue.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Mortalité toutes causes confondues	1 RS de bonne qualité méthodologique [Bala *et al.*, 2017] incluant 1 ECRA pertinent (115 patients)	Le risque de mortalité toutes causes confondues est similaire avec le rivaroxaban comparativement aux AVK.	Qualité méthodologique	Faible pour rivaroxaban Insuffisant pour apixaban, dabigatran et édoxaban	Pour rivaroxaban : 1 seule étude, nombre de patients très faible (115 au total), devis approprié, risque de biais élevé.	Faible pour rivaroxaban Insuffisant pour apixaban, dabigatran et édoxaban
			Cohérence	s. o.	Pour rivaroxaban : Une seule étude a présenté des résultats sur la mortalité toutes causes confondues.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé pour rivaroxaban Insuffisant pour apixaban, dabigatran et édoxaban	Pour rivaroxaban : L'impact clinique de l'intervention est positif, l'innocuité du rivaroxaban est équivalente ou supérieure aux AVK.	
			Généralisabilité	Faible pour rivaroxaban Insuffisant pour	Pour rivaroxaban : Étude réalisée, entre autres, au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Population avec syndrome antiphospholipides	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes avec le syndrome d'antiphospholipides ayant déjà eu une TEV ou un AVC **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
				apixaban, dabigatran et édoxaban	très hétérogène.	
Innocuité						
Saignements majeurs	1 RS de bonne qualité méthodologique [Bala *et al.*, 2017] incluant 1 ECRA pertinent (115 patients) 1 ECRA sur le dabigatran [Goldhaber *et al.*, 2016a] 1 ECRA sur le rivaroxaban [Pengo *et al.*, 2018]	Le risque de saignements majeurs n'a pu être évalué dans la RS de Bala *et al.* car aucun événement n'est survenu permettant une comparaison entre un AOD et les AVK. Le risque de saignements majeurs est similaire avec le dabigatran et le rivaroxaban comparativement à la warfarine.	Qualité méthodologique	Faible pour dabigatran et rivaroxaban Insuffisant pour apixaban et édoxaban	Pour dabigatran et rivaroxaban : Faible quantité d'études, nombre de patients très faible (151 au total pour dabigatran ; 120 pour le rivaroxaban), devis approprié, risque de biais élevé pour le dabigatran (ECRA initialement non conçu pour évaluer cette population).	Faible pour dabigatran et rivaroxaban Insuffisant pour apixaban et édoxaban
			Cohérence	Faible	Pour dabigatran et rivaroxaban : diminution de près de 2 fois pour le dabigatran et augmentation du même ordre pour le rivaroxaban (même si statistiquement non significatif).	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé pour dabigatran Modéré pour rivaroxaban Insuffisant pour apixaban et édoxaban	Pour dabigatran et rivaroxaban : L'impact clinique de l'intervention est neutre, l'innocuité est similaire à la warfarine.	
			Généralisabilité	Faible pour dabigatran et rivaroxaban Insuffisant pour apixaban et édoxaban	Pour dabigatran et rivaroxaban : Étude réalisée, entre autres, au Canada ou aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Population avec syndrome antiphospholipides très hétérogène : l'étude de Pengo *et al.* sur le rivaroxaban ne concerne que les patients triples positifs et ces résultats pourraient ne pas s'appliquer à d'autres populations de patients atteints du syndrome des antiophospholipides ; à l'inverse, l'étude de Goldhaber *et al.* n'a pas fait de telle distinction.	
Saignements gastro-intestinaux	0 publication	Le risque de saignements gastro-intestinaux n'est pas	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité des AOD sur le risque d'EP, de TEV, de TVP et de mortalité toutes causes confondues des AOD par rapport aux AVK et quelle est l'innocuité de ceux-ci sur les saignements majeurs, gastro-intestinaux et intracrâniens ? **Population** : Adultes avec le syndrome d'antiphospholipides ayant déjà eu une TEV ou un AVC **Intervention** : Administration d'AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban, rivaroxaban) **Comparaison** : AVK						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
		couvert par la littérature retenue.	Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	
Saignements intracrâniens	0 publication	Le risque de saignements intracrâniens n'est pas couvert par la littérature retenue.	Qualité méthodologique	s. o.	s. o.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	s. o.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	s. o.	
			Généralisabilité	s. o.	s. o.	

Antidote

Tableau E-15 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab dans le renversement de l'effet du dabigatran

Question de recherche: Quelle est l'efficacité de l'idarucizumab sur les taux de mortalité, d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde, d'accident vasculaire cérébral et d'évènements hémorragiques chez les patients requérant une neutralisation spécifique rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran?						
Population : Adultes requérant une neutralisation spécifique rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran **Intervention** : Administration d'idarucizumab **Comparaison** : Placebo, absence de traitement ou absence de comparateur						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
Renversement de l'effet anticoagulant du dabigatran	1 étude de cohorte prospective incluant 461 patients [Pollack *et al.*, 2017]	L'idarucizumab renverse l'effet du dabigatran chez 100% des patients testés (temps de thrombine et d'écarine). Ce résultat ne peut toutefois pas être comparé à un traitement de référence.	Qualité méthodologique	Faible	Faible nombre d'études, devis inadéquat, aucun comparateur, mesure indirecte de l'effet de l'idarucizumab (temps de coagulation), risque de biais élevé.	Faible
			Cohérence	s. o.	1 seule étude.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	Aucun comparateur n'a été inclus dans l'étude.	
			Généralisabilité	Élevée	Étude multicentrique internationale (incluant des patients du Canada et des États-Unis). Critères d'inclusion choisis pour refléter le plus adéquatement possible les situations cliniques où un traitement avec un agent de renversement est requis. Donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Innocuité						
Évènements thrombotiques	1 étude de cohorte prospective incluant 461 patients [Pollack *et al.*, 2017]	Aucune conclusion précise ne peut être tirée en l'absence de comparateur.	Qualité méthodologique	Faible	Faible nombre d'études, devis inadéquat, aucun comparateur donc impossible d'apprécier le taux d'évènements thrombotiques observé, risque de biais élevé.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	1 seule étude.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	Aucun comparateur n'a été inclus dans l'étude.	
			Généralisabilité	Élevée	Étude multicentrique internationale (incluant des patients du Canada et des États-Unis). Critères d'inclusion choisis pour refléter le plus adéquatement possible les situations cliniques où un traitement avec un agent de renversement est	

Question de recherche: Quelle est l'efficacité de l'idarucizumab sur les taux de mortalité, d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde, d'accident vasculaire cérébral et d'évènements hémorragiques chez les patients requérant une neutralisation spécifique rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran?						
Population : Adultes requérant une neutralisation spécifique rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran **Intervention** : Administration d'idarucizumab **Comparaison** : Placebo, absence de traitement ou absence de comparateur						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
					requis. Donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Mortalité toutes causes confondues	1 étude de cohorte prospective incluant 461 patients [Pollack *et al.*, 2017]	Aucune conclusion précise ne peut être tirée en l'absence de comparateur.	Qualité méthodologique	Faible	Faible nombre d'études, devis inadéquat, aucun comparateur donc impossible d'apprécier le taux de mortalité observé, risque de biais élevé.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	1 seule étude.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	Aucun comparateur n'a été inclus dans l'étude.	
			Généralisabilité	Élevée	Étude multicentrique internationale (incluant des patients du Canada et des États-Unis). Critères d'inclusion choisis pour refléter le plus adéquatement possible les situations cliniques où un traitement avec un agent de renversement est requis. Donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	
Évènements indésirables sérieux	1 étude de cohorte prospective incluant 461 patients [Pollack *et al.*, 2017]	Aucune conclusion précise ne peut être tirée en l'absence de comparateur.	Qualité méthodologique	Faible	Faible nombre d'études, devis inadéquat, aucun comparateur donc impossible d'apprécier le taux d'évènements indésirables observé, risque de biais élevé.	Insuffisant
			Cohérence	s. o.	1 seule étude.	
			Impact clinique de l'intervention	s. o.	Aucun comparateur n'a été inclus dans l'étude.	
			Généralisabilité	Élevée	Étude multicentrique internationale (incluant des patients du Canada et des États-Unis). Critères d'inclusion choisis pour refléter le plus adéquatement possible les situations cliniques où un traitement avec un agent de renversement est requis. Donc populations et contextes de soins applicables au Québec.	

Autosurveillance/autogestion

Tableau E-16 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité de l'auosurveillance des patients sous anticoagulothérapie à la warfarine comparativement à un suivi standard

Question de recherche: Quelles sont les évidences que l'autosurveillance des patients sous anticoagulothérapie à la warfarine avec les bandelettes CoaguChek XS PT Test apporte des bénéfices cliniques aux patients (ex. meilleurs taux de mortalité, d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde, d'accident vasculaire cérébral et d'évènements hémorragiques) et une meilleure qualité de vie comparativement au suivi standard ?						
Population : Adultes traités avec la warfarine **Intervention** : Autosurveillance des valeurs de RNI **Comparaison** : Suivi standard						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
Évènements thromboemboliques	1 RS de bonne qualité méthodologique [Heneghan *et al.*, 2016] incluant 7 ECRA (3497 patients)	Le risque d'évènements thrombotiques est plus faible avec l'autosurveillance de l'anticoagulation orale aux AVK comparativement à un suivi standard avec un professionnel de la santé.	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études adéquate, devis généralement approprié, faible nombre de patients et d'évènements dans la plupart des ECRA (moins de 30 évènements dans 6 des 7 ECRA; moins de 250 patients dans 5 des 7 ECRA), risque de biais modéré.	Modéré
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents dans la majorité des études (6 des 7 ECRA ont un RR en faveur de l'autosurveillance).	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, une efficacité supérieure est observée avec l'autosurveillance en comparaison à un suivi standard.	
			Généralisabilité	Modérée	Études principalement américaines (3) et européennes (3) donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Population hautement sélectionnées, indications confondues.	
Mortalité de toutes causes confondues	1 RS de bonne qualité méthodologique [Heneghan *et al.*, 2016] incluant 3 ECRA (3300 patients)	Le risque de mortalité de toutes causes confondues est similaire avec l'autosurveillance de l'anticoagulation orale aux AVK comparativement à un suivi standard avec un professionnel de la	Qualité méthodologique	Modérée	Faible quantité d'études adéquate, devis généralement approprié, nombre de patients et d'évènements adéquat dans 2 des 3 ECRA (plus de 45 évènements et plus de 300 patients), risque de biais modéré, puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences.	Modéré
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents dans la majorité des études (1 seule étude non-cohérente mais 1 seul évènement observé dans cette étude).	

Question de recherche: Quelles sont les évidences que l'autosurveillance des patients sous anticoagulothérapie à la warfarine avec les bandelettes CoaguChek XS PT Test apporte des bénéfices cliniques aux patients (ex. meilleurs taux de mortalité, d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde, d'accident vasculaire cérébral et d'évènements hémorragiques) et une meilleure qualité de vie comparativement au suivi standard ?						
Population : Adultes traités avec la warfarine **Intervention** : Autosurveillance des valeurs de RNI **Comparaison** : Suivi standard						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
		santé.	Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique de l'intervention est neutre, une efficacité similaire est observée avec l'autosurveillance en comparaison à un suivi standard.	
			Généralisabilité	Modérée	Les 2 études principales ont été réalisées aux États-Unis donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Population hautement sélectionnées, indications confondues.	
Innocuité						
Saignements majeurs	1 RS de bonne qualité méthodologique [Heneghan *et al.*, 2016] incluant 7 ECRA (4038 patients)	Le risque de saignements majeurs est similaire avec l'autosurveillance de l'anticoagulation orale aux AVK comparativement à un suivi standard avec un professionnel de la santé.	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études adéquate, devis généralement approprié, faible nombre de patients et d'évènements dans la plupart des ECRA (moins de 30 évènements dans 6 des 7 ECRA; moins de 250 patients dans 5 des 7 ECRA), risque de biais modéré, puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences.	Modéré
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents dans la majorité des études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est neutre, une innocuité similaire est observée avec l'autosurveillance en comparaison à un suivi standard.	
			Généralisabilité	Modérée	Études principalement américaines (2) et européennes (4) donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Population hautement sélectionnées, indications confondues.	
Saignements mineurs	1 RS de bonne qualité méthodologique [Heneghan *et al.*, 2016] incluant 6 ECRA (3503 patients)	Le risque de saignements mineurs est similaire avec l'autosurveillance de l'anticoagulation orale aux AVK comparativement à un suivi standard avec un professionnel de la	Qualité méthodologique	Modéré	Quantité d'études adéquate, devis généralement approprié, faible nombre de patients et d'évènements dans la plupart des ECRA (10 évènements ou moins dans 3 des 6 ECRA; moins de 250 patients dans 5 des 6 ECRA), risque de biais modéré, puissance statistique potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences.	Modéré
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents dans la majorité des études.	

Question de recherche: Quelles sont les évidences que l'autosurveillance des patients sous anticoagulothérapie à la warfarine avec les bandelettes CoaguChek XS PT Test apporte des bénéfices cliniques aux patients (ex. meilleurs taux de mortalité, d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde, d'accident vasculaire cérébral et d'évènements hémorragiques) et une meilleure qualité de vie comparativement au suivi standard ?						
Population : Adultes traités avec la warfarine **Intervention** : Autosurveillance des valeurs de RNI **Comparaison** : Suivi standard						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
		santé.	Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est neutre, une innocuité similaire est observée avec l'autosurveillance en comparaison avec un suivi standard.	
			Généralisabilité	Modérée	Études principalement américaines (2) et européennes (3) donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Population hautement sélectionnées, indications confondues.	

Tableau E-17 Appréciation de la preuve scientifique pour l'efficacité et l'innocuité de l'autogestion des patients sous anticoagulothérapie à la warfarine comparativement à un suivi standard

Question de recherche: Quelles sont les évidences que l'autogestion des patients sous anticoagulothérapie à la warfarine avec les bandelettes CoaguChek XS PT Test apporte des bénéfices cliniques aux patients (ex. meilleurs taux de mortalité, d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde, d'accident vasculaire cérébral et d'évènements hémorragiques) et une meilleure qualité de vie comparativement au suivi standard ?						
Population : Adultes traités avec la warfarine **Intervention** : Autogestion des valeurs de RNI **Comparaison** : Suivi standard						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
Efficacité						
Évènements thrombotiques	1 RS de bonne qualité méthodologique [Heneghan *et al.*, 2016] incluant 11 ECRA (3497 patients) 1 étude de cohorte	Le risque d'évènements thrombotiques est plus faible avec l'autogestion de l'anticoagulation orale aux AVK comparativement au suivi standard avec un professionnel de la santé.	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études adéquate, devis généralement approprié, faible nombre de patients et d'évènements dans la plupart des ECRA (moins de 30 évènements dans 10 des 11 ECRA; moins de 250 patients dans 8 des 11 ECRA), risque de biais modéré.	Modéré
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents dans la majorité des études (8 des 11 ECRA ont un RR en faveur de l'autogestion, en plus de l'étude de cohorte).	

Question de recherche: Quelles sont les évidences que l'autogestion des patients sous anticoagulothérapie à la warfarine avec les bandelettes CoaguChek XS PT Test apporte des bénéfices cliniques aux patients (ex. meilleurs taux de mortalité, d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde, d'accident vasculaire cérébral et d'évènements hémorragiques) et une meilleure qualité de vie comparativement au suivi standard ?						
Population : Adultes traités avec la warfarine **Intervention** : Autogestion des valeurs de RNI **Comparaison** : Suivi standard						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
	prospective [Larsen *et al.*, 2016a]		Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, une efficacité supérieure est observée avec l'autogestion en comparaison à un suivi standard.	
			Généralisabilité	Modérée	Études principalement européennes (11) et inclusion d'un ECRA canadien donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Population hautement sélectionnées, indications confondues.	
Mortalité toutes causes confondues	1 RS de bonne qualité méthodologique [Heneghan *et al.*, 2016] incluant 8 ECRA (3058 patients) 1 étude de cohorte prospective [Larsen *et al.*, 2016a]	Le risque de mortalité de toutes causes confondues est plus faible avec l'autogestion de l'anticoagulation orale aux AVK comparativement à un suivi standard avec un professionnel de la santé.	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études adéquate, devis généralement approprié, faible nombre de patients et d'évènements dans la plupart des ECRA (moins de 30 évènements dans 7 des 8 ECRA; moins de 250 patients dans 5 des 8 ECRA), risque de biais modéré.	Modéré
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents dans la majorité des études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est positif, une efficacité supérieure est observée avec l'autogestion en comparaison à un suivi standard.	
			Généralisabilité	Modérée	Études uniquement européennes (9) donc populations et contextes de soins probablement applicables au Québec. Population hautement sélectionnées, indications confondues.	
Innocuité						
Saignements majeurs	1 RS de bonne qualité méthodologique [Heneghan *et al.*, 2016] incluant 13 ECRA (3980 patients) 1 étude de cohorte prospective [Larsen *et al.*, 2016a]	Le risque de saignements majeurs est similaire avec l'autogestion de l'anticoagulation orale aux AVK comparativement à un suivi standard avec un professionnel de la santé.	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études adéquate, devis généralement approprié, faible nombre de patients et d'évènements dans la plupart des ECRA (moins de 30 évènements dans 11 des 13 ECRA; moins de 250 patients dans 9 des 13 ECRA), risque de biais modéré.	Modéré
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents dans la majorité des études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est neutre, une innocuité similaire est observée avec l'autogestion en comparaison à un suivi standard.	
			Généralisabilité	Modérée	Études principalement européennes (11) et	

Question de recherche: Quelles sont les évidences que l'autogestion des patients sous anticoagulothérapie à la warfarine avec les bandelettes CoaguChek XS PT Test apporte des bénéfices cliniques aux patients (ex. meilleurs taux de mortalité, d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde, d'accident vasculaire cérébral et d'évènements hémorragiques) et une meilleure qualité de vie comparativement au suivi standard ?						
Population : Adultes traités avec la warfarine **Intervention** : Autogestion des valeurs de RNI **Comparaison** : Suivi standard						
Paramètres de résultat	**Nombre d'études (nombre de patients)**	**Résultat**	**Appréciation de la qualité de la preuve scientifique**			**Niveau de preuve**
			Critères	**Appréciation**	**Commentaires**	
					canadiennes (2) donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Population hautement sélectionnées, indications confondues.	
Saignements mineurs	1 RS de bonne qualité méthodologique [Heneghan *et al.*, 2016] incluant 7 ECRA (1862 patients)	Le risque de saignements mineurs est similaire avec l'autogestion de l'anticoagulation orale aux AVK comparativement à un suivi standard avec un professionnel de la santé.	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études adéquate, devis généralement approprié, faible nombre de patients et d'évènements dans la plupart des ECRA (moins de 30 évènements et moins de 250 patients dans 5 des 7 ECRA), risque de biais modéré.	Modéré
			Cohérence	Élevée	Les effets sont cohérents dans la majorité des études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	L'impact clinique de l'intervention est neutre, une innocuité similaire est observée avec l'autogestion en comparaison à un suivi standard.	
			Généralisabilité	Modérée	Études européennes (6) et canadiennes (1) donc populations et contextes de soins applicables au Québec. Population hautement sélectionnées, indications confondues.	

ANNEXE F

Modalités de traitement (tableaux d'extraction des données provenant des monographies)

Tableau F-1 Modalités de traitement avec les AOD et la warfarine incluses dans les monographies

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
Année d'approbation au Canada de la première posologie	2012	2008	2008	**2017**	1957
Classe	AOD	AOD	AOD	AOD	Coumarine
Voie d'administration	Orale	Orale	Orale	Orale	Orale
Doses	2,5 mg, 5,0 mg	75 mg (non remboursés), 110 mg, 150 mg	10 mg, 15 mg, 20 mg	15 mg, 30 mg, 60 mg	1 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7,5 mg et 10 mg
Modes d'action	L'apixaban est un inhibiteur puissant, direct, hautement sélectif et réversible du site actif du facteur Xa. Il s'administre par voie orale et n'a pas besoin d'antithrombine III pour exercer son effet antithrombotique. L'apixaban inhibe le facteur Xa libre, le facteur Xa lié au caillot, ainsi que l'action de la prothrombinase. L'activation du facteur X en facteur Xa par les voies extrinsèque et intrinsèque joue un rôle central dans la cascade de la coagulation sanguine. L'apixaban n'exerce pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais il inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire provoquée par la thrombine, car en inhibant le facteur Xa, il prévient la formation de thrombine et d'un thrombus. Des études précliniques sur l'apixaban réalisées dans des modèles animaux ont démontré l'efficacité de son effet antithrombotique dans la prévention de la thrombose artérielle et de la thrombose veineuse à des doses préservant l'hémostase.	Le dabigatran etexilate est un promédicament qui, à lui seul, n'exerce pas une activité anticoagulante. Suite à l'administration par voie orale, le dabigatran etexilate est rapidement absorbé et converti en dabigatran par hydrolyse catalysée par une estérase dans le plasma et le foie. Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine réversible et compétitif et est le principal principe actif dans le plasma. Étant donné que la thrombine (une sérine protéase) permet la conversion du fibrinogène en fibrine dans la cascade de la coagulation, son inhibition prévient la formation d'un thrombus. Le dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire provoquée par la thrombine. Des études menées in vivo et ex vivo chez des animaux ont démontré l'efficacité antithrombotique et l'activité anticoagulante du dabigatran à la suite de son administration intraveineuse et celles du dabigatran etexilate à la suite de son administration par voie orale, et ce, sur divers modèles animaux de thrombose.	Le rivaroxaban est un inhibiteur du facteur Xa hautement sélectif, direct, indépendant de l'antithrombine et dont la biodisponibilité est élevée lorsqu'il est pris par voie orale. L'activation du facteur X en facteur Xa (FXa) par les voies intrinsèque et extrinsèque joue un rôle central dans la cascade de la coagulation sanguine. Le FXa transforme directement la prothrombine en thrombine par l'entremise du complexe prothrombinase, ce qui finit par entraîner la formation d'un caillot de fibrine et l'activation des plaquettes par la thrombine. Une molécule de FXa peut former plus de 1000 molécules de thrombine en raison de l'effet amplificateur de la cascade de la coagulation. De plus, la vitesse de réaction du FXa lié à la prothrombinase est multipliée par 300 000 par rapport à celle du FXa libre, ce qui entraîne une production explosive de thrombine. Les inhibiteurs sélectifs du FXa peuvent mettre un terme à l'amplification de la production de thrombine, ce qui réduit l'activation de la coagulation produite par la thrombine.	L'édoxaban est un inhibiteur hautement sélectif, direct et réversible du FXa, la sérine protéase située dans la voie commune finale de la cascade de la coagulation. LIXIANA inhibe l'activité du FXa libre et de la prothrombinase. L'inhibition du FXa dans la cascade de la coagulation entraîne une réduction de la production de thrombine, une prolongation du temps de coagulation et une diminution du risque de formation, provoquée ou non, d'un thrombus.	La warfarine sodique ainsi que les autres anticoagulants coumariniques inhibent la synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, qui comprennent les facteurs II, VII, IX et X et les protéines anticoagulantes C et S. La demi-vie de ces facteurs de coagulation est de 60 heures pour le facteur II, de 4 à 6 heures pour le facteur VII, de 24 heures pour le facteur IX et de 48 à 72 heures pour le facteur X. Les demi-vies des protéines C et S sont d'environ 8 et 30 heures, respectivement. L'effet in vivo qui en résulte est la réduction séquentielle des facteurs VII, IX, X et II. La vitamine K est un cofacteur essentiel qui intervient dans la synthèse postribosomique des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. Elle facilite la biosynthèse des résidus d'acide gamma-carboxyglutamique dans les protéines, qui jouent un rôle essentiel dans l'activité biologique. Il semble que la warfarine entrave la synthèse des facteurs de coagulation en inhibant la régénération de l'époxyde de la vitamine K1. Le degré de réduction est directement lié à la dose administrée. Les doses thérapeutiques de warfarine réduisent d'environ 30 à 50 % la

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
					quantité totale de la forme active des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, synthétisés par le foie.
Indications et utilisation clinique	ELIQUIS (apixaban) est indiqué pour : - la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les adultes qui ont subi une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou; - la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire; - le traitement de la thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde [TVP] et embolie pulmonaire [EP]) et la prévention des récidives de TVP et d'EP. Personnes âgées (≥ 65 ans) Des patients de 65 ans ou plus ont participé aux études cliniques sur la prévention de la TEV, la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire, le traitement de la TVP et de l'EP, et la prévention des récidives de TVP et d'EP. Enfants (< 18 ans) : On n'a pas de données sur l'innocuité et l'efficacité d'ELIQUIS chez les enfants. L'emploi d'ELIQUIS n'est donc pas recommandé chez ceux-ci.	PRADAXA (dabigatran etexilate) est indiqué pour : - la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche ou du genou élective; - le traitement de la thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [EP]) et la prévention de la récurrence de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire; - la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire pouvant recevoir une anticoagulothérapie. Personnes âgées (> 65 ans) : Une augmentation de l'exposition au dabigatran a été démontrée chez la plupart des sujets plus âgés. Cette augmentation est habituellement associée à la diminution de la fonction rénale due au vieillissement. Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de PRADAXA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Par conséquent, PRADAXA n'est pas indiqué chez cette population de patients.	XARELTO® (rivaroxaban) est indiqué pour : · la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients qui ont subi une arthroplastie totale élective de la hanche (ATH) ou du genou (ATG) · le traitement de la thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [EP]) et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes· la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire à qui un traitement anticoagulant convient. Embolie pulmonaire aiguë chez les patients hémodynamiquement instables ou qui doivent subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire Pour le traitement de la TEV, XARELTO n'est pas recommandé comme solution de rechange à l'héparine non fractionnée chez les patients qui présentent une embolie pulmonaire qui sont hémodynamiquement instables ou qui pourraient subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, car l'innocuité et l'efficacité de XARELTO n'ont pas été démontrées chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Personnes âgées Les essais cliniques ont porté sur des sujets de plus de 65 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Personnes âgées (> 65 ans) et Insuffisance rénale; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insuffisance rénale et Personnes âgées (> 65 ans)). On dispose de données sur l'innocuité et l'efficacité (voir ESSAIS CLINIQUES). Enfants Comme l'innocuité et l'efficacité de XARELTO n'ont pas été établies chez les sujets de moins de 18 ans, XARELTO n'est pas recommandé chez ces personnes.	LIXIANA (édoxaban) est indiqué pour : · la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et des événements emboliques systémiques chez les patients présentant une fibrillation auriculaire, pour qui une anticoagulation est appropriée; · le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) (thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [EP]) et la prévention des récidives de TVP et d'EP. Gériatrie (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur la prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, le traitement de la TEV et la prévention des récidives de TVP et d'EP comptaient des patients âgés de 65 ans ou plus. Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de LIXIANA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Par conséquent, l'utilisation de LIXIANA n'est pas recommandée chez ces patients.	COUMADIN (warfarine sodique) est indiqué dans la prévention ou le traitement de la thrombose veineuse et de sa dissémination, de l'embolie pulmonaire, de la fibrillation auriculaire accompagnée d'embolie et comme traitement d'appoint dans la prophylaxie de l'embolie généralisée à la suite d'un infarctus du myocarde, y compris les accidents vasculaires cérébraux et les récidives d'infarctus. Les troubles cliniques suivants sont parmi ceux qui sont le plus couramment associés aux indications mentionnées ci-dessus ou qui peuvent y prédisposer les patients : 1. thrombophlébite; 2. insuffisance cardiaque; 3. intervention chirurgicale ou traumatisme associé à un risque élevé de thromboembolie; 4. infarctus du myocarde; 5. embolie cérébrale. COUMADIN peut aussi être utilisé comme adjuvant dans le traitement des accès ischémiques transitoires cérébraux dus à la formation de caillots intravasculaires.

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
Posologie et administration	Comme c'est le cas pour toutes les anticoagulothérapies orales ne faisant pas appel à un antagoniste de la vitamine K, avant d'instaurer un traitement par ELIQUIS (apixaban), il faut s'assurer que le patient comprend le traitement et qu'il accepte de le suivre fidèlement, conformément aux directives. ELIQUIS (apixaban) peut être pris avec ou sans nourriture. ELIQUIS doit être pris régulièrement, tel que prescrit, pour que son efficacité soit optimale. Les interruptions temporaires doivent être évitées, à moins qu'elles s'imposent sur le plan médical. Il faut déterminer la clairance de la créatinine estimée (ClCre) chez tous les patients avant d'instaurer le traitement par ELIQUIS et surveiller la fonction rénale durant le traitement par ELIQUIS, selon la pertinence clinique. Prévention de la TEV après une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou La posologie recommandée d'ELIQUIS est de 2,5 mg 2 fois par jour. La dose initiale doit être prise de 12 à 24 heures après la chirurgie, une fois l'hémostase obtenue. Chez les patients ayant subi une arthroplastie de la hanche, la durée recommandée du traitement est de 32 à 38 jours. Chez les patients ayant subi une arthroplastie du genou, la durée recommandée du traitement est de 10 à 14 jours. <u>Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire</u> La posologie recommandée d'ELIQUIS est de 5 mg, 2 fois par jour par voie orale. Chez les patients qui présentent au moins deux (2) des critères suivants, on recommande l'administration d'une dose réduite, soit 2,5 mg, 2 f.p.j. : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg, taux de créatinine sérique ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dL). Ces patients sont	Comme c'est le cas avec tout anticoagulant par voie orale qui n'est pas un antagoniste de la vitamine K (NACO), s'assurer que le patient comprend et qu'il est prêt à se conformer au traitement par NACO, tel que prescrit, avant d'instaurer le traitement par PRADAXA (dabigatran etexilate). PRADAXA (dabigatran etexilate) devrait être pris par voie orale. La capsule devrait être avalée entière. Il ne faut pas mâcher, briser ni ouvrir la capsule. PRADAXA devrait être pris régulièrement, tel que prescrit, afin d'assurer son efficacité optimale. Toute interruption temporaire devrait être évitée, sauf sur la recommandation d'un médecin. Surveillance de la fonction rénale : Avant d'instaurer le traitement par PRADAXA : Déterminer la clairance de la créatinine estimée (ClCr-e) pour tous les patients. Durant le traitement par PRADAXA : Surveiller la fonction rénale de manière cliniquement appropriée. La fonction rénale devrait être déterminée selon la ClCr-e au moins une fois par année, et surtout dans les cas où la fonction rénale peut être compromise, p. ex., infarctus aigu du myocarde, insuffisance cardiaque aiguë décompensée, intensification de l'utilisation de diurétiques, utilisation de certains médicaments concomitants, déshydratation, hypovolémie, etc. Un ajustement de la posologie ou l'interruption du traitement par PRADAXA pourrait s'avérer nécessaire par suite d'une détérioration cliniquement pertinente de la fonction rénale (voir Insuffisance rénale). On peut estimer le taux de filtration glomérulaire en calculant la ClCr-e au moyen de la formule suivante : ClCr-e (mL/min) = chez les hommes : (140-âge) (ans) x poids (kg) x 1,23 ou, (140-âge) (ans) x poids (kg) créatinine sérique (µmol/L) 72 x créatinine sérique (mg/100 mL) chez les femmes : (140-âge) (ans) x poids (kg) x 1,04 ou, (140-âge)	On doit estimer la clairance de la créatinine (Clcr) chez tous les patients avant d'amorcer le traitement par XARELTO (rivaroxaban) et, en cas de nécessité clinique, surveiller la fonction rénale pendant le traitement par XARELTO. <u>Prévention de la TEV après une ATH ou une ATG</u> La dose recommandée est d'un comprimé à 10 mg une fois par jour. Le comprimé XARELTO à 10 mg peut être pris avec des aliments ou non. Le premier comprimé doit être pris de six à dix heures après la chirurgie, à condition que l'hémostase ait été établie. Si l'hémostase n'est pas établie, le traitement doit être retardé. La durée du traitement dépend du type de chirurgie. · Après une ATH élective, les patients doivent être traités par XARELTO pendant 35 jours. · Après une ATG élective, les patients doivent être traités par XARELTO pendant 14 jours. <u>Traitement de la TEV et prévention de la TVP et de l'EP récurrentes</u> XARELTO N'EST PAS recommandé comme solution de rechange à l'héparine non fractionnée chez les patients qui présentent une embolie pulmonaire aiguë qui sont hémodynamiquement instables ou qui pourraient subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, car l'innocuité et l'efficacité de XARELTO n'ont pas été démontrées chez ces patients. La dose recommandée pour le traitement initial de la TVP ou de l'EP aiguë est d'un comprimé à 15 mg deux fois par jour (un comprimé le matin et un comprimé le soir) pendant les trois premières semaines, puis d'un comprimé à 20 mg une fois par jour pour la poursuite du traitement et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes. La dose quotidienne maximale recommandée est de 30 mg au cours des trois premières semaines de traitement et de 20 mg par la suite.	Comme pour tout anticoagulant oral non antagoniste de la vitamine K, avant d'instaurer le traitement par LIXIANA, il faut s'assurer que le patient comprend ce type de traitement et qu'il est prêt à accepter de l'observer, selon les directives. Pour avoir une efficacité optimale, LIXIANA doit être pris régulièrement, tel qu'il est prescrit. Toute interruption temporaire est à éviter, à moins d'une indication médicale. Déterminer la clairance de la créatinine estimée (ClCre) chez tous les patients avant d'instaurer le traitement par LIXIANA, et surveiller la fonction rénale pendant ce traitement, comme l'exige l'état clinique du patient. <u>Prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire</u> La dose habituelle recommandée de LIXIANA est de 60 mg une fois par jour. <u>Traitement de la TEV et prévention des récidives de TVP et d'EP</u> La dose recommandée de LIXIANA est de 60 mg une fois par jour après un traitement initial de 5 à 10 jours par un anticoagulant parentéral. La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation minutieuse des bienfaits du traitement par rapport au risque de saignements. Une courte durée (au moins 3 mois) doit être basée sur des facteurs de risque transitoires (p. ex., intervention chirurgicale, trauma, immobilisation) et une longue durée, sur des facteurs de risque permanents ou sur une TEV ou une embolie pulmonaire idiopathique. <u>Réductions de la posologie pour la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire et dans les cas de TEV</u> La posologie recommandée de LIXIANA est de 30 mg une fois par jour chez les patients présentant au moins un des facteurs cliniques suivants : · insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à	Dose initiale La dose de COUMADIN doit être adaptée selon la sensibilité de chaque patient au médicament, laquelle est déterminée par le temps de Quick/INR. L'administration d'une dose initiale élevée n'est pas recommandée, en raison du risque accru d'hémorragie et d'autres complications. De plus, une telle dose n'offre pas une protection plus rapide contre la formation de thrombus. On recommande d'amorcer le traitement par COUMADIN à une dose de 2 à 5 mg par jour en l'adaptant selon les résultats de la détermination du temps de Quick/INR. L'administration de faibles doses initiales est recommandée chez les patients présentant certaines variantes génétiques des enzymes CYP 2C9 et VKORC1 ainsi que chez les patients âgés ou débilités et chez ceux qui sont susceptibles de présenter des réponses temps de Quick/INR à COUMADIN plus importantes que prévues. L'administration de plus faibles doses de départ et d'entretien de COUMADIN pourrait être de mise chez les patients âgés ou chez ceux d'origine asiatique (voir PRÉCAUTIONS). Dose d'entretien Pour la plupart des patients, une dose quotidienne de 2 à 10 mg est satisfaisante. L'adaptation posologique est facile grâce aux comprimés sécables en deux. Il faudrait modifier la dose ainsi que l'intervalle posologique en fonction de la réponse obtenue (temps de Quick). Durée du traitement La durée du traitement doit être adaptée aux besoins de chaque patient. En général, le traitement aux anticoagulants devrait se poursuivre jusqu'à ce que le risque de thrombose et d'embolie soit écarté. Dose omise L'effet anticoagulant de COUMADIN persiste au-delà de 24 heures. Si le patient oublie de prendre une dose de COUMADIN au moment prévu, il devrait la prendre dès que possible le

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
	considérés comme présentant un risque accru d'hémorragie. <u>Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récidives de TVP et d'EP</u> La posologie recommandée d'ELIQUIS pour le traitement de la TVP ou de l'EP aiguë est de 10 mg 2 fois par jour par voie orale pendant 7 jours, puis de 5 mg 2 fois par jour par voie orale. On évaluera la durée du traitement au cas par cas après avoir soupesé soigneusement les bienfaits de celui-ci et le risque d'hémorragie. On optera pour un traitement de courte durée (au moins 3 mois) en présence de facteurs de risque temporaires (intervention chirurgicale récente, traumatisme, immobilisation) et pour un traitement prolongé en présence de facteurs de risque permanents ou encore de TVP ou d'EP idiopathiques. À la suite d'un traitement d'au moins 6 mois contre la TVP ou l'EP, la posologie recommandée pour la prévention continue des récidives de TVP et d'EP est de 2,5 mg 2 fois par jour par voie orale. (à suivre)	(ans) x poids (kg) x 0,85 créatinine sérique (µmol/L) 72 x créatinine sérique (mg/100 mL) Personnes âgées : Comme c'est le cas avec tout anticoagulant, la prudence est de mise lorsque PRADAXA est prescrit aux personnes âgées (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement). L'insuffisance rénale peut être fréquente chez les personnes âgées (plus de 75 ans). Insuffisance rénale : PRADAXA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr-e < 30 mL/min) (voir CONTRE-INDICATIONS). Patients prenant du vérapamil, un inhibiteur de la P-glycoprotéine (P-gp) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) : L'instauration simultanée d'un traitement par PRADAXA et vérapamil devrait être évitée en tout temps. Dans tous les cas, afin de réduire au minimum le risque d'interactions, PRADAXA devrait être administré au moins deux heures avant le vérapamil. Patients à risque plus élevé de saignement : Comme tout autre anticoagulant, PRADAXA n'est pas indiqué chez les patients présentant un risque excessif de saignement (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire). Poids corporel : La modélisation de la pharmacocinétique populationnelle démontre que chez les patients ayant un poids corporel d'environ 120 kg, l'exposition au médicament est moins élevée d'environ 20 %. Chez les patients dont le poids corporel est d'environ 48 kg, l'exposition au médicament est plus élevée d'environ 25 % comparativement aux patients de poids moyen. Aucun ajustement de la dose n'est jugé nécessaire.	Les comprimés XARELTO à 15 et 20 mg doivent être pris avec des aliments. La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation minutieuse de ses avantages compte tenu des risques d'hémorragie. En présence de facteurs de risque transitoires (p. ex. chirurgie récente, traumatisme, immobilisation), le traitement doit être de courte durée (au moins trois mois) et en présence de facteurs de risque permanents ou de TVP ou d'EP idiopathique, le traitement doit être de longue durée. <u>Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire</u> La dose recommandée est d'un comprimé XARELTO à 20 mg une fois par jour, avec des aliments. En présence d'une insuffisance rénale modérée (Clcr de 30 à 49 mL/min), la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour, avec des aliments. La dose quotidienne maximale recommandée est de 20 mg.	50 ml/min); · faible poids corporel (≤ 60 kg [132 lb]); · utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp, à l'exception de l'amiodarone et du vérapamil.	même jour. Le patient ne devrait pas doubler la dose quotidienne pour compenser, mais plutôt consulter son médecin.

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
Contre-indications	Hémorragie évolutive d'importance clinique, p. ex., une hémorragie gastro-intestinale; · Lésions ou affections s'accompagnant d'un risque accru d'hémorragie d'importance clinique, p. ex., un infarctus cérébral récent (ischémique ou hémorragique), un ulcère gastroduodénal évolutif ayant récemment saigné ou une atteinte acquise ou spontanée de l'hémostase; · Atteinte hépatique s'associant à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique; · Traitement concomitant à action générale par un inhibiteur puissant de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp), p. ex., un antifongique azolé (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, etc.) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, etc.); · Traitement concomitant par un autre anticoagulant comme : o l'héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses utilisées pour maintenir la perméabilité d'un cathéter central artériel ou veineux, o les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), telles que l'énoxaparine et la daltéparine, o les dérivés des héparines, tels que le fondaparinux, et o les anticoagulants oraux, tels que la warfarine, le dabigatran et le rivaroxaban, sauf en situation de substitution de traitement (passage de l'apixaban à un autre traitement ou l'inverse). · Hypersensibilité à ELIQUIS (apixaban) ou à l'un des ingrédients du produit.	CONTRE-INDICATIONS PRADAXA est contre-indiqué dans les cas suivants : · Patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr-e < 30 mL/min); · Patients présentant des manifestations hémorragiques, un saignement actif significatif sur le plan clinique, y compris l'hémorragie gastro-intestinale, une diathèse hémorragique ou une altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase; · Patients présentant des lésions associées à un risque de saignement significatif sur le plan clinique, telles qu'un infarctus cérébral étendu (hémorragique ou ischémique) au cours des 6 derniers mois, un ulcère gastrique en évolution avec saignement récent; · Association avec des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) tels que le kétoconazole administré par voie orale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs de la P-gp, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES); · Association avec tout autre anticoagulant, dont : o héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses utilisées pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel perméable; o héparines de faible poids moléculaire (HFPM), comme l'énoxaparine et la daltéparine; o dérivés de l'héparine, comme le fondaparinux; o agents antithrombiniques, comme la bivalirudine, et o anticoagulants oraux, comme la warfarine, le rivaroxaban, l'apixaban, sauf lorsque le traitement par PRADAXA remplace ces médicaments ou est remplacé par ces médicaments; · Patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant une anticoagulothérapie en raison de valvulopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints de valvulopathie); · Patients présentant une hypersensibilité	<u>Hémorragie active cliniquement significative, dont hémorragie digestive</u> · Lésions ou troubles associés à une élévation du risque d'hémorragie cliniquement significative, p. ex. infarctus cérébral (hémorragique ou ischémique) récent, hémorragie récente d'un ulcère gastroduodénal évolutif et altération spontanée ou acquise de l'hémostase · Traitement par voie générale concomitant par un puissant inhibiteur tant de l'isoenzyme CYP 3A4 que de la glycoprotéine P (gp-P), tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et le ritonavir · Traitement concomitant par tout autre anticoagulant, dont les suivants : o héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses nécessaires pour assurer la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central o héparines de faible poids moléculaire (HFPM), telles que l'énoxaparine et la daltéparine o dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux, et o anticoagulants oraux, tels que la warfarine, le dabigatran et l'apixaban, sauf quand on passe d'un autre médicament à XARELTO ou de XARELTO à un autre médicament · Hépatopathie (y compris des classes B et C de Child-Pugh) associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique · Grossesse · Allaitement · Hypersensibilité à XARELTO (rivaroxaban) ou à l'un des ingrédients du médicament	L'utilisation de LIXIANA est contre-indiquée dans les cas suivants : · saignements actifs d'importance clinique, y compris un saignement gastro-intestinal; · lésions ou affections associées à un risque accru de saignements d'importance clinique, p. ex., infarctus cérébral récent (hémorragique ou ischémique), ulcère gastroduodénal évolutif ayant causé un saignement récent, trouble de l'hémostase spontané ou acquis; · hépatopathie associée à une coagulopathie et à un risque de saignements d'importance clinique; · traitement concomitant par tout autre anticoagulant, notamment : o héparine non fractionnée (HNF), sauf à des doses administrées pour maintenir la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel, o héparines de faible poids moléculaire, telles que l'énoxaparine et la daltéparine, o dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux, o anticoagulants oraux, tels que la warfarine, le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban, sauf lorsqu'un anticoagulant oral et LIXIANA sont remplacés l'un par l'autre; · grossesse; · allaitement; · hypersensibilité à l'édoxaban ou à tout autre ingrédient du produit.	L'administration d'anticoagulants est contre-indiquée dans tous les cas où les risques d'hémorragie sont plus grands que les avantages cliniques escomptés, en raison de circonstances personnelles ou d'affections générales ou localisées, comme celles indiquées ci-dessous. Grossesse COUMADIN (warfarine sodique) est contre-indiqué chez la femme enceinte parce qu'il traverse la barrière placentaire et peut causer in utero une hémorragie d'issue fatale chez le foetus. Les femmes en âge de procréer doivent prendre des mesures contraceptives durant leur traitement par COUMADIN. De plus, des malformations ont été observées chez des enfants nés de mères ayant reçu de la warfarine pendant leur grossesse. Des cas d'embryopathie caractérisée par une hypoplasie nasale avec ou sans épiphyses pointillées (chondrodysplasie ponctuée) ont été signalés chez des femmes enceintes ayant reçu de la warfarine pendant le premier trimestre de la grossesse. On a aussi noté des anomalies du système nerveux central, dont la dysplasie dorsale médiane caractérisée par une agénésie calleuse, la malformation de Dandy-Walker et l'atrophie du cervelet. La dysplasie ventrale médiane, caractérisée par une atrophie optique, et des anomalies de l'oeil ont également été observées. On a signalé un retard mental, la cécité et d'autres anomalies du système nerveux central reliées à une exposition à la warfarine pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Bien que rares, les rapports de tératogenèse à la suite d'une exposition in utero à la warfarine incluent des anomalies de l'appareil urinaire telles que la présence d'un seul rein, l'asplénie, l'anencéphalie, le spina bifida, la paralysie des nerfs crâniens, l'hydrocéphalie, les malformations cardiaques et les cardiopathies congénitales, la polydactylie, la déformation des orteils, la hernie du diaphragme, le leucome cornéen, la

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
		connue au dabigatran, au dabigatran etexilate ou à tout autre ingrédient contenu dans la préparation du produit ou composant du contenant. Pour la liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT; · Femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent).			fente palatine, la fente labiale, la schizocéphalie et la microcéphalie. L'usage de la warfarine chez les femmes enceintes augmente le risque de mortalité foetale et est associé à l'avortement spontané et à la mortinatalité. On a également signalé des cas de faible poids de naissance et de retard de croissance. Chez les femmes en âge de procréer, candidates à une anticoagulothérapie, il importe d'évaluer soigneusement la situation et de passer en revue les indications avec la patiente. Si la patiente devient enceinte pendant un traitement à la warfarine, elle devrait être informée des dangers possibles pour le foetus et, à la lumière de ces renseignements, elle devrait pouvoir discuter de la possibilité de mettre un terme à la grossesse. Tendances hémorragiques ou dyscrasies Intervention chirurgicale récente ou envisagée : 1. du système nerveux central, 2. de l'oeil, 3. traumatologique entraînant une plaie importante. Tendances hémorragiques associées à un ulcère en poussée évolutive ou à une hémorragie certaine : 1. appareils digestif, génito-urinaire ou respiratoire; 2. hémorragie du système nerveux central; 3. anévrisme cérébral ou anévrisme disséquant de l'aorte; 4. péricardite et épanchement péricardique; 5. endocardite bactérienne. Menace d'avortement, éclampsie et prééclampsie. Services de laboratoire inadéquats. Patients non supervisés présentant des affections associées à un risque élevé de non-observance, notamment sénilité, alcoolisme, psychose ou autre manque de collaboration de la part des patients. Ponction lombaire et autres interventions

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
					thérapeutiques et techniques diagnostiques associées à un risque d'hémorragie non maîtrisable. Divers Hypersensibilité à la warfarine sodique ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de COUMADIN Anesthésie locale importante ou anesthésie par infiltration lombaire Hypertension artérielle maligne.
Mise-en garde et précautions	L'INTERRUPTION PRÉMATURÉE DE N'IMPORTE QUEL TRAITEMENT ANTICOAGULANT, Y COMPRIS CELUI PAR ELIQUIS, AUGMENTE LE RISQUE DE MANIFESTATIONS THROMBOTIQUES. Afin de réduire ce risque, envisager de recourir à un autre anticoagulant si le traitement par ELIQUIS est interrompu pour une autre raison qu'un saignement pathologique ou la fin du traitement prescrit. Les mises en garde et précautions sont énumérées ci-dessous. <u>Hémorragies</u> La possibilité d'une hémorragie doit être envisagée lorsqu'on évalue l'état d'un patient qui est sous anticoagulothérapie. Comme c'est le cas avec tous les anticoagulants, ELIQUIS (apixaban) doit être administré avec prudence dans les circonstances associées à un risque accru d'hémorragie. Des hémorragies peuvent se produire n'importe où dans l'organisme pendant le traitement par ELIQUIS. Une chute inexpliquée du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite ou de la tension artérielle commande la recherche d'un foyer hémorragique. Les patients présentant un risque élevé d'hémorragie ne doivent pas recevoir ELIQUIS (voir la section CONTRE-INDICATIONS). En cas d'hémorragie grave, on doit interrompre le traitement par ELIQUIS et chercher rapidement la source du saignement. Une surveillance clinique étroite (visant à	L'ARRÊT PRÉMATURÉ DE TOUT ANTICOAGULANT ORAL, Y COMPRIS PRADAXA, AUGMENTE LE RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES. Afin de réduire ce risque, il faut considérer l'utilisation d'un autre anticoagulant si le traitement par PRADAXA est interrompu pour une raison autre qu'une hémorragie pathologique ou la fin d'un traitement. <u>Saignement</u> Comme c'est le cas avec tous les anticoagulants, PRADAXA (dabigatran etexilate) devrait être utilisé avec prudence lorsqu'il existe un risque accru de saignement. La possibilité d'une hémorragie devrait être envisagée à l'évaluation de l'état de tout patient recevant une anticoagulothérapie. Un saignement peut survenir n'importe où dans l'organisme durant le traitement par PRADAXA. Une chute inexpliquée de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite ou de la tension artérielle doit faire rechercher l'origine d'une hémorragie. PRADAXA ne devrait pas être prescrit aux patients présentant un risque élevé connu de saignement (voir CONTRE-INDICATIONS). En cas de saignement grave, le traitement par PRADAXA doit être interrompu et l'origine du saignement rapidement recherchée. Dans le cas d'un saignement menaçant la vie ou non maîtrisé nécessitant la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran, on peut utiliser l'agent de neutralisation spécifique PRAXBIND (idarucizumab) (voir	L'ABANDON PRÉMATURÉ DU TRAITEMENT PAR TOUT ANTICOAGULANT ORAL, Y COMPRIS XARELTO, ACCROÎT LE RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES. Pour réduire ce risque, il faut envisager l'administration d'un autre anticoagulant si on abandonne le traitement par XARELTO pour une raison autre qu'une hémorragie pathologique ou que la fin du traitement anticoagulant. <u>Hémorragie</u> Comme les autres anticoagulants, XARELTO (rivaroxaban) doit être prescrit avec prudence quand le risque d'hémorragie est accru. Une hémorragie peut survenir dans n'importe quelle partie de l'organisme pendant le traitement par XARELTO. Il faut tenir compte du risque d'hémorragie quand on évalue l'état de tout patient qui reçoit un anticoagulant. En cas de chute inexpliquée du taux d'hémoglobine ou de la tension artérielle, il faut rechercher un foyer hémorragique. XARELTO ne doit pas être prescrit à un patient chez qui le risque d'hémorragie est élevé. En cas d'hémorragie grave, il faut abandonner le traitement par XARELTO et rechercher sans tarder le foyer hémorragique. Une surveillance clinique étroite (recherche de signes d'hémorragie ou d'anémie) est recommandée pendant toute la durée du traitement, surtout s'il y a plusieurs facteurs de risque (voir Tableau 2).	L'INTERRUPTION PRÉMATURÉE DU TRAITEMENT PAR TOUT ANTICOAGULANT ORAL, Y COMPRIS LIXIANA, AUGMENTE LE RISQUE D'ÉVÉNEMENTS THROMBOTIQUES. Pour réduire ce risque, envisagez d'administrer un autre anticoagulant si le traitement par LIXIANA est interrompu pour une raison autre qu'un saignement pathologique ou la fin du traitement prescrit (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les mises en garde et précautions ci-dessous sont énumérées selon l'ordre alphabétique de la langue dans laquelle ce document a initialement été rédigé, soit l'anglais. <u>Saignements</u> LIXIANA augmente le risque de saignements et peut causer des saignements graves et potentiellement mortels. Évaluez rapidement tout signe et tout symptôme de perte sanguine. Il faut interrompre le traitement par LIXIANA chez les patients qui présentent un saignement actif d'importance clinique. LIXIANA, comme d'autres anticoagulants, doit être utilisé avec prudence en cas d'augmentation, quelle qu'elle soit, du risque de saignements. LIXIANA ne doit pas être prescrit aux patients à risque élevé de saignements (voir CONTRE-INDICATIONS). En présence d'un saignement grave, il faut interrompre le traitement par LIXIANA et chercher rapidement la source du saignement. Une surveillance clinique étroite (recherche des signes de saignements ou d'anémie) est	MISE EN GARDE : RISQUE D'HÉMORRAGIE La warfarine sodique peut être responsable d'hémorragies majeures ou d'issue fatale. Les hémorragies risquent davantage de survenir pendant la période initiale du traitement et aux doses plus élevées (entraînant un INR plus élevé). Les principaux facteurs de risque d'hémorragie comprennent : forte intensité de l'anticoagulation (INR > 4,0), âge de plus de 65 ans, INR très variables, antécédents d'hémorragie gastro-intestinale, hypertension, maladie cérébrovasculaire, cardiopathie grave, anémie, tumeur maligne, traumatisme, insuffisance rénale, médicaments concomitants (voir PRÉCAUTIONS), et longue durée du traitement par la warfarine. L'INR doit faire l'objet de mesures régulières chez tous les patients traités. Les patients présentant un risque élevé d'hémorragie tireront profit de mesures plus fréquentes de l'INR, d'une adaptation prudente des doses pour obtenir l'INR souhaité et d'une durée de traitement plus courte, selon les besoins cliniques. Il faut toutefois noter que le fait de maintenir l'INR dans les limites thérapeutiques n'élimine pas le risque d'hémorragie. Les patients doivent recevoir des instructions quant aux mesures de prévention à prendre pour réduire le risque d'hémorragie et être informés de signaler au médecin tout signe ou symptôme d'hémorragie. (Voir Renseignements destinés aux patients). Un INR supérieur à 4,0 semble n'apporter

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
	détecter tout signe de saignement ou d'anémie) est recommandée tout au long du traitement. On peut notamment chercher des signes évidents de saignement (p. ex., hématomes, épistaxis ou hypotension), vérifier la présence de sang occulte dans les selles ou mesurer le taux d'hémoglobine pour déceler toute baisse notable de celui-ci, en particulier si d'autres facteurs ou affections généralement liés à une augmentation du risque d'hémorragie sont également présents (voir le tableau 1 ci-après).	Chirurgie/Interventions, ci-dessous, et SURDOSAGE). Une surveillance clinique étroite est recommandée durant la période de traitement (visant à détecter tout signe de saignement ou d'anémie, à rechercher le sang occulte dans les selles ou à exclure la présence d'une baisse significative du taux d'hémoglobine), surtout en présence de facteurs augmentant le risque de saignement (voir le Tableau 1 ci-dessous, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Tableau 14). (à suivre)		recommandée pendant toute la durée du traitement, en particulier en présence de multiples facteurs de risque de saignements (voir le tableau 1 ci-dessous). (à suivre)	aucun bienfait thérapeutique supplémentaire chez la plupart des patients; il est en outre associé à un risque accru d'hémorragie pathologique. Hémorragie Le risque le plus important associé à l'administration d'un anticoagulant comme COUMADIN (warfarine sodique) est l'hémorragie dans un tissu ou un organe (voir l'encadré MISE EN GARDE). Le risque d'hémorragie est lié à l'intensité et à la durée du traitement. Dans certains cas, l'hémorragie a entraîné une incapacité permanente ou la mort. (à suivre)
Interactions médicamenteuses	<u>Agents qui inhibent à la fois la CYP3A4 et la glycoprotéine P (P-gp)</u> L'administration concomitante d'apixaban et de kétoconazole (400 mg, 1 f.p.j.), inhibiteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp, a multiplié par 2 et par 1,6, respectivement, l'ASC et la Cmax moyennes de l'apixaban. L'emploi d'ELIQUIS est donc contre-indiqué chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant à action générale par un inhibiteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp, p. ex., un antifongique azolé (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, etc.) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, etc.) (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Ces médicaments peuvent multiplier par deux l'exposition à l'apixaban (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents qui inhibent à la fois la CYP3A4 et la P-gp). <u>Agents qui stimulent à la fois la CYP3A4 et la P-gp (inducteurs)</u> L'utilisation concomitante d'ELIQUIS et d'un inducteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp (p. ex. rifampine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) réduit l'exposition à l'apixaban. Il faut donc éviter d'administrer ELIQUIS en concomitance avec un inducteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp étant donné que l'efficacité	<u>Survol</u> L'utilisation concomitante de PRADAXA et d'autres anticoagulants est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS). L'utilisation concomitante avec des antiplaquettaires n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement). Système du CYP P450 D'après des évaluations in vitro, ni le dabigatran etexilate ni sa fraction active, dabigatran, ne sont métabolisés par le système du cytochrome P450 chez l'humain et n'exercent d'effets sur les isoenzymes CYP P450 humains. Interactions sur les transporteurs Le dabigatran etexilate, mais non le dabigatran, est un substrat ayant une affinité modérée pour le transporteur d'efflux P-glycoprotéine (P-gp). Par conséquent, les inducteurs ou les inhibiteurs puissants de la P-gp pourraient avoir un impact sur l'exposition au dabigatran. Inhibiteurs de la P-glycoprotéine : L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants de la P-gp, p. ex., le kétoconazole administré par voie orale, est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement). Pour les autres inhibiteurs de la P-gp, tels que l'amiodarone, la quinidine et le vérapamil (voir	<u>Interaction avec les puissants inhibiteurs tant de l'isoenzyme CYP 3A4 que de la gp-P</u> XARELTO est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent par voie générale un traitement concomitant par un puissant inhibiteur tant de l'isoenzyme CYP 3A4 que de la gp-P, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole ou le ritonavir. Ces médicaments peuvent accroître de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques de XARELTO (elles peuvent être en moyenne 2,6 fois plus élevées), ce qui augmente le risque d'hémorragie. <u>Interaction avec les inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP 3A4</u> Le fluconazole, antifongique azolé qui est un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, et l'érythromycine n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au rivaroxaban (multiplication par 1,4 et 1,3, respectivement) et peuvent être administrés avec XARELTO chez les patients dont la fonction rénale est normale. L'utilisation de XARELTO chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère et modérée qui recevaient aussi un médicament qui était à la fois un inhibiteur de la gp-P et un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, tel que l'érythromycine, a multiplié par 1,8 et 2,0, respectivement, l'exposition au rivaroxaban	<u>Aperçu</u> D'après des études in vitro, l'édoxaban est un substrat du transporteur de la glycoprotéine p (P-gp); sa concentration plasmatique peut donc s'accroître en présence d'inhibiteurs de la Pgp tels que la cyclosporine, la dronédarone, l'érythromycine et le kétoconazole (voir le tableau 6). L'édoxaban n'inhibe pas les principales isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) et n'induit pas la CYP1A2, la CYP3A4 ni le transporteur P-gp (MDR1). Les données des études in vitro indiquent aussi que l'édoxaban n'inhibe pas les transporteurs suivants à des concentrations importantes sur le plan clinique : la P-gp, les transporteurs d'anions organiques OAT1 et OAT3; les transporteurs de cations organiques OCT1 et OCT2; et les polypeptides transporteurs d'ions organiques OATP1B1 et OATP1B3. (à suivre: LISTE EXHAUSTIVE)	Aperçu des interactions médicamenteuses Les isoenzymes du cytochrome P450 intervenant dans le métabolisme de la warfarine comprennent les CYP 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 et 3A4. L'énantiomère S de la warfarine, plus puissant (60 % de l'effet anticoagulant global), est métabolisé par le CYP 2C9, alors que l'énantiomère R est métabolisé par les isoenzymes CYP 1A2 et 3A4. La concentration de la warfarine à l'état d'équilibre dépend du métabolisme de l'énantiomère S induit par le CYP 2C9. De plus, les inhibiteurs des isoenzymes CYP 2C9, 1A2 et (ou) 3A4 sont susceptibles d'augmenter l'effet (augmentation de l'IRN) de la warfarine en augmentant l'exposition au médicament. • Les inducteurs des isoenzymes CYP 2C9, 1A2 et (ou) 3A4 sont susceptibles de diminuer l'effet (diminution de l'IRN) de la warfarine en diminuant l'exposition au médicament. On doit soupçonner une résistance acquise ou héréditaire à la warfarine lorsqu'il est nécessaire d'administrer au patient des doses quotidiennes élevées de COUMADIN pour maintenir le temps de Quick/INR dans les limites d'un intervalle thérapeutique normal. Il est préférable d'administrer avec prudence les médicaments dont les interactions avec les coumarines sont inconnues. Quand on amorce ou arrête le traitement par ces

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
	d'ELIQUIS pourrait s'en trouver réduite (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents qui stimulent à la fois la CYP3A4 et la P-gp). Paradoxalement, une augmentation des saignements a été notée chez des patients atteints de fibrillation auriculaire qui prenaient des inducteurs de la CYP3A4 et de la P-gp en concomitance avec de l'apixaban ou de la warfarine (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents qui stimulent à la fois la CYP3A4 et la P-gp, Tableau 10).	le Tableau 14 ci-dessous et la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Patients prenant du vérapamil, un inhibiteur de la P-gp). Les inhibiteurs de la P-gp, tels que la cyclosporine, l'itraconazole, le nelfinavir, le posaconazole, le ritonavir, le saquinavir, le tacrolimus et le tipranavir, pourraient accroître l'exposition systémique au dabigatran et devraient être utilisés avec prudence. Inducteurs de la P-glycoprotéine : Des inducteurs puissants de la P-gp tels que la carbamazépine et la phénytoïne (des anticonvulsivants), ainsi que le millepertuis, pourraient réduire l'exposition systémique au dabigatran. Leur administration avec PRADAXA n'est donc pas recommandée. La prudence est de mise lorsque ces agents sont administrés en association avec le dabigatran. Substrats de la P-glycoprotéine : Le dabigatran etexilate ne devrait pas entraîner d'interactions cliniquement significatives avec les substrats de la P-gp qui n'agissent pas également à titre d'inhibiteurs ni d'inducteurs de la P-gp.	par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale et qui ne prenaient pas de médicament concomitant. La prudence s'impose si XARELTO doit être utilisé chez des tels sujets. <u>Interaction avec les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4</u> L'administration concomitante de XARELTO avec de puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4, tels que la rifampicine, et la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital, des anticonvulsivants, réduit l'exposition au rivaroxaban. Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 ne doivent en général pas être administrés en association à XARELTO, car ils pourraient réduire l'efficacité de XARELTO.		médicaments, il est conseillé de vérifier plus fréquemment le temps de Quick/INR. Les coumarines peuvent aussi influencer les effets d'autres médicaments. Les hypoglycémiants (chlorpropamide et tolbutamide) et les anticonvulsivants (phénytoïne et phénobarbital) peuvent s'accumuler dans l'organisme, s'il y a interférence avec leur métabolisme ou leur excrétion. L'administration concomitante de la warfarine et de la ticlopidine peut être associée à l'hépatite cholestatique. (voir tableau de la monographie)
Populations particulières	<u>Femmes enceintes</u> On n'a pas de données sur l'emploi de l'apixaban chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction. Néanmoins, l'utilisation de l'apixaban est déconseillée chez la femme enceinte. <u>Femmes qui allaitent</u> On ignore si l'apixaban ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Toutefois, les données actuelles indiquent qu'il est excrété dans le lait maternel chez l'animal. Chez les rates, certains paramètres étaient beaucoup plus élevés dans le lait maternel que dans le plasma maternel (rapports lait sur plasma pour l'ASC ~30, pour la Cmax ~8). Par conséquent, comme on ne peut exclure	<u>Femmes enceintes :</u> Aucune étude n'a été menée avec PRADAXA chez des femmes enceintes; par conséquent, le risque potentiel chez ces patientes n'est pas connu. Les femmes devraient éviter de devenir enceinte pendant le traitement par PRADAXA. De plus, les femmes enceintes ne devraient pas recevoir un traitement par PRADAXA, sauf si le bienfait prévu l'emporte sur le risque. <u>Travail et accouchement :</u> L'innocuité et l'efficacité de PRADAXA durant le travail et l'accouchement n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études cliniques. On doit soupeser les risques et les bienfaits associés à l'utilisation de PRADAXA dans une telle situation. Données chez l'animal : Des ratons et des rates sont décédés au cours de la parturition en raison d'un saignement utérin lorsqu'on	<u>Femmes enceintes</u> Il n'y a pas de données sur l'administration de XARELTO à des femmes enceintes. Selon les données sur l'animal, XARELTO est contre-indiqué pendant la grossesse. Si XARELTO doit être prescrit à une femme en âge de procréation, celle-ci doit éviter de tomber enceinte. <u>Femmes qui allaitent</u> Il n'y a pas de données sur l'administration de XARELTO à des femmes qui allaitent. Toutefois, comme XARELTO passe dans le lait des rates, il ne devrait être administré qu'après l'arrêt de l'allaitement. <u>Personnes âgées (> 65 ans)</u> Le vieillissement est associé à un déclin de la fonction rénale. On a constaté que le vieillissement et le déclin de la fonction rénale produisaient une augmentation de l'exposition	<u>Gériatrie</u> L'analyse pharmacocinétique de population auprès des sujets âgés de 75 ans ou plus del'étude ENGAGE AF-TIMI 48 a montré qu'après avoir tenu compte de l'état du fonctionnement rénal et du poids corporel, l'âge n'avait pas eu d'effet additionnel d'importance clinique sur la pharmacocinétique de l'édoxaban. <u>Sexe</u> L'analyse pharmacocinétique de population auprès des sujets de l'étude ENGAGE AFTIMI 48 a montré qu'après avoir tenu compte du poids corporel, le sexe n'avait pas eu d'effet additionnel d'importance clinique sur la pharmacocinétique de LIXIANA. <u>Race</u> Selon une analyse pharmacocinétique de population auprès des sujets de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, l'exposition maximale	Insuffisance rénale Il faut aviser les patients atteints d'insuffisance rénale qui prennent de la warfarine d'être très vigilants en ce qui a trait au suivi des valeurs d'INR (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Dysfonctionnement rénale). Grossesse Chez les humains, la warfarine traverse la barrière placentaire; les concentrations plasmatiques foetales sont proches des valeurs observées chez la mère et peuvent entraîner une hémorragie mortelle chez le foetus in utero. Des malformations congénitales ont été observées chez environ 5 % des enfants ayant été exposés à la warfarine durant le premier trimestre de la grossesse. L'embryopathie due à la warfarine est caractérisée par une hypoplasie nasale avec

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
	l'existence d'un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons, on doit choisir entre l'allaitement et le traitement par ELIQUIS. Patients subissant une chirurgie consécutive à une fracture de la hanche Aucun essai clinique n'a été mené sur l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban chez les patients ayant subi une chirurgie consécutive à une fracture de la hanche. Par conséquent, l'emploi d'ELIQUIS n'est pas recommandé chez ces patients. Enfants (< 18 ans) L'innocuité et l'efficacité d'ELIQUIS n'ont pas été étudiées chez les enfants (voir la section INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Enfants). Personnes âgées (≥ 65 ans) • Prévention de la TEV après une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les personnes âgées. Sur l'ensemble des patients qui ont participé aux études cliniques ayant porté sur l'emploi de l'apixaban pour la prévention de la TEV après une chirurgie orthopédique majeure (n = 5924), 50 pour cent avaient 65 ans ou plus et 16 pour cent avaient 75 ans ou plus. • Prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie d'ELIQUIS chez les personnes âgées, à moins qu'elles répondent aux critères de réduction de la dose (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). De tous les patients qui ont participé aux essais ARISTOTLE et AVERROES, environ 69 pour cent étaient âgés de 65 ans ou plus et environ 32 pour cent étaient âgés de 75 ans ou plus. • Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récidives de TVP et d'EP : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie d'ELIQUIS chez les personnes âgées (≥ 75 ans). Cela dit, la prudence est de mise lorsque l'on prescrit ELIQUIS à ces patients. De tous les patients qui ont participé aux	administrait du dabigatran aux rates gravides, du moment de l'implantation (7e jour de gestation) au sevrage des ratons (21e jour de lactation), à des doses correspondant à environ 2,6 fois l'exposition de l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain. Femmes qui allaitent : Il n'existe aucune donnée clinique sur l'excrétion du dabigatran dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et en raison du risque d'effets indésirables graves de PRADAXA chez le nourrisson, il faut choisir entre l'allaitement et la prise du médicament, selon l'importance du médicament pour la mère (voir CONTRE-INDICATIONS). Personnes âgées (> 65 ans) : Chez la plupart des sujets plus âgés, il a été démontré qu'il y avait une augmentation de l'exposition médicamenteuse; plus particulièrement chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale liée au vieillissement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale). Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de PRADAXA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Par conséquent, PRADAXA n'est pas indiqué chez cette population de patients. Patients de faible poids corporel (< 50 kg) : En raison de la quantité limitée de données disponibles chez ces patients, PRADAXA devrait être utilisé avec prudence.	systémique au rivaroxaban, et donc du risque d'hémorragie.	et l'exposition totale à l'édoxaban étaient comparables chez les sujets asiatiques et non asiatiques. Insuffisance hépatique Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) ont montré une pharmacocinétique et une pharmacodynamie comparables à celles observées dans le groupe témoin de sujets appariés en bonne santé. LIXIANA n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Insuffisance rénale L'édoxaban est éliminé sous forme inchangée par le rein dans une proportion de 50 % et la SSC plasmatique chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr : de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr : de 30 à 50 ml/min) et grave (ClCr : < 30 ml/min, sujets non dialysés) a augmenté de 32 %, de 74 % et de 72 %, respectivement, comparativement à la SSC plasmatique chez les sujets ayant un fonctionnement rénal normal. Le modèle pharmacocinétique de population indique que l'exposition augmente environ du double chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr : de 15 à 29 ml/min) par rapport aux sujets dont le fonctionnement rénal est normal. Les réponses prédites sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité chez des patients présentant différents niveaux de fonctionnement rénal, basées sur la modélisation et la simulation, sont illustrées ci-dessous. La Figure 1 décrit la relation modélisée entre l'exposition au médicament et les résultats. Les deux courbes représentent la probabilité prédite moyenne de survenue d'un AVC/d'un événement embolique systémique (ÉES) ou d'un saignement grave chez un patient moyen de l'étude ENGAGE AF, c.-à-d. fondée sur l'âge moyen (72 ans) et pondérée selon la probabilité de facteurs de risque d'AVC/ÉES (AVC/accident ischémique transitoire [AIT] antérieur versus aucun AVC/AIT antérieur) ou de saignement grave	ou sans épiphyses pointillées (chondrodysplasie ponctuée) et un retard de croissance (notamment faible poids à la naissance). Des anomalies du système nerveux central et de l'oeil ont également été signalées, dont la dysplasie dorsale médiane caractérisée par une agénésie calleuse, la malformation de Dandy-Walker, l'atrophie de la partie médiane du cervelet et la dysplasie ventrale médiane, caractérisée par une atrophie optique. Un retard mental, la cécité, la schizencéphalie, la microcéphalie, l'hydrocéphalie et d'autres complications défavorables reliées à la grossesse ont été signalés chez des enfants ayant été exposés à la warfarine durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS). Allaitement Selon les données publiées dont on dispose concernant 15 mères allaitantes, aucune trace de warfarine n'est décelée dans le lait maternel. Parmi les 15 enfants nés à terme, 6 nourrissons allaités présentaient un temps de Quick situé dans l'intervalle attendu. On n'a pas obtenu le temps de Quick pour les 9 autres nourrissons allaités. Il convient de surveiller les nourrissons allaités afin de détecter la présence d'ecchymose ou d'hémorragie. Les effets de la warfarine chez les prématurés n'ont pas été évalués. La prudence est de mise lors de l'administration de COUMADIN aux femmes qui allaitent. La décision d'allaiter ne doit être prise qu'après avoir soigneusement évalué toutes les options disponibles. Les femmes qui allaitent et qui reçoivent la warfarine comme traitement anticoagulant doivent être suivies de près pour veiller à ce que les valeurs d'INR ne soient pas au-delà des valeurs maximales recommandées. Il serait prudent d'effectuer des tests de coagulation chez les nourrissons exposés à un risque de

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
	études cliniques sur l'emploi de l'apixaban pour le traitement de la TEV et la prévention des récidives de TVP et d'EP (N = 7877), environ 35 % avaient 65 ans ou plus et 14 % étaient âgés de 75 ans ou plus.			(emploi concomitant d'aspirine/AAS ou d'un agent antiplaquettaire vs aucun emploi concomitant d'AAS). Ce que prédit la modélisation de la réponse en fonction de l'exposition, c'est qu'il y a des différences d'efficacité minimes pour la plage de concentrations de LIXIANA notées dans les différents groupes de fonction rénale, mais une augmentation importante des saignements graves dans cette même plage. Les répercussions thérapeutiques de l'utilisation de ces données dans la surveillance des patients sous édoxaban n'ont pas été établies dans le cadre d'essais cliniques. Hémodialyse Une séance d'hémodialyse de 4 heures a entraîné une réduction de moins de 7 % de l'exposition totale à LIXIANA. Polymorphisme génétique Les variantes génétiques de l'ABCB1, le gène qui code pour la P-gp, n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique de LIXIANA chez les sujets en bonne santé. Faible poids corporel Selon l'analyse pharmacocinétique de population auprès des sujets de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, la Cmax et la SSC étaient accrues de 40 % et de 13 %, respectivement, chez les patients ayant un poids corporel médian faible (55 kg), comparativement aux patients ayant un poids corporel médian élevé (84 kg). Dans le cadre des études cliniques de phase 3 (pour les deux indications, soit la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire et la TEV), les patients ayant un poids corporel ≤ 60 kg ont reçu une dose de LIXIANA réduite de 50 % et ont obtenu, sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité, des résultats qui concordaient avec les résultats globaux.	saignements avant de conseiller l'allaitement aux mères qui prennent la warfarine. Traitement au moment d'une intervention dentaire ou chirurgicale Certaines interventions dentaires ou chirurgicales peuvent nécessiter l'interruption du traitement par COUMADIN ou une modification des doses administrées. Lors de l'interruption du traitement, aussi brève soit-elle, il convient d'en évaluer soigneusement les bienfaits et les risques. Il est recommandé de mesurer l'INR juste avant toute intervention dentaire ou chirurgicale. Chez les patients subissant une intervention peu invasive et qui doivent recevoir un anticoagulant avant, pendant ou immédiatement après celle-ci, l'adaptation de la dose de COUMADIN de façon à maintenir l'INR à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique devrait permettre le maintien du traitement anticoagulant en toute sécurité. Divers On a signalé des réactions allergiques ou d'hypersensibilités légères ou graves ainsi que des réactions anaphylactiques. Chez les patients présentant une résistance acquise ou héréditaire à la warfarine, on a signalé une diminution de la réponse thérapeutique à COUMADIN. Des réponses thérapeutiques excessives ont été observées chez d'autres patients. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque peuvent répondre davantage à COUMADIN; il faut donc effectuer plus fréquemment des épreuves de laboratoire et réduire la dose de COUMADIN. L'utilisation concomitante d'anticoagulants et de streptokinase ou d'urokinase n'est pas recommandée et peut même s'avérer dangereuse. (Veuillez lire attentivement les recommandations relatives à ces produits.)

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
Surveillance et épreuve de laboratoire	Bien qu'il ne soit pas nécessaire de surveiller l'effet anticoagulant d'ELIQUIS dans la pratique clinique courante, il peut être approprié de le faire dans certaines situations peu fréquentes comme en cas de surdosage, d'hémorragie évolutive, d'intervention chirurgicale urgente ou de non-observance soupçonnée. Ainsi, le dosage anti-Xa quantitatif calibré peut aider à la prise de décisions éclairées dans de telles circonstances. Voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Tableau 11, pour connaître l'activité anti-Xa maximale et l'activité anti-Xa minimale prévues à l'état d'équilibre pour diverses indications et diverses doses d'apixaban.	Même s'il n'est pas nécessaire de surveiller l'effet anticoagulant de PRADAXA durant la pratique clinique de routine, dans certaines circonstances, comme un surdosage, une hémorragie aiguë, une chirurgie d'urgence, des cas soupçonnés de non-observance, ou d'autres cas inhabituels, une évaluation de l'effet anticoagulant du dabigatran peut être justifiée.	Il n'est pas nécessaire de surveiller l'effet anticoagulant de XARELTO en pratique clinique courante, mais dans certaines situations peu fréquentes, telles que surdosage, hémorragie aiguë et chirurgie d'urgence, en cas de suspicion de non-respect du traitement ou dans d'autres circonstances inhabituelles, une évaluation de l'effet anticoagulant du rivaroxaban pourrait être indiquée. La mesure du temps de prothrombine au moyen du réactif Neoplastin® ou un test de l'activité du facteur Xa effectué avec des étalons et témoins spécifiques du rivaroxaban peut être utile dans ces circonstances pour éclairer les décisions cliniques.	Les effets du médicament sur les tests de laboratoire n'ont pas été établis.	Le temps de Quick doit être mesuré quotidiennement après l'administration de la dose initiale jusqu'à ce que les résultats de l'INR se stabilisent et se situent dans l'intervalle thérapeutique. Par la suite, il faut mesurer l'INR à une fréquence établie en fonction du jugement du médecin en ce qui concerne la fiabilité du patient et de la réponse à COUMADIN de sorte à maintenir les taux à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique. Des intervalles acceptables de mesure de l'IRN sont normalement de une à quatre semaines, une fois le dosage stable déterminé. Pour assurer une bonne maîtrise, il est recommandé d'effectuer des mesures additionnelles du temps de Quick lorsque d'autres préparations de warfarine sont interchangées avec des comprimés de warfarine sodique et lorsque tout autre médicament est administré, abandonné, ou pris de façon irrégulière (voir PRÉCAUTIONS). L'innocuité et l'efficacité du traitement par la warfarine peuvent être améliorées en rehaussant la qualité des épreuves de laboratoire. Des rapports indiquent que dans le cadre d'une surveillance usuelle, l'intervalle thérapeutique n'a été obtenu que de 33 à 64 % du temps chez les patients. Le temps passé à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique est beaucoup plus long (56 % à 93 %) chez les patients dont la prise en charge se fait dans des cliniques d'anticoagulothérapie. Lorsqu'on change de préparation de warfarine, il est particulièrement important de vérifier l'INR. En effet, dès que l'INR se trouve hors de l'intervalle thérapeutique, de sérieuses répercussions cliniques peuvent survenir : un manque d'efficacité menant à un AVC thromboembolique ou à un infarctus du myocarde si les valeurs d'INR sont faibles, et à l'hémorragie intracrânienne, si elles sont élevées.

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
Interactions médicament-aliment	ELIQUIS peut être pris avec ou sans nourriture	Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité de PRADAXA, mais retardent de 2 heures l'obtention de la concentration plasmatique maximale.	Le comprimé XARELTO à 10 mg peut être pris avec des aliments ou non. Les comprimés XARELTO à 15 et 20 mg doivent être pris avec des aliments. Le jus de pamplemousse est un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4. Par conséquent, l'augmentation de l'exposition à XARELTO après la consommation de jus de pamplemousse ne devrait pas être pertinente sur le plan clinique.	LIXIANA peut être pris avec ou sans nourriture.	La détermination périodique du temps de Quick/INR ou toute autre épreuve appropriée de coagulation est essentielle (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Épreuves de laboratoire). De nombreux facteurs, seuls ou combinés, y compris les voyages, les changements de régime alimentaire, l'environnement, l'état physique ou la médication, ou encore l'utilisation de produits de médecine douce, peuvent influencer la réponse des patients aux anticoagulants, dont la warfarine. En général, il est de mise de surveiller la réponse des patients par des mesures additionnelles du temps de Quick/INR au cours de la période suivant immédiatement la sortie de l'hôpital et en cas d'ajout, d'abandon ou de prise irrégulière d'autres médicaments (incluant les produits de médecine douce). Cette mesure concerne aussi bien les médicaments administrés sur de courtes périodes (p. ex., antibiotiques, antifongiques, corticostéroïdes). Aux tableaux qui suivent dans cette section, on énumère des facteurs qui, seuls ou combinés, peuvent modifier le temps de Quick. Toutefois, il existe également d'autres facteurs susceptibles d'influencer la réponse du patient à l'anticoagulant; ces tableaux ne sont donc fournis qu'à titre de référence. Les mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques des médicaments peuvent interagir avec COUMADIN (warfarine sodique). Les mécanismes pharmacodynamiques donnant lieu à une interaction médicamenteuse avec COUMADIN sont le synergisme (troubles de l'hémostase, synthèse réduite des facteurs de coagulation), l'antagonisme de compétition (vitamine K) ainsi que l'altération de la boucle de régulation physiologique du métabolisme de la vitamine K (résistance héréditaire). Les mécanismes pharmacocinétiques donnant lieu à une interaction médicamenteuse avec COUMADIN sont principalement l'induction

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
					enzymatique, l'inhibition enzymatique et une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques. Il importe de noter que, dans le cas de certains médicaments, plus d'un mécanisme est à l'origine de l'interaction. L'effet net de COUMADIN (warfarine sodique) sur le temps de Quick/INR est imprévisible en raison de l'exposition possible du patient à une combinaison des facteurs énumérés. Il est donc recommandé de réaliser des mesures du temps de Quick/INR plus fréquentes lors de l'amorce ou de l'arrêt du traitement par d'autres médicaments, y compris par des substances végétales, ou lors de la modification de la posologie d'autres médicaments, y compris ceux dont l'administration se fait sur une brève période (ex. : antibiotiques, antifongiques ou corticostéroïdes).
Interactions médicament-herbe médicinale	L'emploi concomitant d'ELIQUIS et d'inducteurs puissants de la CYP3A4 et de la P-gp (p. ex. le millepertuis) peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique d'apixaban. Il faut généralement éviter d'administrer ELIQUIS en concomitance avec un inducteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp étant donné que l'efficacité d'ELIQUIS pourrait s'en trouver réduite (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Agents qui stimulent à la fois la CYP3A4 et la P-gp).	Les interactions médicament-produit à base de plantes médicinales n'ont pas fait l'objet d'étude. Les inducteurs de la P-gp puissants, tels que le millepertuis (Hypericum perforatum) pourraient diminuer l'exposition systémique au dabigatran. L'administration de ces produits en association n'est pas recommandée.	La prise concomitante de XARELTO et de puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 (p. ex. le millepertuis commun) peut entraîner une réduction de la concentration plasmatique de XARELTO. Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 ne doivent en général pas être administrés en association à XARELTO, car on peut s'attendre à ce qu'ils rendent l'activité anticoagulante insuffisante.	Les interactions médicament-produit à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.	Préparations à base de produits de médecine douce (incluant plantes et herbes médicinales). On devrait faire preuve de prudence lorsqu'on utilise en concomitance des préparations à base de produits de médecine douce et COUMADIN. Il existe peu d'études appropriées, bien contrôlées, évaluant le risque d'interactions métaboliques ou pharmacologiques, ou les deux, entre les produits de médecine douce et COUMADIN. Puisqu'il n'y a pas de normes de fabrication de produits de médecine douce, la quantité d'ingrédients actifs peut varier d'une préparation à une autre, ce qui pourrait compliquer davantage l'évaluation des interactions et des effets possibles sur les anticoagulants. Il est de mise de surveiller la réponse du patient en vérifiant le temps de Quick/INR à l'amorce ou à l'arrêt de la prise de médicaments à base de produits de médecine douce. On a observé que les produits de médecine douce suivants altéraient le traitement par COUMADIN : • Les bromélines, le danshen, le dong quai (Angelica sinensis), l'ail, le Ginkgo biloba, le ginseng et les produits à base de

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
					canneberges sont associés le plus souvent à une INTENSIFICATION des effets de COUMADIN. Les effets du ginseng peuvent toutefois être variables (effet accru ou amoindri de COUMADIN). Il faut éviter cette association ou assurer une surveillance plus étroite. • Le coenzyme Q10 (ubiquinone) et le millepertuis sont associés le plus souvent à une DIMINUTION des effets de COUMADIN. Certains produits de médecine douce peuvent entraîner des saignements lorsqu'ils sont pris seuls (par exemple, l'ail et le Ginkgo biloba) et peuvent être dotés de propriétés anticoagulantes, antiplaquettaires et (ou) fibrinolytiques. Ces effets pourraient s'ajouter aux effets anticoagulants de COUMADIN. De même, certains produits de médecine douce peuvent être dotés de propriétés coagulantes, lorsqu'ils sont pris seuls, ou peuvent diminuer les effets de COUMADIN. Certaines substances végétales et certains aliments (légumes verts, comme le brocoli) peuvent interagir avec COUMADIN en raison de leur interaction avec l'isoenzyme CYP450 (échinacée, jus de pamplemousse, ginkgo, hydraste du Canada, millipertuis commun). Certains produits de médecine douce pouvant altérer la coagulation sont énumérés ci-dessous à titre de renseignement. Comme bon nombre d'entre eux possèdent plusieurs noms communs et scientifiques, le tableau ci-dessous comporte les noms communs les plus fréquemment utilisés. Il faut toutefois noter que cette liste n'est pas exhaustive.

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
Surdosage	En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région. Le surdosage d'ELIQUIS (apixaban) peut entraîner des complications hémorragiques, étant donné les propriétés pharmacologiques du produit. Il n'existe aucun antidote d'ELIQUIS. Chez des sujets en santé, l'administration de charbon activé 2 heures et 6 heures après l'ingestion de 20 mg d'apixaban a entraîné des réductions de 50 % et de 27 % de l'ASC moyenne de l'apixaban, et n'a pas eu d'effet sur la Cmax. La demi-vie moyenne de l'apixaban était de 13,4 heures lorsque l'apixaban était administré seul par comparaison à 5,3 et 4,9 heures lorsque du charbon activé était administré 2 et 6 heures après la prise d'apixaban. L'administration de charbon activé peut donc être utile pour réduire l'absorption d'apixaban et l'exposition générale à l'apixaban dans les cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle. Après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'apixaban par voie orale, l'hémodialyse a fait décroître l'ASC de l'apixaban de 14 % chez des sujets qui étaient atteints de néphropathie terminale. On a observé que le taux de liaison de l'apixaban aux protéines était supérieur à 90 % chez les patients atteints de néphropathie terminale. Il est donc peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace de prendre en charge le surdosage d'apixaban (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale). <u>Prise en charge des hémorragies</u> En cas de complications hémorragiques chez un patient traité par ELIQUIS, on doit interrompre le traitement et chercher la source du saignement. Un traitement standard approprié, p. ex., une hémostase chirurgicale, selon les indications, ou le remplacement volumique sanguin, doit être instauré. De plus, il convient d'envisager l'utilisation de sang entier frais ou la transfusion de plasma	Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région. La prise de doses de PRADAXA (dabigatran etexilate) au-delà de celles recommandées expose le patient à un plus grand risque de saignement. Une anticoagulation excessive peut nécessiter l'arrêt du traitement par PRADAXA. En cas de surdosage, on peut considérer l'utilisation de charbon activé pour réduire l'absorption de PRADAXA. Dans le cas de complications associées à un surdosage avec PRADAXA, comme un saignement ou une intervention chirurgicale d'urgence, nécessitant la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran, l'utilisation de l'agent de neutralisation spécifique PRAXBIND (idarucizumab) devrait être considérée. Prise en charge des hémorragies Dans le cas de complications hémorragiques chez un patient traité par PRADAXA, le traitement doit être interrompu et l'origine de l'hémorragie recherchée. Étant donné que le dabigatran est principalement excrété par voie rénale, une diurèse adéquate doit être maintenue. Il faut instaurer un traitement standard approprié, comme par exemple l'hémostase chirurgicale et le remplacement du volume sanguin. De plus, la transfusion de sang complet à l'état frais ou la transfusion de plasma frais congelé, peut être envisagée. Consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire pour la liste des tests de dosage utilisés pour évaluer l'activité anticoagulante du dabigatran. En présence de saignement menaçant le pronostic vital ou non maîtrisé par suite d'un surdosage avec PRADAXA, nécessitant la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran, l'utilisation de l'agent de neutralisation spécifique PRAXBIND devrait être considérée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Saignement).	Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional. La prise d'une dose excessive de XARELTO (rivaroxaban) peut entraîner des complications hémorragiques en raison des propriétés pharmacodynamiques du médicament. Dans les rares cas signalés de prise d'une dose de jusqu'à 600 mg, il n'y a pas eu de complications hémorragiques ni d'autres réactions indésirables. Aucune augmentation additionnelle de la concentration plasmatique moyenne n'est prévue, car l'absorption de doses suprathérapeutiques de 50 mg et plus est limitée par un effet plafond de la solubilité. Il n'y a pas d'antidote spécifique de XARELTO. En cas de prise d'une dose excessive de XARELTO, on peut envisager l'administration de charbon activé pour réduire l'absorption du médicament. L'administration de charbon activé jusqu'à huit heures après la prise d'une dose excessive peut réduire l'absorption de XARELTO. Comme XARELTO se lie fortement aux protéines plasmatiques, on ne s'attend pas à ce qu'il soit éliminé par la dialyse (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique : Distribution). <u>Prise en charge des hémorragies</u> En cas de complications hémorragiques chez un patient recevant XARELTO, il faut interrompre temporairement le traitement et rechercher la source de l'hémorragie. La demi-vie de XARELTO est d'environ 5 à 13 heures (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique). Il faut envisager la reprise du traitement antithrombotique, quand la situation clinique le permet, pour réduire convenablement le risque de thrombose sous-jacente. La prise en charge doit être individualisée selon la gravité et le foyer de l'hémorragie. On	Le surdosage de LIXIANA peut entraîner une hémorragie. L'expérience des cas de surdosage est très limitée. En cas de surdosage, et selon la situation clinique, il faut interrompre le traitement par LIXIANA ou différer la dose suivante, en tenant compte de la demi-vie (t½) de LIXIANA (de 10 à 14 heures). En présence d'un saignement, il faut prendre les mesures appropriées (p. ex., transfusion de globules rouges concentrés ou traitement hémostatique). Il n'existe aucun agent d'inversion de l'activité anticoagulante spécifique à LIXIANA. Bien qu'ils n'aient pas été évalués chez des patients, les concentrés de complexe prothrombique contenant 3 ou 4 facteurs, les concentrés de complexe prothrombique activé et le facteur VIIa recombinant pourraient être pris en considération pour inverser l'effet anticoagulant de LIXIANA. Concentré de complexe prothrombique contenant 4 facteurs : Chez des sujets en bonne santé, un concentré de complexe prothrombique contenant 4 facteurs administré à une dose de 50 UI/kg a inversé l'effet anticoagulant de LIXIANA dans les 30 minutes suivant la fin de la perfusion. Concentré de complexe prothrombique contenant 3 facteurs : Chez des sujets en bonne santé, un concentré de complexe prothrombique contenant 3 facteurs a rétabli la production de thrombine, mais n'a pas normalisé le temps de Quick. Dans des modèles animaux, le concentré de complexe prothrombique, le concentré de complexe prothrombique activé et le facteur VIIa recombinant ont inversé les biomarqueurs de la coagulation et les saignements. Il est peu probable que le sulfate de protamine, la vitamine K et l'acide tranexamique puissent inverser les effets anticoagulants de LIXIANA. L'hémodialyse ne contribue pas de façon	Signes et symptômes Les saignements anormaux francs ou soupçonnés (sang dans les selles ou l'urine, hématurie, écoulements menstruels excessifs, méléna, pétéchies, contusions excessives ou suintement persistant des blessures superficielles, baisse inexpliquée du taux d'hémoglobine) témoignent d'un effet anticoagulant excessif. Traitement En présence d'un effet anticoagulant excessif, le choix du traitement repose sur la mesure de l'INR, la présence ou l'absence d'hémorragie et les circonstances cliniques. On peut maîtriser un effet anticoagulant excessif en interrompant le traitement par COUMADIN (warfarine sodique) et en administrant de la vitamine K1, au besoin, par voie orale ou parentérale. (Veuillez lire attentivement les recommandations accompagnant les préparations de vitamine K1 avant de les utiliser). Dans ce cas, la prise de vitamine K1 diminue la réponse au traitement subséquent par COUMADIN. Il est donc possible que les patients présentent le même état thrombotique qu'avant le traitement à la suite de l'inversion rapide de l'augmentation de l'INR. La reprise du traitement par la warfarine annule l'effet de la vitamine K1 et il est possible d'obtenir de nouveau un INR thérapeutique par une adaptation précise de la dose. Lorsqu'une action anticoagulante rapide est nécessaire, l'héparine peut représenter un traitement initial plus approprié. Si un saignement mineur se transforme en hémorragie, il faut administrer de 5 à 25 mg (rarement jusqu'à 50 mg) de vitamine K1 par voie parentérale. En cas d'urgence, lorsqu'une inversion rapide des effets de COUMADIN est nécessaire, l'administration de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP), de plasma congelé frais ou de facteur VII activé peut être envisagée.

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
	congelé. Si l'hémorragie ne peut pas être maîtrisée malgré les mesures proposées ci-dessus, il convient d'envisager l'administration de l'un des procoagulants suivants : · Concentré de facteurs du complexe prothrombique activé, p. ex., FEIBA · Concentré de facteurs du complexe prothrombique · Facteur VIIa recombinant (FVIIar) L'inversion de l'activité anticoagulante de l'apixaban a été analysée en mesurant le potentiel thrombogène endogène pour évaluer la production de thrombine à l'aide de deux concentrés de facteurs du complexe prothrombique différents (l'un avec héparine et l'autre sans) contenant 4 facteurs de coagulation, dans le cadre d'une étude ouverte comparative avec placebo et répartition aléatoire menée auprès de 15 adultes en santé qui ont reçu ELIQUIS à 10 mg deux fois par jour. L'inversion de l'effet anticoagulant à l'état d'équilibre a été observée 30 minutes après le début de la perfusion unique de l'un ou l'autre des concentrés de facteurs du complexe prothrombique, ce qui démontre leur possible utilité dans la prise en charge des patients. Cependant, aucune étude clinique ne permet actuellement d'appuyer l'efficacité des concentrés de facteurs du complexe prothrombique chez les patients recevant ELIQUIS. De plus, on n'a pas encore évalué l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les patients traités par ELIQUIS. On ne s'attend pas à ce que le sulfate de protamine et la vitamine K aient un effet sur l'activité anticoagulante d'ELIQUIS. On n'a pas d'expérience avec les agents antifibrinolytiques (acide tranexamique et acide aminocaproïque) chez les personnes qui reçoivent ELIQUIS. On n'a pas non plus d'expérience avec l'administration d'agents hémostatiques à action générale comme la desmopressine et l'aprotinine chez des	Dans de rares cas jugés nécessaires sur le plan clinique, l'utilisation en association ou par chevauchement de PRAXBIND avec l'un des agents procoagulants suivants peut être considérée : - concentrés de complexe de prothrombine activés (p. ex., FEIBA); - facteur VIIa recombinant; - concentré de complexe de prothrombine. Le rôle de ces agents procoagulants pour contrer l'effet anticoagulant du dabigatran a été corroboré dans certaines études, mais leur utilité en milieu clinique n'a pas encore été clairement démontrée. On peut également envisager l'administration de concentrés plaquettaires en présence de thrombocytopénie ou lorsque des antiplaquettaires à longue durée d'action ont été utilisés. Le sulfate de protamine et la vitamine K ne devraient pas avoir une incidence sur l'activité anticoagulante de PRADAXA et ne devraient donc pas être utilisés à cette fin spécifique. Hémodialyse Le dabigatran peut être éliminé par dialyse étant donné sa faible liaison aux protéines. Toutefois, les données cliniques démontrant l'utilité de cette approche sont limitées. La clairance du dabigatran par hémodialyse a fait l'objet d'une étude menée auprès de patients atteints de néphropathie au stade terminal, mais qui ne souffraient pas de fibrillation auriculaire. La dialyse a été effectuée avec dialysat administré à un débit de 700 mL/min pendant quatre heures et à un débit sanguin de 200 mL/min ou de 350 à 390 mL/min. La dialyse a entraîné l'élimination de 50 % ou de 60 % des concentrations totales de dabigatran, respectivement, en fonction du débit sanguin. La quantité de médicament éliminée par dialyse était proportionnelle au débit sanguin. L'activité anticoagulante du dabigatran a ralenti parallèlement à la	doit au besoin administrer un traitement symptomatique convenable, par exemple compression mécanique (p. ex. en cas d'épistaxis grave), hémostase chirurgicale avec interventions de répression de l'hémorragie, remplacement liquidien et soutien hémodynamique ou administration de produits sanguins (globules rouges concentrés ou plasma frais congelé, selon l'anémie ou la coagulopathie connexe) ou de plaquettes. Si les mesures ci-dessus ne permettent pas de réprimer l'hémorragie, il faut envisager l'administration d'une des substances qui favorisent la coagulation suivantes : · concentré de complexe prothrombique activé (CCPA), p. ex. FEIBA · concentré de complexe prothrombique (CCP) · facteur VIIa recombinant (FVIIar). On a toutefois actuellement très peu d'expérience de l'administration de ces produits à des patients recevant XARELTO.	significative à la clairance de LIXIANA. Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.	L'utilisation de ces produits sanguins est associée à un risque d'hépatite et d'autres maladies virales; les CCP et le facteur VII activé sont également associés à un risque accru de thrombose. Ces préparations ne devraient donc être utilisées que lors d'épisodes de saignements exceptionnels ou menaçants pour la vie, causés par une surdose de COUMADIN. Les préparations purifiées de facteur IX ne devraient pas être administrées, car elles ne peuvent augmenter les concentrations de prothrombine, de facteur VII et de facteur X, qui sont abaissées tout comme les concentrations de facteur IX lors du traitement par COUMADIN. Si une perte importante de sang se produit, on peut aussi administrer un culot globulaire. Il faut surveiller de près les perfusions sanguines ou plasmatiques afin d'éviter de déclencher un oedème pulmonaire chez les patients âgés ou chez ceux souffrant d'une cardiopathie.

Molécule	Apixaban [Pfizer Canada, 2016]	Dabigatran étexilate [Boehringer Ingelheim, 2016]	Rivaroxaban [Bayer Inc., 2015]	Édoxaban tosylate (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) [Servier Canada, 2017]	Warfarine [Bristol-Myers Squibb, 2017]
	patients sous ELIQUIS, et rien n'indique, sur le plan scientifique, que ces agents pourraient être bénéfiques chez ces patients. Le dosage anti-Xa quantitatif calibré peut être utile pour confirmer l'exposition excessive à l'apixaban et contribuer à la prise de décisions cliniques éclairées dans les situations de surdosage clinique (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). Le RIN NE doit PAS être utilisé pour évaluer l'effet anticoagulant d'ELIQUIS.	diminution de la concentration plasmatique et la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique n'était pas affectée par la dialyse.			

Aspects cliniques (tableaux d'extraction des données provenant des GPC)

Tableau F-2 Définition de la fibrillation auriculaire (FA)

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible
s. o.	The diagnosis of AF requires rhythm documentation using an electrocardiogram (ECG) showing the typical pattern of AF: Absolutely irregular RR intervals and no discernible, distinct P waves. ECG documented AF was the entry criterion in trials forming the evidence for these guidelines. By accepted convention, an episode lasting at least 30 s is diagnostic. Based on the presentation, duration, and spontaneous termination of AF episodes, five types of AF are traditionally distinguished: first diagnosed, paroxysmal, persistent, long-standing persistent, and permanent AF (Table 5). If patients suffer from both paroxysmal and persistent AF episodes, the more common type should be used for classification. Table 5- **Patterns of atrial fibrilation** First diagnosed AF: AF that has not been diagnosed before, irrespective of the duration of the arrhythmia or the presence and severity of AF-related symptoms. Paroxysmal AF: Self-terminating, in most cases within 48 hours. Some AF paroxysms may continue for up to 7 days. AF episodes that are cardioverted within 7 days should be considered paroxysmal. (The distinction between paroxysmal and persistent AF is often not made correctly without access to long-term monitoring.[163] Hence, this classification alone is often insufficient to select specific therapies. If both persistent and paroxysmal episodes are present, the predominant pattern should guide the classification.) Persistent AF: AF that lasts longer than 7 days, including episodes that are terminated by cardioversion, either with drugs or by direct current cardioversion, after 7 days or more. Long-standing persistent AF: Continuous AF lasting for ≥1 year when it is decided to adopt a rhythm control strategy. Permanent AF: AF that is accepted by the patient (and physician). Hence, rhythm control interventions are, by definition, not pursued in patients with permanent persistent AF. Should a rhythm control strategy be adopted, the arrhythmia would be re-classified as 'long-standing AF'. Table 6 - **Clinical types of atrial fibrillation** (It is recognized that these types of AF will overlap in clinical practice, and that their impact for management needs to be evaluated

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible
	systematically.) 1. AF secondary to structural heart disease Clinical presentation: AF in patients with LV systolic or diastolic dysfunction, long-standing hypertension with LVH, and/or other structural heart disease. The onset of AF in these patients is a common cause of hospitalization and a predictor of poor outcome. Possible pathophysiology: Increased atrial pressure and atrial structural remodelling, together with activation of the sympathetic and reninangiotensin system. 2. Focal AF Clinical presentation: Patients with repetitive atrial runs and frequent, short episodes of paroxysmal atrial fibrillation. Often highly symptomatic, younger patients with distinguishable atrial waves (coarse AF), atrial ectopy, and/ or atrial tachycardia deteriorating in AF. Possible pathophysiology: Localized triggers, in most cases originating from the pulmonary veins, initiate AF. AF due to one or a few re-entrant drivers is also considered to be part of this type of AF. 3. Polygenic AF Clinical presentation: AF in carriers of common gene variants that have been associated with early onset AF. Possible pathophysiology: Currently under study. The presence of selected gene variants may also influence treatment outcomes. 4. Post-operative AF Clinical presentation: New onset of AF (usually self-terminating) after major (typically cardiac) surgery in patients who were in sinus rhythm before surgery and had no prior history of AF. Possible pathophysiology: sympathetic tone, electrolyte changes, and volume overload, Acute factors: inflammation, atrial oxidative stress, high possibly interacting with a pre-existing substrate. 5. AF in patients with mitral stenosis or prosthetic heart valves Clinical presentation: AF in patients with mitral stenosis, after mitral valve surgery and in some cases other valvular disease. Possible pathophysiology: Left atrial pressure (stenosis) and volume (regurgitation) load are the main drivers of atrial enlargement and structural atrial remodelling in these patients. 6. AF in athletes Clinical presentation: Usually paroxysmal, related to duration and intensity of training. Possible pathophysiology: Increased vagal tone and atrial volume. 7. Monogenic AF Clinical presentation: AF in patients with inherited cardiomyopathies, including channelopathies. Possible pathophysiology: The arrhythmogenic mechanisms responsible for sudden death are likely to contribute to the occurrence of AF in these patients.

Tableau F-3 Facteurs de risque thromboembolique (fibrillation auriculaire)

INESSS 2014	ACMTS (CHADS) 2017 Canada Non évalué	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
s. o.	A number of risk assessment tools (such as CHADS2, CHA2DS2-VASc, HAS BLED, and ATRIA) are available to guide treatment decision for patients with AF. The CHADS2 includes risk factors: congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, and history of stroke or transient ischemic attack (TIA).[6,10] The CHA2DS2-VASc includes three additional risk factors: vascular disease, age range 64 to 75 years, and sex category (female).The CHAD65 is an algorithm, with initial risk stratification by age (≥ 65 years and < 65 years) and further stratification of individuals< 65 years of age, based on the CHADS2 score.[11] **Conclusions and implication for Decision or Policy Making** Four systematic reviews,[1,4,9,15] six non-randomized studies,[5,6,10,16-18] and five guidelines[2,8,11,19,20] were identified. Two systematic reviews[1,15] and three non-randomized studies[5,10,16] showed that with respect to c-statistics, the CHADS2 and the CHA2DS2-VASc appeared to perform similarly. The CHA2DS2-VASc was better able to identify patients with very low risk of stroke or thromboembolism.[4,15,17] One study[17] mentioned that in such patients, withholding treatment may be appropriate. Of note, one study[6] showed that compared to CHA2DS2-VASc, the ATRIA tool performed better at identifying patients at low risk stroke. The ATRIA tool is not of interest for this report, hence it was not described in the previous sections, and evidence regarding its use was not considered for this review. Reclassification	Table 11 Clinical risk factors for stroke, transient ischaemic attack, and systemic embolism in the CHA2DS2-VASc score CHA2DS2-VASc risk factor (Points) **Congestive heart failure (+1)** Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left ventricular ejection fraction **Hypertension (+1)** Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment **Age 75 years or older (+2)** **Diabetes mellitus (+1)** Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin **Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism (+2)** **Vascular disease (+1)** Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque **Age 65–74 years (+1)** **Sex category (female) (+1)** Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended for all male AF patients with a CHA2DS2-VASc score of 2 or more. (class I, level A) Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended in all female AF patients with a CHA2DS2-VASc score of 3 or more. (class I, level A) Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in male AF patients with a CHA2DS2-VASc score of 1, considering individual characteristics and patient preferences.	**Definitions of stroke risk factors in the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines update:** Congestive heart failure: Documented moderate to severe systolic dysfunction; signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction; or recent decompensated heart failure that required hospitalization irrespective of ejection fraction Hypertension: Resting blood pressure > 140 mm Hg systolic and/or > 90 mm Hg diastolic on at least 2 occasions or current antihypertensive pharmacological treatment Age ≥ 65 years Diabetes mellitus: Fasting plasma glucose concentration ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) or treatment with oral hypoglycemic agents and/or insulin. Stroke/transient ischemic attack/peripheral embolism: Ischemic stroke: focal neurological deficit of sudden onset diagnosed by a neurologist, lasting < 24 hours, and caused by ischemia; Transient ischemic attack: focal neurological deficit of sudden onset diagnosed by a neurologist, lasting < 24 jours; Peripheral embolism: thromboembolism outside the brain, heart, eyes, and lungs, or pulmonary embolism (defined by the responsible physician). Vascular disease: Coronary artery didease, peripheral artery disease, or aortic plaque. **Recommendation 2** – OAC therapy for patients ≥ 65 years or CHADS2 ≥ 1 (2014): We recommend that OAC therapy be prescribed for most patients with age ≥ 65 years or CHADS2 ≥ 1 (the “CCS algorithm”). (Strong Recommendation,	[Thrombosis Canada 2018 (AF)]: Thrombotic Risk: Prognostic models incorporating patient age and co-morbidities provide validated estimates of patients' annual risk for thromboembolism without anticoagulant therapy. These models were developed for patients with non-valvular AF. The most frequently used score is the CHADS2 score (see Table 1). A modification of this score is the CHA2DS2-VASc score which incorporates age 65-75 years (1 point), age ≥75 (2 points), female sex (1 point), and presence of vascular disease (1 point). These risk calculators are available on the Thrombosis Canada website. In general, in patients with a CHADS2 score or a CHA2DS2-VASc score ≥1, the risk of arterial thromboembolism (and resulting morbidity/mortality) without anticoagulation outweighs the risk of bleeding from anticoagulants. TABLE 1: CHADS2 SCORE FOR ASSESSMENT OF RISK OF STROKE OR SYSTEMIC EMBOLISM IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR AF Risk Factor (Points) Recent Congestive Heart Failure (1) History of Hypertension (1) Age ≥ 75 years (1) Diabetes (1) Prior History of Stroke or TIA (2) TOTAL score **CCS algorithm (CHADS65) for OAC therapy in AF:** If age≥65: give an OAC. If age<65: evaluate if Stroke/TIA/peripheral embolism or hypertension or heart failure

INESSS 2014	ACMTS (CHADS) 2017 Canada Non évalué	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	of patients who were initially classified according to the CHADS2 tool will increase the number of patients for whom treatment would be considered appropriate. In three studies[5,16,18] the c-statistics values (or AUC values) showed that for bleeding risk assessment, CHADS2 and CHA2DS2-VASc were similar and did not perform as well as HAS BLED, a bleeding risk assessment tool. No relevant studies on the CHAD65 algorithm were identifies. The Canadian Cardiology Society (CCS) guideline[11] recommended risk stratification using a predictive index for stroke and mentioned the CHAD65 algorithm as an example. In two guidelines (from USA and UK)2,19 the CHA2DS2-VASc score was recommended for assessing risk of stroke and in two guidelines (from USA and Europe)[8,20] it was not specifically mentioned that CHA2DS2-VASc score was recommended for assessing risk of stroke, however treatment recommendations were based on the CHA2DS2-VASc score. From the guideline reports, it was unclear if one risk stratification tool was preferred over another. The CCS guideline recommended OAC therapy for most AF patients of age ≥65 years or CHADS2 ≥1. The ESC guideline[8] recommended OAC therapy for male AF patients with CHA2DS2-VASc ≥2 and female AF patients with CHA2DS2-VASc ≥3.The two US guidelines[2,20] and the NICE guideline[19] recommended OAC therapy for AF patients with CHA2DS2-VASc ≥2. Three guidelines[8,11,20] mentioned that a non-vitamin K antagonist was preferred over a	(class IIa, level B) Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in female AF patients with a CHA2DS2-VASc score of 2, considering individual characteristics and patient preferences. (class IIa, level B)	Moderate Quality Evidence) Values and preferences (2014) This recommendation places relatively greater weight on the absolute reduction of stroke risk with OACs compared to aspirin in patients aged >65 or with CHADS2 ≥ 1 and less weight on the increased risk of major hemorrhage with OACs compared to aspirin. **Mise à jour 2018 (Andrade 2018):** For patients with NVAF/AFL aged < 65 years with no $CHADS_2$ risk factors, we suggest no antithrombotic therapy for stroke prevention (Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence), with management of their coronary or arterial vascular disease as directed by the 2018 CCS/CAIC focused update of the guidelines for the use of antiplatelet therapy. Practical tip. For patients with NVAF/AFL aged < 65 years with no CHADS-65 risk factors, the risk of stroke associated with AF is not sufficiently elevated to justify OAC therapy. For this group treatment should be directed at the underlying coronary/peripheral arterial disease as outlined in the 2018 CCS/CAIC focused update of the guidelines for the use of antiplatelet therapy. Therapeutic options include ASA 81 mg daily alone; or ASA in combination with either clopidogrel 75 mg daily, ticagrelor 60 mg BID, or rivaroxaban 2.5 mg BID. For patients with AF aged 65 years or with a $CHADS_2$ score 1 and coronary or arterial vascular disease (peripheral vascular disease or aortic plaque), we recommend long-term therapy with an OAC alone	or diabetes mellitus (CHADS2 risk factors): If yes: give an OAC. If there are no CHADS2 risk factors: evaluate if CAD or arterial vascular disease (coronary, aortic, peripheral) are present. If yes: give ASA. If no: do not give an antithrombotic therapy. Consider and modify (if possible) all factors influencing risk of bleeding during OAC treatment (hypertension, antiplatelet drugs, NSAIDs, corticosteroids, excessive alcohol, labile INRs) and specifically bleeding risks for NOACs (low creatinine, age ≥75, low body weight. A NOAC is preferred over warfarin for non-valvular AF.

INESSS 2014	ACMTS (CHADS) 2017 Canada Non évalué	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	vitamin K antagonist. However, in the guideline reports, the supporting evidence for the recommendations was not described.		(Strong Recommendation, High-Quality Evidence). Values and preferences : For patients with AF and stable coronary or arterial vascular disease, the CCS AF Guidelines Committee believed that routine use of combination therapy (an OAC with a single antiplatelet agent) was not justified because of the increased risk of bleeding without a significant reduction in ischemic coronary and cerebrovascular thrombotic events.	

Tableau F-4 Choix du traitement (fibrillation auriculaire)

INESSS 2014	Wein 2018 Canada Qualité moyenne	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada 2018 (AF) Canada Non évalué
S. O.	7.2 Prevention of recurrent stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation i. Patients with transient ischemic attack or ischemic stroke and nonvalvular atrial fibrillation should receive oral anticoagulation [Evidence Level A]. a. In most patients requiring anticoagulants for atrial fibrillation, direct non-vitamin K oral anticoagulants (DOAC) such as apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban should be prescribed in preference over warfarin [Evidence Level A]. b. For patients already receiving warfarin with good International Normalized Ratio (INR) control (range 2.0–3.0, with TTR	When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a non vitamin-K-antagonist oral anticoagulant (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a vitamin K antagonist. (class I, level A). AF patients already on treatment with a vitamin K antagonist may be considered for NOAC treatment if TTR is not well controlled despite good adherence, or if patient preference without contra-indications to NOAC (e.g.	General recommendations regarding antithrombotic therapy in the context of concomitant AF and CAD (asymptomatic, stable CAD [defined by the absence of ACS for the preceding 12 months], elective PCI, NSTEACS, or STEMI) are as follows. 1. We recommend that patients who have concomitant AF and CAD receive a regimen of antithrombotic therapy that is on the basis of a balanced assessment of their risks of stroke, of a coronary event, and of hemorrhage associated with use of antithrombotic agents (Strong Recommendation, High-Quality Evidence). 2. When OAC is indicated in the presence of CAD, we suggest a NOAC in preference to warfarin for NVAF (Conditional Recommendation, Low-Quality Evidence). Values and preferences. The suggestion for use of a NOAC rather than warfarin places relatively greater weight on the ease of use of NOACs vs warfarin and on the data from RCTs of NOACs vs warfarin for NVAF, showing equal or greater reduction of stroke, equal or less major bleeding, less intracranial bleeding,	Anticoagulants: Warfarin (with target INR of 2-3) was the anticoagulant of choice for the prevention of stroke in patients with AF for many years. The newer direct oral anticoagulants (DOACs), which consist of dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban are used increasingly for this indication, and are suggested in preference to warfarin in the Canadian Cardiovascular Society's guidelines for the management of AF. Large randomized trials suggest improved efficacy and safety of these agents compared with warfarin. Practical advantages of DOACs* over warfarin include fixed, once- or twice-daily oral dosing without the need for routine coagulation

INESSS 2014	Wein 2018 Canada Qualité moyenne	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada 2018 (AF) Canada Non évalué
	>70%), continuing warfarin is a reasonable anticoagulation option [Evidence Level B]. c. When selecting choice of oral anticoagulants, patient specific criteria should be considered [Evidence level C]. Refer to summary table for Selection of Anticoagulant Agents for Management of Atrial Fibrillation after stroke or transient ischemic attack, available at www.strokebestpractices.ca. ii. For patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation, routine use of bridging with heparin is not recommended [Evidence Level B]. a. Bridging with antiplatelet therapy is suggested until the patient is anticoagulated [Evidence Level C]. Refer to Section 6 on Antiplatelet Therapy for Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack for additional recommendations on antithrombotic therapy. iii. For patients with ischemic stroke or transient ischemic attack and atrial fibrillation who are unable to take oral anticoagulant therapy (DOAC or warfarin), aspirin alone is recommended [Evidence Level A] (New for 2017). a. The addition of clopidogrel to aspirin therapy, compared with aspirin therapy alone, may be reasonable and decisions should be individualized based on patient bleeding risk [Evidence Level B].	prosthetic valve). (class IIb, level A) In male or female AF patients without additional stroke risk factors, anticoagulant or antiplatelet therapy is not recommended for stroke prevention. (class III-harm, level B) Antiplatelet monotherapy is not recommended for stroke prevention in AF patients, regardless of stroke risk. (class III-harm, level A) Genetic testing before the initiation of vitamin K antagonist therapy is not recommended. (class III-no benefit, level B) For patients with atrial flutter, antithrombotic therapy is recommended according to the same risk profile used for AF. (class I, level B) Lifelong oral anticoagulation to prevent stroke is recommended in hypertrophic cardiomyopathy patients who develop AF. (class I, level B) Systemic thrombolysis with	and no net increase in CAD outcomes. It places relatively less weight on the absence of long-term data on the effect of NOACs on coronary outcomes as opposed to the data for efficacy of warfarin. For patients with AF with an indication for primary CAD prevention or stable CAD/arterial vascular disease (peripheral vascular disease or aortic plaque), the selection of antithrombotic therapy should be on the basis of their risk of stroke as follows (Fig. 2). 3. If the patient has no evidence of CAD/vascular disease and is aged < 65 years with no CHADS2 risk factors, we suggest no antithrombotic therapy for stroke prevention (Conditional Recommendation, Moderate-Quality Evidence). 4. If the patient has stable CAD/vascular disease and is aged < 65 years with no CHADS2 risk factors, we suggest ASA 81 mg/d (Conditional Recommendation, Moderate-Quality Evidence). 5. If the patient has stable CAD/vascular disease and is aged ≥65 years or the CHADS2 score ≥1, we recommend OAC therapy alone (Strong Recommendation, High-Quality Evidence). For patients with AF and recent elective PCI, the selection of antithrombotic therapy should be on the basis of their risk of stroke as follows (Fig. 3). 6. If the patient is aged < 65 years with no CHADS2 risk factors, we recommend an APT therapy regimen without OAC, as per Part 7, Recommendations 6-9 of the Supplementary Material (adapted from the CCS 2012 APT guidelines). 7. If the patient is aged ≥65 years or the CHADS2 score ≥1, we suggest that clopidogrel 75 mg/d and OAC be given, without concomitant ASA, for 12 months post-PCI (Conditional Recommendation, Moderate-Quality Evidence), to be followed by OAC alone (Strong Recommendation, High-Quality Evidence). For patients with AF, in association with NSTEACS or STEMI, the selection of antithrombotic therapy should be on the basis of their risk of stroke as follows (Fig. 4).	monitoring, few known or defined drug interactions, no known food interactions, and lower risks of intracranial bleeding. Potential disadvantages include lack of readily available reversal agents for rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in case of major bleeding (although andexanet alfa has been licensed for this indication in the United States) and varying degrees of renal elimination requiring dose adjustment in patients with renal insufficiency. An antidote for dabigatran (idaruzicumab) is approved by Health Canada and is widely available. Patients taking these anticoagulants require periodic monitoring of renal function. Like warfarin, DOACs increase the risk for bleeding. There have been no head-to-head clinical trials comparing one DOAC with another and there is no evidence to suggest superior efficacy or safety of one agent over another. Practical issues regarding the everyday use of DOACs are addressed in the Thrombosis Canada Guide NOACs/DOACs: Comparison and Frequently Asked Questions". For patients < age 65 with non-valvular AF at low risk of stroke (CHADS2 score = 0) and no other risk factors, no antithrombotic therapy is needed. In patients < age 65 who have coronary artery or other vascular disease, ASA 81 mg daily should be used.

INESSS 2014	Wein 2018 Canada Qualité moyenne	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada 2018 (AF) Canada Non évalué
	iv. For patients with a mechanical heart valve, warfarin is recommended for stroke prevention with careful INR monitoring; nonvitamin K oral anticoagulants are contraindicated [Evidence Level B]. v. For patients in whom long-term anticoagulant therapy is contraindicated, a left atrial appendage closure procedure may be considered [Evidence Level B]. i. The optimal timing to start anticoagulant therapy after stroke has not been defined by clinical trial evidence, and should be based on individual benefit/risk assessment taking into account the clinical circumstances, infarct size, imaging appearances, age, comorbidities, and estimated stroke recurrence risk. ii. According to expert consensus, a general approach to the target timing of initiation of DOAC therapy post stroke may include: 1 day post-event or same day after a TIA, 3 days post stroke after a mild stroke, 6 days post stroke after a moderate stroke, and 12–14 days post stroke after a severe stroke.[51]	a recombinant tissue plasminogen activator is not recommended if the INR is above 1.7 (or, for patients on dabigatran, if activated partial thromboplastin time is outside the normal range). (class III-harm, level C) In patients where thrombus is identified on TOE, effective anticoagulation is recommended for at least 3 weeks. (class I, level C)	8. If the patient is aged < 65 years with no CHADS2 risk factors, we recommend an APT therapy regimen without OAC, as per Part 7, Recommendations 11-19 of the Supplementary Material (adapted from the CCS 2012 APT Guidelines). 9. If the patient is aged ≥65 or the CHADS2 score ≥1 and no PCI is undertaken, we suggest the combination of clopidogrel 75 mg daily (rather than prasugrel or ticagrelor) and OAC be given, without concomitant ASA, for 12 months, to be followed by OAC alone (Conditional Recommendation, Low-Quality Evidence). 10. If the patient is aged ≥65 years or the CHADS2 score ≥1 and PCI is undertaken, we suggest the combination of ASA 81 mg/d and clopidogrel 75 mg/d and OAC (TT) for 3-6 months (duration depending on the perceived risks of coronary thrombosis and major bleeding). After 3-6 months we suggest the combination of clopidogrel and OAC to be continued until 12 months after ACS, to be followed by OAC alone (Conditional Recommendation, Low-Quality Evidence). Values and preferences. The suggestion of TT for the first 3-6 months places greater weight on more reduction of coronary events (vs OAC with clopidogrel) and on more SSE prevented (vs DAPT) but less weight on the increased risk of major bleeding. The balance of stroke/ systemic embolus prevented and major bleeds caused could be judged as appropriate only for patients with a higher risk of stroke (eg, CHADS2 score ≥2). 14. We recommend no bridging (LMWH or UFH) for NVAF patients receiving NOACs who undergo elective surgery or invasive procedures requiring interruption of anticoagulation (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence). **Mise à jour 2018 (Andrade 2018):** We recommend that patients who have concomitant AF and coronary/arterial vascular disease (peripheral vascular disease or aortic plaque), receive an antithrombotic therapy regimen that is on the basis of a balanced assessment of their risk of AF-related stroke, ischemic coronary event, and clinically relevant bleeding associated with the use of antithrombotic agents (Strong	For patients with non-valvular AF 65 years or older or less than 65 years with any of the CHADS2 risk factors, anticoagulation with a DOAC or warfarin (target INR 2.0-3.0) is indicated. The Canadian Cardiovascular Society states that a DOAC is the preferred choice. For patients who are unsuitable for or who decline anticoagulants, ASA 81 mg daily is suggested. Antiplatelet agents: In patients with AF at low risk of stroke, who decline oral anticoagulation, or in whom oral anticoagulation is considered contraindicated due to bleeding risk, low dose aspirin (80-100 mg/day) may be considered. However, aspirin provides less protection than an anticoagulant and is also associated with an increased bleeding risk.

INESSS 2014	Wein 2018 Canada Qualité moyenne	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada 2018 (AF) Canada Non évalué
			Recommendation, High-Quality Evidence). Practical tip : For patients who require combinations of antiplatelet and OAC agents for concomitant AF and coronary/arterial vascular disease, we suggest that measures be used to reduce the risk of bleeding, including careful consideration of modifiable bleeding risk factors with vigorous efforts to mitigate them; consideration of proton pump inhibitor use; avoidance of prasugrel and ticagrelor in conjunction with OACs; the use of warfarin in the lower target international normalized ratio (INR) range (eg, 2.0-2.5); consideration of the lower effective doses of NOACs in selected patients (Fig. 3); specific measures during coronary invasive procedures (radial access, small-diameter sheaths, early sheath removal from femoral site, and minimized use of acute procedural antithrombotic therapies); delaying nonurgent procedures until dual pathway therapy is no longer required; use of walking aids for those with gait or balance disorders; avoidance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or other drugs that might increase bleeding risk; and, strict blood pressure control. When an OAC is indicated in the presence of coronary or arterial vascular disease, we suggest a NOAC in preference to warfarin (Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence). Values and preferences : The suggestion for use of a NOAC rather than warfarin places relatively greater weight on the ease of use of NOACs vs warfarin, as well as the data from randomized controlled trials of NOACs vs warfarin for NVAF (eg, equal or greater reduction of stroke, equal or greater reduction in all-cause mortality, equal or less major bleeding, less intracranial bleeding, and no net increase in CAD outcomes).	

Tableau F-5 Posologies (fibrillation auriculaire)

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
Apixaban 5 mg PO BID 2,5 mg PO BID si 2 des critères suivants : • âge de 80 ans ou plus • poids corporel de 60 kg ou moins • créatinine sérique de 133 µmol/l ou plus Directives particulières (stabilité, conservation et mode d'administration): A prendre avec ou sans aliments	The phase III trials have been conducted with carefully selected doses of the NOACs, including clear rules for dose reduction that should be followed in clinical practice (Table 13) 5 mg twice daily Apixaban 2.5 mg twice daily if at least 2 of : age ≥80 years, body weight ≤60 kg or serum creatinine level ≥1.5 mg/dL (133 µmol/L)	s. o.	[Thrombosis Canada 2018 (AF)]: DOSING FOR PATIENTS WITH AF ACCORDING TO RENAL FUNCTION (It is advised to consult with a specialist if there is uncertainty about the appropriate DOAC and dose regimen and if warfarin provides a better oral anticoagulation option for individual patients): CrCl ≥50 mL/min: 5 mg twice daily. 2.5 mg twice daily in patients with 2 of following: (1) creatinine ≥ 133 µmol/L; (2) age ≥ 80 years; (3) body weight ≤ 60 kg. Measure CrCl every 12 months. CrCl 25-49 mL/min: 5 mg twice daily. 2.5 mg twice daily in patients with 2 of following: (1) creatinine ≥ 133 µmol/L; (2) age ≥ 80 years; (3) body weight ≤ 60 kg. Measure CrCl every 6 months and with acute illness. CrCl 15-24 mL/min: No dose recommendations can be made. Very limited clinical data. Crcl < 15 mL/min: avoid apixaban. Consider warfarin as alternative anticoagulant.
Dabigatran 150 mg PO BID 110 mg PO BID : posologie à considérer en présence de facteurs de risque hémorragique, chez les patients de poids corporel inférieur à 50 kg et chez les personnes de 80 ans ou plus Directives particulières (stabilité, conservation et mode d'administration): Sensible à l'humidité : garder dans l'emballage d'origine, aucune donnée en pilulier Capsule ne doit pas être écrasée ou croquée car exposition accrue de 75 %	The phase III trials have been conducted with carefully selected doses of the NOACs, including clear rules for dose reduction that should be followed in clinical practice (Table 13) 150 mg twice daily or 110 mg twice daily	s. o.	[Thrombosis Canada 2018 (AF)]: DOSING FOR PATIENTS WITH AF ACCORDING TO RENAL FUNCTION (It is advised to consult with a specialist if there is uncertainty about the appropriate DOAC and dose regimen and if warfarin provides a better oral anticoagulation option for individual patients): CrCl ≥ 50 mL/min: 110 or 150 mg twice daily. Consider 110 mg dose in patients at increased risk for bleeding or in the elderly (e.g. age ≥ 80 years). Patients aged 80 years and older or over 75 years old with 1 risk factor for bleeding should be treated with a dose of 110 mg BID [Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)]. Measure CrCl every 12 months. CrCl 30-49 mL/min: 110 or 150 mg twice daily. There is no

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
Ne pas administrer par tube nasogastrique			recommended dose adjustment for patients with moderate renal impairment (CrCl 30 to 50 mL/min) [Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)]. Consider 110 mg dose in patients at increased risk for bleeding (e.g. age ≥ 80 years). Measure CrCl every 6 months and with acute illness. Consider avoiding if deteriorating renal function. CrCl < 30 mL/min: Avoid dabigatran. Dabigatran is contraindicated in patients with a CrCl <30 mL/min [Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)]. Consider warfarin as alternative anticoagulant. Dabigatran may be taken with or without food. Capsules should be swallowed whole. The capsule should not be crushed, chewed or opened before swallowing. Capsules should be stored in their blister package to protect them from moisture. [Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)].
Edoxaban s.o.	The phase III trials have been conducted with carefully selected doses of the NOACs, including clear rules for dose reduction that should be followed in clinical practice (Table 13) 60 mg once daily or 30 mg once daily Edoxaban 60 mg reduced to 30 mg once daily, and edoxaban 30 mg reduced to 15 mg once daily, if any of the following: creatinine clearance of 30–50 mL/min, body weight ≤60 kg, concomitant use of verapamil or quinidine or dronedarone	s. o.	[Thrombosis Canada 2018 (AF)]: DOSING FOR PATIENTS WITH AF ACCORDING TO RENAL FUNCTION (It is advised to consult with a specialist if there is uncertainty about the appropriate DOAC and dose regimen and if warfarin provides a better oral anticoagulation option for individual patients): CrCl ≥50 mL/min: 60 mg daily. Reduce dose to 30 mg daily if weight <60 kg or if concomitant use of P-gp inhibitor (except amiodarone and verapamil). Measure CrCl every 12 months. CrCl 30-50 mL/min: 30 mg daily. Measure CrCl every 6 months and with acute illness. Consider avoiding if deteriorating renal function. CrCl <30 mL/min: Avoid edoxaban. Consider warfarin as an alternative anticoagulant.

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
Rivaroxaban 20 mg PO DIE 15 mg PO DIE en présence d'une clairance de la créatine (Clcr) entre 30 et 49 ml/min Directives particulières (stabilité, conservation et mode d'administration): A administrer avec de la nourriture (augmentation de la biodisponibilité) Ne pas administrer par jéjunostomie, par tube naso-duodénal ou par tube naso-jéjunal	The phase III trials have been conducted with carefully selected doses of the NOACs, including clear rules for dose reduction that should be followed in clinical practice (Table 13) 20 mg once daily 15 mg once daily if CrCl 30-49 mL/min	s. o.	[Thrombosis Canada 2018 (AF)]: DOSING FOR PATIENTS WITH AF ACCORDING TO RENAL FUNCTION (It is advised to consult with a specialist if there is uncertainty about the appropriate DOAC and dose regimen and if warfarin provides a better oral anticoagulation option for individual patients): CrCl ≥ 50 mL/min: 20 mg daily. Measure CrCl every 12 months. CrCl 30-49 mL/min: 15 mg daily. Measure CrCl every 6 months and with acute illness. CrCl 15-30 mL/min: Use with caution. Measure CrCl every 3 months and with acute illness. CrCl < 15 mL/min: Avoid rivaroxaban. Consider warfarin as alternative anticoagulant.
Warfarine: PO DIE Dosage à ajuster selon le ratio international normalise (RIN) (2-3) Directives particulières (stabilité, conservation et mode d'administration): Aucune	When patients are treated with a vitamin K antagonist, time in therapeutic range (TTR) should be kept as high as possible and closely monitored. (class I, level A)	s. o.	s. o.

Tableau F-6 Facteurs de risque (thromboembolie veineuse)

INESSS 2014	Farge 2016 International Qualité moyenne	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
s. o.	The incidence of symptomatic and asymptomatic VTE is steadily increasing in these patients[2–4] who are at an increased risk of VTE recurrence and bleeding, and are more likely to use health-care resources.[5–7] As an independent prognostic factor for cancer progression and death,[1,2] it has been recommended that VTE occurrence becomes a secondary endpoint in oncological trials.[8] Panel 4: Risk stratification schemes for prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer **Clinical parameters** Patients with cancer are at increased risk of venous thromboembolism (VTE) as a result of the presence of multiple simultaneous risk factors. • VTE risk factors associated with malignancy: neoplasm characteristics (site, histology, stage); the need for surgery or hospital admission, or both; central venous catheter use; and systemic anticancer therapy, including chemotherapy, and treatment with immunomodulatory drugs or erythropoiesis-stimulating agents. • General individual VTE risk factors: age, weight (body-mass index [BMI]), mobility, comorbidities, sepsis, compliance with prophylaxis. Patients with cancer and VTE are also more prone to bleeding complications compared with patients without cancer, and this risk is exacerbated by anticoagulant drugs used for VTE prophylaxis. **Emerging biomarkers** • Blood-count parameters (ie, neutrophils, platelets) • Markers of blood-clotting activation (soluble P-selectin) • D-dimers • Microparticle-associated tissue factor (MP-TF) activity: increased MP-TF activity in patients with cancers is associated with increased risk of VTE. Additional research is needed to quantify microparticles according to their origin (ie, endothelial, platelets, tumour) and to establish their clinical use as predictors of VTE. **Khorana predictive model for chemotherapy-associated**	These four options were assessed in four subgroups of VTE patients with different estimated risks of recurrence after stopping anticoagulant therapy: (1) VTE provoked by surgery (a major transient risk factor; 3% recurrence at 5 years)[51]; (2) VTE provoked by a nonsurgical transient risk factor (eg, estrogen therapy, pregnancy, leg injury, flight of >8 h; 15% recurrence at 5 years)[51]; (3) unprovoked (also termed “idiopathic”) VTE; not meeting criteria for provoked by a transient risk factor or by cancer (30% recurrence at 5 years)[52,53]; and (4) VTE associated with cancer (also termed “cancer-associated thrombosis”; 15% annualized risk of recurrence; recurrence at 5 years not estimated because of high mortality from cancer).[54,55]	[Thrombosis Canada 2018 (duration)]: Three models to predict the risk of recurrent VTE after anticoagulation discontinuation following a first unprovoked DVT or PE (e.g., in a patient population or data set separate from which they were derived). • The Vienna prediction model, which includes sex, site of index event and D-dimer, uses a nomogram to calculate risk of recurrence at 1 year and 12 years after anticoagulant discontinuation (risk calculator available at http://www.meduniwien.ac.at/ user/georg.heinze/zipfile/ ViennaPredictionModel.html). Although this model has been validated in a separate pooled data set, its safety and efficacy have not been formally assessed in a clinical impact study in which the results of the model are used to guide patient management decisions. • HERDOO2 Unlike other investigators, the HERDOO2 investigators included all VTE (including estrogen and pregnancy-related) not occurring in the setting of a major reversible provoking risk factor or cancer as unprovoked. As such, the risk of recurrence in women with less than 2 predictors of recurrence in this model is likely to be higher in those who are older. In low risk women <50 years who discontinued anticoagulants, the risk of recurrent VTE was low regardless of whether their initial event was estrogen associated; however, in women ≥50 years with less than 2 predictors of recurrence who stopped anticoagulants, the risk of recurrence was 5.7% per patient year. Therefore, further research is required before this rule can be confidently used in women ≥50 years of age. Predictors of recurrence: • Hyperpigmentation, edema or redness in either leg • VIDAS D-dimer ≥ 250 μg/L during anticoagulation • Body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m^2 • Age ≥ 65 years Rule:

INESSS 2014	Farge 2016 International Qualité moyenne	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	VTE[10] Developed for VTE risk assessment in patients who are receiving chemotherapy, the model uses five readily available clinical and laboratory parameters: site of cancer; platelet count; haemoglobin or use of erythropoiesis-stimulating agents, or both; leucocyte count; and BMI. The risk score for VTE was derived from a US development cohort of 2701 patients and then validated in an independent cohort of 1365 patients from a prospective registry. This model has now been externally validated by the Vienna CATS study in 819 patients with cancer in Austria.89 Several other retrospective and prospective studies have further validated this risk score, although rates vary between studies.[89,90] **Extended Vienna CATS score** The Vienna group described an expansion of the original Khorana risk score with the inclusion of two additional biomarkers—D-dimer and soluble P-selectin—because of their predictive value.[89] Patients with a score of ≥5 have a 35.0% risk of developing VTE within 6 months after diagnosis of cancer.[89] Biomarker tests might further refine the predictive use of such risk-assessment models, as has been achieved with D-dimer in patients without cancer. **PROTECHT score**[91] This score is an expansion of the Khorana risk score, which includes platinum-based and gemcitabine-based chemotherapy to the predictive variables. The International Myeloma Working Group is validating a proposed risk-assessment model to categorise VTE risk among patients with myeloma treated with thalidomide or lenalidomide.[90]		• Female patients with < 2 predictors of recurrence have a low risk of recurrence (3.0% per patient year) and are appropriate for anticoagulant discontinuation • Women with ≥ 2 or more predictors of recurrence and all men are classified as high risk of recurrence. • DASH <u>Predictors of recurrence:</u> • Abnormal D-dimer level after approximately 1 month off anticoagulation (+ 2 points) • Male sex (+ 1 point) • Age ≤ 50 years (+ 1 point) • Hormone use at VTE diagnosis (- 2 points) <u>Rule:</u> • Those with a DASH score of ≤ 1 have a risk of recurrence of 3.5% per year. It should be noted that the risk of recurrence in those >65 years was >5% even in those with the lowest DASH score. As with the HERDOO2 rule, further research is needed in older patients.

Tableau F-7 Choix du traitement (population générale – thromboembolie veineuse)

INESSS 2014	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
s. o.	1. In patients with proximal DVT or pulmonary embolism (PE), we recommend long-term (3 months) anticoagulant therapy over no such therapy **(Grade 1B)**. *2. In patients with DVT of the leg or PE and no cancer, as long-term (first 3 months) anticoagulant therapy, we suggest dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban over vitamin K antagonist (VKA) therapy **(all Grade 2B)**. For patients with DVT of the leg or PE and no cancer who are not treated with dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban, we suggest VKA therapy over LMWH **(Grade 2C)**. Remarks: Initial parenteral anticoagulation is given before dabigatran and edoxaban, is not given before rivaroxaban and apixaban, and is overlapped with VKA therapy. We suggested VKA therapy over LMWH in patients without cancer for the following reasons: injections are burdensome; LMWH is expensive; there are low rates of recurrence with VKA in patients with VTE without cancer; and VKA may be as effective as LMWH in patients without cancer. *12. In patients with an unprovoked proximal DVT or PE who are stopping anticoagulant therapy and do not have a contraindication to aspirin, we suggest aspirin over no aspirin to prevent recurrent VTE **(Grade 2B)**. Remarks: Because aspirin is expected to be much less effective at preventing recurrent VTE than anticoagulants, we do not consider aspirin a reasonable alternative to anticoagulant therapy in patients who want extended therapy. However, if a patient has decided to stop anticoagulants, prevention of recurrent VTE is one of the benefits of aspirin that needs to be balanced against aspirin's risk of bleeding and inconvenience. Use of aspirin should also be reevaluated when patients stop anticoagulant therapy because aspirin may have been stopped when anticoagulants were started. 14. In patients with acute, isolated, distal DVT of the leg who are managed with anticoagulation, we recommend using the same anticoagulation as for patients with acute proximal DVT **(Grade 1B)**. 13. In patients with acute isolated distal DVT of the leg and (i) without severe symptoms or risk factors for extension (see text), we suggest serial imaging of the deep veins for 2 weeks over anticoagulation **(Grade 2C)**, and (ii) with severe symptoms or risk factors for extension (see text), we suggest anticoagulation over serial imaging of the deep veins **(Grade 2C)**. *Remarks:* Patients at high risk for bleeding are more likely to benefit from serial imaging. Patients who place a high value on avoiding the inconvenience of repeat imaging and a low value on the inconvenience of treatment and on the potential for bleeding are likely to choose initial anticoagulation over serial imaging. 15. In patients with acute, isolated, distal DVT of the leg who are managed with serial imaging, we (i) recommend no anticoagulation if the thrombus does not extend **(Grade 1B)**, (ii) suggest	[Thrombosis Canada 2018 (DVT treatment)]: MANAGEMENT OF DVT **General measures:** • Unless compression ultrasound (CUS) is rapidly available, patients with moderate-to-high suspicion of DVT (except those with a high risk of bleeding) should start anticoagulant therapy before the diagnosis is confirmed. Imaging confirmation should be obtained as soon as possible. • Outpatient management is preferred over hospital-based treatment, unless there is an additional indication for hospitalization. • Initial treatment should have an immediate anticoagulant effect. Therefore, warfarin monotherapy is not appropriate initially. • For patients who cannot be therapeutically anticoagulated due to active bleeding or high bleeding risks, consultation should be initiated with a hematologist or thrombosis specialist and interventional radiologist regarding placement of an inferior vena cava filter (IVC filter) [see Vena Cava Filter Guide] **Anticoagulant Agents and Dosing:** Options for initial anticoagulation include direct acting oral anticoagulant (DOAC) monotherapy (for apixaban and rivaroxaban), unfractionated heparin (UFH) or low molecular weight heparin (LMWH) followed by a DOAC (for dabigatran and edoxaban) or bridging to warfarin, or LMWH monotherapy. Guideline recommendations generally express a preference for DOAC therapy over traditional therapy with LMWH bridging to warfarin. While both strategies are effective, DOACs are more convenient and appear to have lower bleeding risks. All patients should be treated with anticoagulation for at least 3 months [see Venous Thromboembolism: Duration of Treatment guide].

INESSS 2014	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	anticoagulation if the thrombus extends but remains confined to the distal veins **(Grade 2C)**, and (iii) recommend anticoagulation if the thrombus extends into the proximal veins **(Grade 1B)**. 16. In patients with acute proximal DVT of the leg, we suggest anticoagulant therapy alone over catheter-directed thrombolysis (CDT) **(Grade 2C)**. *Remarks:* Patients who are most likely to benefit from CDT (see text), who attach a high value to prevention of postthrombotic syndrome (PTS), and a lower value to the initial complexity, cost, and risk of bleeding with CDT, are likely to choose CDT over anticoagulation alone. 17. In patients with acute DVT or PE who are treated with anticoagulants, we recommend against the use of an inferior vena cava (IVC) filter **(Grade 1B)**. *19. In patients with subsegmental PE (no involvement of more proximal pulmonary arteries) and no proximal DVT in the legs who have a (i) low risk for recurrent VTE (see text), we suggest clinical surveillance over anticoagulation **(Grade 2C)**, and (ii) high risk for recurrent VTE (see text), we suggest anticoagulation over clinical surveillance **(Grade 2C)**. *Remarks:* Ultrasound (US) imaging of the deep veins of both legs should be done to exclude proximal DVT. Clinical surveillance can be supplemented by serial US imaging of the proximal deep veins of both legs to detect evolving DVT (see text). Patients and physicians are more likely to opt for clinical surveillance over anticoagulation if there is good cardiopulmonary reserve or a high risk of bleeding. *20. In patients with low-risk PE and whose home circumstances are adequate, we suggest treatment at home or early discharge over standard discharge (eg, after the first 5 days of treatment) **(Grade 2B)**. 27. In patients with acute upper extremity DVT (UEDVT) that involves the axillary or more proximal veins, we suggest anticoagulant therapy alone over thrombolysis **(Grade 2C)**. *Remarks:* Patients who (i) are most likely to benefit from thrombolysis (see text); (ii) have access to CDT; (iii) attach a high value to prevention of PTS; and (iv) attach a lower value to the initial complexity, cost, and risk of bleeding with thrombolytic therapy are likely to choose thrombolytic therapy over anticoagulation alone. 28. In patients with UEDVT who undergo thrombolysis, we recommend the same intensity and duration of anticoagulant therapy as in patients with UEDVT who do not undergo thrombolysis **(Grade 1B)**. *29. In patients who have recurrent VTE on VKA therapy (in the therapeutic range) or on dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban (and are believed to be compliant), we suggest switching to treatment with LMWH at least temporarily **(Grade 2C)**.	

INESSS 2014	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	Remarks: Recurrent VTE while on therapeutic-dose anticoagulant therapy is unusual and should prompt the following assessments: (1) reevaluation of whether there truly was a recurrent VTE; (2) evaluation of compliance with anticoagulant therapy; and (3) consideration of an underlying malignancy. A temporary switch to LMWH will usually be for at least 1 month. *30. In patients who have recurrent VTE on longterm LMWH (and are believed to be compliant), we suggest increasing the dose of LMWH by about onequarter to one-third **(Grade 2C)**. *Remarks:* Recurrent VTE while on therapeutic-dose anticoagulant therapy is unusual and should prompt the following assessments: (1) reevaluation of whether there truly was a recurrent VTE; (2) evaluation of compliance with anticoagulant therapy; and (3) consideration of an underlying malignancy.	

Tableau F-8 Choix du traitement (personnes avec un cancer – thromboembolie veineuse)

INESSS 2014	Farge 2016 International Qualité moyenne	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
s. o.	<u>Initial treatment of established venous thromboembolism (VTE): first 10 days of anticoagulation</u> *International Advisory Panel ranking: 8·75 out of 9·00* 1. Low-molecular-weight heparin (LMWH) is recommended for the initial treatment of established VTE in patients with cancer **(grade 1B)**. Values and preferences: LMWH is easier to use than unfractionated heparin. A once-per-day regimen of LMWH is recommended, unless a twice-per-day regimen is required because of patient characteristics. 2. Fondaparinux and unfractionated heparin can also be used for the initial treatment of established VTE in patients with cancer **(grade 2D)**. Values and preferences: fondaparinux is easier to use than unfractionated heparin. 3. Thrombolysis in patients with cancer with established VTE should only be considered on a case-by-case basis, with specific attention paid to contraindications, especially bleeding risk—eg, specifically if brain metastasis (**guidance, based on evidence of very low quality and the high bleeding risk of thrombolytic therapy**). Values and preferences: an expert opinion is recommended before using thrombolytics, and the procedure should be done in centres with health-care practitioners who have the appropriate expertise. 4. In the initial treatment of VTE, inferior vena cava filters can be considered in the case of contraindication for anticoagulant treatment or in the case of pulmonary embolism recurrence under optimal anticoagulation. Periodic reassessment of contraindications for anticoagulation is recommended, and anticoagulation should be resumed when safe (**guidance based on evidence of very low quality and an unknown balance between desirable and undesirable effects**). <u>Early maintenance (10 days to 3 months) and long-term (beyond 3 months)</u> *International Advisory Panel ranking: 8·48 out of 9·00*	*3. In patients with DVT of the leg or PE and cancer (“cancer-associated thrombosis”), as long-term (first 3 months) anticoagulant therapy, we suggest LMWH over VKA therapy **(Grade 2B)**, dabigatran **(Grade 2C)**, rivaroxaban **(Grade 2C)**, apixaban **(Grade 2C)**, or edoxaban **(Grade 2C)**. Remarks: Initial parenteral anticoagulation is given before dabigatran and edoxaban, is not given before rivaroxaban and apixaban, and is overlapped with VKA therapy. We suggested LMWH over VKA in patients with cancer for the following reasons: there is moderate-quality evidence that LMWH was more effective than VKA in patients with cancer; there is a substantial rate of recurrent VTE in patients with VTE and cancer who are treated with VKA; it is often harder to keep patients with cancer who are on VKA in the therapeutic range; LMWH is reliable in patients who have difficulty with oral therapy (eg, vomiting); and LMWH is easier to withhold or adjust than VKA if invasive interventions are required or thrombocytopenia develops.	[Thrombosis Canada 2018 (cancer)] For the past decade, low molecular weight heparin (LMWH) has been the treatment of choice in patients with CAT because it offers superior efficacy over warfarin. Other non-anticoagulant effects of LMWH (e.g. antiinflammatory properties) may also make it more effective than warfarin in CAT. The major barriers for LMWH use are drug cost and discomfort of daily injections; however, studies have shown that LMWH is well accepted by patients while warfarin is associated with a reduced quality of life. Recent trials comparing anti-factor Xa direct oral anticoagulants (DOACs), namely edoxaban and rivaroxaban, with LMWH show these agents are reasonable alternatives to LMWH when the risk of gastrointestinal (GI) bleeding is low and in patients with non-GI solid tumour malignancies, provided that drug-drug interactions are not a concern. Clinical trials show comparable or slightly better efficacy but a 2- to 3-fold higher risk of major or clinically relevant bleeding (particularly upper GI bleeding) with edoxaban or rivaroxaban over LMWH. Other concerns with DOAC use in this population include: 1) unpredictable GI absorption in those with nausea, vomiting, diarrhea, or mucositis and 2) safety in those with thrombocytopenia or hepatic or renal impairment. A thorough review of the relative risks and benefits of available anticoagulant options, in addition to patient preference and values, is prudent prior to prescribing anticoagulant therapy in patients with CAT. Neither edoxaban nor rivaroxaban currently has a licensed indication in Canada specifically for use in this patient population. **DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS (DOACS):** Patients who: 1) have a non-GI active cancer; 2) do not have a high risk of GI bleeding; 3) and do not have relevant drug-drug interactions, can use either edoxaban after a minimum of 5 days of LMWH or rivaroxaban if the patient declines injections and accepts a higher risk of bleeding. The use of other DOACs (apixaban, dabigatran) is discouraged because evidence of efficacy and safety in comparison with LMWH in this patient population are not yet available. Monitoring of renal function, body weight, and drug-drug interactions is essential during treatment with a DOAC. Whether drug-drug interactions are clinically significant is difficult to determine in some cases. Drugs that are potent inhibitors or inducers of P-glycoprotein 1 and CYP3A4 pathways can increase or reduce the

INESSS 2014	Farge 2016 International Qualité moyenne	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	1. LMWHs are preferred over vitamin K antagonists (VKAs) for the treatment of VTE in patients with cancer **(grade 1A)**. Values and preferences: daily subcutaneous injection might be a burden for patients. 2. LMWH should be used for a minimum of 3 months to treat established VTE in patients with cancer **(grade 1A)**. Although the two largest studies[25,26] in this setting treated patients for 6 months, the strength of the evidence for treatment up to 6 months is low (**inconsistency**). Values and preferences: daily subcutaneous injection might be a burden for patients. 3. Direct oral anticoagulants can be considered for VTE treatment of patients with stable cancer not receiving systemic anticancer therapy, and in cases where VKA is an acceptable, but not an available, treatment choice (**guidance**). 4. After 3–6 months, termination or continuation of anticoagulation (LMWH, VKA, or direct oral anticoagulants) should be based on individual assessment of the benefi t-to-risk ratio, tolerability, drug availability, patient preference, and cancer activity (**guidance, in the absence of data**). <u>Treatment of VTE recurrence in patients with cancer given anticoagulant treatment</u> *International Advisory Panel ranking: 8·48 out of 9·00* In the event of VTE recurrence, three options can be considered: (1) increase in LMWH dose (by 20–25%) in patients treated with LMWH; (2) switch from VKA to LMWH in patients treated with VKA; and (3) inferior vena cava filter insertion—with continued anticoagulant therapy, unless contraindicated (guidance, based on evidence of very low quality and an unknown balance between desirable and undesirable eff ects). Values and preferences: individual decision. <u>Treatment of established catheter-related thrombosis</u> *International Advisory Panel ranking: 8·79 out of 9·00*		serum levels of DOACs, respectively, and are absolutely contraindicated when relevant DOACs are used. Dosing for edoxaban: After an initial 5-day treatment with therapeutic LMWH, edoxaban 60 mg once daily is given. The dose is reduced to 30 mg once daily in those who have creatinine clearance between 30 and 50 mL/min, weigh 60 kg or less or are taking potent P-glycoprotein inhibitors (such as erythromycin, cyclosporine, dronedarone, quinidine, or ketoconazole). For further information on dosing and drug interactions, see Clinical Guide: Edoxaban (Lixiana®). Evidence for edoxaban is stronger than for rivaroxaban in this patient population and edoxaban is the preferred DOAC for CAT treatment. Dosing for rivaroxaban: Initial LMWH is not required. Dosing is as usual at 15 mg twice daily for 3 weeks followed by a daily dose of 20 mg, For further information on dosing and drug interactions, see Clinical Guide: Rivaroxaban (Xarelto®). Dose reduction has not been studied. Optimal duration has not been studied. Patients should receive anticoagulation for a minimum of 3 to 6 months. At that time, continued anticoagulation is recommended if the patient: 1) is receiving systemic chemotherapy; 2) has metastatic disease; 3) has progressive or relapsed disease; or 4) has other ongoing risk factors that increase the risk of recurrent thrombosis (e.g. central venous catheter). Thereafter, reassessment should be done every 3 – 6 months. Even after 6 months of treatment, the risk of recurrent thrombosis is high at ~0.7%/month while on LMWH therapy (so the risk is expected to be much higher if no anticoagulation was used). Bleeding risk also remains increased throughout anticoagulation. These risks must be considered along with patient preference, quality of life and life expectancy when making a decision about continuation of anticoagulation.

INESSS 2014	Farge 2016 International Qualité moyenne	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	1. For the treatment of symptomatic catheter-related thrombosis in patients with cancer, anticoagulant treatment is recommended for a minimum of 3 months; in this setting, LMWHs are suggested. Direct comparisons between LMWHs and VKAs have not been made in this setting (**guidance**). 2. The central venous catheter can be kept in place if it is functional, well positioned, and non-infected with good resolution of symptoms under close surveillance; irrespective of whether the central venous catheter is kept or removed, no standard approach in terms of duration of anticoagulation is established (**guidance**). <u>Prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in surgically treated patients with cancer</u> *International Advisory Panel ranking: 8·60 out of 9·00* 1. Use of low-molecular-weight heparin (LMWH) once per day or low-dose unfractionated heparin (UFH) three times per day is recommended to prevent postoperative VTE in patients with cancer; pharmacological prophylaxis should be started 12–2 h preoperatively and continued for at least 7–10 days; no data are available to allow conclusions regarding the superiority of one type of LMWH over another (**grade 1A**). Values and preferences: LMWH once per day is more convenient. 2. Evidence to support fondaparinux as an alternative to LMWH for the prophylaxis of postoperative VTE in patients with cancer is insufficient (**grade 2C**). Values and preferences: similar. 3. Use of the highest prophylactic dose of LMWH to prevent postoperative VTE in patients with cancer is recommended (**grade 1A**). Values and preferences: equal (no preferences). 4 .Extended prophylaxis (4 weeks) with LMWH to prevent postoperative VTE after major laparotomy in patients with cancer is indicated in patients with a high VTE risk and low bleeding risk (**grade 1B**). Values and preferences: longer duration of injections.		

INESSS 2014	Farge 2016 International Qualité moyenne	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	5. Extended prophylaxis (4 weeks) with LMWH for the prevention of VTE in patients with cancer undergoing laparoscopic surgery is recommended in the same way as for laparotomy (**grade 2C**). Values and preferences: daily injections. Costs: in some countries, the price of LMWH might influence the choice. 6. Mechanical methods are not recommended as monotherapy, except when pharmacological methods are contraindicated (**grade 2B**). Values and preferences: no injection. 7. Inferior vena cava filters are not recommended for routine prophylaxis (**grade 1A**). <u>Prophylaxis of VTE in medically treated patients with cancer</u> *International Advisory Panel ranking: 8·54 out of 9·00* 1. We recommend prophylaxis with LMWH, UFH, or fondaparinux in medically treated patients with cancer and reduced mobility who are admitted to hospital (**grade 1B**). In this setting, direct oral anticoagulants are not recommended routinely **(guidance**). Values and preferences: subcutaneous injections. Costs: in some countries price differences between LMWH, UFH, or fondaparinux might influence the choice. 2 Primary prophylaxis with LMWH, vitamin K antagonists, or direct oral anticoagulants in patients receiving systemic anticancer therapy is not recommended routinely (**grade 1B**). Values and preferences: subcutaneous injections. 3 Primary pharmacological prophylaxis of VTE with LMWH is indicated in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer treated with systemic anticancer therapy and who have a low bleeding risk (**grade 1B**). Values and preferences: subcutaneous injections. 4 Primary pharmacological prophylaxis of VTE might be indicated in patients with locally advanced or metastatic lung cancer treated with systemic anticancer therapy and who have a low bleeding risk (**grade 2C**). Values and preferences: subcutaneous injections.		

INESSS 2014	Farge 2016 International Qualité moyenne	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	5 In patients treated with thalidomide and lenalidomide combined with steroids or other systemic anticancer therapies, or both, VTE primary pharmacological prophylaxis is recommended (**grade 1A**); in this setting, vitamin K antagonists at low or therapeutic doses, LMWH at prophylactic doses, and low-dose aspirin can be used and have shown similar eff ects with regard to preventing VTE (**grade 2C**). Values and preferences: subcutaneous injections. <u>Prophylaxis of catheter-related thrombosis</u> *International Advisory Panel ranking: 8·45 out of 9·00* 1 Use of anticoagulation for routine prophylaxis of CRT is not recommended (**grade 1A**). Values and preferences: bleeding risk with anticoagulants. 2 Catheters should be inserted on the right side, in the jugular vein, and the distal extremity of the central catheter should be located at the junction of the superior vena cava and the right atrium (**grade 1B**). <u>Panel 5: VTE treatment in unique situations</u> *International Advisory Panel ranking: 8·46 out of 9·00* 1. A brain tumour per se is not a contraindication for anticoagulation for established venous thromboembolism (VTE; **grade 2C**). 2. For the treatment of established VTE in patients with cancer with a brain tumour, we prefer low-molecular-weight heparin (LMWH; **guidance**). 3. We recommend the use of LMWH or unfractionated heparin (UFH) started postoperatively for the prevention of VTE in patients with cancer undergoing neurosurgery (**grade 1A**). 4. Primary prophylaxis of VTE in medically treated patients with cancer and with brain tumour who are not undergoing neurosurgery is not recommended (**grade 1B**). 5. In the presence of severe renal failure (creatinine clearance <30 mL/min), we suggest using UFH followed by early vitamin K antagonists (possible from day 1) or LMWH adjusted to anti-Xa level		

INESSS 2014	Farge 2016 International Qualité moyenne	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	for the treatment of established VTE (**guidance, in the absence of data and an unknown balance between desirable and undesirable effects**). 6. In patients with severe renal failure (creatinine clearance <30 mL/min), an external compression device can be applied, and pharmacological prophylaxis should be considered on a case-by-case basis; in patients with severe renal failure (creatinine clearance <30 mL/min), UFH can be used on a case-by-case basis (**guidance, in the absence of data and a balance between desirable and undesirable eff ects depending on the level of VTE risk**). 7. In patients with cancer and thrombocytopenia, full doses of anticoagulant can be used for the treatment of established VTE if the platelet count is >50 g/L and bleeding is not evident; for patients with a platelet count <50 g/L, decisions on treatment and dose should be made on a case-by-case basis with the utmost caution (**guidance, in the absence of data and a balance between desirable and undesirable effects depending on the bleeding risk vs VTE risk**). 8. In patients with cancer with mild thrombocytopenia, a platelet count >80 g/L, pharmacological prophylaxis might be used; if the platelet count is <80 g/L, pharmacological prophylaxis should only be considered on a case-by-case basis and careful monitoring is recommended (**guidance, in the absence of data and a balance between desirable and undesirable effects depending on the bleeding risk vs VTE risk**). 9. In pregnant patients with cancer, standard treatment for established VTE and standard prophylaxis should be implemented (**guidance, in the absence of data and based on the contraindication of vitamin K antagonists during pregnancy**).		

Tableau F-9 Posologies (thromboembolie veineuse)

INESSS 2014	Farge 2016 International Qualité moyenne	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
Apixaban s. o.	s. o.	s. o.	[Thrombosis Canada 2018 (Apixaban)]: **Acute treatment of DVT or PE**: 10 mg BID for 7 days, followed by 5 mg BID. • No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment (CrCl ≥30 mL/min). There are limited clinical data in patients with severe renal impairment (CrCl 15-29 mL/min) and apixaban should be used with caution in these patients because of a potentially higher bleeding risk. Apixaban is not recommended in patients with CrCl <15 mL/min or for those undergoing dialysis. **Continued prevention of recurrent DVT and PE:** After at least 6 months of treatment, consideration can be given to reducing the dose to 2.5 mg PO BID for long-term prevention of recurrent VTE.
Dabigatran s. o.	s. o.	s. o.	[Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)]: **Treatment of DVT and PE:** Dabigatran 150 mg BID is started after 5 to 10 days of initial treatment with a parenteral anticoagulant. There is no recommended dose adjustment in patients with moderate renal impairment (CrCl 30 to 50 mL/min). The reduced dose of 110 mg has not been evaluated in a VTE treatment clinical trial. Dabigatran may be taken with or without food. Capsules should be swallowed whole. The capsule should not be crushed, chewed or opened before swallowing. Capsules should be stored in their blister package to protect them from moisture.
Edoxaban s.o.	s. o.	s. o.	[Thrombosis Canada 2018 (Édoxaban)]: **Acute treatment of DVT or PE:** After at least 5 days of initial treatment with a parenteral anticoagulant, such as heparin, low-molecular-weight heparin or fondaparinux, patients can be transitioned to edoxaban 60 mg OD. The dose is reduced to 30 mg OD in patients who meet any of the following criteria: moderate renal impairment (CrCl 30-50 mL/min), body weight of 60 kg or less, or concomitant use of potent P-glycoprotein inhibitors (such as erythromycin, cyclosporine, dronedarone, quinidine, or ketoconazole).

INESSS 2014	Farge 2016 International Qualité moyenne	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
			Although edoxaban undergoes minimal hepatic metabolism via the cytochrome P450 (CYP) system, edoxaban should not be used in conjunction with strong CYP3A4 and P-glycoprotein inducers (e.g., phenytoin, rifampicin, phenobarbital, and carbamazepine). **Continued prevention of recurrent DVT and PE:** Edoxaban is continued at the same dose. It is unknown whether the dose can be reduced after 6 months of treatment.
Rivaroxaban s. o.	s. o.	s. o.	[Thrombosis Canada 2019 (Rivaroxaban)]: **Acute treatment of DVT and PE:** 15 mg twice daily (BID) for 3 weeks and 20 mg OD thereafter. No dosing adjustment is recommended in those with CrCl 15 - <50 mL/min, however, caution is recommended for those with CrCl 15 - <30 mL/min. Use is not recommended with CrCl <15 mL/min. **Continued prevention of recurrent DVT and PE:** For extended therapy beyond 6 months, consideration may be given to reducing the dose to 10 mg OD. No dosing adjustment is recommended in those with CrCl 15 - <50 mL/min, however, caution is recommended for those with CrCl 15 - <30 mL/min. Use is not recommended with CrCl <15 mL/min.
Warfarine: s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

Tableau F-10 Durée du traitement (thromboembolie veineuse)

INESSS 2014	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
S. O.	***TEV provoquée par un facteur de risque transitoire :*** 5. In patients with a proximal DVT of the leg or PE provoked by surgery, we recommend treatment with anticoagulation for 3 months over (i) treatment of a shorter period **(Grade 1B)**, (ii) treatment of a longer, time-limited period (eg, 6, 12, or 24 months) **(Grade 1B)**, or (iii) extended therapy (no scheduled stop date) **(Grade 1B)**. 6. In patients with a proximal DVT of the leg or PE provoked by a nonsurgical transient risk factor, we recommend treatment with anticoagulation for 3 months over (i) treatment of a shorter period **(Grade 1B)** and (ii) treatment of a longer time-limited period (eg, 6, 12, or 24 months) **(Grade 1B)**. We suggest treatment with anticoagulation for 3 months over extended therapy if there is a low or moderate bleeding risk **(Grade 2B)**, and recommend treatment for 3 months over extended therapy if there is a high risk of bleeding **(Grade 1B)**. Remarks: In all patients who receive extended anticoagulant therapy, the continuing use of treatment should be reassessed at periodic intervals (eg, annually). 7. In patients with an isolated distal DVT of the leg provoked by surgery or by a nonsurgical transient risk factor, we suggest treatment with anticoagulation for 3 months over treatment of a shorter period **(Grade 2C)**; we recommend treatment with anticoagulation for 3 months over treatment of a longer, time-limited period (eg, 6, 12, or 24 months) **(Grade 1B)**; and we recommend treatment with anticoagulation for 3 months over extended therapy (no scheduled stop date) **(Grade 1B)**. Remarks: Duration of treatment of patients with isolated distal DVT refers to patients in whom a decision has been made to treat with anticoagulant therapy; however, it is anticipated that not all patients who are diagnosed with isolated distal DVT will be prescribed anticoagulants. ***TEV non provoquée :*** 8. In patients with an unprovoked DVT of the leg (isolated distal or proximal) or PE, we recommend treatment with anticoagulation for at least 3 months over treatment of a shorter duration **(Grade 1B)**, and we recommend treatment with anticoagulation for 3 months over treatment of a longer, time-limited period (eg, 6, 12, or 24 months) **(Grade 1B)**. Remarks: After 3 months of treatment, patients with unprovoked DVT of the leg or PE should be evaluated for the risk-benefit ratio of extended therapy. Duration of treatment of patients with isolated distal DVT refers to patients in whom a decision has been made to treat with anticoagulant therapy; however, it is anticipated that not all patients who are diagnosed with isolated distal DVT will be prescribed anticoagulants. 9. In patients with a first VTE that is an unprovoked proximal DVT of the leg or PE and who have a (i) low or moderate bleeding risk (see text), we suggest extended anticoagulant therapy (no scheduled stop date) over 3 months of therapy **(Grade 2B)**, and a (ii) high bleeding risk (see text), we	[Thrombosis Canada 2018 (duration)]: Making a decision on the duration of anticoagulant therapy depends on the assessment of an individual's risk of recurrent thrombosis off anticoagulation versus the risk of major bleeding on anticoagulation. The consequences of major bleeding are frequently underestimated when making decisions about duration of therapy. While the case-fatality rates of recurrent VTE and major bleeding events are similar during the initial period of VTE treatment, the case fatality rate of recurrent VTE is lower after completion of 3 to 6 months of anticoagulation compared to that for major bleeding. This means that long-term therapy is not always associated with a mortality benefit, especially in patients at lower risk of recurrent VTE or higher risk of major bleeding. The risk of recurrent VTE after stopping anticoagulation appears to be similar whether anticoagulant therapy is stopped after 3 months vs. after 6 to 24 months of treatment; this suggests that 3 months of treatment is sufficient to treat the acute episode of VTE if the decision is to not continue anticoagulation long-term. Because shortening the duration of anticoagulation from 3 or 6 months to 4 or 6 weeks results in doubling the frequency of recurrent VTE during the first 6 months after stopping anticoagulant therapy, **3 months is the minimum duration of treatment for proximal DVT or PE**. After 3 months, a decision must be made about whether or not to continue anticoagulation. This decision will depend on balancing the risk of recurrence (which depends mainly on whether the VTE was provoked by a transient risk factor, unprovoked, or related to a major persistent risk factor such as active cancer) and the risk of bleeding. The risk of anticoagulant-induced bleeding varies markedly among patients and must be balanced against the benefits of continuing anticoagulation. The risk of anticoagulant-induced bleeding is highest during the first 3 months of treatment and stabilizes after the first year. Risk of bleeding differs depending on the prevalence of risk factors. Patients without any of the following risk factors have a low annual risk of major bleeding at 0.8% while those with one risk factor have an annual risk of bleeding of 1.6% and those with two or more risk factors have an annual risk greater than 6%: age >75 years; previous bleeding; cancer; renal failure; liver failure;

INESSS 2014	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	recommend 3 months of anticoagulant therapy over extended therapy (no scheduled stop date) **(Grade 1B)**. Remarks: Patient sex and D-dimer level measured a month after stopping anticoagulant therapy may influence the decision to stop or extend anticoagulant therapy (see text). In all patients who receive extended anticoagulant therapy, the continuing use of treatment should be reassessed at periodic intervals (eg, annually). 10. In patients with a second unprovoked VTE and who have a (i) low bleeding risk (see text), we recommend extended anticoagulant therapy (no scheduled stop date) over 3 months **(Grade 1B)**; (ii) moderate bleeding risk (see text), we suggest extended anticoagulant therapy over 3 months of therapy **(Grade 2B)**; or (iii) high bleeding risk (see text), we suggest 3 months of anticoagulant therapy over extended therapy (no scheduled stop date) **(Grade 2B)**. Remarks: In all patients who receive extended anticoagulant therapy, the continuing use of treatment should be reassessed at periodic intervals (eg, annually). ***TEV en présence d'un cancer :*** 11. In patients with DVT of the leg or PE and active cancer ("cancer-associated thrombosis") and who (i) do not have a high bleeding risk, we recommend extended anticoagulant therapy (no scheduled stop date) over 3 months of therapy **(Grade 1B)**, and (ii) have a high bleeding risk, we suggest extended anticoagulant therapy (no scheduled stop date) over 3 months of therapy **(Grade 2B)**. Remarks: In all patients who receive extended anticoagulant therapy, the continuing use of treatment should be reassessed at periodic intervals (eg, annually). ***Évaluation du risque de saignement :*** For the decision about whether to stop treatment at 3 months or to treat indefinitely ("extended treatment"), we categorized a patient's risk of bleeding on anticoagulant therapy as low (no bleeding risk factors; 0.8% annualized risk of major bleeding), moderate (one bleeding risk factor; 1.6% annualized risk of major bleeding), or high (two or more bleeding risk factors; ≥6.5% annualized risk of major bleeding) (Table 11). TABLE 11- Risk Factors for Bleeding with Anticoagulant Therapy and Estimated Risk of Major Bleeding in Low-, Moderate-, and High-Risk categories Age >65 y [184-193] Age >75 y [184-188,190,192,194-202] Previous bleeding [185,191-193,198,201-204] Cancer [187,191,195,198,205] Metastatic cancer [181,204] Renal failure [185,191-193,196,199,201,206] Liver failure [186,189,195,196]	thrombocytopenia; alcohol abuse; previous stroke; diabetes; anemia; antiplatelet therapy; poor anticoagulant control; recent surgery; frequent falls. **PATIENTS WITH VTE PROVOKED BY A TRANSIENT RISK FACTOR:** Patients with VTE provoked by a transient risk factor within 3 months have a much lower (about one-third) risk of recurrence than those with an unprovoked VTE or a persistent risk factor. **Patients with VTE provoked by a transient risk factor which has resolved should generally receive only 3 months of anticoagulation**. However, 6 months may be preferred if: (i) the DVT or PE was very large or very symptomatic; or (ii) symptoms of the initial DVT or PE persist; or (iii) the patient is not ready (confident enough) to stop anticoagulant therapy at 3 months; and (iv) the patient does not have a high risk for bleeding. Transient risk factors include: surgery, hospitalization; plaster cast immobilization; hormonal therapy, pregnancy, flight of > 8 hours, recent leg injuries; medical illness with immobilization. The stronger the provoking reversible risk factor (e.g. recent major surgery), the lower the expected risk of recurrence after stopping anticoagulant therapy. As shown in Table 1, the risk of recurrence is lower for VTE provoked by a surgical (i.e., major) risk factor than for those associated with non-surgical (i.e. minor) risk factors. For both, the risk of recurrence is lower than for an unprovoked event or one associated with a persistent strong risk factor. TABLE 1: ESTIMATED RISK OF RECURRENCE AFTER STOPPING ANTICOAGULATION FOR A FIRST VTE **Surgical/Major:** 1-2% (1 year after stopping anticoagulants); 3% (5 years after stopping anticoagulants); **Non-surgical/Minor*:** 5% (1 year after stopping anticoagulants); 15% (5 years after stopping anticoagulants) *The risk of recurrence in women with a first VTE associated with estrogen-containing contraceptive use (4% by 5 years off anticoagulation) may be lower than that seen with VTE provoked by other minor risk factors (including menopausal hormone therapy in which the risk of recurrence is approximately 15% by 5 years off anticoagulation). **PATIENTS WITH AN UNPROVOKED VTE:** Patients with a first episode of unprovoked VTE should receive at least 3 months of anticoagulation, with the decision to continue anticoagulation longer term dependent on the estimated risk of recurrence, the risk of

INESSS 2014	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	Thrombocytopenia [195,204] Previous stroke [185,192,195,207] Diabetes [185,186,196,200,202] Anaemia [185,189,195,198,202] Antiplatelet therapy [186,195,196,202,208] Poor anticoagulant control [189,196,203] Comorbidity and reduced functional capacity [191,196,204] Recent surgery [189,209,c] Frequent falls [195] Alcohol abuse [191,192,195,202] Nonsteroidal anti-inflammatory drug [210] ***Recommandation en cas de thérapie prolongée :*** *4. In patients with DVT of the leg or PE who receive extended therapy, we suggest that there is no need to change the choice of anticoagulant after the first 3 months **(Grade 2C)**. *Remarks:* It may be appropriate for the choice of anticoagulant to change in response to changes in the patient's circumstances or preferences during the longterm or extended phases of treatment.	bleeding, and patient preference. In patients with a first unprovoked VTE, the decision to stop anticoagulant therapy or to continue treatment indefinitely is strongly influenced by the preferences of an informed patient. To elicit patient preferences for the purpose of joint decision making, the expected risks of recurrence with and without indefinite anticoagulant therapy and the expected consequences of recurrent VTE and bleeding need to be explained to the patient. Patients with a first unprovoked episode of proximal DVT or PE, on average, have a risk of recurrence of about 10% in the first year, 30% in the first 5 years and 50% in the first 10 years after stopping anticoagulant therapy. Long-term anticoagulation should be considered for these patients, based on the risks of recurrent VTE and bleeding. **PATIENTS WITH PERSISTENT RISK FACTORS:** Patients with strong persistent risk factors (active cancer, high risk thrombophilia) should remain on anticoagulation indefinitely if the bleeding risk is acceptable. a) Persistent risk factors that usually prompt continuation of anticoagulation: • Active cancer: The risk of recurrent VTE is markedly increased in patients with active cancer (perhaps 20% per patient-year, initially) and this risk is higher in patients with metastatic compared with localized disease and in patients on chemotherapy. The risk of recurrent VTE may be lower if the initial event occurred while patients were receiving chemotherapy and chemotherapy was subsequently stopped [see Clinical Guide: Cancer and Thrombosis]. • Antiphospholipid antibody positivity: The presence of an antiphospholipid antibody and VTE (fitting the criteria for antiphospholipid antibody syndrome) is considered high risk for VTE recurrence and these patients should generally receive anticoagulant therapy indefinitely. Consultation with a Thrombosis specialist or Hematologist is suggested. [see Clinical Guide: Antiphospholipid Antibody Syndrome] • High risk hereditary thrombophilia: If a patient is known to have antithrombin, protein C or protein S deficiency or is homozygous or compound heterozygous for factor V Leiden or prothrombin G20210A with a history of VTE, the risk of recurrent VTE is higher and the patient may be a candidate for indefinite anticoagulant therapy. Consultation with a Thrombosis specialist or Hematologist is suggested. Given the low prevalence of the higher-risk thrombophilias, screening for

INESSS 2014	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
		hereditary thrombophilia is generally not recommended to determine duration of anticoagulation [see Clinical Guides: Thrombophilia: Deficiencies in Protein C, Protein S, and Antithrombin and Thrombophilia: Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutation]. b) Persistent risk factors that do not usually influence duration of anticoagulation: • Low risk hereditary thrombophilia and/or family history of VTE: The presence of one of the common hereditary thrombophilia conditions (i.e., heterozygosity for factor V Leiden or prothrombin G20210A) does not appear to be a clinically important risk factor for recurrence of VTE either during or after anticoagulant therapy. A positive family history alone does not increase the risk of recurrent VTE. • Presence of an inferior vena cava filter (IVCF): The presence of an inferior vena cava filter (IVCF) alone should not influence the duration of anticoagulant therapy beyond the duration of treatment for the VTE that triggered the filter insertion. • Residual abnormalities on ultrasound: These are detected in approximately one-third of patients. Although these findings may increase the likelihood of recurrence after stopping anticoagulants, the associated risk is not sufficient to make this a deciding factor in determining duration of anticoagulant therapy. **PATIENTS WITH A SECOND EPISODE OF VTE:** Although a second episode of VTE suggests a higher risk of recurrence, the recommendation for duration of anticoagulant therapy is dependent on whether the VTE was provoked or unprovoked. **TABLE 2: SUMMARY OF RECOMMENDATIONS FOR DURATION OF TREATMENT** **First VTE provoked by a transient risk factor:** 3 months*; prophylaxis with subsequent risk factors. **Second VTE provoked by a transient risk factor:** Same as for first VTE prokoked by a transient risk factor*. **First unprovoked VTE†:** Minimum of 3 months and then reassess. Patients not continuing on indefinite anticoagulant therapy should be considered for long-term low dose aspirin prophylaxis if no contraindications. **Low or moderate bleeding risk:** Indefinite therapy with periodic review¶‡. **High bleeding risk:** 3 months.

INESSS 2014	CHEST 2016 International Qualité moyenne	Thrombosis Canada Canada Non évalué
		Second unprovoked VTE: Same as for first unprovoked VTE; this is a strong indication for indefinite anticoagulant therapy unless ther is a very high bleeding risk¶‡. **Isolated distal DVT:** 3 months*. **CVC associated VTE:** 3 months*; longer if CVC remains in place. **VTE associated with ongoing non-cancer related risk factor (e.g. paraplegia or other significant immobility, active inflammatory bowel disease, high risk thrombophilia):** Indefinite therapy with periodic review of as long as the risk factor persists¶. Patients not continuing on indefinite anticoagulant therapy should be considered for long-term low dose aspirin prophylaxis if no contraindications. **Cancer-associated VTE:** Minimum 3 months, then reassess and continue if active cancer or continuing to receive anticancer therapy. * Although 3 months is the usual length of time-limited treatment, 6 months may be preferred if: (i) the DVT or PE was very large or very symptomatic; or (ii) symptoms of the initial DVT or PE persist; or (iii) the patient is not ready (confident enough) to stop anticoagulant therapy at 3 months; and (iv) the patient does not have a high risk for bleeding. † Absence of a transient risk factor or active cancer or other ongoing clinical risk factor for recurrent VTE. ¶ Patients who have been recommended indefinite anticoagulant therapy should be reassessed periodically (eg. yearly) to re-estimate the VTE vs bleeding risk balance and review patient preferences. ‡ For patients continuing on long term rivaroxaban (Xarelto®) or apixaban (Eliquis®) beyond 6 months, dose reduction of rivaroxaban to 10 mg once daily or apixaban to 2.5 mg twice daily can be considered based on the results of the EINSTEIN CHOICE and AMPLIFY Extend studies in which these lower doses were as effective and safe as standard dosing.

Tableau F-11 Interruption du traitement

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
s. o.	In patients who suffer a moderate-to-severe ischaemic stroke while on anticoagulation, anticoagulation should be interrupted for 3–12 days based on a multidisciplinary assessment of acute stroke and bleeding risk. (class IIa, level C) In AF patients who suffer a stroke, aspirin should be considered for prevention of secondary stroke until the initiation or resumption of oral anticoagulation. (class IIa, level B) Most cardiovascular interventions (e.g. percutaneous coronary intervention or pacemaker implantation) can be performed safely on continued OAC. When interruption of OAC is required, bridging does not seem to be beneficial, except in patients with mechanical heart valves: In a randomized trial of 1884 patients with AF, interruption of anticoagulation was non-inferior to heparin bridging for the outcome of arterial thrombo-embolism (incidence of 0.4% and 0.3%, respectively) and resulted in a lower risk of major bleeding (1.3% and 3.2%, respectively).[502] OAC interruptions should be minimized to prevent stroke.	12. We suggest that interruption of anticoagulant therapy, particularly for VKAs, in a patient with AF/AFL is not necessary for most procedures with a low risk of bleeding, such as cardiac device implantation (pacemaker or implantable defibrillator), and most dental procedures (Table 1) (Conditional Recommendation, Moderate-Quality Evidence). 13. When a decision to interrupt warfarin therapy for an invasive procedure has been made for a patient with AF/AFL, we suggest that bridging therapy with LMWH or UFH be instituted when the INR is below therapeutic level only in patients at high risk of thromboembolic events ($CHADS_2$, score ≥4, mechanical heart valve, stroke/transient ischemic attack within 3 months, rheumatic heart disease) (Conditional Recommendation, Low-Quality Evidence).	s. o.

Tableau F-12 Suivi

INESSS 2014	Wein 2018 Canada Qualité moyenne	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
Apixaban: Mesure biologique de l'activité anticoagulante: Aucune pour le suivi régulier Suivi biochimique: Clcr : avant le traitement, 1 à 2 fois/ an et selon la modification du profil médicamenteux ou de la condition médicale; Fonction hépatique avant le traitement	7.3 Enhancing anticoagulant therapy effectiveness in practice and minimizing bleeding complications i. Medication adherence should be continually assessed and reinforced for patients on all oral	TTR on VKA therapy is an important predictor of major haemorrhage.[432,441,494] Therefore, we recommend targeting the INR between 2.0 and 3.0 in patients on VKAs, maintaining a high TTR (e.g. ≥70%[494]), and to consider switching to a NOAC when a high TTR cannot be sustained.[444]	s. o.	[Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)]: Although no routine laboratory monitoring is required for long-term dabigatran use, periodic clinical assessment is important to determine and reinforce adherence, review comorbidity and provide education. Furthermore, for most patients, at least yearly assessment of creatinine clearance is recommended. The creatinine should be measured more frequently in patients with an abnormal value at baseline.

INESSS 2014	Wein 2018 Canada Qualité moyenne	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
Dabigatran: Mesure biologique de l'activité anticoagulante: Aucune pour le suivi régulier Suivi biochimique: Clcr : avant le traitement, 1 à 2 fois/ an et selon la modification du profil médicamenteux ou de la condition médicale; Fonction hépatique avant le traitement **Rivaroxaban:** Mesure biologique de l'activité anticoagulante: Aucune pour le suivi régulier Suivi biochimique: Clcr : avant le traitement, 1 à 2 fois/ an et selon la modification du profil médicamenteux ou de la condition médicale; Fonction hépatique avant le traitement **Warfarine:** Mesure biologique de l'activité anticoagulante: RIN Suivi biochimique: RIN - suivi périodique	anticoagulants at each follow-up visit [Evidence Level B]. a. For patients with atrial fibrillation taking warfarin, careful dosing and consistent international normalized ratio monitoring is recommended to minimize adverse events; warfarin efficacy is dependent on maintaining therapeutic INR control (INR range 2.0–3.0; if the presence of mechanical valve range is 2.5–3.5), and declines significantly when the international normalized ratio falls below 2.0 [Evidence Level A]. b. Patients who are prescribed a DOAC should be reassessed at intervals and educated regarding the short half-life of this class of drugs, the importance of daily medication adherence and the dangers of missed doses or prolonged interruptions of therapy [Evidence Level B]. ii. For patients prescribed apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban, creatinine clearance should be routinely monitored at least once annually, and when there is a change in health status [Evidence Level C]. Refer to summary table for Selection of Anticoagulant Agents for	NOAC dosing should follow the dose-reduction criteria evaluated in the clinical trials, considering renal function, age, and weight. Patient information and empowerment, best delivered through integrated AF management, seem paramount to achieve this goal.		[Thrombosis Canada 2019 (Rivaroxaban); Thrombosis Canada 2018 (Edoxaban); Thrombosis Canada 2018 (Apixaban)]. Although no routine laboratory monitoring is required for long-term apixaban, edoxaban and rivaroxaban use, periodic clinical assessment is important to determine and reinforce compliance, review comorbidity and provide education. Furthermore, for most patients, at least yearly assessment of creatinine clearance is recommended. The creatinine should be measured more frequently in patients with an abnormal value at baseline [Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)]. It is prudent to perform routine follow-up at least every 6-12 months in patients who are receiving long-term treatment with a DOAC. This is required to check for bleeding complications, to assess the relative risk of thromboembolism and bleeding complications, and to assess kidney function. These factors may warrant adjustment of the DOAC dose, change from one DOAC to another DOAC, or change from a DOAC to warfarin. In addition, periodic follow-up is useful to check for patient compliance with their DOAC treatment, to assess concomitant medications, and to plan for treatment interruptions for upcoming procedures. It is prudent for patients who are receiving a DOAC to have an assessment of kidney function every 6-12 months, since worsening of renal function may warrant change in the dose of a DOAC, switching from one DOAC to another, or switching from a DOAC to warfarin [Thrombosis Canada 2017 (AOD)]. **Apixaban** [Thrombosis Canada 2018 (Apixaban)] **:** The creatinine should be measured more frequently in patients with an abnormal value at baseline or at risk of worsening renal function. Routine laboratory monitoring is not necessary. The prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR) and activated partial thromboplastin time (aPTT) are often normal in patients taking apixaban and do not provide reliable measures of the anticoagulant activity. Specific anti-factor Xa assays using apixaban calibrators are available in some laboratories to determine the plasma concentration but are not validated across centres and “safe” or therapeutic levels have not been established. For more details about specific testing, see the Clinical Guide: NOACs/DOACs: Coagulation Tests. **Dabigatran** [Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)] **:** The prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR) does not provide a reliable measure of the anticoagulant activity of dabigatran. The activated partial thromboplastin time (aPTT) is prolonged by dabigatran but

INESSS 2014	Wein 2018 Canada Qualité moyenne	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	Management of Atrial Fibrillation after stroke or transient ischemic attack at www.strokebestpractices.ca. a. Dose adjustments or a change in selected agent may be required based on changes in renal function if detected. b. More frequent monitoring of renal function (every 6 months or more frequently) may be considered for patients with moderate or severe renal impairment or a dehydrating illness for medication adjustment if required [Evidence Level C]. iii. Concomitant antiplatelet therapy with oral anticoagulant therapy is not routinely recommended in patients with atrial fibrillation due to increased bleeding risk unless there is a specific additional medical indication [Evidence Level B].			the prolongation of the aPTT is reagent-dependent and the values plateau with higher dabigatran concentrations. Nonetheless, a prolonged aPTT indicates the presence of dabigatran and a normal test renders high dabigatran levels unlikely. The thrombin clotting time (TCT) is the most sensitive assay for the presence of dabigatran. It is always prolonged in the presence of dabigatran but it should not be used to monitor the anticoagulant activity. The dilute thrombin clotting time (commercially available as the Hemoclot® assay) shows a linear response with dabigatran plasma concentration. The ecarin clotting time also exhibits a linear response with dabigatran concentrations. However, these tests are not widely available and a therapeutic range for either test has not been established. **Edoxaban** [Thrombosis Canada 2018 (Edoxaban)] : The prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR) and activated partial thromboplastin time (aPTT) may be normal in patients taking edoxaban and do not provide reliable measures of its anticoagulant activity. Specific anti-factor Xa assays using edoxaban calibrators are available in some laboratories to determine the plasma concentration but are not validated across centres and “safe” or therapeutic levels have not been established. **Rivaroxaban** [Thrombosis Canada 2019 (Rivaroxaban)] : The creatinine should be measured more frequently in patients with an abnormal value at baseline or at risk of worsening renal function. Although the prothrombin time/international normalized ratio (PT/INR) and activated partial thromboplastin time (aPTT) do not provide reliable measures of rivaroxaban’s anticoagulant activity, the prothrombin time is more responsive to the presence of rivaroxaban. Anti-factor Xa assays using rivaroxaban calibrators, where available, can be used to determine the plasma rivaroxaban concentration.

Tableau F-13 Interactions médicamenteuses

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
Apixaban: Interactions mal connues; Contre-indiqué avec kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole ou ritonavir; Éviter rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis **Dabigatran:** Interactions mal connues; Contre-indiqué avec kétoconazole; Éviter avec rifampicine **Rivaroxaban:** Interactions mal connues; Contre-indiqué avec kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole ou ritonavir; Éviter rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis **Warfarine:** Interactions nombreuses (médicaments, produits de santé naturels et aliments); Suivi plus étroit du RIN au besoin.	Potential pharmacokinetic interactions of OAC with immunosuppressive agents should be considered. AF patients at risk for stroke, patients with mechanical valves, and patients with recent or recurrent deep vein thrombosis or pulmonary embolism should continue OAC during and after stenting. In general, a short period of triple therapy (OAC, aspirin, clopidogrel) is recommended, followed by a period of dual therapy (OAC plus a single antiplatelet) (Figure 13). When a NOAC is used, the consensus recommendation is that the lowest dose effective for stroke prevention in AF should be considered. Dose reduction beyond the approved dosing tested in phase III trials (see Table 13) is not currently recommended, and awaits assessment in ongoing controlled trials. The combination of **aspirin**, **clopidogrel**, and **low-dose rivaroxaban** (2.5 mg twice daily) is not recommended for stroke prevention in AF.[521] The use of **prasugrel** or **ticagrelor** as part of triple therapy should be avoided unless there is a clear need for these agents (e.g. stent thrombosis on aspirin plus clopidogrel), given the lack of evidence and the greater risk of major bleeding compared with clopidogrel.[522,523] Ongoing trials will inform about such combination therapies in the future. The omission of aspirin while maintaining clopidogrel and OAC has been evaluated in the WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary StenTing) trial, in which 573 anticoagulated patients undergoing percutaneous coronary intervention (70% with AF) were randomized to either dual therapy with OAC and clopidogrel (75 mg once daily) or to triple therapy with OAC, clopidogrel, and aspirin.[524] Bleeding was lower in the dual vs. triple therapy arm, driven by fewer minor bleeding events.	s. o.	Absorption of dabigatran in the GI tract requires an acid milieu. However, though use of PPIs and H_2-blockers leads to slightly reduced bioavailability of the drug, it has no effect on clinical efficacy. Therefore, antacid intake is not a concern with dabigatran (or with the other DOACs). Caution is advised regarding the use of antacids as the absorption of dabigatran is decreased when co-administered with aluminum, magnesium or calcium containing antacids. There are certain medications that should be avoided when taking a DOAC. These are listed in Table 1. If one of these drugs is medically indicated over an extended duration, an alternative anticoagulant to a DOAC should be considered. Consultation with an appropriate speciality (e.g., cardiology, hematology, neurology, infectious disease) is advisable in such situations [Thrombosis Canada 2018 (AOD)]. **Apixaban** [Thrombosis Canada 2018 (Apixaban)]**:** The concomitant use of apixaban and drugs that inhibit or induce both P-glycoprotein (P-gp) and CYP3A4 should be avoided. Patients taking strong inhibitors of both CYP3A4 and P-gp are at an increased risk of bleeding. Examples of inhibitors include azole antifungals (e.g. itraconazole, ketoconazole, voriconazole, and posaconozole), macrolide antibiotics (e.g. clarithromycin, erythromycin) and HIV protease inhibitors (e.g. ritanovir). Alternatively, concomitant use of strong inducers (e.g. rifampin, carbamazepine, phenytoin, St. John's Wort) can reduce apixaban levels. Azole antifungals (e.g. ketoconazole, itraconozazole, variconazole, posaconazole), HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir),macrolide antibiotics (e.g. clarithromycin) increase apixaban levels; anticonvulsants (e.g. phenytoin, carbamazepine), rifampin and St. John's Wort likely, reduce apixaban levels [Thrombosis Canada 2018 (AOD)]. **Dabigatran** [Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)]**:** Dabigatran absorption is decreased by agents that increase gastric pH (i.e. magnesium or aluminum containing antacids); however there is no contraindication to concurrent use of proton pump inhibitors. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) increased bleeding by 50 to 100% and selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors (SNRIs) increased bleeding by 100% in atrial fibrillation patients in the RELY trial. Concomitant use of these drugs should be undertaken with caution. Because dabigatran etexilate is a substrate of the P-glycoprotein transport system,

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
			potent inhibitors or inducers are expected to alter plasma levels of dabigatran. a) Inhibitors of P-glycoprotein: Drugs that inhibit this transport system can increase systemic exposure to dabigatran. Concomitant use of the strong P-glycoprotein inhibitors (e.g. ketoconazole, dronedarone) is contraindicated. Caution is advised if taken with moderate inhibitors (e.g. cyclosporine, itraconazole, ritanovir, and tacrolimus). Patients who are taking the P-glycoprotein inhibitors verapamil and quinidine should take the dabigatran dose 2 hours prior to a dose of verapamil or quinidine. No dosage adjustment to dabigatran is recommended for patients concurrently taking these interacting medications for atrial fibrillation or VTE treatment, but dose reduction to 150 mg once daily is recommended by the manufacturer for thromboprophylaxis in hip or knee replacement. b) Inducers of P-glycoprotein: Drugs that induce P-glycoprotein can decrease the systemic exposure to dabigatran. Co-administration with potent inducers such as carbamazepine, phenytoin, rifampin and Saint John's wort, should be avoided. Amiodarone, dronedarone, cyclosporine, quinidine, azole antifungals (e.g. ketoconazole, itraconazole, posaconazole), and HIV protease inhibitors (eg. ritonavir) increase dabigatran levels; rifampin, carbamazepine, phenytoin, and St. John's Wort reduces dabigatran levels [Thrombosis Canada 2018 (AOD)]. **Edoxaban** [Thrombosis Canada 2018 (Edoxaban)]**:** The concomitant use of edoxaban and drugs that inhibit P-glycoprotein (P-gp) should be avoided. Patients taking strong inhibitors of P-gp are at an increased risk of bleeding. Examples of inhibitors include azole antifungals (e.g., itraconazole, ketoconazole), macrolide antibiotics (e.g., clarithyromycin, erythromycin) and HIV protease inhibitors (e.g., ritanovir). Azole antifungals (e.g. ketoconazole, itraconozaole, variconazole, posaconazole), HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir), macrolide antibiotics (e.g. clarithromycin) increase edoxaban levels; anticonvulsants (e.g. phenytoin, carbamazepine), rifampin and St. John's Wort reduce edoxaban levels [Thrombosis Canada 2018 (AOD)]. **Rivaroxaban** [Thrombosis Canada 2019 (Rivaroxaban)]**:**

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
			The concomitant use of rivaroxaban and drugs that inhibit or induce both P-glycoprotein and CYP3A4 should be avoided. Patients taking strong inhibitors of P-gp and CYP3A4 (e.g. azole antifungals like ketoconazole, itraconazole, voriconazole, and posaconozole; the HIV protease inhibitor, ritonavir) are at increased risk of bleeding. Although combined P-gp and moderate CYP3A4 inhibitors, such as erythromycin, have no clinically relevant effect on rivaroxaban levels in patients with normal renal function; these drugs should be used with caution in patients receiving rivaroxaban who have mild and moderate renal impairment as co-medication with combined P-gp and moderate CYP3A4 inhibitors, such as erythromycin, increases rivaroxaban levels by approximately 2-fold. Alternately, concomitant use of strong inducers of CYP3A4 (e.g. rifampin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John's Wort) can reduce rivaroxaban levels and should be avoided. Azole antifungals (e.g. ketoconazole, itraconozole, voriconazole, and posaconazole), HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir), and macrolide antibiotics (e.g. clarithromycin) increase rivaroxaban levels, anticonvulsants (e.g. phenytoin, carbamazepine), rifampin and St. John's Wort reduce rivaroxaban levels [Thrombosis Canada 2018 (AOD)].

Tableau F-14 Usage concomitant avec AAS, AINS, clopidogrel ou autres antiplaquettaires

INESSS 2014	ESC 2017 (CAD) Europe Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
Apixaban: Peu documenté; Risque accru d'hémorragie; AAS à petite dose peut être acceptable **Dabigatran:** Peu documenté; Risque accru d'hémorragie; AAS à petite dose peut être acceptable **Rivaroxaban:** Peu documenté; Risque accru d'hémorragie; AAS à petite dose peut être acceptable	When a NOAC is used in combination with aspirin and/or clopidogrel, the lowest approved dose effective for stroke prevention tested in AF trials should be considered.[c] (class IIa, level C) When rivaroxaban is used in combination with aspirin and/or clopidogrel, rivaroxaban 15mg q.d. may be used instead of rivaroxaban 20mg q.d.[191] (class IIb, level B) Triple therapy with aspirin, clopidogrel, and	Combinations of oral anticoagulants and platelet inhibitors increase bleeding risk and should be avoided in AF patients without another indication for platelet inhibition. (class III-harm, level B) After elective coronary stenting for stable coronary artery disease in AF patients at risk of stroke, combination triple therapy with aspirin, clopidogrel and an oral anticoagulant should be considered for 1 month to prevent recurrent coronary and	For patients with AF and recent elective PCI, the selection of antithrombotic therapy should be on the basis of their risk of stroke as follows (Fig. 3). 6. If the patient is aged < 65 years with no CHADS2 risk factors, we recommend an APT therapy regimen without OAC, as per Part 7, Recommendations 6-9 of the Supplementary Material (adapted from the CCS 2012 APT guidelines). 7. If the patient is aged ≥ 65 years and the CHADS2	In general, long-term use of a non-steroidal antiinflammatory drug (NSAID) combined with a DOAC should be avoided. Acetaminophen is preferred over an NSAID for joint pain, headache, or cold or flulike symptoms. If there is a need for longer periods of treatment with an NSAID,

INESSS 2014	ESC 2017 (CAD) Europe Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
Warfarine: Risque accru d'hémorragie; Médicament de choix si combinaison avec AAS à haute dose ou autre antiplaquettaire	OAC for longer than 1 month and up to 6 months should be considered in patients with high ischaemic risk due to ACS or other anatomical/procedural characteristics that outweigh the bleeding risk.[195] (class IIa, level B) Dual therapy with clopidogrel 75 mg/day and OAC should be considered as an alternative to 1-month triple antithrombotic therapy in patients in whom the bleeding risk outweighs the ischaemic risk.[191,193] (class IIa, level A) Discontinuation of antiplatelet treatment in patients treated with OAC should be considered at 12 months.[198] (class IIa, level B) In patients with an indication for VKA in combination with aspirin and/or clopidogrel, the dose intensity of VKA should be carefully regulated with a target INR in the lower part of the recommended target range and a time in the therapeutic range >65–70%.[193,195] (class IIa, level B) The use of ticagrelor or prasugrel is not recommended as part of triple antithrombotic therapy with aspirin and OAC. (class III, level C)	cerebral ischaemic events. (class IIa, level B) After an ACS with stent implantation in AF patients at risk of stroke, combination triple therapy with aspirin, clopidogrel and an oral anticoagulant should be considered for 1–6 months to prevent recurrent coronary and cerebral ischaemic events. (class IIa, level C) After an ACS without stent implantation in AF patients at risk of stroke, dual treatment with an oral anticoagulant and aspirin or clopidogrel should be considered for up to 12 months to prevent recurrent coronary and cerebral ischaemic events. (class IIa, level C) The duration of combination antithrombotic therapy, especially triple therapy, should be kept to a limited period, balancing the estimated risk of recurrent coronary events and bleeding. (class IIa, level B) Dual therapy with any oral anticoagulant plus clopidogrel 75 mg/day may be considered as an alternative to initial triple therapy in selected patients. (class IIb, level C) After TIA or stroke, combination therapy of OAC and an antiplatelet is not recommended. (class III-harm, level B)	score ≥ 1, we suggest that clopidogrel 75 mg/d and OAC be given, without concomitant ASA, for 12 months post-PCI (Conditional Recommendation, Moderate-Quality Evidence), to be followed by OAC alone (Strong Recommendation, High-Quality Evidence). Some patients who are at high risk of stent thrombosis and whose risk of major bleeding is acceptable may continue OAC with clopidogrel for longer than 12 months after ACS, whereas those at particularly high risk of major bleeding may have their clopidogrel discontinued earlier than 12 months and continue to receive only OAC. For patients with AF, in association with NSTEACS or STEMI, the selection of antithrombotic therapy should be on the basis of their risk of stroke as follows (Fig. 4). 8. If the patient is aged < 65 years with no CHADS2 risk factors, we recommend an APT therapy regimen without OAC, as per Part 7, Recommendations 11-19 of the Supplementary Material (adapted from the CCS 2012 APT Guidelines). 9. If the patient is aged ≥ 65 or the CHADS2 score ≥ 1 and no PCI is undertaken, we suggest the combination of clopidogrel 75 mg daily (rather than prasugrel or ticagrelor) and OAC be given, without concomitant ASA, for 12 months, to be followed by OAC alone (Conditional Recommendation, Low-Quality Evidence). 10. If the patient is aged ≥ 65 years or the CHADS2 score ≥ 1 and PCI is undertaken, we suggest the combination of ASA 81 mg/d and clopidogrel 75 mg/d andOAC (TT) for 3-6 months (duration depending on the perceived risks of coronary thrombosis and major bleeding). After 3-6 months we suggest the	further discussion between the patient and doctor is warranted [Thrombosis Canada 2018 (AOD)].

INESSS 2014	ESC 2017 (CAD) Europe Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
			combination of clopidogrel andOAC to be continued until 12 months after ACS, to be followed by OAC alone (Conditional Recommendation, Low-Quality Evidence). **Mise à jour 2018 (Andrade 2018):** For patients with AF aged 65 years or with a $CHADS_2$ score 1, we recommend an initial regimen of TT (ASA 81 mg/d with clopidogrel 75 mg/d with an OAC) up to 6 months after PCI (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence). After ASA discontinuation, which may occur as early as the day after PCI, we suggest that dual pathway therapy (an OAC with clopidogrel 75 mg/d) be continued for up to 12 months after PCI (Weak Recommendation, Moderate-Quality Evidence).	

Tableau F-15 Contre-indications

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
s. o.	s. o.	The use of NOACs is contraindicated in the presence of mechanical heart valves, rheumatic mitral stenosis, or moderate and severe nonrheumatic mitral stenosis.	Patients with AF and valvular heart disease (severe mitral stenosis, mechanical prosthetic heart valves) are at significantly increased risk for ischemic stroke, and warfarin is recommended. Treatment with a DOAC is not recommended in patients with AF and valvular heart disease or mechanical heart valves, and these drugs are not approved for this use. In patients with coronary artery disease, antithrombotic management should be individualized.
s. o.	In patients at high-risk of gastrointestinal bleeding, a VKA or another NOAC preparation should be preferred over dabigatran 150 mg twice daily, rivaroxaban 20 mg once daily, or edoxaban 60 mg once daily. (class Iia, level B)	s. o.	s. o.

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
Insuffisance rénale grave (Clcr inférieure à 30 ml/min ou insuffisance rénale aiguë): Apixaban: Contre-indiqué, non évalué dans cette population pour une Clcr < 25 ml/min Dabigatran: Contre-indiqué Rivaroxaban: Non recommandé Warfarine: Aucun changement de dose recommandé systématiquement	Anticoagulation can be safely used in AF patients with moderate or moderate-to-severe CKD [glomerular filtration rate (GFR) ≥15 mL/min] Kidney function should be regularly monitored in AF patients on OACs to allow dose adaptation for those on NOACs (Table 14) and to refine risk estimation. Rivaroxaban: 15 mg once daily if CrCl 30–49 mL/min Apixaban: 2.5 mg twice daily if serum creatinine ≥1.5 mg/dL (133 µmol/L) plus age ≥80 years or weight ≤60 kg Edoxaban: 30 mg (or 15 mg) once daily if CrCl <50 mL/min Dabigatran: no dose adjustment if CrCl ≥30 mL/min	s. o.	**Apixaban** [Thrombosis Canada 2018 (Apixaban)]**:** Apixaban is not recommended in patients with CrCl <15 mL/min and those undergoing dialysis. Dosing recommendations by clinical indication for patients with less severe renal dysfunction are described above under Dosing. Apixaban should be used with caution in those with mild or moderate or hepatic impairment (Child-Pugh class A or B); however, no dosing modification is recommended in these patients. Apixaban is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) and is contraindicated in patients with coagulopathy associated with hepatic disease. **Dabigatran** [Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)]**:** Dabigatran is contraindicated in patients with CrCl <30 mL/min. **Edoxaban** [Thrombosis Canada 2018 (Edoxaban)]**:** Edoxaban should be used with caution in patients with a creatinine clearance (CrCl) below 30 mL/min even though the FDA permits its use provided that the CrCl is over 15 mL/min. There is limited information on edoxaban in patients with CrCl < 30 mL/min and in those with hepatic impairment associated with a coagulopathy. Edoxaban should be avoided in such patients. **Rivaroxaban** [Thrombosis Canada 2019 (Rivaroxaban)]**:** There is limited information on rivaroxaban in patients with CrCl <15 mL/min and in those with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh class B or C). Rivaroxaban should be avoided in such patients.
AVC grave ou handicapant dans les 3-6 derniers mois Apixaban: Non évalué dans cette population Dabigatran: Non évalué dans cette population Rivaroxaban: (dans les 3 derniers mois) Non évalué dans cette population Warfarine: Médicament de choix mais prudence	s. o.	s. o.	s. o.

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
AVC récent (7-14 derniers jours) Apixaban: Contre-indiqué Dabigatran: Contre-indiqué Rivaroxaban: Contre-indiqué Warfarine: Contre-indiqué	NOACs are recommended in preference to VKAs or aspirin in AF patients with a previous stroke. (class I, level B)	s. o.	s. o.
Valvulopathies hémodynamiquement significatives (ex. : sténose mitrale modérée ou sévère, prothèse valvulaire, etc.) Apixaban: Non évalué dans cette population Dabigatran: Non évalué dans cette population Rivaroxaban: Non évalué dans cette population Warfarine: Médicament de choix	Vitamin K antagonist therapy (INR 2.0–3.0 or higher) is recommended for stroke prevention in AF patients with moderate-to-severe mitral stenosis or mechanical heart valves. (class I, level B) NOACs (apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban) are not recommended in patients with mechanical heart valves (Level of evidence B) or moderate-to-severe mitral stenosis (Level of evidence C). (Class III-harm, levels B and C)	s. o.	Dabigatran is contraindicated in patients with mechanical heart valves [Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)]. In patients with a mechanical heart valve, DOACs are contraindicated. In patients with a bioprosthetic (tissue) heart valve, DOACs may be used, but this has not been formally studied [Thrombosis Canada 2018 (AOD)].
Présence de prothèse valvulaire Apixaban: Pas de données disponibles, non évalué dans cette population Dabigatran: Contre-indiqué Rivaroxaban: Pas de données disponibles, non évalué dans cette population Warfarine: Médicament de choix	s. o.	s. o.	s. o.
Maladie hépatique active ou enzymes hépatiques plus de 2 à 3 fois la limite supérieure Apixaban: Non-évalué dans cette population Dabigatran: Non-évalué dans cette population Rivaroxaban: Non-évalué dans cette population Warfarine: Médicament de choix mais prudence	s. o.	s. o.	**Apixaban** [Thrombosis Canada 2018 (Apixaban)]**:** Apixaban should be used with caution in those with mild or moderate or hepatic impairment (Child-Pugh class A or B); however, no dosing modification is recommended in these patients. Apixaban is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) and is contraindicated in patients with coagulopathy associated with hepatic disease. **Dabigatran** [Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)]**:** Dose modification is not needed in patients with hepatic impairment but dabigatran should be used with caution in those with cirrhosis or baseline coagulopathy who are at high risk of bleeding. **Edoxaban** [Thrombosis Canada 2018 (Edoxaban)]**:** There is limited information on edoxaban in patients with

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
			hepatic impairment associated with a coagulopathy. Edoxaban should be avoided in such patients.The drug should not be used in patients with severe liver disease. **Rivaroxaban** [Thrombosis Canada 2019 (Rivaroxaban)]**:** There is limited information on rivaroxaban in patients with moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh class B or C). Rivaroxaban should be avoided in such patients.

Tableau F-16 Populations particulières pour lesquelles les AOD ne sont pas recommandées ou qui nécessitent des précautions particulières

INESSS 2014	SSC-ISTH 2016 (AODs) International Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
Femmes enceintes ou qui allaitent : s. o.	s. o.	Anticoagulation is recommended in pregnant patients with AF at risk of stroke. To minimize teratogenic risk and intrauterine bleeding, dose-adjusted heparin is recommended during the first trimester of pregnancy and in the 2–4 weeks before delivery. Vitamin K antagonists or heparin can be used in the remaining parts of the pregnancy. (class I, level B) NOACs should be avoided in pregnancy and in women planning a pregnancy. (class III-harm, level C)	s. o.	**Général [Thrombosis Canada 2017 (Pregnancy)]:** Pregnant women were excluded from clinical trials evaluating the oral direct thrombin inhibitors (dabigatran) and anti-Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), so the human reproductive risks of these medications are unknown. However, these small molecules are known to cross the placenta. Therefore, at present, the direct oral anticoagulants should not be used during pregnancy. We also recommend against using these agents while breastfeeding. Rivaroxaban has been demonstrated in breast milk samples; other drugs in this group may also get into breast milk. **Apixaban** [Thrombosis Canada 2018 (Apixaban)]**:** Apixaban crosses the placenta and should not be used in pregnancy. It should also be avoided in nursing mothers because it is uncertain whether apixaban appears in the breast milk. **Dabigatran** [Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)]**:** Dabigatran crosses the placenta and should not be used in pregnancy. It is unknown whether

INESSS 2014	SSC-ISTH 2016 (AODs) International Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
				dabigatran passes into the breast milk; therefore, dabigatran should not be used in nursing mothers. **Edoxaban** [Thrombosis Canada 2018 (Edoxaban)]**:** Edoxaban crosses the placenta and should not be used in pregnancy. It should also be avoided in nursing mothers because it is uncertain whether edoxaban appears in the breast milk. **Rivaroxaban** [Thrombosis Canada 2019 (Rivaroxaban)]**:** Rivaroxaban crosses the placenta and should not be used in pregnancy. It has been shown that rivaroxaban appears in breast milk; therefore, this drug should also be avoided in nursing mothers. [Thrombosis Canada 2018 (DVT and PE treatment in pregnancy)]: The cornerstone of VTE treatment in pregnancy is anticoagulant therapy. Recommendations are largely based on observational data and expert opinion given the lack of high level evidence on optimal management. During pregnancy, the risks posed to the fetus by anticoagulant therapy must be considered, in addition to maternal safety and efficacy. Vitamin K antagonists such as warfarin cross the placenta and may cause teratogenicity (e.g. warfarin embryopathy and central nervous system anomalies), as well as pregnancy loss and fetal bleeding. Therefore, warfarin is contraindicated for the treatment of VTE in pregnancy. Pregnant women were excluded from clinical trials evaluating the direct oral anticoagulants (including apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban) which are likely to cross the placenta and the human reproductive risks of these medications are unknown. They should also be avoided in

INESSS 2014	SSC-ISTH 2016 (AODs) International Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
				pregnancy. Unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH) do not cross the placenta and, therefore, are safe for the fetus. Studies have confirmed the safety and efficacy of LMWH in the pregnant population when used for treatment of VTE. Therefore, LMWH is the drug of choice for treatment of VTE during pregnancy, except in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT), a history of HIT or severe renal dysfunction. The same weight-based dosing regimen as in the nonpregnant population is recommended when LMWH is used for treatment of VTE in pregnancy. Some recommend a twice-daily LMWH dosing schedule during pregnancy to compensate for increases in glomerular filtration rate that occur in the second trimester. However, a once-daily regimen simplifies administration and enhances compliance. Observational studies have not demonstrated an increase in the risk of VTE recurrence with the once-daily regimen compared with twice-daily schedules. No studies have assessed the optimal duration of anticoagulant therapy for treatment of pregnancyassociated VTE. As in nonpregnant patients, a minimum total duration of 3 months is recommended. However, given the additional increase in risk for VTE during pregnancy and the postpartum period, treatment is generally extended throughout pregnancy and for at least 6 weeks postpartum (with a minimum total duration of 3 months). UFH, LMWH and warfarin are safe for the breast-fed infant when administered to the nursing mother. The manufacturers of apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban all recommend against using these medications while breastfeeding.

INESSS 2014	SSC-ISTH 2016 (AODs) International Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
				Labour and delivery: The risks of anticoagulant-related maternal hemorrhage and epidural hematoma in women using anticoagulants at the time of delivery can be minimized with careful planning. The plan for delivery should take account of obstetric, hematological and anesthetic issues. In order to avoid an unwanted anticoagulant effect during delivery (especially with neuraxial anesthesia), women receiving therapeutic subcutaneous UFH or LMWH should generally have a planned delivery. Twice daily therapeutic doses of subcutaneous UFH or LMWH should be discontinued 24 hours before induction of labor or cesarean section, while patients taking once daily therapeutic doses of LMWH should take only 50% of their dose on the morning of the day prior to delivery. Pregnant women receiving LMWH or UFH should be instructed to withhold their injection if they believe they have entered labor spontaneously. If spontaneous labor occurs in fully anticoagulated women, neuraxial anesthesia should not be used. Where the level of anticoagulation is uncertain and where laboratory support allows for rapid assessment of heparin activity, testing can be considered to guide anesthetic and surgical management. Women with a very high risk for recurrent VTE (e.g. proximal DVT or PE within 2-4 weeks) can be switched to therapeutic intravenous UFH, which is then discontinued 4-6 hours prior to the expected time of delivery or epidural insertion. **Postpartum anticoagulation:** Postpartum LMWH or UFH therapy should be restarted as soon as it is safe to do so – usually within 6-24 hours of delivery, depending on bleeding concerns and local experience. However, resumption of full dose LMWH or UFH following epidural catheter removal should generally be delayed 24 hours (longer if catheter

INESSS 2014	SSC-ISTH 2016 (AODs) International Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
				placement was bloody or traumatic). Unless there are bleeding concerns, postpartum warfarin can be started, if desired, at the same time as LMWH or UFH is initiated. Heparin or LMWH is continued after an overlap of at least 5 days and until an INR ≥2.0 is reached and maintained for at least 24 hours.
Personnes âgées de 75 ans ou plus: Apixaban: Prudence/peu de données; Moins de saignements majeurs comparativement à la warfarine Dabigatran:Prudence/peu de données; Plus de saignements digestifs comparativement à la warfarine (doses de 110 mg et de 150 mg) Rivaroxaban: Prudence Warfarine: 80 ans ou plus : médicament de choix	s. o.	When dabigatran is used, a reduced dose (110 mg twice daily) may be considered in patients >75 years to reduce the risk of bleeding. (class IIb, level B)	s. o.	s. o.
Enfants : s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	**Apixaban** [Thrombosis Canada 2018 (Apixaban)]**:** Apixaban is not recommended for use in children until ongoing studies establish the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and efficacy of apixaban in these patients. **Dabigatran** [Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)]**:** Dabigatran is not recommended for use in children until ongoing studies establish the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and efficacy of dabigatran in neonates and children. **Edoxaban** [Thrombosis Canada 2018 (Edoxaban)]**:** Edoxaban is not recommended for use in children until ongoing studies establish its pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and efficacy in these patients. Whenever possible, pediatricians with expertise in thromboembolism should manage pediatric patients with thromboembolism. When this is not possible, a combination of a neonatologist/pediatrician and a pediatric or adult

INESSS 2014	SSC-ISTH 2016 (AODs) International Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
				hematologist is recommended. **Rivaroxaban** [Thrombosis Canada 2019 (Rivaroxaban)]**:** Rivaroxaban is not recommended for use in children until ongoing studies establish the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and efficacy of rivaroxaban in neonates and children.
Personnes de poids faible ou élevé : s. o.	1. We recommend appropriate standard dosing of the DOACs in patients with a BMI less than or equal to 40 kg m−2 and weight less than or equal to 120 kg for VTE treatment, VTE prevention, and prevention of ischemic stroke and systemic arterial embolism in non-valvular AF. 2. We suggest that DOACs should not be used in patients with a BMI of > 40 kgm−2 or a weight of > 120 kg, because there are limited clinical data available for patients at the extreme of weight, and the available PK/PD evidence suggests that decreased drug exposures, reduced peak concentrations and shorter half-lives occur with increasing weight, which raises concerns about underdosing in the population at the extreme of weight. 3. If DOACs are used in a patient with a BMI of > 40 kg m−2 or a weight of >120 kg, we suggest checking a drug-specific peak and trough level (anti-FXa for apixaban, edoxaban, and rivaroxaban; ecarin time or dilute thrombin time with appropriate calibrators for dabigatran; or mass spectrometry drug level for any of the DOACs). If the level falls within the expected range, continuation of the DOAC seems	s. o.	s. o.	[Thrombosis Canada 2018 (obésité)] USE OF DOACS IN OBESE PATIENTS: • There is limited evidence and clinical experience supporting the use of DOACs in obese patients in any clinical scenario. • Data in patients with a BMI >40 or weight >120 kg is very limited and precludes advising for or against the use of DOACs in such patients for any given scenario. • If DOACs are to be used in patients with a BMI>40 or >120 kg, this should be as a last resort (i.e. when vitamin K antagonists cannot be used) and patients should be informed of the limitations of the available information and potential risk of under-dosing. • There is no data on the best strategy for performing dose adjustments in obese patients. • There are ongoing studies evaluating DOACs in patients weighing over 120kg.

INESSS 2014	SSC-ISTH 2016 (AODs) International Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	reasonable. However, if the drug-specific level is found to be below the expected range (Table S1) [17,24,26–29], we suggest changing to a VKA rather than adjusting the dose of the DOAC. 'Recommend' indicates a strong guidance statement based on existing literature, whereby the clinician should consider adopting the practice in most cases, whereas 'suggest' reflects a weak guidance statement due to limited existing literature whereby the clinician may adopt the guidance statement or use an alternative approach to manage patients. As for all cases, our statements may provide guidance but do not replace clinical judgement for the management of individual patients.			

Tableau F-17 Modalités de bonne pratique pour l'usage des antidotes

INESSS 2014	ACMTS (antidote) 2017 Canada Non évalué	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
Apixaban: Aucun produit cliniquement démontré à ce jour **Dabigatran:** Aucun produit cliniquement démontré à ce jour; Hémodialyse (situation d'exception, ex. : surdosage aigu) **Rivaroxaban:** Aucun produit cliniquement démontré à ce jour **Warfarine:** Vitamine K, plasma frais congelé ou concentrés de complexes prothrombiniques non activés. En cas de risque élevé de saignement, demeure le premier choix	Idarucizumab: Results of blood dilute thrombin time and ecarin thrombin time of dabigatran-treated patients presenting with life-threatening bleeding or the need for urgent surgery have shown idarucizumab to have high efficacy in reversing the effects of dabigatran.[7] There are also signals that could indicate benefits towards achieving hemostasis and hemodynamic stability in these patients.[7] As no suitable alternative is currently available, there is no comparative evidence to support the benefits seen in hemostasis and hemodynamic stability. Decision and policy makers need to consider the use of idarucizumab under the light of the clinical presentation of the population intended for use, the effectiveness of reversing the effects of dabigatran on the clotting profile, and the potential for clinical benefits.	Administration of prothrombin complex concentrates may also be considered for severe bleeding on NOAC treatment if specific antidotes are not available. Several antidotes to NOACs are under development. Idarucizumab (approved in 2015 by the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency) is a clinically available humanized antibody fragment that binds dabigatran and rapidly and dose-dependently reverses its effects without over-correction or thrombin generation.[475] For VKAs, administration of fresh frozen plasma restores coagulation more rapidly than vitamin K, and prothrombin complex concentrates achieve even faster blood coagulation.[505] Registry data suggest that the combination of plasma and prothrombin complex concentrates is associated with the lowest case fatality following intracranial haemorrhage on VKAtreatment with an INR ≥1.3.[506]	11. We recommend administering idarucizumab for emergency reversal of dabigatran's anticoagulant effect in patients with uncontrollable or potentially lifethreatening bleeding and/or in patients who require urgent surgery for which normal hemostasis is necessary (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence). Values and preferences. This recommendation places relatively greater value on the ability of idarucizumab to reverse coagulation parameters indicative of dabigatran's effect, its potential to decrease bleeding-related outcomes, and risks of urgent surgery and its safety and tolerability profile, and less value on the absence of a control group in the REVERSE-AD trial and on the cost of the drug. **Mise à jour 2018 (Andrade 2018):** We recommend administering idarucizumab for emergency reversal of dabigatran's anticoagulant effect in patients with uncontrollable or potentially lifethreatening bleeding and/or in patients who require urgent surgery for which normal hemostasis is necessary (Strong Recommendation, Moderate-Quality Evidence). Values and preferences : This recommendation places relatively greater value on the ability of idarucizumab to reverse coagulation parameters indicative of dabigatran's effect, its potential to decrease bleeding-related outcomes, and risks of urgent surgery, and its safety and	Idarucizumab, a humanized antibody fragment against dabigatran, is now available as an antidote for dabigatran in situations of life-threatening or uncontrolled bleeding due to dabigatran. Idarucizumab, which is given as an intravenous bolus dose of 5 grams, rapidly reverses the anticoagulant effect of dabigatran [Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)]. Andexanet alpha, a recombinant modified human factor Xa decoy protein, has been shown to reverse inhibition of factor Xa by apixaban and rivaroxaban in healthy volunteers and in those with major bleeding. In the latter group, effective hemostasis was noted at 12 hours in 79% of patients; however, thrombotic events occurred in 18% (12/67) of patients during 30 day follow-up. This agent is not yet approved for use in Canada, although it has acquired FDA approval. [Thrombosis Canada 2018 (Apixaban)].

INESSS 2014	ACMTS (antidote) 2017 Canada Non évalué	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
			tolerability profile, and less value on the absence of a control group in the REVERSE-AD trial and on the cost of the drug.	

Tableau F-18 Effets indésirables (Risques de saignements)

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
s. o.	Table 12 Modifiable and non-modifiable risk factors for bleeding in anticoagulated patients based on bleeding risk scores **Modifiable bleeding risk factors** Hypertension (especially when systolic blood pressure is >160 mmHg)[a,b,c] Labile INR or time in therapeutic range <60%[a] in patients on vitamin K antagonists Medication predisposing to bleeding, such as antiplatelet drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs[a,d] Excess alcohol (≥8 drinks/week)[a,b] **Potentially modifiable bleeding risk factors** Anaemia[b,c,d] Impaired renal function[a,b,c,d] Impaired liver function[a,b] Reduced platelet count or function[b] **Non-modifiable bleeding risk factors** Age[e] (>65 years)[a] (≥75 years)[b,c,d] History of major bleeding[a,b,c,d] Previous stroke[a,b] Dialysis-dependent kidney disease or renal transplant[a,c] Cirrhotic liver disease[a] Malignancy[b] Genetic factors[b] **Biomarker-based bleeding risk factors** High-sensitivity troponine Growth differentiation factor-15[e] Serum creatinine/estimated CrCl[e] [a]Derived from the HAS-BLED score.[384] [b]Derived from the HEMORR$_2$HAGES score.[383] [c]Derived from the ATRIA score.[385] [d]Derived from the ORBIT score.[388] [e]Derived from the ABC bleeding score.[387]	s. o. **Mise à jour 2018 (Andrade 2018):** Factors that increase risk of bleeding : • Patient factors — Age (> 65 years) — Low body weight (< 60 kg) — Hypertension — History of bleeding (esp. within 1y) — Prior stroke of intracranial bleeding — Combined OAC and antiplatelet use — Concomitant NSAID or prednisone use — Excess alcohol consumption — Abnormal liver function — CKD (eGFR < 60 mL/min) — Anemia (hemoglobin <110 g/L) — Labile INR (TTR <60%)	**Apixaban** [Thrombosis Canada 2018 (Apixaban)]**:** A major adverse effect is bleeding; concomitant use of antiplatelet drugs or other anticoagulants increases the bleeding risk. Apixaban should be avoided in patients with indwelling epidural catheters or with a history of recent spinal puncture in order to reduce the risk of epidural or spinal hematomas. Drug levels can also be increased or decreased by the use of concomitant medications (see Drug interactions). **Dabigatran** [Thrombosis Canada 2017 (Dabigatran)]**:** The major adverse effect of dabigatran is bleeding; concomitant use of antiplatelet drugs increases this risk. Dabigatran should be avoided in patients with indwelling epidural catheters or recent spinal punctures in order to reduce the risk of epidural or spinal hematomas. Dabigatran may be associated with dyspepsia in up to 10% of users; the frequency of this complication can be reduced by having patients take the drug with meals. Dyspepsia usually resolves with time and may improve with the use of an anti-ulcer medication such as a proton pump inhibitor, but caution is advised as the absorption of dabigatran is decreased when co-administered with aluminum, magnesium or calcium containing antacids. **Edoxaban** [Thrombosis Canada 2018 (Edoxaban)]**:** A major adverse effect is bleeding; concomitant use of antiplatelet drugs or other anticoagulants increases the bleeding risk. Edoxaban should be avoided in patients with indwelling epidural catheters or with a history of recent spinal puncture in order to reduce the risk of epidural or spinal hematomas. Drug levels can also be increased or decreased by the use of concomitant medications (see Drug interactions). **Rivaroxaban** [Thrombosis Canada 2019 (Rivaroxaban)]**:** The major adverse effect of rivaroxaban is bleeding; concomitant use of antiplatelet drugs or strong inhibitors of both CYP 3A4 and P-glycoprotein (P-gp) (see below under Special Considerations: Drug Interactions) increases this risk. Rivaroxaban should be avoided in patients with indwelling

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
			epidural catheters or with a history of recent spinal puncture, in order to reduce the risk of post-operative epidural hematoma. A small number of patients may experience dyspepsia. Taking rivaroxaban with food will reduce dyspepsia and improve absorption. **Bleeding Risk** [Thrombosis Canada 2018 (AF)]**:** Bleeding risk should also be assessed in all patients. However, in most cases, bleeding risk should not preclude the use of anticoagulant therapy. The risk-benefit ratio almost always favours anticoagulation unless the risks for bleeding are very high and the risk of thromboembolism is very low. Patients at increased risk for bleeding, typically, are also those who will benefit the most from anticoagulation to prevent stroke. There are prognostic models for the estimation of bleeding risk in patients with AF on warfarin therapy (e.g. HAS-BLED, available on Thrombosis Canada website, http://thrombosiscanada.ca/?page_id=502), which can help to identify potentially reversible risk factors for bleeding.

Tableau F-19 Prise en charge des saignements

INESSS 2014	ESC 2017 (CAD) Europe Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
s. o.	Bleeding during treatment with **dual antiplatelet therapy ± OAC**: **Trivial bleeding** (any bleeding not requiring medical intervention of further evaluation; e.g. skin bruising or ecchimosis, self-resolving epistaxis, minimal conjunctival bleeding) • Consider OAC continuation or skip one single next pill. **Mild bleeding** (any bleeding that requires medical attention without requiring hospitalization; e.g. not self resolving epistaxis, moderate conjunctival	Reinitiation of OAC after a bleeding event should be considered in all eligible patients by a multidisciplinary AF team, considering different anticoagulants and stroke prevention interventions, improved management of factors that contributed to bleeding, and stroke risk. (class IIa, level B) In AF patients with severe active bleeding events, it is recommended to interrupt oral anticoagulation therapy until the underlying cause is resolved. (class I, level C) After intracranial haemorrhage, oral anticoagulation	s. o.	**[Thrombosis Canada 2019 (Bleeding)] :** Although the mainstay of bleeding management is supportive, a specific anticoagulant reversal agent is available for dabigatran (idarucizumab [Praxbind®]), and specific reversal agents for factor Xa inhibitors (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) are expected to be available soon. There are few observational studies evaluating the use of non-specific prohemostatic products (e.g. 4-factor prothrombin complex concentrate [PCC; Beriplex®, Octaplex®], activated PCC [aPCC; FEIBA®]) in DOAC-treated patients with bleeding. Appropriate management in all cases of bleeding requires a systematic approach to assessing the competing risks and consequences of bleeding and thrombosis.

INESSS 2014	ESC 2017 (CAD) Europe Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	bleeding, genitourinary or upper/lower gastrointestional bleeding without significant blood loss, mild haemoptysis) • In case of triple therapy consider downgrading to dual therapy, preferably with clopidogrel and OAC. **Moderate bleeding** (any bleeding associated with a significant blood loss [>3 g/dL HB] and/or requiring hospitalization, which is haemodynamically stable and not rapidly evolving; e.g. genitourinary, respiratory or upper/lower gastrointestional bleeding with significant blood loss or requiring transfusion) • Consider OAC discontinuation or even reversal until bleeding is controlled, unless very high thrombotic risk (i.e. mechanical heart valves, cardiac assist device, CHA2DS2-VASc ³4) • Reinitiate treatment within one week if clinically indicated. For Vitamin-K antogonist consider a target INR of 2.0-2.5 unless overriding indication (i.e. mechanical heart valves or cardiac assist device) for NOAC consider the lowest effective dose. • In case of triple therapy consider downgrading to dual therapy, preferably with clopidogrel and OAC. • If patients on dual therapy, consider stopping antiplatelet therapy if deemed safe. **Severe bleeding** (any bleeding requiring hospitalization, associated with a severe blood loss [>5 g/dL HB] which is haemodynamically stable and not rapidly evolving; e.g. severe genitourinary, respiratory or upper/lower gastrointestional bleeding) • Consider stopping and reversing OAC until bleeding is controlled unless prohibitive thrombotic risk (i.e. mechanical heart valve in mitral position, cardiac assist device). • Reinitiate treatment within one week if clinically indicated. For vitamin-K antagonists consider a target INR of 2.0-2.5 unless overriding indication	in patients with AF may be reinitiated after 4–8 weeks provided the cause of bleeding or the relevant risk factor has been treated or controlled. (class IIb, level B) Figure 11 - Management of active bleeding in patients receiving anticoagulation. Institutions should have an agreed procedure in place. Patient with active bleeding → Compress bleeding sites mechanically → Assess haemodynamic status, blood pressure, basic coagulation parameters, blood count, and kidney function → Obtain anticoagulation history (last NOAC / VKA dose) : **NOAC** **Minor bleeding** Delay NOAC for 1 dose or 1 day **Moderate-severe bleeding** Add symptomatic treatment: Fluid replacement Blood transfusion Treat bleeding cause (e.g. gastroscopy) Consider to add oral charcoal if recently ingested NOAC **Severe or life-threatening bleeding** Consider specific antidote, or PCC if no antidote available Consider replacement of platelets where appropriate **VKA** **Minor bleeding** Delay VKA until INR <2 **Moderate-severe bleeding** Add symptomatic treatment: Fluid replacement Blood transfusion Treat bleeding cause (e.g. gastroscopy) Consider to add Vitamin K (1–10 mg) i.v. **Severe or life-threatening bleeding**		**Management of bleeding episodes** **Non-Major Bleeding** e.g. extremity bruising, hemorrhoid bleeding, subconjunctival bleed, self-limited epistaxis: - Continue anticoagulant - Confirm the patient is receiving the appropriate drug and dose based on indication, age, weight, and creatinine clearance. - Consider checking hemoglobin, platelet count and renal function to see if they are stable. - Review concomitant medications which may contribute to bleeding (e.g. ASA, NSAIDs) **Major Bleeding** **Non-Life Threatening Bleeding** e.g. hemodynamically stable GI bleed, epistaxis, hematuria, or menstrual bleeding, requiring medical attention and/or intervention): - Hold anticoagulant therapy - Apply local hemostatic measures (e.g. compression, packing) if applicable - Obtain CBC, PT/INR, PTT, creatinine - Determine the likely presence of drug and expected elimination rate using time of last dose, drug half-life and creatinine clearance (CrCl). Estimated half-life for DOACs are: - dabigatran: 7-17 h if CrCl ≥50 mL/min; 17-20 h if CrCl 30-49 mL/min - rivaroxaban: 7-11 h if CrCl >50 mL/min; 7-11 h if CrCl 30-49 mL/min - apixaban: 8-12 h if CrCl ≥50 mL/min; 8-12 h if CrCl 30-49 mL/min - edoxaban: 10-14 h if CrCl ≥50 mL/min - If available, consider determining plasma concentration of DOAC using a validated assay (See Table 1). - Transfusion therapy should be given as per standard supportive measures: - RBC transfusion if symptomatic anemia - Platelet transfusion if platelets less than 50 x 109/L - Consultation for further investigations and definitive management, if indicated (e.g. endoscopy) **Severe/Life-threatening bleeding** e.g. intracranial

INESSS 2014	ESC 2017 (CAD) Europe Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
	(i.e. mechanical heart valves or cardiac assist device) for NOAC consider the lowest effective dose. • If patient on triple therapy consider downgrading to dual therapy with clopidogrel and OAC. If patients on dual therapy, consider stopping antiplatelet therapy if deemed safe. **Life-threatening bleeding** (any severe active bleeding putting patient's life immediately at risk; e.g. massive overt genitourinary, respiratory or upper/lower gastrointestinal bleeding, active intracranial, spinal or intraocular haemorrhage, or any bleeding causing haemodynamic instability) • Stop and reverse OAC.	Consider PCC and FFP Consider replacement of platelets where appropriate NOACs have a short plasma half-life of approximately 12 h, and improved haemostasis is expected within 12–24 h after a delayed or omitted dose.		hemorrhage, severe GI bleed with actual or impending hemodynamic instability, retroperitoneal bleed, intramuscular bleed with compartment syndrome: <u>Initial management</u> - Hold anticoagulant therapy - Initiate resuscitation in a monitored setting - Apply local hemostatic measures (e.g. compression, packing, splinting) if applicable - Consult an expert urgently (hematologist, internist, ER physician, pharmacist) for advice - Refer for procedural/surgical intervention if appropriate - Obtain CBC, PT/INR, PTT, creatinine STAT - Determine the likely presence of drug and expected elimination rate using time of last dose, drug half-life and creatinine clearance. - If available, determine plasma concentration of DOAC using a validated assay (See Table 1). - Transfusion therapy should be given as per standard supportive measures: - RBC transfusion if symptomatic anemia. Maintain hemoglobin > 70 g/L during active bleeding. - Platelet transfusion if platelet count less than $50x10^9$/L. Consider higher platelet count threshold of 100×10^9/L in patients with bleeding into a critical site (e.g. intracranial hemorrhage). - Plasma and/or cryoprecipitate transfusion only if concomitant coagulopathy (e.g. massive transfusion, disseminated intravascular coagulation, liver disease). **Reversal for severe/life-threatening bleeding:** Recommended coagulation test assays and thresholds for clinically relevant plasma DOAC concentrations are estimates based on available evidence that require further study/validation. <u>Apixaban</u> - If apixaban is likely still active (as per time of last dose and creatinine clearance) give PCC. Reversal may or may not occur. If apixaban levels are available and < 30-50 ng/mL: no

INESSS 2014	ESC 2017 (CAD) Europe Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
				reversal required. - Inform patients/families regarding small thrombotic risk of PCC (e.g. stroke MI, VTE), but consequences of uncontrolled bleeding likely exceed this risk - Consider adjunctive therapy with tranexamic acid - Specific antidote in development and not yet available <u>Dabigatran</u> - If dabigatran is likely still active (as per time of last dose and creatinine clearance) give idarucizumab (Praxbind®). Complete reversal is expected within minutes. Note, if dabigatran levels are rapidly available and < 30-50 ng/mL: no reversal required. - If idarucizumab (Praxbind®) is not available, consider alternative therapies such as prothrombin complex concentrate (PCC) Octaplex® or Beriplex®, or FEIBA®. - Inform patients/families regarding small thrombotic risk of idarucizumab, PCC and FEIBA® (e.g. stroke MI, VTE), but consequences of uncontrolled bleeding likely exceed this risk - Adjunctive therapy to consider: hemodialysis (~65% removal after 4 hrs) if feasible or tranexamic acid. <u>Edoxaban</u> - If edoxaban is likely still active (as per time of last dose and creatinine clearance) give PCC. Reversal may or may not occur. If edoxaban levels are available and < 30-50 ng/mL: no reversal required - Inform patients/families regarding small thrombotic risk of PCC (e.g. stroke MI, VTE), but consequences of uncontrolled bleeding likely exceed this risk - Consider adjunctive therapy with tranexamic acid - Specific antidote in development and not yet available <u>Rivaroxaban</u> - If rivaroxaban is likely still active (as per time of last dose and creatinine clearance) give PCC. Reversal may or may not occur. If rivaroxaban levels are available and < 30-50 ng/mL: no reversal required - Inform patients/families regarding small thrombotic risk of PCC (e.g. stroke MI, VTE), but consequences of uncontrolled bleeding likely exceed this risk

INESSS 2014	ESC 2017 (CAD) Europe Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
				- Adjunctive therapy to consider: tranexamic acid - Specific antidote in development and not yet available <u>Idarucizumab :</u> Bleeding on : dabigatran Dosing: administered as two 50-mL bolus infusions containing 2.5 g each of idarucizumab (total 5 g) no more than 15 minutes apart. Notes: Complete reversal is expected within minutes and lasts for 24 hrs or more in most patients. Ongoing bleeding is due to anatomical cause. <u>PCC (Octaplex®) :</u> Bleeding on : rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran* Dosing: 50 units/kg, max 3000 units; Mix diluent and PCC following manufacturer instructions; infuse at 1 mL/min followed by maximum 3 mL/min (180 mL/hr) per institution/Blood Bank instructions. Notes: Contraindicated in heparin-induced thrombocytopenia. For life-threatening bleeding (e.g. intracranial hemorrhage) give 2000 units IV STAT if weight not available and cannot delay reversal. <u>PCC (Beriplex®) :</u> Bleeding on : rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran* Dosing: 50 units/kg, max 3000 units; Mix diluent and PCC following manufacturer instructions; infuse at 1 mL/min followed by maximum 8 mL/min (480 mL/hr) per institution/Blood Bank instructions. Notes: Contraindicated in heparin-induced thrombocytopenia; For life-threatening bleeding (e.g. intracranial hemorrhage) give 2000 units IV STAT if weight not available and cannot delay reversal. <u>Activated PCC (FEIBA®) :</u> Bleeding on : dabigatran* Dosing: 50 units/kg, max 2000 units. Notes: Limited availability through Canadian Blood Services. For life-threatening bleeding (e.g. intracranial hemorrhage) give 2000 units IV STAT if weight not available and cannot delay

INESSS 2014	ESC 2017 (CAD) Europe Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
				reversal. Can also use for apixaban and rivaroxaban but PCC preferred <u>Frozen plasma :</u> Bleeding on : Coagulopathy (e.g. dilutional from massive transfusion, hepatic failure, DIC) Dosing: 10-15 mL/kg (3-4 units for adults) Notes: Should not be used to reverse abnormal lab parameters from DOACs; Caution in patient at risk for volume overload (eg. CHF) <u>Cryoprecipitate :</u> Bleeding on : Coagulopathy, (eg. dilutional from massive transfusion, hepatic failure, DIC) Dosing: 10 units IV. Notes: Only consider if fibrinogen level is < 1.0 g/L. <u>Tranexamic Acid (Cyclokapron®) :</u> Bleeding on : rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran* Dosing: 1g IV bolus then 1 g over 8 hrs. Notes: May exacerbate prothrombotic effect if given with other prothrombotic products *If idarucizumab unavailable. Abbreviations: CHF, congestive heart failure; DIC, disseminated intravascular coagulation. Notes regarding pro-hemostatic therapies (PCC, FEIBA®, recombinant factor VIIa) for DOAC-associated severe/life-threatening bleeding: • Supportive clinical data for pro-hemostatic agents (PCC, FEIBA®, rVIIa) are very limited. No study has assessed the clinical efficacy and safety of these agents in patients with active bleeding. The possible role of these agents is mostly based on in vitro studies, animal models and studies in human volunteers evaluating coagulation markers. Small observational studies have evaluated the use of PCC and aPCC in DOAC-treated bleeding patients. • PCC (Octaplex®, Beriplex®), activated PCC (FEIBA®) are coagulation factor concentrates, not DOAC antidotes and do

INESSS 2014	ESC 2017 (CAD) Europe Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
				not affect the inhibitory effect of DOACs on pre-existing coagulation factors IIa (thrombin) and Xa. These agents may reduce DOAC-associated bleeding by providing large amounts of factors II and X. They may be associated with a small increased prothrombotic risk. • The use of antifibrinolytic agents such as tranexamic acid (Cyclokapron®) and aminocaproic acid (Amicar®) has no direct supporting evidence of benefit in patients with DOAC-associated bleeding. However, early use of tranexamic acid has shown to be of benefit in trauma patients with significant bleeding and has a good safety profile. • Recombinant factor VIIa (rFVIIa; NovoSeven®, Niastase®) is generally not recommended because of a lack of benefit in animal studies and increased prothrombotic risk. **WHEN BLEEDING HAS RESOLVED:** - Restart anticoagulant when hemostasis is achieved. Prolonged anticoagulant interruption exposes patients to an increased risk of thrombosis. - Reassess appropriateness of drug and dose of anticoagulant based on clinical characteristics such as indication, age, weight and creatinine clearance. - Assess co-medications which may contribute to bleeding (e.g. ASA, NSAIDs).

Tableau F-20 Opérations chirurgicales

INESSS 2014	ESC 2017 (CAD) Europe Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
s.o.	In patients treated with coronary stent implantation, triple therapy with aspirin, clopidogrel, and OAC should be considered for 1 month, irrespective of the type of stent used.[195] (class IIa, level B) Clopidogrel (600 mg loading dose, 75 mg daily dose) on top of aspirin is recommended in stable CAD patients undergoing coronary stent implantation and in ACS patients who cannot receive ticagrelor or prasugrel, including those with prior intracranial bleeding or indication for Oral anticoagulant.[20,23,39,40] (class I, level A) In patients with ACS (NSTE-ACS or STEMI) treated with DAPT, undergoing CABG, and not requiring long-term OAC therapy, resumption of P2Y12 inhibitor therapy as soon as is deemed safe after surgery and continuation up to 12months is recommended. (class I, level C)	After surgical occlusion or exclusion of the left atrial appendage, it is recommended to continue anticoagulation in at-risk patients with AF for stroke prevention. (class I, level B) Anticoagulation with heparin or a NOAC should be initiated as soon as possible before every cardioversion of AF or atrial flutter. (class IIa, level B) For cardioversion of AF/atrial flutter, effective anticoagulation is recommended for a minimum of 3 weeks before cardioversion. (class I, level B) Anticoagulation for stroke prevention should be continued indefinitely after apparently successful catheter or surgical ablation of AF in patients at high-risk of stroke. (class IIa, level C) Long-term anticoagulation should be considered in patients with AF after cardiac surgery at risk for stroke, considering individual stroke and bleeding risk. (class IIa, level B) Oral anticoagulation should be considered in all adult patients with intracardiac repair, cyanosis, Fontan palliation or systemic right ventricle and a history of AF, atrial flutter or intra- atrial reentrant tachycardia. In all other congenital heart disease patients with AF, anticoagulation should be considered if CHA2DS2VASC score is ≥1. (class IIa, level C)	s. o.	PERI-OPERATIVE MANAGEMENT [Thrombosis Canada 2018 (Peri-Op)]: **Patients Receiving Dabigatran** Pre-Operative Management (Table 1): • **Minor surgery/procedure (LOW BLEEDING RISK):** In patients who require a minor dental procedure, cataract procedure, or minor skin procedure; it is likely safe not to interrupt anticoagulation (as is done in warfarin-treated patients) but data to support such practice is lacking. An alternative approach would be to hold dabigatran on the day of the procedure or, if dabigatran is not interrupted, to delay that day's dose for 4-6 hours after the procedure • **Moderate bleeding risk procedure:** Stop dabigatran 1 day before surgery/procedure (i.e. skip 2 doses before a surgery/procedure), which corresponds to approximately 2-3 half-lives elapsed between stopping dabigatran and surgery. There may be a 12-25% anticoagulant effect at the time of surgery, which is acceptable for these procedures. • **Major surgery/procedure including neuraxial anesthesia (HIGH BLEEDING RISK):** Depending on renal function, stop dabigatran 2 or 4 days before surgery (i.e. skip 4 or 8 doses), which corresponds to approximately 4-5 half-lives elapsed between stopping dabigatran and surgery. This ensures minimal (3-6%) residual anticoagulant effect at the time of surgery and allows patients to have spinal anesthesia or high bleeding risk surgery (e.g. intracranial or cardiac). • If renal function is moderately impaired (CrCl 30-49 mL/min), 1-2 additional days of interruption is required to ensure elimination of any residual anticoagulant effect, as 80% of dabigatran is cleared by the kidneys. Post-Operative Management (Table 2): Resumption of dabigatran 150 mg or 110 mg twice daily should be done cautiously after major surgery or in patients at increased bleeding risk, as this is a therapeutic-dose which is higher than that used for post-operative VTE

INESSS 2014	ESC 2017 (CAD) Europe Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
				prevention. **Patients Receiving Rivaroxaban** Pre-Operative Management (Table 1): • **Minor surgery/procedure (LOW BLEEDING RISK):** In patients who require a minor dental procedure, cataract procedure, or minor skin procedure; it is likely safe not to interrupt anticoagulation (as is done in warfarin-treated patients) but data to support such practice is lacking. An alternative approach would be to hold rivaroxaban on the day of the procedure or, if rivaroxaban is not interrupted, to delay that day's dose for 4-6 hours after the procedure. • **Moderate bleeding risk procedure**: Stop rivaroxaban 1 day before surgery/procedure (i.e. skip 1 dose), which corresponds to approximately 2-3 half-lives elapsed between stopping rivaroxaban and surgery. • **Major surgery/procedure including neuraxial anesthesia (HIGH BLEEDING RISK)**: Stop rivaroxaban 2 days before surgery (i.e. skip 2 doses), which corresponds to approximately 4-5 half-lives elapsed between stopping rivaroxaban and surgery. Post-Operative Management (Table 2): Resumption of rivaroxaban 20 mg (or 15 mg if usual dose) once daily should be done cautiously after major surgery or in patients at increased bleeding risk, as this is a therapeutic-dose which is higher than that used for post-operative VTE prevention. **Patients Receiving Apixaban** Pre-Operative Management (Table 1): • **Minor surgery/procedure (LOW BLEEDING RISK):** In patients who require a minor dental procedure, cataract procedure, or minor skin procedure; it is likely safe not to interrupt anticoagulation (as is done in warfarin-treated patients) but data to support such practice is lacking. An alternative approach would be to hold apixaban on the day of the procedure or, if apixaban is not interrupted, to delay that day's dose for 4-6 hours after the procedure. • **Moderate bleeding risk procedure:** Stop apixaban 1 day before surgery/procedure (i.e. skip 2 doses), which

INESSS 2014	ESC 2017 (CAD) Europe Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
				corresponds to approximately 2-3 half-lives elapsed between stopping apixaban and surgery. • **Major surgery/procedure including neuraxial anesthesia (HIGH BLEEDING RISK)**: Stop apixaban 2 days before surgery (i.e. skip 4 doses), which corresponds to approximately 4-5 half-lives elapsed between stopping apixaban and surgery. Post-Operative Management (Table 2): Resumption of apixaban 5 mg twice daily should be done cautiously after major surgery or in patients at increased bleeding risk, as this is a therapeutic-dose which is higher than that for postoperative VTE prevention. **Patients Receiving Edoxaban** Pre-Operative Management (Table 1): • **Minor surgery/procedure (LOW BLEEDING RISK):** In patients who require a minor dental procedure, cataract procedure, or minor skin procedure; it is likely safe not to interrupt anticoagulation (as is done in warfarin-treated patients) but data to support such practice is lacking. An alternative approach would be to hold edoxaban on the day of the procedure or, if edoxaban is not interrupted, to delay that day's dose for 4-6 hours after the procedure. • **Moderate bleeding risk procedure:** Stop edoxaban 1 day before surgery/procedure (i.e. skip 1 dose), which corresponds to approximately 2-3 half-lives elapsed between stopping apixaban and surgery. • **Major surgery/procedure including neuraxial anesthesia (HIGH BLEEDING RISK)**: Stop edoxaban 2 days before surgery (i.e. skip 2 doses), which corresponds to approximately 4-5 half-lives elapsed betweenstopping edoxaban and surgery. Post-Operative Management (Table 2): Resumption of edoxaban 60 mg or 30 mg daily should be done cautiously after major surgery or in patients at increased bleeding risk, as this is a therapeutic-dose. TABLE 3. SUGGESTED GUIDE FOR POST-OPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS RECEIVING A DOAC (All drugs)

INESSS 2014	ESC 2017 (CAD) Europe Qualité faible	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
				MODERATE BLEEDING RISK SURGERY/PROCEDURE (MODERATE BLEEDING RISK): Resume on day after surgery (~24 hours post-operative) MAJOR SURGERY/PROCEDURE (HIGH BLEEDING RISK): Resume therapeutic doses 2-3 days after surgery (~48-72 hours post-operative); prophylactic dose anticoagulants can be considered in the interim. SPECIAL CONSIDERATIONS: **Patients with Impaired Renal Function:** An approach to managing patients with mild-to-moderate renal dysfunction is shown in Table 2, but for patients with severe renal dysfunction (CrCl <30 mL/min) who are generally ineligible for DOACs, peri-operative management is unclear. **Need for Bridging in DOAC-treated Patients:** In general, the rapid offset and onset of action of DOACs obviates the need for 'heparin bridging' as is done in selected warfarin-treated patients. **Pediatrics:** There are no studies evaluating the use of DOACs in children, although studies are underway. DOACs in children are not recommended until dosing, safety and efficacy are confirmed.

Tableau F-21 Dose oubliée

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
s.o.	s. o.	s. o.	[Thrombosis Canada 2018 (AOD)]: If a dose is missed, the next dose should not be doubled. Instead, it is advised to continue at the usual dose starting with the next scheduled dose. The exception is if patients are taking rivaroxaban, 15 mg twice-daily, during the first 3 weeks after VTE. In this case, if a morning dose is missed, the morning dose should be taken as soon as possible so that 2 of the 15 mg tablets are taken that day. This also applies if patients are taking apixaban, 10 mg twice-daily, during the first week after VTE. In this case, if a morning dose is missed, the morning dose should be taken as soon as possible so that 2 of the 10 mg tablets are taken that day.

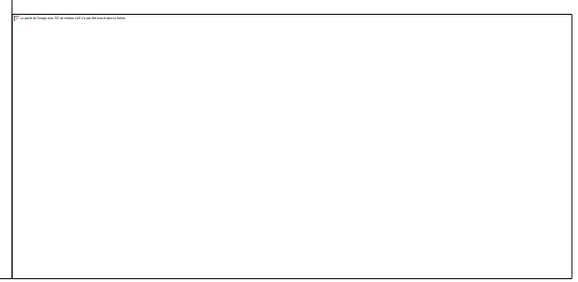
Tableau F-22 Transfert d’un anticoagulant à un autre

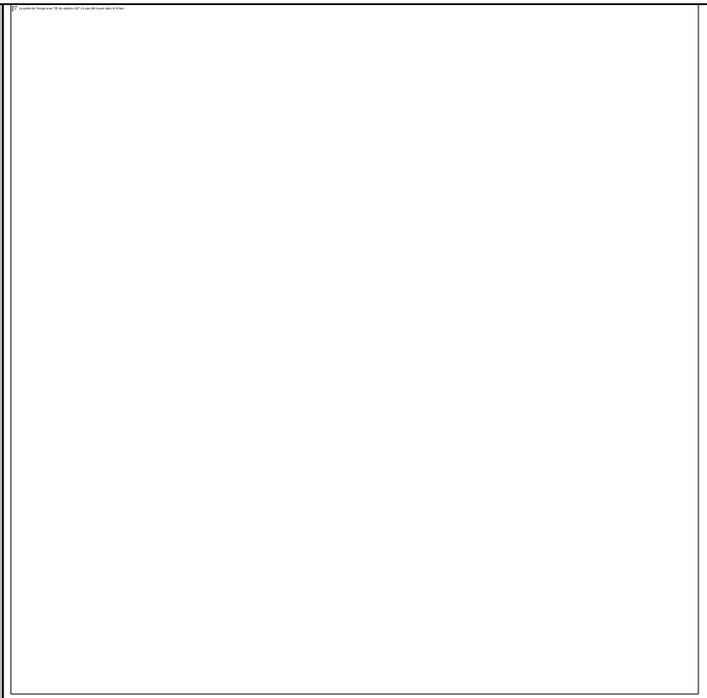
INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
s.o.	s. o.	s. o.	[Thrombosis Canada 2018 (AOD)]: After stopping warfarin, the patient should wait until the INR is less than 2.0 before starting dabigatran or apixaban and less than or equal to 2.5 for rivaroxaban. This is because the onset of action of the DOAC is rapid (peak effect 1-3 hours after ingestion), while the offset of action of warfarin is slower. If INR testing is not readily available, it is reasonable to wait 2-3 days after the last dose of warfarin before starting a DOAC. Note, if the INR is supratherapeutic, it will take longer to achieve an INR or 2.0 or lower.

Tableau F-23 Stabilité des AOD

INESSS 2014	ESC 2016 (AF) Europe Qualité faible	SCC 2016 (AF) Canada Qualité faible	Thrombosis Canada Canada Non évalué
s.o.	s. o.	s. o.	[Thrombosis Canada 2018 (AOD)]: Rivaroxaban, apixaban and edoxaban can be placed in a dosette. Dabigatran needs to be kept in the medication packaging until it is taken, as there is potential for product breakdown if the capsule is exposed to moisture; it can be placed in a dosette as long as it remains sealed in its unopened blister pack.

Tableau F-24 Outils de gradation du niveau de peuve et des recommandations

SCC 2016 (AF) / Andrade 2018	The recommendations were developed using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) standards with strength of recommendations now classified as “strong” or “weak.”
CHEST 2016	Based on the Grades of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach, quality of evidence (also known as certainty of evidence) is defined as the extent to which our confidence in the effect estimate is adequate to support a recommendation. The quality of evidence is categorized as high (A level), moderate (B level), or low (includes very low) (C level). The rating of the quality of evidence reflects the strengths and limitations of the body of evidence and was based on the study design, risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness of results, and likelihood of publication bias, in addition to factors specific to observational studies. Following the GRADE approach, the strength of a recommendation is defined as the extent to which we can be confident that the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects. The strength of recommendation was categorized as strong (grade 1) or weak/conditional (grade 2). In determining the strength of the recommendation, the panel considered the balance of desirable and undesirable consequences (typically tradeoff between recurrent VTE and bleeding events), quality of evidence, resource implications, and patients’ average values and preferences for different outcomes and management options.
ESC 2016 / ESC 2017 (CAD)	
Farge 2016	The tables included rankings of the quality of evidence based on the types of studies (low, medium, high); the degree of agreement between studies (consistency); and an assessment of the patient population (directness) — ie, patients with cancer versus an unselected study population, which was recorded as a study limitation. The recommendations, developed during two consensus meetings, were formulated using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) scale (panel 1). Additional economic considerations were taken into account during the development and ranking of the recommendations to offer treatment alternatives when possible that address potential economic barriers to treatment.

		
Wein 2018	All recommendations are assigned a level of evidence ranging from A to C, according to the criteria defined in Table 1. When developing and including ‘‘C-Level’’ recommendations, consensus was obtained within the writing group and validated through the internal and external review process. This level of evidence is used cautiously, and only when there is a lack of stronger evidence for topics considered important system drivers for stroke care. In some sections, additional information was identified as important to include, even though it did not meet the evidence criteria for a ‘‘recommendation’’. This information has been included as ‘‘clinical considerations’’ intended to provide additional guidance or clarity in the absence of evidence. An additional category for Clinical Considerations has been added for the sixth edition. Included in this section are expert opinion statements in response to reasonable requests from a range of health care professionals who seek guidance and direction from the experts on specific clinical issues faced on a regular basis in the absence of any evidence on that topic.	

ACMTS	s. o.	
SSC-ISTH 2016	s. o.	
Thrombosis Canada	s. o.	

ANNEXE G

Données post-commercialisation

Tableau G-1 Effets indésirables des anticoagulants oraux déclarés à MedEffet Canada

Apixaban Année d'approbation au Canada de la première posologie : 2012 Total : 915			**Dabigatran** Année d'approbation au Canada de la première posologie : 2008 Total : 4644			**Rivarobaxan** Année d'approbation au Canada de la première posologie : 2008 Total : 5531			**Warfarin** Année d'approbation au Canada de la première posologie : 1957 Total : 8048		
Effets indésirables	**Nombre (n)**	**n/n total (%)**	**Effets indésirables**	**Nombre (n)**	**n/n total (%)**	**Effets indésirables**	**Nombre (n)**	**n/n total (%)**	**Effets indésirables**	**Nombre (n)**	**n/n total (%)**
Cerebrovascular accident	**36**	**3,9%**	**Gastrointestinal haemorrhage**	**326**	**7,0%**	**Gastrointestinal haemorrhage**	**278**	**5,0%**	International normalised ratio increased	414	5,1%
Gastrointestinal haemorrhage	**36**	**3,9%**	**Cerebrovascular accident**	**235**	**5,1%**	Haemorrhage	215	3,9%	Drug interaction	382	4,7%
Epistaxis	27	3,0%	Haemorrhage	209	4,5%	**Pulmonary embolism**	**193**	**3,5%**	**Gastrointestinal haemorrhage**	**189**	**2,3%**
Haemorrhage	23	2,5%	Ischaemic stroke	98	2,1%	Epistaxis	174	3,1%	Haemorrhage	164	2,0%
Fall	17	1,9%	**Haemorrhage intracranial**	**92**	**2,0%**	Haemoglobin decreased	156	2,8%	Haemoglobin decreased	126	1,6%
Deep vein thrombosis	15	1,6%	Haemoglobin decreased	90	1,9%	Drug ineffective	133	2,4%	Prothrombin time prolonged	111	1,4%
Haemorrhage intracranial	**15**	**1,6%**	Rectal haemorrhage	89	1,9%	Deep vein thrombosis	126	2,3%	Drug ineffective	110	1,4%
Dyspnoea	13	1,4%	Fall	66	1,4%	**Cerebrovascular accident**	**102**	**1,8%**	Epistaxis	109	1,4%
Rectal haemorrhage	13	1,4%	Upper gastrointestinal haemorrhage	63	1,4%	**Haemorrhage intracranial**	**88**	**1,6%**	Haematoma	99	1,2%
Off label use	11	1,2%	Lower gastrointestinal haemorrhage	55	1,2%	Haematuria	73	1,3%	Haematuria	95	1,2%
Death	10	1,1%	Transient ischaemic attack	52	1,1%	Rectal haemorrhage	71	1,3%	Nausea	94	1,2%
Dizziness	10	1,1%	Dyspnoea	46	1,0%	Fall	64	1,2%	Melaena	88	1,1%
Fatigue	10	1,1%	Diarrhoea	45	1,0%	Dyspnoea	61	1,1%	Contusion	83	1,0%
Headache	10	1,1%	Myocardial infarction	45	1,0%	International normalised ratio increased	61	1,1%	Product substitution issue	83	1,0%
Adverse event	9	1,0%	International normalised ratio increased	44	0,9%	Melaena	55	1,0%	International normalised ratio fluctuation	82	1,0%
Asthenia	9	1,0%	Melaena	42	0,9%	Drug interaction	54	1,0%	Pain	81	1,0%
Dysphagia	8	0,9%	Asthenia	41	0,9%	Contusion	52	0,9%	Prothrombin level increased	81	1,0%
Angioedema	7	0,8%	Nausea	41	0,9%	Dizziness	51	0,9%	Pruritus	76	0,9%
Haematochezia	7	0,8%	Haematochezia	40	0,9%	Cerebral haemorrhage	48	0,9%	Rash	76	0,9%
Haemoglobin decreased	7	0,8%	Activated partial	39	0,8%	Thrombosis	48	0,9%	Headache	75	0,9%

Apixaban Année d'approbation au Canada de la première posologie : 2012 Total : 915			**Dabigatran** Année d'approbation au Canada de la première posologie : 2008 Total : 4644			**Rivarobaxan** Année d'approbation au Canada de la première posologie : 2008 Total : 5531			**Warfarin** Année d'approbation au Canada de la première posologie : 1957 Total : 8048		
			thromboplastin time prolonged								
Lower gastrointestinal haemorrhage	7	0,8%	Anaemia	36	0,8%	Lower gastrointestinal haemorrhage	46	0,8%	Asthenia	74	0,9%
Atrial fibrillation	6	0,7%	Cerebral haemorrhage	35	0,8%	Haematochezia	43	0,8%	Dizziness	71	0,9%
Contusion	6	0,7%	Death	35	0,8%	Blood urine present	37	0,7%	Prothrombin level decreased	70	0,9%
Drug interaction	6	0,7%	Acute kidney injury	34	0,7%	Fatigue	35	0,6%	Diarrhoea	68	0,8%
Haematoma	6	0,7%	Dizziness	34	0,7%	Headache	35	0,6%	Abdominal pain	66	0,8%
Nausea	6	0,7%	**Pulmonary embolism**	**33**	**0,7%**	Nausea	34	0,6%	Anaemia	64	0,8%
Pruritus	6	0,7%	Condition aggravated	32	0,7%	Upper gastrointestinal haemorrhage	34	0,6%	Vomiting	62	0,8%
Weight decreased	6	0,7%	Epistaxis	32	0,7%	Menorrhagia	33	0,6%	Deep vein thrombosis	61	0,8%
Blood pressure increased	5	0,5%	Fatigue	32	0,7%	Post procedural haemorrhage	33	0,6%	Dyspnoea	61	0,8%
Condition aggravated	5	0,5%	Creatinine renal clearance decreased	29	0,6%	Asthenia	32	0,6%	Coagulopathy	56	0,7%
Eye haemorrhage	5	0,5%	Blood creatinine increased	27	0,6%	Haematoma	31	0,6%	Fatigue	55	0,7%
Hospitalisation	5	0,5%	Haemorrhagic stroke	26	0,6%	Anaemia	30	0,5%	**Pulmonary embolism**	**54**	**0,7%**
Ischaemic stroke	5	0,5%	Faeces discoloured	25	0,5%	Transient ischaemic attack	29	0,5%	Gangrene	53	0,7%
Pain	5	0,5%	Drug ineffective	24	0,5%	Renal impairment	28	0,5%	Therapeutic response decreased	52	0,6%
Rash	5	0,5%	Haemorrhagic transformation stroke	24	0,5%	Peripheral swelling	26	0,5%	Hypotension	49	0,6%
Seizure	5	0,5%	Hip fracture	24	0,5%	Vaginal haemorrhage	26	0,5%	Fall	47	0,6%
Transient ischaemic attack	5	0,5%	Subdural haematoma	23	0,5%	Arthralgia	25	0,5%	**Haemorrhage intracranial**	**47**	**0,6%**
Upper gastrointestinal haemorrhage	5	0,5%	Thrombosis	23	0,5%	Pain in extremity	25	0,5%	Malaise	47	0,6%
Urticaria	5	0,5%	Drug interaction	22	0,5%	Syncope	25	0,5%	Prothrombin time shortened	46	0,6%
Abdominal pain upper	4	0,4%	Haematuria	22	0,5%	Hypotension	24	0,4%	Thrombosis	44	0,5%
Chest pain	4	0,4%	Pneumonia	22	0,5%	Malaise	24	0,4%	Skin necrosis	43	0,5%
Diarrhoea	4	0,4%	Deep vein thrombosis	21	0,5%	Blood creatinine increased	23	0,4%	Haematemesis	42	0,5%
Dry mouth	4	0,4%	Dyspepsia	21	0,5%	Chest pain	23	0,4%	Condition aggravated	40	0,5%
Embolic stroke	4	0,4%	Dysphagia	21	0,5%	Incision site haemorrhage	23	0,4%	Oedema peripheral	40	0,5%
Erythema	4	0,4%	Headache	20	0,4%	Creatinine renal clearance increased	22	0,4%	Thrombocytopenia	40	0,5%
Haematemesis	4	0,4%	Hypotension	19	0,4%	Subdural haematoma	22	0,4%	Cerebral haemorrhage	39	0,5%

Apixaban Année d'approbation au Canada de la première posologie : 2012 Total : 915			**Dabigatran** Année d'approbation au Canada de la première posologie : 2008 Total : 4644			**Rivarobaxan** Année d'approbation au Canada de la première posologie : 2008 Total : 5531			**Warfarin** Année d'approbation au Canada de la première posologie : 1957 Total : 8048		
International normalised ratio abnormal	4	0,4%	Pain in extremity	19	0,4%	Gingival bleeding	21	0,4%	Rectal haemorrhage	39	0,5%
Lip swelling	4	0,4%	Vomiting	19	0,4%	Haemoptysis	21	0,4%	Bleeding time prolonged	37	0,5%
Myalgia	4	0,4%	Abdominal discomfort	18	0,4%	Pain	20	0,4%	International normalised ratio decreased	37	0,5%
No adverse event	4	0,4%	Abdominal pain upper	18	0,4%	Haemarthrosis	19	0,3%	Decreased appetite	36	0,4%
Pain in extremity	4	0,4%	Cardiac failure congestive	18	0,4%	Ischaemic stroke	19	0,3%	Pyrexia	34	0,4%
Rash macular	4	0,4%	Thrombin time prolonged	18	0,4%	Abdominal pain	18	0,3%	Somnolence	34	0,4%
Rash pruritic	4	0,4%	Chest pain	17	0,4%	Haematemesis	18	0,3%	Retroperitoneal haemorrhage	33	0,4%
Subdural haematoma	4	0,4%	Glomerular filtration rate decreased	17	0,4%	Oedema peripheral	18	0,3%	**Cerebrovascular accident**	**31**	**0,4%**
Subdural haemorrhage	4	0,4%	Haematemesis	17	0,4%	Atrial fibrillation	17	0,3%	Pneumonia	31	0,4%
Thrombocytopenia	4	0,4%	Haemorrhagic infarction	17	0,4%	Chromaturia	17	0,3%	Coma	30	0,4%
Transfusion	4	0,4%	Contusion	16	0,3%	Faeces discoloured	17	0,3%	Haemoptysis	30	0,4%
Treatment failure	4	0,4%	Renal failure	16	0,3%	Haemorrhagic stroke	17	0,3%	Pain in extremity	30	0,4%
			Syncope	16	0,3%	Pruritus	17	0,3%	Urticaria	30	0,4%
						Rash	17	0,3%			
OTHERS (<4)	**442**	**49,3%**	**OTHERS (<16)**	**1964**	**42,3%**	**OTHERS (<17)**	**2404**	**43,5%**	**OTHERS (<30)**	**6304**	**44,8%**

Note :
Période extraite : 01-01-1965 à 321-03-2017.
Ces chiffres devraient être lus avec le nombre de prescription de chacun.
Il n'y a pas encore d'effets indésirables répertoriés pour édoxaban.

Tableau G-2 Hémorragies associées avec l'utilisation des anticoagulants oraux déclarés à MedEffet Canada

Apixaban Total : 153/915 (17%)			**Dabigatran** Total : 1150/4644 (25%)			**Rivarobaxan** Total : 1086/5531 (20% des effets indésirables)			**Warfarin** Total : 696/8048 (9%)		
Effets indésirables	**Nombre (n)**	**n/n total[1] (%)**	**Effets indésirables**	**Nombre (n)**	**n/n total (%)**	**Effets indésirables**	**Nombre (n)**	**n/n total (%)**	**Effets indésirables**	**Nombre (n)**	**n/n total (%)**
Gastrointestinal haemorrhage	36	23,5%	Gastrointestinal haemorrhage	326	28,3%	Gastrointestinal haemorrhage	278	25,6%	Gastrointestinal haemorrhage	189	27,2%
Haemorrhage	23	15,0%	Haemorrhage	209	18,2%	Haemorrhage	215	19,8%	Haemorrhage	164	23,6%
Haemorrhage intracranial	15	9,8%	Haemorrhage intracranial	92	8,0%	Haemorrhage intracranial	88	8,1%	Haemorrhage intracranial	47	6,8%
Rectal haemorrhage	13	8,5%	Rectal haemorrhage	89	7,7%	Rectal haemorrhage	71	6,5%	Cerebral haemorrhage	39	5,6%

Apixaban Total : 153/915 (17%)			**Dabigatran** Total : 1150/4644 (25%)			**Rivarobaxan** Total : 1086/5531 (20% des effets indésirables)			**Warfarin** Total : 696/8048 (9%)		
Lower gastrointestinal haemorrhage	7	4,6%	Upper gastrointestinal haemorrhage	63	5,5%	Cerebral haemorrhage	48	4,4%	Rectal haemorrhage	39	5,6%
Eye haemorrhage	5	3,3%	Lower gastrointestinal haemorrhage	55	4,8%	Lower gastrointestinal haemorrhage	46	4,2%	Retroperitoneal haemorrhage	33	4,7%
Upper gastrointestinal haemorrhage	5	3,3%	Cerebral haemorrhage	35	3,0%	Upper gastrointestinal haemorrhage	34	3,1%	Vaginal haemorrhage	15	2,2%
Subdural haemorrhage	4	2,6%	Haemorrhagic stroke	26	2,3%	Post procedural haemorrhage	33	3,0%	Eye haemorrhage	13	1,9%
Diarrhoea haemorrhagic	3	2,0%	Haemorrhagic transformation stroke	24	2,1%	Incision site haemorrhage	23	2,1%	Gastric haemorrhage	12	1,7%
Gastric ulcer haemorrhage	3	2,0%	Haemorrhagic infarction	17	1,5%	Haemorrhagic stroke	17	1,6%	Haemorrhage urinary tract	10	1,4%
Haemorrhagic stroke	3	2,0%	Gastric haemorrhage	14	1,2%	Mouth haemorrhage	13	1,2%	Peritoneal haemorrhage	9	1,3%
Vaginal haemorrhage	3	2,0%	Procedural haemorrhage	14	1,2%	Pulmonary haemorrhage	12	1,1%	Subdural haemorrhage	9	1,3%
Adrenal haemorrhage	2	1,3%	Intestinal haemorrhage	13	1,1%	Haemorrhoidal haemorrhage	12	1,1%	Post procedural haemorrhage	8	1,1%
Cerebral haemorrhage	2	1,3%	Subarachnoid haemorrhage	13	1,1%	Subarachnoid haemorrhage	11	1,0%	Upper gastrointestinal haemorrhage	8	1,1%
Gastric haemorrhage	2	1,3%	Pericardial haemorrhage	12	1,0%	Haemorrhagic diathesis	11	1,0%	Gastric ulcer haemorrhage	7	1,0%
Haemorrhoidal haemorrhage	2	1,3%	Vaginal haemorrhage	11	1,0%	Procedural haemorrhage	10	0,9%	Muscle haemorrhage	7	1,0%
Internal haemorrhage	2	1,3%	Large intestinal haemorrhage	9	0,8%	Muscle haemorrhage	10	0,9%	Pulmonary haemorrhage	7	1,0%
Mouth haemorrhage	2	1,3%	Subdural haemorrhage	8	0,7%	Retroperitoneal haemorrhage	7	0,6%	Conjunctival haemorrhage	6	0,9%
Muscle haemorrhage	2	1,3%	Internal haemorrhage	7	0,6%	Intra-abdominal haemorrhage	7	0,6%	Subarachnoid haemorrhage	6	0,9%
Procedural haemorrhage	2	1,3%	Post procedural haemorrhage	7	0,6%	Internal haemorrhage	7	0,6%	Duodenal ulcer haemorrhage	5	0,7%
Subarachnoid haemorrhage	2	1,3%	Pulmonary haemorrhage	7	0,6%	Adrenal haemorrhage	7	0,6%	Cerebellar haemorrhage	4	0,6%
Conjunctival haemorrhage	1	0,7%	Intra-abdominal haemorrhage	6	0,5%	Urinary bladder haemorrhage	6	0,6%	Diarrhoea haemorrhagic	4	0,6%
Haemorrhage subepidermal	1	0,7%	Mouth haemorrhage	6	0,5%	Subdural haemorrhage	6	0,6%	Lower gastrointestinal haemorrhage	4	0,6%

Apixaban Total : 153/915 (17%)			**Dabigatran** Total : 1150/4644 (25%)			**Rivarobaxan** Total : 1086/5531 (20% des effets indésirables)			**Warfarin** Total : 696/8048 (9%)		
Haemorrhage urinary tract	1	0,7%	Eye haemorrhage	5	0,4%	Large intestinal haemorrhage	6	0,6%	Renal haemorrhage	4	0,6%
Injection site haemorrhage	1	0,7%	Muscle haemorrhage	5	0,4%	Uterine haemorrhage	5	0,5%	Internal haemorrhage	3	0,4%
Intraventricular haemorrhage	1	0,7%	Gingival bleeding	4	0,3%	Skin haemorrhage	5	0,5%	Lip haemorrhage	3	0,4%
Laryngeal haemorrhage	1	0,7%	Haemorrhage urinary tract	4	0,3%	Intraventricular haemorrhage	5	0,5%	Urinary bladder haemorrhage	3	0,4%
Post procedural haemorrhage	1	0,7%	Haemorrhoidal haemorrhage	4	0,3%	Haemorrhage subcutaneous	5	0,5%	Wound haemorrhage	3	0,4%
Pulmonary haemorrhage	1	0,7%	Small intestinal haemorrhage	4	0,3%	Gastric haemorrhage	5	0,5%	Catheter site haemorrhage	2	0,3%
Renal haemorrhage	1	0,7%	Urinary bladder haemorrhage	4	0,3%	Conjunctival haemorrhage	5	0,5%	Gastritis haemorrhagic	2	0,3%
Retinal haemorrhage	1	0,7%	Bronchial haemorrhage	3	0,3%	Wound haemorrhage	4	0,4%	Haemorrhagic cyst	2	0,3%
Retroperitoneal haemorrhage	1	0,7%	Conjunctival haemorrhage	3	0,3%	Tongue haemorrhage	4	0,4%	Injection site haemorrhage	2	0,3%
Small intestinal haemorrhage	1	0,7%	Diarrhoea haemorrhagic	3	0,3%	Peritoneal haemorrhage	4	0,4%	Intra-abdominal haemorrhage	2	0,3%
Spontaneous haemorrhage	1	0,7%	Injection site haemorrhage	3	0,3%	Lip haemorrhage	4	0,4%	Mouth haemorrhage	2	0,3%
Thalamus haemorrhage	1	0,7%	Retroperitoneal haemorrhage	3	0,3%	Intestinal haemorrhage	4	0,4%	Thalamus haemorrhage	2	0,3%
Ulcer haemorrhage	1	0,7%	Abdominal wall haemorrhage	2	0,2%	Spinal cord haemorrhage	3	0,3%	Uterine haemorrhage	2	0,3%
			Adrenal haemorrhage	2	0,2%	Renal haemorrhage	3	0,3%	Brain stem haemorrhage	1	0,1%
			Arterial haemorrhage	2	0,2%	Puncture site haemorrhage	3	0,3%	Diverticulum intestinal haemorrhagic	1	0,1%
			Brain stem haemorrhage	2	0,2%	Pericardial haemorrhage	3	0,3%	Gastrointestinal ulcer haemorrhage	1	0,1%
			Gastric ulcer haemorrhage	2	0,2%	Basal ganglia haemorrhage	3	0,3%	Haemorrhagic disorder	1	0,1%
			Intraventricular haemorrhage	2	0,2%	Abdominal wall haemorrhage	3	0,3%	Haemorrhoidal haemorrhage	1	0,1%
			Pulmonary alveolar haemorrhage	2	0,2%	Traumatic haemorrhage	2	0,2%	Hepatic haemorrhage	1	0,1%

Apixaban Total : 153/915 (17%)			**Dabigatran** Total : 1150/4644 (25%)			**Rivarobaxan** Total : 1086/5531 (20% des effets indésirables)			**Warfarin** Total : 696/8048 (9%)		
			Tumour haemorrhage	2	0,2%	Splenic haemorrhage	2	0,2%	Incision site haemorrhage	1	0,1%
			Wound haemorrhage	2	0,2%	Retinal haemorrhage	2	0,2%	Intracranial tumour haemorrhage	1	0,1%
			Administration site haemorrhage	1	0,1%	Periorbital haemorrhage	2	0,2%	Large intestinal haemorrhage	1	0,1%
			Basal ganglia haemorrhage	1	0,1%	Oesophageal haemorrhage	2	0,2%	Mucosal haemorrhage	1	0,1%
			Catheter site haemorrhage	1	0,1%	Mucosal haemorrhage	2	0,2%	Ocular retrobulbar haemorrhage	1	0,1%
			Cerebellar haemorrhage	1	0,1%	Hepatic haemorrhage	2	0,2%	Oesophageal haemorrhage	1	0,1%
			Choroidal haemorrhage	1	0,1%	Gastric ulcer haemorrhage	2	0,2%	Pericardial haemorrhage	1	0,1%
			Diverticulum intestinal haemorrhagic	1	0,1%	Breast haemorrhage	2	0,2%	Postmenopausal haemorrhage	1	0,1%
			Haemorrhagic disorder	1	0,1%	Vitreous haemorrhage	1	0,1%	Spinal epidural haemorrhage	1	0,1%
			Hepatic haemorrhage	1	0,1%	Venous haemorrhage	1	0,1%	Traumatic haemorrhage	1	0,1%
			Incision site haemorrhage	1	0,1%	Urogenital haemorrhage	1	0,1%	Tumour haemorrhage	1	0,1%
			Mucosal haemorrhage	1	0,1%	Ulcer haemorrhage	1	0,1%	Ulcer haemorrhage	1	0,1%
			Pelvic haemorrhage	1	0,1%	Tumour haemorrhage	1	0,1%	Ureteric haemorrhage	1	0,1%
			Prostatic haemorrhage	1	0,1%	Traumatic intracranial haemorrhage	1	0,1%			
			Renal haemorrhage	1	0,1%	Tracheal haemorrhage	1	0,1%			
			Soft tissue haemorrhage	1	0,1%	Tooth socket haemorrhage	1	0,1%			
			Spinal cord haemorrhage	1	0,1%	Thalamus haemorrhage	1	0,1%			
			Stoma site haemorrhage	1	0,1%	Stoma site haemorrhage	1	0,1%			
			Thoracic haemorrhage	1	0,1%	Small intestinal haemorrhage	1	0,1%			
			Ulcer haemorrhage	1	0,1%	Scleral haemorrhage	1	0,1%			
			Urethral haemorrhage	1	0,1%	Pulmonary alveolar	1	0,1%			

Apixaban Total : 153/915 (17%)			**Dabigatran** Total : 1150/4644 (25%)			**Rivarobaxan** Total : 1086/5531 (20% des effets indésirables)			**Warfarin** Total : 696/8048 (9%)		
						haemorrhage					
			Urogenital haemorrhage	1	0,1%	Prostatic haemorrhage	1	0,1%			
			Uterine haemorrhage	1	0,1%	Postmenopausal haemorrhage	1	0,1%			
			Uterine leiomyoma	1	0,1%	Injection site haemorrhage	1	0,1%			
			Vascular access site haemorrhage	1	0,1%	Implant site haemorrhage	1	0,1%			
			Vessel puncture site haemorrhage	1	0,1%	Duodenal ulcer haemorrhage	1	0,1%			
						Cerebral microhaemorrhage	1	0,1%			
						Cerebellar haemorrhage	1	0,1%			
						Brain stem haemorrhage	1	0,1%			
						Angina bullosa haemorrhagica	1	0,1%			
Sub-category											
Total gastrointestinal haemorrhages[2]	57	37,3%	Total gastrointestinal haemorrhages[2]	573	49,8%	Total gastrointestinal haemorrhages[2]	445	41,0%	Total gastrointestinal haemorrhages[2]	271	38,9%

[1]Total=1086 effets indésirables reliés aux hémorragies

[2]Total gastrointestinal haemorrhages include : gastrointestinal haemorrhage, rectal haemorrhage, lower gastrointestinal haemorrhage, upper gastrointestinal haemorrhage, large intestinal haemorrhage, diarrhoea haemorrhagic, gastric haemorrhage, gastritis haemorrhagic, gastric ulcer haemorrhage, gastrointestinal ulcer haemorrhage, duodenal ulcer haemorrhage, small intestinal haemorrhage, ulcer haemorrhage.

Tableau G-3 Avis de Santé Canada reliés aux intoxications médicamenteuses et à l'innocuité

Date	Type d'information	Titre	Avis
Dabigatran			
2012-12-21	Avis [Santé Canada, 2012b]	Pradaxa/Pradax (dabigatran etexilate) - Nouvelle contre-indication chez les patients porteurs d'une valvule cardiaque artificielle et nécessitant une anticoagulothérapie en raison de leur valvulopathie - Avis aux hôpitaux	Santé Canada désirait transmettre de nouveaux renseignements importants en matière d'innocuité relativement à l'emploi de PradaxaMC (dabigatran etexilate), également connu sous l'appellation Pradax®, chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque. Par suite de données récemment obtenues, la monographie de PradaxaMC allait être révisée et comprendrait une nouvelle contre-indication relativement à l'emploi du produit chez des patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque et nécessitant une anticoagulothérapie en raison de leur valvulopathie. L'avis mentionnait que : • Une analyse intérimaire des résultats de l'étude a démontré une augmentation statistiquement significative d'évènements thromboemboliques, notamment de thromboses valvulaires, d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde dans le groupe de patients traité avec Pradaxa comparativement au groupe de patients traité avec la warfarine et qui étaient porteurs d'une valvule cardiaque mécanique depuis peu (p=0.033 Fishers's Exact Probability). • Pradaxa est maintenant contre-indiqué chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire et nécessitant une anticoagulothérapie en raison de leur valvulopathie • Les professionnels de la santé devraient considérer une transition rapide des patients porteurs d'une prothèse valvulaire et traités avec Pradaxa à un autre type d'anticoagulothérapie. • On rappelle aux professionnels de la santé de suivre rigoureusement les conditions d'utilisation recommandées de Pradaxa dans la monographie canadienne de produit.
2012-12-21	Avis [Santé Canada, 2012e]	Les patients porteurs de valvules cardiaques artificielles ne doivent pas prendre Pradaxa (dabigatran, auparavant appelé Pradax)	Problème Santé Canada avise les professionnels de la santé et le public que, selon de nouvelles informations, les patients porteurs de valvules cardiaques artificielles (aussi appelées valvules cardiaques mécaniques), ne doivent pas utiliser l'anticoagulant Pradaxa, en raison du risque d'accident vasculaire cérébral, de saignement, de crise cardiaque et de formation de caillots sur les valvules cardiaques artificielles. Ce que vous devrez faire Si vous prenez Pradaxa et avez subi une chirurgie de remplacement d'une valvule cardiaque et prenez Pradaxa, consultez un professionnel de la santé le plus tôt possible afin de déterminer le traitement alternatif le plus approprié. • N'arrêtez pas de prendre Pradaxa ou tout autre anticoagulant sans d'abord consulter un professionnel de la santé. Cesser soudainement de prendre un anticoagulant peut augmenter votre risque de faire un caillot ou un accident vasculaire cérébral. • Signalez tout effet indésirable (effets secondaires) à un professionnel de la santé.

Date	Type d'information	Titre	Avis
			Personnes touchées Les patients qui prennent Pradaxa et qui sont porteurs de valvules cardiaques artificielles. Ce que doivent faire les professionnels du milieu Pradaxa est maintenant contre-indiqué chez les patients porteurs de valvules cardiaques artificielles nécessitant un traitement anticoagulant en raison de leur affection valvulaire. • Envisagez instamment d'arrêter de prescrire Pradaxa aux patients porteurs de valvules cardiaques artificielles pour plutôt leur prescrire un autre anticoagulant approprié, comme la warfarine. • Signalez tout effet indésirable à Santé Canada. • Veuillez noter que l'information contenue dans l'Avis aux hôpitaux connexe complète l'information sur cette question (du 21 décembre 2012) fournie par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd., le fabricant de Pradaxa. Information complémentaire pour les professionnels de la santé • Une analyse préliminaire des résultats de l'étude a révélé un excès statistiquement significatif d'accidents thrombotiques dans le groupe traité au Pradaxa comparativement au groupe traité à la warfarine, notamment de thrombose valvulaire, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde chez les patients ayant récemment subi une chirurgie de remplacement de valvules cardiaques mécaniques qui reçoivent du dabigatran (p=0.033 probabilité exacte de Fisher). • Pradaxa sera contre-indiqué chez les patients porteurs de valvules cardiaques artificielles nécessitant un traitement anticoagulant en raison de leur affection valvulaire. • Les professionnels de la santé doivent instamment arrêter de prescrire Pradaxa aux patients porteurs de valvules cardiaques artificielles pour plutôt leur prescrire un autre anticoagulant approprié, comme la warfarine. • Les professionnels de la santé doivent suivre à la lettre les conditions d'utilisation recommandées de Pradaxa décrites dans la monographie canadienne de produit. Contexte Conformément à la monographie canadienne de produit, Pradaxa (dabigatran etexilate) est approuvé pour la prévention de caillots chez les patients qui ont subi une arthroplastie totale de la hanche ou du genou, et pour la prévention d'accident vasculaire cérébral et de caillots dans le corps des patients atteints de fibrillation auriculaire (rythme cardiaque irrégulier) chez qui un médicament pour prévenir la formation de caillots est jugé approprié. Un essai clinique mené récemment en Europe chez des patients porteurs d'un type de valvules cardiaques artificielles a été interrompu plus tôt en raison d'événements indésirables beaucoup plus nombreux chez les patients prenant Pradaxa.
2012-12-21	Avis [Santé Canada,	Pradaxa/Pradax (dabigatran etexilate) - Nouvelle contre-	Renseignements importants en matière d'innocuité concernant Pradaxa/Pradax (dabigatran etexilate) Objet : PradaxaMC/Pradax® (dabigatran etexilate) : Nouvelle contre-indication chez les patients porteurs d'une

Date	Type d'information	Titre	Avis
	2012d]	indication chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque et nécessitant une anticoagulothérapie en raison de leur valvulopathie - Pour les professionnels de la santé	prothèse valvulaire cardiaque et nécessitant une anticoagulothérapie en raison de leur valvulopathie Docteur, Monsieur, Madame, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée (BICL), en consultation avec Santé Canada, désire vous mettre au courant de nouveaux renseignements d'innocuité importants relativement à l'emploi de PradaxaMC (dabigatran etexilate), également connu sous l'appellation Pradax®, chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque. Par suite de données récemment obtenues, la monographie de PradaxaMC sera révisée et comprendra une nouvelle contre-indication relativement à l'emploi du produit chez des patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque et nécessitant une anticoagulothérapie en raison de leur valvulopathie. Ce changement est fondé sur les résultats intérimaires obtenus d'une étude de phase II (RE-ALIGN) qui avait pour but de comparer le dabigatran etexilate à la warfarine auprès de 252 patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque. L'étude a évalué l'administration de doses de dabigatran etexilate variant entre 150 mg deux fois par jour et 300 mg deux fois par jour chez des patients ayant récemment subi un remplacement chirurgical de valvule cardiaque mécanique (durant leur séjour actuel à l'hôpital) et chez des patients ayant subi un remplacement chirurgical de valvule cardiaque mécanique plus de trois mois auparavant. Un nombre plus élevé d'événements thromboemboliques (principalement des accidents vasculaires cérébraux et des thromboses symptomatiques/asymptomatiques de la valvule prothétique) et d'événements hémorragiques a été observé avec le dabigatran etexilate comparativement à la warfarine, et ce, surtout chez les patients ayant été répartis au hasard après la chirurgie, soit peu après la mise en place de la valvule mécanique. Par conséquent, Boehringer Ingelheim a décidé de mettre fin à l'étude et de réviser la monographie du produit à l'échelle mondiale pour y inclure la contre-indication quant à l'utilisation de PradaxaMC chez des patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque. • On a mis fin à une étude ouverte de 12 semaines, à répartition aléatoire, comparant le dabigatran etexilate à la warfarine, en raison d'une analyse intérimaire montrant un surcroît de thromboses notamment de thromboses valvulaires, d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde chez des patients qui prenaient le dabigatran et qui étaient porteurs d'une valvule cardiaque mécanique depuis peu. • Pradaxa[MC] est maintenant contre-indiqué chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire et nécessitant une anticoagulothérapie en raison de leur valvulopathie. • On rappelle aux professionnels de la santé de suivre rigoureusement les conditions d'utilisation recommandées de Pradaxa[MC].
2012-03-16	Avis [Santé Canada, 2012c]	Pradax (dabigatran etexilate) - Mise à jour de la monographie concernant l'évaluation de la fonction rénale et son administration chez les patients souffrant certains types de maladie de coeur ayant des valvules	Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Pradax (dabigatran etexilate) À l'attention des professionnels de la santé : Objet : Recommandations mises à jour quant à Pradax® (dabigatran etexilate) concernant l'évaluation de la fonction rénale et son administration chez les patients souffrant de valvulopathie grave ou porteurs de valvules cardiaques mécaniques

Date	Type d’information	Titre	Avis
		cardiaques mécaniques - Pour les professionnels de la santé	Boehringer Ingelheim, en collaboration avec Santé Canada, aimerait vous informer de nouvelles recommandations importantes incorporées à la monographie de Pradax® (dabigatran etexilate). Au Canada, Pradax® (dabigatran etexilate), anticoagulant par voie orale, est autorisé pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et la prévention de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire pouvant recevoir une anticoagulothérapie. Pradax® est aussi autorisé pour la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients ayant subi une arthroplastie de la hanche ou du genouNote de bas de page 1. Les nouvelles recommandations ayant trait à Pradax® sont les suivantes : Étant donné le risque accru d'hémorragie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale qui reçoivent du Pradax® : Avant le début du traitement, la fonction rénale de tous les patients devrait être évaluée afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale grave. Pendant le traitement, la fonction rénale devrait être régulièrement évaluée dans certaines situations cliniques où l'on soupçonne que la fonction rénale pourrait se détériorer. La fonction rénale devrait être évaluée au moins une fois par année chez les patients âgés (plus de 75 ans) ou chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. L'usage de Pradax® n'est pas recommandé chez les patients atteints de maladie cardiaque d'origine rhumatismale significative sur le plan hémodynamique, en particulier une sténose mitrale, ou chez les patients porteurs de valvules cardiaques mécaniques. Risque d'hémorragie et évaluation de la fonction rénale : Après la mise en marché de Pradax®, la monographie du produit de Pradax® a été mise à jour suite à des cas rapportés d'hémorragie grave chez les personnes âgées et chez les patients à risque élevé de saignement ou chez les patients présentant une insuffisance rénale. La monographie de produit révisée comprend de nouvelles recommandations ayant trait à l'évaluation de la fonction rénale chez les patients chez qui on envisage de débuter un traitement par Pradax® ou qui reçoivent déjà un tel traitement, soit : Avant le début du traitement par Pradax®, la fonction rénale de tous les patients devrait être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale grave (c.-à-d. ClCr moins que 30 mL/min). Pendant le traitement par Pradax®, la fonction rénale devrait être évaluée dans certaines situations cliniques où l'on soupçonne que la fonction rénale pourrait diminuer ou se détériorer rapidement telles que l'hypovolémie, la déshydratation ou lors de l'administration concomitante de certains médicaments. Ces situations cliniques pourraient entraîner une augmentation de l'exposition au dabigatran. Chez les personnes âgées (plus de 75 ans) ou chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 mL/min), la fonction rénale devrait être évaluée régulièrement en calculant la clairance de la

Date	Type d'information	Titre	Avis
			créatinine au moins une fois par année. On tient également à rappeler aux professionnels de la santé que : Pradax® est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (c.-à-d. ClCr moins que 30 mL/min). Pradax® ne devrait pas être prescrit aux patients à risque élevé de saignement. Les patients devraient être surveillés de près afin de déceler tout signe d'hémorragie ou d'anémie. Le traitement par Pradax® devrait être interrompu en présence d'une hémorragie grave, et la source du saignement devrait être recherchée. Patients souffrant de valvulopathie : L'innocuité et l'efficacité de Pradax® n'ont pas été évaluées chez les patients porteurs de valvules cardiaques mécaniques ou chez les patients atteints de maladie cardiaque d'origine rhumatismale significative sur le plan hémodynamique, en particulier lors d'une sténose mitrale. Il n'existe aucune donnée corroborant que Pradax® assure une anticoagulation adéquate chez les patients porteurs des valvules cardiaques mécaniques et souffrant ou non de fibrillation auriculaire. Par conséquent, l'administration de Pradax® n'est pas recommandée chez les patients atteints de maladie cardiaque d'origine rhumatismale significative sur le plan hémodynamique ou chez les patients porteurs de valvules cardiaques mécaniques.
2012-03-21	Avis [Santé Canada, 2012a]	Pradax (dabigatran etexilate) - Mise à jour de la monographie concernant l'évaluation de la fonction rénale et son administration chez les patients souffrant certains types de maladie de coeur ayant des valvules cardiaques mécaniques - Pour le public	Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Pradax (dabigatran etexilate) Santé Canada annonçait la mise à jour de la monographie de Pradax® (dabigatran etexilate) concernant l'évaluation de la fonction rénale et son usage chez les patients atteints de certains types de maladie de cœur touchant les valvules ou ayant des valvules cardiaques mécaniques. Boehringer Ingelheim, en collaboration avec Santé Canada, voulait informer le public de nouvelles recommandations concernant l'usage de Pradax® (dabigatran etexilate). Étant donné que les personnes dont les reins fonctionnent moins bien sont à risque plus élevé de saignement lorsqu'elles reçoivent le Pradax® : • Votre médecin pourrait évaluer votre fonction rénale avant de débuter le traitement par Pradax® et au moins une fois par année par la suite. Pradax® ne devrait pas être utilisé si votre fonction rénale est considérablement réduite ou si vos reins ne fonctionnent plus. • Si vous êtes âgé(e) de plus de 75 ans ou si vous présentez une fonction rénale modérément réduite, votre médecin pourrait évaluer votre fonction rénale au moins une fois par année pendant votre traitement par Pradax®. Pradax® n'est pas recommandé si vous avez une valvule cardiaque mécanique ou si vous souffrez d'une maladie

Date	Type d'information	Titre	Avis
			de cœur grave touchant les valvules associée à des symptômes cliniques tels que l'essoufflement.
2011-11-08	Avis [Santé Canada, 2011b]	Pradax (dabigatran etexilate) et Plavix (bisulfate de clopidogrel) – Risque de tort potentiel aux patients associé à la confusion des noms de marque – Pour le public	Communication au public – Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Pradax et Plavix Objet : Risque de tort potentiel aux patients associé à la confusion entre les noms de deux médicaments d'ordonnance, PradaxMD et PlavixMD Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée et sanofi-aventis Canada Inc. (dans le cadre du partenariat Bristol-Myers Squibb Sanofi Canada), en collaboration avec Santé Canada, aimeraient avertir les patients du risque d'erreurs médicamenteuses associé à la confusion entre les noms de deux médicaments d'ordonnance, soit PradaxMD (dabigatran) et PlavixMD (clopidogrel). PradaxMD est un anticoagulant (médicament utilisé pour éclaircir le sang) prescrit aux patients qui présentent une affection cardiaque nommé fibrillation auriculaire (battements de cœur irréguliers) dans le but de prévenir les accidents vasculaires cérébraux (AVC), ainsi qu'aux patients ayant subi un remplacement de la hanche ou du genou, dans le but de prévenir la formation de caillots de sang.Note de bas de page 1 PlavixMD est un médicament qui empêche les plaquettes sanguines de s'agglutiner (coller ensemble) et de former des caillots qui pourraient causer une crise cardiaque ou un AVC. En association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), PlavixMD peut également être prescrit aux patients présentant un battement cardiaque irrégulier et ne pouvant pas prendre d'anticoagulants.Note de bas de page 2 Depuis janvier 2011, un total de 5 cas au Canada de confusion entre les noms de marque PradaxMD et PlavixMD ont été signalés, y compris un cas entraînant une hémorragie non grave à la suite d'une intervention médicale. Deux autres déclarations exprimant une préoccupation relativement au risque de confusion entre les noms des deux médicaments ont été reçues de professionnels de la santé. • PradaxMD et PlavixMD sont parfois confondus l'un pour l'autre en raison de la similitude de leur nom (écrit et verbal) et du fait qu'ils sont tous les deux utilisés chez des patients souffrant de troubles cardiaques ou présentant un risque de caillots sanguins. • La prise de PradaxMD au lieu de PlavixMD et vice versa, peut causer des problèmes de santé graves, notamment un risque plus élevé de saignement, d'AVC, de crise cardiaque ou de caillots sanguins. • PradaxMD et PlavixMD ont des mécanismes d'action différents et sont utilisés dans des circonstances différentes. On conseille fortement aux patients de bien connaître le nom et les indications des médicaments qu'ils prennent et de garder une liste de leurs médicaments avec eux. Si vous avez des questions au sujet de votre prescription, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée et sanofi-aventis Canada Inc. (dans le cadre du partenariat Bristol-Myers

Date	Type d'information	Titre	Avis
			Squibb Sanofi Canada), en collaboration avec Santé Canada, examinent des mesures visant à réduire le risque d'erreurs médicamenteuses associées à la confusion entre les noms de marque PradaxMDet PlavixMD. Voici une liste de recommandations pour aider les patients et les soignants à éviter les erreurs de médicaments et assurer la prise adéquate du bon médicament. • Vérifier si le nom du médicament sur l'ordonnance est lisible. Si le nom n'est pas lisible, demandez au médecin d'écrire le nom du médicament en lettres moulées sur l'ordonnance. • Demandez au médecin pourquoi vous devez prendre ce médicament. • Indiquez au pharmacien la raison pour laquelle vous devez prendre ce médicament, informez-vous des propriétés du médicament et n'hésitez pas à lui poser des questions. • Veuillez lire le feuillet d'information fourni avec le médicament et n'hésitez pas à poser des questions à votre médecin ou au pharmacien. • Vérifiez l'apparence du médicament, et posez des questions si vous constatez un changement dans l'apparence du médicament. • Gardez une liste à jour de tous les médicaments que vous prenez. • Montrez cette liste à tout médecin, pharmacien ou dentiste que vous consultez ou au personnel de l'hôpital; ou encore, apportez avec vous tous les médicaments que vous prenez. La gestion des effets indésirables liés à un produit de santé commercialisé dépend de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Les taux de déclaration calculés à partir des effets indésirables signalés de façon spontanée après commercialisation des produits de santé sous-estiment généralement les risques associés aux traitements avec ces produits de santé. Toute erreur de médicament causée par une confusion entre les noms de PradaxMD et de PlavixMD devrait être signalée à Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, sanofi-aventis Canada Inc, ou Santé Canada. Tout effet indésirable grave ou imprévu survenant chez des patients recevant PradaxMD devrait être signalé à Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée ou Santé Canada. Tout effet indésirable grave ou imprévu survenant chez des patients recevant PlavixMD devrait être signalé à sanofi-aventis Canada Inc. ou Santé Canada. Tout incident/erreur de médicament peut également être signalé à l'Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada (ISMP Canada) par l'entremise du Système canadien de déclaration et de prévention des incidents médicamenteux.
2011-11-03	Avis [Santé Canada, 2011a]	Pradax (dabigatran etexilate) et Plavix (bisulfate de clopidogrel) - Risque de tort potentiel aux patients associé à la confusion des noms de marque - Pour les professionnels de la santé	Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Pradax et Plavix Objet : Risque de tort potentiel aux patients associé à la confusion des noms de marque Pradax® (dabigatran etexilate) et Plavix® (bisulfate de clopidogrel) Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée et sanofi-aventis Canada Inc. (dans le cadre du partenariat Bristol-Myers Squibb Sanofi Canada), en collaboration avec Santé Canada, aimeraient vous mettre en garde contre le risque d'erreurs médicamenteuses associé à la confusion entre le nom de marque de l'anticoagulant Pradax®(dabigatran etexilate) de Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée et l'antiplaquettaire Plavix® (bisulfate de clopidogrel) de sanofi-

Date	Type d'information	Titre	Avis
			aventis Canada Inc. Depuis janvier 2011, un total de 5 cas au Canada de confusion entre les noms de marque Pradax® et Plavix® ont été signalés à Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée et à Santé Canada, y compris un cas entraînant une hémorragie non grave suite à une intervention médicale. Deux autres déclarations exprimant une préoccupation relativement au risque de confusion entre les noms des deux médicaments ont été reçues de professionnels de la santé. • Les noms Pradax® et Plavix®, à la fois verbalement et par écrit, ont été confondus l'un pour l'autre. Cette confusion est due à des similitudes en termes d'orthographe, de phonétique, de teneur et d'indication pour des troubles cardiovasculaires. • La prise de Pradax® au lieu de Plavix® et vice versa, peut causer des problèmes de santé graves, notamment un risque plus élevé de saignement, d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'embolie systémique, de thromboembolie veineuse (TEV), d'événements athérothrombotiques ou d'autres événements de nature médicale. • Il existe également un risque plus élevé que le patient reçoive des médicaments concomitants incorrects ou subisse une intervention chirurgicale contre-indiquée si Pradax® ou Plavix® est indiqué par erreur dans le dossier du patient. • Afin de minimiser le risque d'erreurs dues à la confusion des noms, on recommande aux professionnels de la santé d'indiquer également le nom générique dabigatran lorsqu'ils font référence à Pradax®, ou le nom générique clopidogrel lorsqu'ils font référence à Plavix® et d'épeler le nom du médicament lors des ordonnances verbales ou du bilan comparatif des médicaments, p. ex. durant le triage à l'urgence. Pradax® (dabigatran) est un anticoagulant oral (inhibiteur direct de la thrombine) commercialisé au Canada en 2008 pour la prévention de la TEV chez les patients ayant subi une arthroplastie de la hanche ou du genou. En octobre 2010, Pradax® a été approuvé pour une nouvelle indication, la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des patients souffrant de fibrillation auriculaire et chez qui l'anticoagulation est appropriée. Pradax® est offert sous forme de capsules de 75 mg, 110 mg et 150 mg. Plavix ® (clopidogrel) est un inhibiteur oral de l'agrégation plaquettaire commercialisé au Canada en 1998 pour la prévention secondaire des événements athérothrombotiques (infarctus du myocarde ou AVC) chez les patients atteints d'athérosclérose. Plavix® est également indiqué en association avec l'AAS pour la prévention des événements athérothrombotiques chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu. En février 2011, Plavix® a été approuvé pour l'indication de la prévention de l'AVC chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, en association avec une faible dose d'AAS, lorsque les patients ne peuvent pas recevoir de traitement anticoagulant. Plavix® est offert sous forme de comprimés de 75 mg et 300 mg.
Warfarine			
2016-07-22	Avis	Alere inc. entreprend le retrait volontaire de ses systèmes de	*Non relié directement à la warfarine*

Date	Type d’information	Titre	Avis
		surveillance INRatio® et TP/RIN INRatio® 2, qui peuvent poser un risque grave pour la santé	
2016-07-16	Avis	Alere Inc. entreprend le retrait volontaire des systèmes de surveillance INRatio® et TP/RIN INRatio® 2 d'Alere, qui peuvent poser un risque grave pour la santé	*Non relié directement à la warfarine*
2013-06-12	Avis	Système CoaguChek XS, XS Plus, et XS Pro (12 juin 2013)	*Non relié directement à la warfarine*
2012-12-21	Avis	Pradaxa/Pradax (dabigatran etexilate) - Nouvelle contre-indication chez les patients porteurs d'une valvule cardiaque artificielle et nécessitant une anticoagulothérapie en raison de leur valvulopathie - Avis aux hôpitaux	*Non relié directement à la warfarine*
2012-12-21	Avis	Les patients porteurs de valvules cardiaques artificielles ne doivent pas prendre Pradaxa (dabigatran, auparavant appelé Pradax)	*Non relié directement à la warfarine*
2012-12-21	Avis	Pradaxa/Pradax (dabigatran etexilate) - Nouvelle contre-indication chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque et nécessitant une anticoagulothérapie en raison de leur valvulopathie - Pour les professionnels de la santé	*Non relié directement à la warfarine*
2007-07-09	Avis	Renseignements importants en matière d'innocuité concernant THELIN (sitaxsentan de sodium) - Pour les professionnels de la	*Non relié directement à la warfarine*

Date	Type d’information	Titre	Avis
		santé	
2005-02-01	Avis[Santé Canada, 2005a]	Association d'Ezetrol® (ézétimibe) avec la myalgie, la rhabdomyolyse, l'hépatite, la pancréatite et la thrombopénie – Merck Frosst/Schering Pharmaceuticals – Pour les professionnels de la santé	Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant EZETROL® (ézétimibe) Le 1er février 2005 Objet : Association d'Ezetrol® (ézétimibe) avec la myalgie, la rhabdomyolyse, l'hépatite, la pancréatite et la thrombopénie Avis aux professionnels de la santé: À la suite de discussions avec Santé Canada, Merck Frosst/Schering Produits pharmaceutiques désire vous faire part de nouvelles données concernant l'innocuité du produit Ezetrol® (ézétimibe), utilisé seul ou conjointement avec une statine. L'ézétimibe est un inhibiteur de l'absorption du cholestérol classé comme un médicament à action générale, en raison de la recirculation entérohépatique de l'un de ses métabolitesNote de bas de page 1. La monographie d'Ezetrol® (ézétimibe) est présentement mise à jour afin d'y ajouter des données provenant des rapports internationaux de pharmacovigilance concernant des cas rares, et certains cas graves, d'effets indésirables. La section de renseignements à l'intention du patient est présentement mise à jour afin d'informer les patients des signes et symptômes d'effets indésirables hépatiques, musculaires et pancréatiques, pour lesquels une consultation rapide auprès d'un médecin est recommandée. De nombreux autres rapports, faisant état de cas de myalgie, dont plusieurs étaient accompagnés d'une hausse de la créatine phosphokinase (CK), ont fait l'objet d'une revue par Santé Canada. Les sections Mise en garde, Précautions et Effets indésirables sont présentement mises à jour dans le but de refléter l'apparition des effets indésirables suivants chez les patients qui prennent Ezetrol® (ézétimibe), seul ou conjointement avec une statine : myalgie rhabdomyolyse hépatite pancréatite aiguë thrombopénie interaction présumée entre Ezetrol® (ézétimibe) et la warfarine Bien que l'on ne puisse établir avec certitude une relation de cause à effet entre ces effets indésirables et l'utilisation d'Ezetrol® (ézétimibe), ces modifications apportées à la monographie et les recommandations ci-dessous sont justifiées par la gravité potentielle de ces effets. Effets d'origine musculaire Myalgie

Date	Type d'information	Titre	Avis
			Des cas de myalgie ont été rapportés chez des patients traités avec Ezetrol® (ézétimibe). Il importe de noter que chez les patients traités avec Ezetrol® (ézétimibe) qui présentaient une myalgie, un certain nombre avait déjà souffert de myalgie (avec ou sans élévation des taux de créatine phosphokinase) lors d'un traitement avec une statine. Chez les patients qui présentent des antécédents d'intolérance aux statines (myalgie accompagnée ou non d'une hausse de la créatine phosphokinase), une surveillance étroite des effets d'origine musculaire est recommandée lors du traitement avec Ezetrol® (ézétimibe). Rhabdomyolyse Les patients qui sont traités avec Ezetrol® (ézétimibe) et qui présentent une douleur musculaire persistante devraient être avisés de communiquer avec leur médecin afin d'évaluer la possibilité d'une rhabdomyolyse. Dans la plupart des cas rapportés, les signes et symptômes associés à la rhabdomyolyse ont cessé à l'arrêt du traitement. Effets indésirables hépatiques Une hausse des transaminases hépatiques et des cas d'hépatite ont été rapportés chez des patients traités avec Ezetrol® (ézétimibe). Une surveillance de la fonction hépatique est recommandée lorsqu'on amorce un traitement avec Ezetrol® (ézétimibe) chez des patients qui reçoivent déjà une statine ou chez qui l'on se propose d'instaurer un traitement avec une statine. Les professionnels de la santé devraient savoir que l'utilisation d'Ezetrol® (ézétimibe) conjointement avec une statine est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique évolutive ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases hépatiques. Il faut user de prudence avec Ezetrol® (ézétimibe) chez les patients présentant une atteinte hépatique évolutive ou une élévation persistante et inexpliquée des transaminases hépatiques. Effets indésirables pancréatiques On devrait soupçonner une pancréatite lorsqu'une douleur abdominale aiguë apparaît soudainement chez un patient traité avec Ezetrol® (ézétimibe). Interaction présumée entre Ezetrol® (ézétimibe) et la warfarine Les déterminations additionnelles du rapport international normalisé (RIN) sont recommandées chez les patients qui prennent de la warfarine et chez qui l'on instaure un traitement avec Ezetrol® (ézétimibe). L'identification, la caractérisation et la prise en charge des effets indésirables associés aux produits de santé commercialisés dépendent de la participation active des professionnels de la santé aux programmes de déclaration des effets indésirables. Toute manifestation de nature musculaire, hépatique, pancréatique ou hématologique, d'interaction présumée avec la warfarine et toute autre manifestation grave ou inattendue qui survient chez les patients recevant Ezetrol® (ézétimibe) devraient être rapportées à Merck Frosst/Schering Produits pharmaceutiques ou à Santé Canada à l'une des adresses suivantes: Merck Frosst/Schering Produits pharmaceutiques

Date	Type d'information	Titre	Avis
			À l'attention du directeur du Service médical C.P. 1005, Pointe-Claire - Dorval, Québec, H9R 4P8 Tout effet indésirable présumé peut aussi être déclaré au: Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) Direction des produits de santé commercialisés Santé Canada Indice de l'adresse: 0701C Ottawa (Ontario) K1A 0K9 Tél.: (613) 957-0337 ou télécopieur: (613) 957-0335 Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer ces lignes sans frais: Tél: 866 234-2345 ou télécopieur: 866 678-6789 cadrmp@hc-sc.gc.ca Pour obtenir d'autres renseignements, veuillez rejoindre la personne ressource: La Direction des produits de santé commercialisés Courriel: mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca Tél.: (613) 954-6522 Téléc.: (613) 952-7738 On peut trouver le formulaire de notification des EI et les Lignes directrices concernant des EI sur le site Web de Santé Canada ou dans le Compendium des produits et des spécialités pharmaceutiques. Votre engagement professionnel à l'égard de l'utilisation éclairée d'Ezetrol® (ézétimibe) contribue grandement à la protection du bien-être des patients, en leur permettant de déceler rapidement des effets indésirables potentiellement graves. La sécurité des patients est d'une importance capitale pour Merck Frosst/Schering Produits pharmaceutiques. Nous revoyons couramment les données issues de nos études et de l'utilisation clinique de nos produits. Si vous avez des questions ou si vous désirez de plus amples renseignements sur l'utilisation d'Ezetrol® (ézétimibe), n'hésitez pas à communiquer avec Merck Frosst/Schering Produits pharmaceutiques au 1 800 567-2594 du lundi au vendredi, de 8 h 30 à 17 h 30 (heure de l'Est). Veuillez agréer l'expression de nos sentiments les meilleurs.
2005-02-01	Avis [Santé Canada, 2005b]	Association d'EZETROL® (ézétimibe) avec la myalgie, la rhabdomyolyse, l'hépatite, la	Avis public Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Ezetrol® (ézétimibe)

Date	Type d'information	Titre	Avis
		pancréatite et la thrombopénie - Merck Frosst/Schering Produits pharmaceutiques	Le 1er février 2005 Objet : Association d'Ezetrol® (ézétimibe) avec la myalgie, la rhabdomyolyse, l'hépatite, la pancréatite et la thrombopénie De concert avec Santé Canada, Merck Frosst/Schering Produits pharmaceutiques désire informer les patients d'une mise à jour concernant l'innocuité du produit Ezetrol® (ézétimibe), un médicament visant à réduire le taux de cholestérol dans le sang. Ezetrol® (ézétimibe) est parfois utilisé conjointement avec une statine ou un autre agent anti-cholestérol. Les nouvelles données sur l'innocuité proviennent de compte rendus faisant mention chez les patients qui prennent Ezetrol® (ézétimibe) d'effets indésirables, dont certains peuvent être graves : douleurs musculaires (myalgie), dégradation du tissu musculaire (rhabdomyolyse) et inflammation du foie (hépatite) ou du pancréas (pancréatite). On a aussi rapporté, dans de très rares cas, une réduction du nombre des cellules qui interviennent dans la coagulation sanguine (faible numération des plaquettes; thrombopénie). Il n'est pas possible de déterminer si l'apparition de ces effets indésirables était liée directement à l'utilisation d'Ezetrol® (ézétimibe) ou si elle était liée à d'autres causes telles que l'affection elle-même, la prise d'autres médicaments ou des problèmes médicaux généraux. Cependant, les patients devraient tenir compte de cet avis public concernant l'utilisation sécuritaire d'Ezetrol® (ézétimibe). Problèmes musculaires Les douleurs musculaires constituent les principaux problèmes musculaires notés par les patients qui prennent Ezetrol® (ézétimibe). De la faiblesse musculaire a aussi été rapportée par certains patients, ainsi que de rares cas de rhabdomyolyse, une affection qui entraîne une dégradation du tissu musculaire et la libération du contenu des cellules détruites dans la circulation sanguine. Dans les cas graves, la rhabdomyolyse peut entraîner une insuffisance rénale et menacer la vie du patient. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous prenez Ezetrol® (ézétimibe) et vous présentez l'un ou l'autre des signes ou symptômes suivants : douleur musculaire persistante faiblesse musculaire persistante urine brune ou foncée. Dans la plupart des cas rapportés, on a observé une amélioration des symptômes musculaires à l'arrêt du traitement. Problèmes hépatiques On observe parfois lors d'un traitement avec Ezetrol® (ézétimibe) une hausse des épreuves de laboratoire de la fonction hépatique (foie). Si vous prenez Ezetrol® (ézétimibe) conjointement avec une statine, votre médecin

Date	Type d'information	Titre	Avis
			voudra fort probablement évaluer votre fonction hépatique avant la prise du médicament et pendant le traitement. Si vous souffrez d'une affection hépatique évolutive, vous devrez discuter avec votre médecin de la pertinence d'utiliser ou non Ezetrol® (ézétimibe). Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre des signes ou symptômes suivants laissant soupçonner une inflammation du foie (hépatite) : urine foncée douleur abdominale (en particulier si elle est située du côté droit sous les côtes) nausées ou vomissements une teinte jaunâtre de la peau ou des yeux démangeaisons généralisées selles pâles Problèmes pancréatiques Communiquez avec votre médecin si vous éprouvez une douleur abdominale aiguë et soudaine, l'un des symptômes possibles de l'inflammation du pancréas, après avoir amorcé un traitement avec Ezetrol® (ézétimibe). Anomalies dans certaines analyses de laboratoire De nombreux médicaments pris conjointement avec la warfarine (médicament visant à éclaircir le sang) peuvent exercer un effet sur le temps de coagulation du sang. Si vous prenez de la warfarine conjointement avec Ezetrol® (ézétimibe), votre médecin peut exiger des épreuves additionnelles du temps de coagulation sanguine. Dans de très rares cas, une réduction du nombre de plaquettes (cellules sanguines qui interviennent dans la coagulation) a été observée chez les patients traités avec Ezetrol® (ézétimibe). Communiquez avec votre médecin si vous présentez des saignements inhabituels pendant un traitement avec Ezetrol® (ézétimibe).
2000-04-06	Avis [Santé Canada, 2000]	Risque d'interactions médicamenteuses importantes entre le millepertuis commun et les médicaments de prescription	Le 6 avril 2000 00-012891 Aux Associations. Santé Canada vient de publier une lettre avisant les professionnels de la santé de certaines interactions importantes entre le millepertuis commun (Hypericum perforatum) et certains médicaments de prescription. Il semble en effet que le millepertuis entre en interaction avec des médicaments en augmentant la production de certaines enzymes qui métabolisent ces médicaments dans le foie. La diminution subséquente des concentrations sanguines et tissulaires des médicaments métabolisés par ces enzymes pourrait se traduire par l'annulation de l'effet thérapeutique recherché. On a par ailleurs signalé que le millepertuis augmentait les concentrations de

Date	Type d'information	Titre	Avis
			sérotonine et d'autres neurotransmetteurs présents dans le cerveau. L'administration concomitante de millepertuis et de certains antidépresseurs de prescription élevant eux aussi les concentrations de ces neurotransmetteurs provoquerait une série d'effets indésirables connue sous le nom de « syndrome sérotoninergique ». Santé Canada estime que l'information fournie dans cette lettre aidera à éviter et à traiter les interactions médicamenteuses associées à l'utilisation concomitante des médicaments classiques et de ce produit à base de plante. Vous trouverez ci joint une copie de cette lettre pour votre information et pour diffusion ultérieure au besoin.
2016-10-03	Rappel [Santé Canada, 2016]	Taro-Warfarin (2016-10-03)	Produit touché : Taro-Warfarin Raison : L'illisibilité de la date d'expiration due aux tâches d'encres lors de l'impression. Ces tâches peuvent potentiellement mener à l'interprétation de la date d'expiration comme étant 2018 au lieu de 2016.
2010-10-25	Rappel [Santé Canada, 2010]	Apo-Warfarin (25 octobre 2010)	Produits touchés : Apo-Warfarin Raison : Il se peut que l'activité du produit ne réponde plus aux spécifications avant la date de péremption.
2008-09-25	Rappel [Santé Canada, 2008]	Sodium de Warfarin, USP (25 septembre 2008)	Produits touchés : Sodium de Warfarin, USP Raison : Le lot a échoué le test de dissolution de la période de stabilité de 24 mois (moyenne = 67,2 %; facteur de qualité = 80 % en 30 min).
2013-06-12	Rappel	Système CoaguChek XS, XS Plus, et XS Pro (12 juin 2013)	*Non relié directement à la warfarine*

Tableau G-4 Avertissements et rappels émis par la FDA sur les anticoagulants oraux

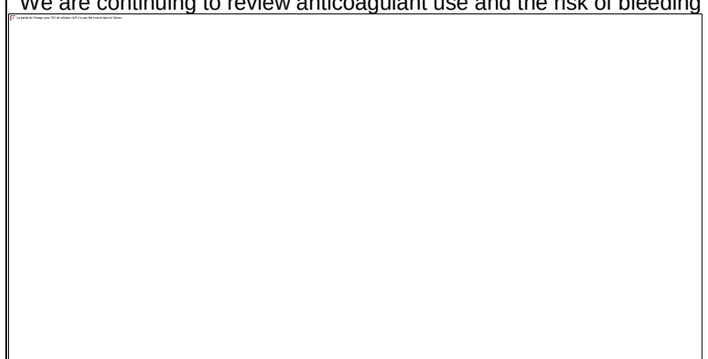
Date	Title	Sujets
Apixaban		
17-06-2017	Safety Alerts for Human Medical Products: Eliquis (apixaban) 5 mg tablets: Recall One Lot- Bottle labeled as Eliquis 5 mg was found to contain Eliquis 2.5 mg tablets	AUDIENCE: Cardiology, Pharmacy ISSUE: Bristol-Myers Squibb Company is voluntarily recalling one lot (#HN0063) of Eliquis 5 mg tablets to the consumer level. This lot was distributed nationwide in the U.S. to wholesalers and retail pharmacies in February 2017. Bristol-Myers Squibb is taking this precautionary measure based on a customer complaint that a bottle labeled as Eliquis 5 mg was found to contain Eliquis 2.5 mg tablets. BACKGROUND: Eliquis tablets are indicated to reduce the risk of stroke and blood clots in people who have atrial fibrillation; it also treats blood clots in the veins of your legs or lungs as well as reduces the risk of forming a blood clot in the legs and lungs of people who have just had hip or knee replacement surgery. RECOMMENDATION: Patients should not stop taking Eliquis without consulting with their physician. Consumers should contact their physician or healthcare provider if they have experienced any problems that may be related to taking this drug product.
June 17, 2017	Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts: Update to Voluntary Recall of	On June 10, Bristol-Myers Squibb announced a voluntary recall of one lot (#HN0063) of Eliquis (https://www.eliquis.bmscustomerconnect.com/) (http://www.fda.gov/AboutFDA/AboutThisWebsite/WebsitePolicies/Disclaimers/default.htm) 5 mg tablets. This lot was distributed nationwide in the U.S. to wholesalers and retail pharmacies in February 2017. Bristol-Myers Squibb is taking this precautionary measure based on a single customer complaint that a bottle labeled as Eliquis5 mg was found to contain Eliquis 2.5 mg tablets. No other lots are impacted by this recall.

Date	Title	Sujets
	Eliquis® (apixaban) 5 mg Tablets (#HN0063) – Recall to retail/dispensing level only	This recall is to the retail/dispensing level and not to the consumer level. This recall is under way and is currently being executed. The recall is being conducted with the knowledge of the U.S. Food and Drug Administration. Patients should not stop taking Eliquis without consulting with their physician. Please see Eliquis U.S. Full Prescribing Information, including Boxed WARNINGS (http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf) (http://www.fda.gov/AboutFDA/AboutThisWebsite/WebsitePolicies/Disclaimers/default.htm).
Dabigatran		
No date	Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers : Information on Dabigatran Etexilate Mesylate (marketed as Pradaxa)	Pradaxa is in a class of anticoagulant (or blood thinner) medications called direct thrombin inhibitors. It works by preventing blood clots from forming in the body. Pradaxa is used to help prevent strokes or serious blood clots in people who have non-valvular atrial fibrillation. Atrial fibrillation is a condition where the heart beats irregularly, thereby increasing the chance of clots forming in the body, which can lead to a stroke. Adverse reactions or quality problems experienced with the use of this product may be reported to the FDA's MedWatch Adverse Event Reporting program either online, by regular mail or by fax, using the contact information at the bottom of this page.
29-03-2011	FDA Drug Safety Communication: Special storage and handling requirements must be followed for Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) capsules	The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is alerting the public to important storage and handling requirements for Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) capsules. Due to the potential for product breakdown from moisture and loss of potency, Pradaxa capsules should only be dispensed and stored in the original bottle or blister package and patients should be aware of the specific handling requirements. **Facts about Pradaxa** An anticoagulant (or blood thinner) medication known as a direct thrombin inhibitor. It works by preventing the formation of blood clots. Used to help prevent strokes or serious blood clots in people who have non-valvular atrial fibrillation (irregular heart beat), a condition that increases the chance of clots forming in the body, which can lead to a stroke. From October 2010 through January 2011, approximately 128,000 Pradaxa prescriptions were dispensed and approximately 86,000 patients filled Pradaxa prescriptions from the outpatient retail pharmacies in the U.S. The Pradaxa label and Medication Guide contain information about these special storage and handling requirements, but FDA is concerned that these requirements are not commonly known and are not being followed by Pradaxa users and by pharmacies. We are aware that many consumers use pill boxes or pill organizers to aid them in remembering to take their medications. However, because of the potential for product breakdown and loss of potency, consumers should not store Pradaxa in any container other than the original manufacturer packaging. Additionally, pharmacists should only dispense Pradaxa capsules in the original manufacturer packaging. Using the manufacturer packaging will minimize product breakdown from moisture. Pradaxa is packaged in a bottle containing a 30-day supply with a desiccant (drying agent) in the cap to help keep moisture away from the capsules. Pradaxa capsules are also available in a blister package which protects from moisture. Although the current Pradaxa label states that the product should be discarded 30 days after the original bottle is opened, data currently under review by the FDA indicate that the product maintains its potency up to 60 days after bottle opening as long as it is stored in the original bottle and the handling requirements are met--including that the cap is closed tightly after each use, and the bottle is kept away from excessive moisture, heat, and cold. The manufacturer is gathering more information on whether the product can be used after 60 days and this information will be added to the Pradaxa label when FDA's review is complete. **Additional Information for Patients** Store Pradaxa in the original bottle or blister package to protect from moisture. Do not store or place Pradaxa capsules in any other container, such as pill boxes or pill organizers. **For Pradaxa bottles:** Open only one bottle of Pradaxa at a time. Once the bottle is opened, the product must be used within 60 days. Remove only one capsule from the bottle at the time of use. The bottle should be immediately closed tightly. Date the bottle to expire 60 days after opening.

Date	Title	Sujets
		For Pradaxa blister packages: Open the blister package at time of use. Do not open or puncture the blister any earlier than the time of use. Discuss any questions or concerns about Pradaxa with your healthcare professional. Read the Medication Guide for Pradaxa each time you get your prescription refilled. Report any side effects you experience to the FDA MedWatch program using the information in the "Contact Us" box at the bottom of the page. Additional Information for Healthcare Professionals Tell patients it is important to follow the special storage and handling requirements for Pradaxa. Tell patients that Pradaxa must be kept in the original bottle or blister package to protect from moisture. The bottle contains a dessicant in the cap and the blister package protects unopened pills from moisture. Tell patients that Pradaxa capsules must not be stored in pill boxes or pill organizers. Pharmacists should only dispense Pradaxa in the original manufacturer bottle with the original dessicant cap. Do not repackage Pradaxa capsules in standard amber pharmacy vials. Pharmacists should not open the Pradaxa bottle when dispensing. When more than one bottle is dispensed, tell the patient to only open one bottle at a time. Pharmacists should place an auxiliary expiration label on the bottle and instruct the patients to date the bottle to expire 60 days after opening. Pharmacists can also number the bottles (e.g., bottle #1 and bottle #2) when dispensing multiple bottles so the patient can keep track of which bottle they opened. Report adverse events involving Pradaxa to the FDA MedWatch program, using the information in the "Contact Us" box at the bottom of the page. Data Summary Pradaxa was approved by the FDA on October 19, 2010, with special storage and product handling requirements. Pradaxa capsules will hydrolyze over time when exposed to humidity, causing a breakdown of active ingredient, and rendering the medication less effective. As a result, Pradaxa was packaged in a 30-day supply bottle with a Pradaxa label states that once opened, the product must be used within 30 days. FDA is currently reviewing data that indicate no significant loss of potency up to 60 days after the bottle is opened as long as Pradaxa is stored in the original bottle and the handling requirements are met. The current Pradaxa label and Medication Guide contains information about these special storage and product handling requirements. FDA is concerned that these special storage and handling requirements are not commonly known and are not being followed by Pradaxa users and by pharmacies. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., the manufacturer of Pradaxa, has started a campaign to educate healthcare professionals (prescribers and pharmacists) about these requirements. FDA is emphasizing that healthcare professionals must also reinforce the importance of following these special storage and handling requirements to their patients.
29-03-2011	Podcast: FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Special storage and handling requirements must be followed for Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) capsules	Welcome, my name is Jennifer Shepherd, a pharmacist in the Division of Drug Information. On March 29, 2011, the Food and Drug Administration issued a Drug Safety Communication alerting the public to important storage and handling requirements for Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) capsules. Due to the potential for product breakdown from moisture and loss of potency, Pradaxa capsules should only be dispensed and stored in the original bottle or blister package and patients should be aware of the specific handling requirements. The Pradaxa label and Medication Guide contain information about these special storage and handling requirements, but FDA is concerned that these requirements are not commonly known and are not being followed by Pradaxa users and by pharmacies. We are aware that many consumers use pill boxes or pill organizers to aid them in remembering to take their medications. However, because of the potential for product breakdown and loss of potency, consumers should not store Pradaxa in any container other than the original manufacturer packaging. Additionally, pharmacists should only dispense Pradaxa capsules in the original manufacturer packaging. Using the manufacturer packaging will minimize product breakdown from moisture. Pradaxa is packaged in a bottle containing a 30-day supply with a desiccant in the cap to help keep moisture away from the capsules. Pradaxa capsules are also available in a blister package which protects from moisture. Although the current Pradaxa label states that the product should be discarded 30 days after the original bottle is opened, data currently under review by the FDA indicate that the product maintains its potency up to 60 days after bottle opening as long as it is stored in the original bottle and

Date	Title	Sujets
		the handling requirements are met—including that the cap is closed tightly after each use, and the bottle is kept away from excessive moisture, heat, and cold. The manufacturer is gathering more information on whether the product can be used after 60 days and this information will be added to the Pradaxa label when FDA's review is complete. Pradaxa was approved by the FDA on October 19, 2010, with special storage and product handling requirements. Pradaxa capsules will hydrolyze over time when exposed to humidity, causing a breakdown of active ingredient, and rendering the medication less effective. As a result, Pradaxa was packaged in a 30-day supply bottle with a desiccant cap or in unit-of-use blister packaging to minimize product breakdown from moisture. The approved Pradaxa label states that once opened, the product must be used within 30 days. FDA is currently reviewing data that indicate no significant loss of potency up to 60 days after the bottle is opened as long as Pradaxa is stored in the original bottle and the handling requirements are met. The current Pradaxa label and Medication Guide contains information about these special storage and product handling requirements. FDA is concerned that these special storage and handling requirements are not commonly known and are not being followed by Pradaxa users and by pharmacies. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., the manufacturer of Pradaxa, has started a campaign to educate healthcare professionals (prescribers and pharmacists) about these requirements. FDA is emphasizing that healthcare professionals must also reinforce the importance of following these special storage and handling requirements to their patients. At this time, FDA recommends that Healthcare Professionals be aware that: 1. It is important to tell patients to follow the special storage and handling requirements for Pradaxa. 2. Patients should be told that Pradaxa must be kept in the original bottle or blister package to protect from moisture. The bottle contains a dessicant in the cap and the blister package protects unopened pills from moisture. 3. They should tell patients that Pradaxa capsules must not be stored in pill boxes or pill organizers. 4. Pharmacists should only dispense Pradaxa in the original manufacturer bottle with the original dessicant cap. Do not repackage Pradaxa capsules in standard amber pharmacy vials. 5. Pharmacists should not open the Pradaxa bottle when dispensing. When more than one bottle is dispensed, tell the patient to only open one bottle at a time. 6. Pharmacists should place an auxiliary expiration label on the bottle and instruct the patients to date the bottle to expire 60 days after opening. 7. Pharmacists can also number the bottles (e.g., bottle #1 and bottle #2) when dispensing multiple bottles s the patient can keep track of which bottle they opened. 8. Adverse events involving Pradaxa should be reported to the FDA MedWatch Program at www.fda.gov/medwatch1. Thank you for listening. The FDA is committed to keeping healthcare professionals informed of the latest safety information. To learn more about this Drug Safety Communication, go to www.fda.gov/Drugs2. If you have drug questions, you can reach us at druginfo@fda.hhs.gov.
07-12-2011	Podcast: FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate)	*Narrator:* Welcome to the FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals from the Division of Drug Information. *Today's topic*: Safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate). Lena Choe, a pharmacist in the Division, will provide you with additional information about this Communication. *Guest Speaker:* On December 7, 2011 the Food and Drug Administration is evaluating post-marketing reports of serious bleeding events in patients taking Pradaxa. Pradaxa is an anticoagulant medication used to reduce the risk of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation, the most common type of heart rhythm abnormality. At this time, FDA continues to believe that Pradaxa provides an important health benefit when used as directed and recommends that healthcare professionals who prescribe Pradaxa follow the recommendations in the approved drug label. Patients with atrial fibrillation should not stop taking Pradaxa without talking to their healthcare professional. Stopping use of blood thinning medications can increase their risk of stroke. Strokes can lead to permanent disability and death.

Date	Title	Sujets
		Bleeding that may lead to serious or even fatal outcomes is a well-recognized complication of all anticoagulant therapies. The Pradaxa drug label contains a warning about significant and sometimes fatal bleeds. In a large clinical trial of 18,000 patients comparing Pradaxa and warfarin, major bleeding events occurred at similar rates with the two drugs. FDA is working to determine whether the reports of bleeding in patients taking Pradaxa are occurring more commonly than would be expected, based on observations in the large clinical trial that supported the approval of Pradaxa. FDA is working closely with the manufacturer of Pradaxa, Boehringer Ingelheim, to evaluate the postmarket reports of bleeding. FDA will communicate any new information on the risk of bleeding and Pradaxa when it becomes available. At this time, FDA recommends that Healthcare Professionals be aware that: 1. If Pradaxa is prescribed, carefully follow the approved indication and other recommendations, such as dosage and administration, in the professional drug label. 2. Patients should know the signs and symptoms of bleeding and when to seek care. 3. Pradaxa is eliminated by the kidneys; therefore, renal function should be assessed prior to treatment with Pradaxa to determine the appropriate dose. Also, renal function should be reassessed during treatment with Pradaxa if clinically indicated by fluctuating renal function, diuretic use, or hypovolemia and the dose should be adjusted following recommendations in the label. 4. There is no need for dosage adjustment in patients with mild to moderate renal impairment with a creatinine clearance > 30 mL/min. These patients should be given a dose of Pradaxa 150 mg orally twice daily. 5. For patients with severe renal impairment, follow the recommended doses: Patients with a creatinine clearance 15-30 mL/min, the recommended dose is 75 mg orally twice daily. For patients with a creatinine clearance <15 mL/min or on dialysis information cannot be provided. 6. Report adverse events involving Pradaxa to the FDA MedWatch program, at www.fda.gov/medwatch1. *Narrator:* Thank you for listening. The FDA is committed to keeping healthcare professionals informed of the latest safety information. A link to this communication, including the complete data summary can be found at www.fda.gov/DrugSafetyCommunications2. If you have drug questions, you can reach us at druginfo@fda.hhs.gov.
13-05-2014	FDA Drug Safety Communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin	In its ongoing review of the blood thinner Pradaxa (dabigatran), the U.S. Food and Drug Administration (FDA) recently completed a new study in Medicare patients comparing Pradaxa to the blood thinner warfarin (Coumadin, Jantoven, and generics), for risk of ischemic or clot-related stroke, bleeding in the brain, major gastrointestinal (GI) bleeding, myocardial infarction (MI), and death. Pradaxa and warfarin are used to reduce the risk of stroke and blood clots in patients with a common type of abnormal heart rhythm called non-valvular atrial fibrillation (AF). The new study included information from more than 134,000 Medicare patients, 65 years or older, and found that among new users of blood-thinning drugs, Pradaxa was associated with a lower risk of clot-related strokes, bleeding in the brain, and death, than warfarin. The study also found an increased risk of major gastrointestinal bleeding with use of Pradaxa as compared to warfarin. The MI risk was similar for the two drugs. Importantly, the new study is based on a much larger and older patient population than those used in FDA's earlier review of post-market data, and employed a more sophisticated analytical method to capture and analyze the events of concern. This study's findings, except with regard to MI, are consistent with the clinical trial results that provided the basis for Pradaxa's approval. As a result of our latest findings, we still consider Pradaxa to have a favorable benefit to risk profile and have made no changes to the current label or recommendations for use. Patients should not stop taking Pradaxa (or warfarin) without first talking with their health care professionals. Stopping the use of blood-thinning medications such as Pradaxa and warfarin can increase the risk of stroke and lead to permanent disability and death. Health care professionals who prescribe Pradaxa should continue to follow the dosing recommendations in the drug label. We urge both health care professionals and patients to report side effects involving Pradaxa or warfarin to the FDA MedWatch program, using the information in the "Contact FDA" box at the bottom of the page. Facts about Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) From approval in October 2010 through December 2013, there were approximately 6.2 million prescriptions dispensed and 934,000 patients who received a prescription for Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) from U.S. outpatient retail pharmacies.

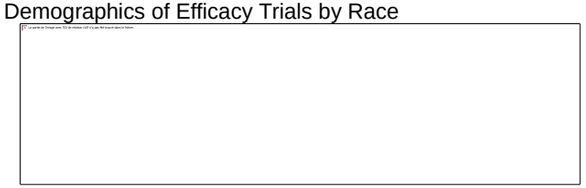
Date	Title	Sujets
		Data Summary FDA completed an observational cohort study of Medicare beneficiaries that compared Pradaxa (dabigatran) and warfarin for rates of ischemic stroke, intracranial hemorrhage, major gastrointestinal (GI) bleeding, myocardial infarction (MI), and death. The study included new users of Pradaxa and warfarin who had received a diagnosis of atrial fibrillation (AF) in the 6 months prior to the first dispensing of medication. The study included more than 134,000 patients and 37,500 person-years of follow-up. Administrative and insurance claims data were used to identify patient outcomes. Pradaxa was associated with a lower risk of ischemic stroke, intracranial hemorrhage, and death compared to warfarin; an increased risk of major GI bleeding compared to warfarin; and a similar risk for MI compared to warfarin. These findings, with the exception of the MI finding, are consistent with results of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial that supported FDA's approval of Pradaxa. In the RE-LY study, an increased risk of MI was observed for Pradaxa compared to warfarin. This study included adjustments for many potential confounding variables; however, confounding from other unmeasured factors may be present. Outcomes were largely based on previously validated algorithms with high positive predictive values but were not validated by medical record review. The results for major GI bleeding differ from those of our previous Mini Sentinel Modular Program analysis which found lower rates of GI and intracranial hemorrhages among new users of Pradaxa, compared to new users of warfarin. Approximately 10,600 new users of Pradaxa were included in this analysis, two-thirds (64%) of whom were over age 65. The Modular Program analysis did not allow for rigorous adjustment of confounding variables as was possible with the Medicare data. The larger Medicare study, which assessed a relatively older population (all over 65 years of age) found that Pradaxa was associated with an increased risk of major GI bleeding compared to warfarin. This finding is consistent with the RE-LY trial which showed that the risk of GI bleeding with Pradaxa compared to warfarin increased with age. The disparity between the results of the Medicare study and the prior Mini Sentinel Modular Program analysis may reflect the age differences in the two patient populations. FDA plans to publish the study of Medicare patients. FDA also continues to investigate the reasons for differences in major GI bleeding rates for Pradaxa and warfarin observed in the Mini-Sentinel and Medicare analyses. We are continuing to review anticoagulant use and the risk of bleeding and will communicate any relevant information that becomes available. 
19-12-2012	Safety Announcement: FDA Drug Safety Communication: Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) should not be used in patients with mechanical prosthetic	The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is informing health care professionals and the public that the blood thinner (anticoagulant) Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) should not be used to prevent stroke or blood clots (major thromboembolic events) in patients with mechanical heart valves, also known as mechanical prosthetic heart valves. A clinical trial in Europe (the RE-ALIGN trial) was recently stopped because Pradaxa users were more likely to experience strokes, heart attacks, and blood clots forming on the mechanical heart valves than were users of the anticoagulant warfarin. There was also more bleeding after valve surgery in the Pradaxa users than in the warfarin users.

Date	Title	Sujets
	heart valves	Pradaxa is not approved for patients with atrial fibrillation caused by heart valve problems. FDA is requiring a contraindication (a warning against use) of Pradaxa in patients with mechanical heart valves. Health care professionals should promptly transition any patient with a mechanical heart valve who is taking Pradaxa to another medication. The use of Pradaxa in patients with another type of valve replacement made of natural biological tissue, known as a bioprosthetic valves, has not been evaluated and cannot be recommended. Patients with all types of prosthetic heart valve replacements taking Pradaxa should talk to their health care professional as soon as possible to determine the most appropriate anticoagulation treatment. Patients should not stop taking anticoagulant medications without guidance from their health care professional; stopping Pradaxa or other anticoagulants suddenly can increase the risk of blood clots and stroke. FDA previously released a Drug Safety Communication (http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm326580.htm) about the risk of serious bleeding associated with the use of Pradaxa in patients with non-valvular atrial fibrillation (the population for which the drug is approved). FDA has not changed its recommendations regarding use of Pradaxa in the population for which it is approved. **Additional Information for Patients** If you have had a heart valve replacement and are taking Pradaxa, talk to your health care professional as soon as possible about your treatment. Do not stop using Pradaxa or other anticoagulants without guidance from your health care professional. Stopping anticoagulants suddenly may increase your risk of blood clots or a stroke. Discuss any questions or concerns about Pradaxa with your health care professional. Report any side effects you experience to your health care professional and FDA's MedWatch program using the information in the "Contact FDA" box at the bottom of the page. **Additional Information for Healthcare Professionals** Pradaxa is approved to reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pradaxa has not been evaluated in the treatment of atrial fibrillation caused by heart valve problems and cannot be recommended in these patients. Pradaxa should not be used to prevent valve thrombosis or thromboembolism (e.g., stroke, myocardial infarction, systemic embolism, prosthetic mechanical valve thrombosis, and vascular death) in patients with mechanical prosthetic heart valves. The RE-ALIGN trial was terminated early because thromboembolic events and major bleeding were significantly more frequent in the Pradaxa treatment arm than in the warfarin treatment arm. The use of Pradaxa has not been evaluated in patients with bioprosthetic valves and use cannot be recommended for such patients. Report adverse events involving Pradaxa to FDA's MedWatch program using the information in the "Contact FDA" box at the bottom of the page. **Data Summary** The safety and efficacy of Pradaxa (dabigatran) were evaluated in the European RE-ALIGN trial, in which patients with bileaflet mechanical prosthetic heart valves (recently implanted or implanted more than 3 months prior to enrolment) were randomized either to dose-adjusted warfarin or to Pradaxa (150, 220, or 300 mg twice a day). Initial dosing of Pradaxa was determined by renal function. In the warfarin group, the target international normalized ratio (INR) was 2 to 3 or 2.5 to 3.5, depending on the presence of risk factors and the position of the mechanical prosthetic heart valve. RE-ALIGN was terminated early because the Pradaxa treatment arm had significantly more thromboembolic events (valve thrombosis, stroke, and myocardial infarction) and major bleeding (predominantly postoperative pericardial effusions requiring intervention for hemodynamic compromise) than did the warfarin treatment arm. These bleeding and thromboembolic events were reported in patients who were initiated on Pradaxa postoperatively within 3 days after mechanical bileaflet valve implantation and in patients whose valves had been implanted more than 3 months previously (Table 1). Table 1. Patients in the RE-ALIGN study with thromboembolic and/or bleeding events, as of December 10, 2012 (includes patients who received Pradaxa or Warfarin).

Date	Title	Sujets
Édoxaban		
16-10-2015	Consumer Updates : Have Atrial Fibrillation? Blood Thinners Can Prevent Strokes, Save Lives	If you're one of the 2.7 million Americans who have atrial fibrillation, you have an increased risk of a stroke. You can greatly reduce the risk of a stroke by 50% to 60% by taking a blood thinner (anticoagulant). A stroke occurs when blood flow to the brain is blocked by a clot, depriving brain cells of oxygen. In people with atrial fibrillation, blood flow is sluggish in the top chambers of the heart, and blood clots can form there. When a piece of a clot breaks off, it can travel to the brain and cause a stroke. That's where blood thinners come in. Blood thinners, or anticoagulants, decrease the chances of blood clots forming in the heart, reducing the risk of stroke. But as many as half of the people with atrial fibrillation who could benefit from a blood thinner don't take them. There are two main reasons for this: Anticoagulants don't affect how patients feel, and they can cause bleeding. "Most drugs are used to improve how patients feel or function, but anticoagulants aren't used this way. They are preventive drugs, used to prevent strokes in people who generally feel well," says Ellis F. Unger, M.D., the Director of FDA's Office of Drug Evaluation I in the Office of New Drugs. "When treatment is successful, patients dramatically reduce their risk of experiencing a stroke, but the drugs don't improve the symptoms of atrial fibrillation," Unger adds. "So patients don't feel any noticeable benefit while taking them. But they are well aware of the downside of the drugs — their inconvenience, bleeding side effects, and cost. But when patients avoid anticoagulants for these reasons, they put themselves at risk of irreversible brain damage and disability. The benefit of a decreased risk of stroke clearly outweighs the risks and inconveniences of these drugs." **New Blood Thinners Available** FDA has approved four blood thinners in recent years — dabigatran (Pradaxa), rivaroxaban (Xarelto), apixiban (Eliquis), and edoxaban (Savaysa). Along with warfarin, a drug approved 60 years ago, these drugs are used to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. There are some important differences among these drugs. Warfarin interacts with certain drugs and foods that make it less effective or more likely to cause bleeding, and so its effects must be monitored with periodic blood tests. The new drugs have fewer interactions and don't require blood monitoring. Although all anticoagulants reduce the risk of a stroke caused by clots from the heart, they increase the risk of a stroke caused by bleeding into the brain (a hemorrhagic stroke). The newer drugs cause fewer bleeding strokes than warfarin, and the overall rates of strokes (caused by blood clots or bleeding) are lower with some of the newer drugs. Another difference is how fast the drugs start and stop working. "When starting warfarin, it takes a few days before the drug takes effect," Unger says. "And when stopping warfarin, it takes a few days for its effects to wear off." He adds: "The new drugs start working rapidly, and their effects wear off fairly rapidly. For most patients, this is an advantage."

Date	Title	Sujets
		He cautions: “Rarely, however, when patients have life-threatening bleeding or need urgent surgery, it can be important to stop the effects of these drugs immediately.” For the rare patient with life-threatening bleeding, reversal agents can be used to counter the effects of anticoagulants. For example, Vitamin K is the reversal agent for warfarin. FDA recently approved the first reversal agent — Praxbind (idrucizumab) — for Pradaxa. Praxbind can be used in emergency situations when bleeding caused by Pradaxa’s anticoagulant effects can’t be controlled. **Drugs Help Prevent Strokes** Strokes are often devastating to patients and their families. “A stroke can ruin a life — or end one. Having a stroke can affect your ability to speak, eat, walk, work, care for yourself, and interact with others,” Unger says. Why don’t more people take blood thinners? “Both warfarin and the new drugs can cause bleeding, and we think fear of bleeding is the main reason many patients do not use them,” he says. But most bleeding is not serious. It can be as minor as what occurs when you brush your teeth or shave. More serious bleeding, such as internal bleeding, can occur, but it’s rarely life-threatening, he says. “Bleeding is scary, but it is usually treatable and unlikely to cause permanent damage,” he adds. “And it’s much less dangerous overall than a stroke.” **What You Can Do** If you have atrial fibrillation, talk to your health care provider to make sure you’re being treated properly to prevent stroke. Some factors increase the likelihood that you will have a stroke. They include being 65 or older, having a history of previous stroke, diabetes, high blood pressure, and heart failure. The risks are also higher in women, patients with diminished kidney function, and people with a prior heart attack. Some patients believe that because their atrial fibrillation is “mild” there is no need for them to take a blood thinner. They may have this impression because their atrial fibrillation causes few symptoms, or because it comes and goes. In fact, their risk of stroke has more to do with other factors and might be quite high, Unger says. So even if you have mild atrial fibrillation or atrial fibrillation that comes and goes, you should have a frank talk with your health care provider about treatment options. **What the Future Holds** FDA continues to work with manufacturers that are studying drugs to reverse the effects of some of the new anticoagulants, Unger says. “We hope these drugs will reduce the consequences of bleeding in some patients, and increase acceptance of anticoagulants in the medical community so that fewer patients with atrial fibrillation go untreated,” he adds. When the new anticoagulants were being studied, the emphasis was on showing that they worked well compared to warfarin, without the need for blood monitoring. Since then, there has been more interest in individualized treatment. For example, this might include using the new drugs with occasional blood monitoring to further reduce the risks of stroke and bleeding. “Too little use or underuse of anticoagulants in people with atrial fibrillation is a critical, preventable, public health problem. For most patients with atrial fibrillation, taking an anticoagulant as prescribed is the most beneficial thing you can do to reduce your chance of having a life-changing stroke,” he says.
08-01-2015	Drug Approvals and Databases : Drug Trials Snapshot: SAVAYSA (edoxaban) for Treatment of Venous Thromboembolism (VTE)	**DRUG TRIALS SUMMARY:** **What is the drug for?** Deep vein thrombosis (DVT) is the formation of a blood clot in a deep vein, often a vein in the leg. The most serious complication of a DVT is that the clot breaks off and travels to the lung, forming a pulmonary embolism (PE), which can be fatal. Venous thromboembolism, or VTE, is a condition that includes (DVT) and pulmonary embolism (PE). Patients who have had a VTE are at a greater risk for developing another one. SAVAYSA is a drug known as a “blood thinner” that lowers the risk. How do I use this drug? SAVAYSA is a pill taken once a day. It is started only after a patient is first treated with an injectable blood thinner. **What are the benefits of this drug?**

Date	Title	Sujets
		The clinical trial that supported FDA's approval of SAVAYSA compared SAVAYSA to warfarin, a drug that is used for the treatment of VTE. The trial showed that SAVAYSA was as effective as warfarin in lowering the chance of another VTE. **Were there any differences in how well the drug worked in clinical trials among sex, race and age?** Subgroup analyses were conducted for sex, race and age. **Sex**: SAVAYSA was similarly effective in men and women. **Race**: SAVAYSA was similarly effective in Whites and Asians. Because the number of non-White, non-Asian patients in the trial was limited, it was not possible to determine whether there were clinically meaningful differences. **Age**: SAVAYSA was similarly effective in patients above and below age 65. **What are the possible side effects?** The most common side effect of SAVAYSA during clinical trials was bleeding, which can be serious. This is because SAVAYSA is a medicine that works by interfering with the process of blood clotting in the body, making bleeding more likely. **Were there any differences in side effects among sex, race and age?** Subgroup analyses were conducted for sex, race and age. **Sex**: The overall incidence of bleeding was greater in women, primarily due to an increase in vaginal bleeding. **Race**: There were no clinically meaningful differences in bleeding between whites and Asians. Because the number of few non-White, non-Asian patients in the trial was limited, it was not possible to determine whether there were clinically meaningful differences in bleeding. **Age**: Subgroup analyses for major bleeding were conducted for age below and above 65. The risk of major bleeding increased with age for SAVAYSA . **WHO WAS IN THE STUDIES?** **Who participated in the clinical trials?** The FDA approved SAVAYSA based on evidence from a clinical trial in which 8,240 patients who were diagnosed with and had symptoms of VTE received treatment with either SAVAYSA or warfarin. The studies were conducted at 439 sites in 37 different countries, including those from North America, South America, Europe, Asia, Australia, New Zealand, and South Africa. Figure 1 summarizes how many men and women were enrolled in the clinical trial. Figure 1. Baseline Demographics by Sex Figure 2. Baseline Demographics by Race

Date	Title	Sujets
		 Table 1. Demographics of Efficacy Trials by Race  **How was the study designed?** The trial that compared SAVAYSA to warfarin enrolled 8,240 patients with a VTE that was causing symptoms (referred to as symptomatic VTE). Half the patients were randomly assigned to SAVAYSA and half were assigned to warfarin. Neither the patients nor the health care professionals knew which patients were taking SAVAYSA and which ones were taking warfarin until after the drug trial was complete. Patients were treated for up to one year. **What are the results of the efficacy study?** The trial showed that SAVAYSA was as effective as warfarin in treating VTE. **What are the results of the trials used to assess safety?** Patients who took SAVAYSA had significantly fewer problems with bleeding than those who took warfarin. **GLOSSARY** CLINICAL TRIAL: Voluntary research studies conducted in people and designed to answer specific questions about the safety or effectiveness of drugs, vaccines, other therapies, or new ways of using existing treatments. COMPARATOR: A previously available treatment or placebo used in clinical trials that is compared to the actual drug being tested. EFFICACY: How well the drug achieves the desired response when it is taken as described in a controlled clinical setting, such as during a clinical trial. PLACEBO: An inactive substance or “sugar pill” that looks the same as, and is given the same way as, an active drug or treatment being tested. The effects of the active drug or treatment are compared to the effects of the placebo. SUBGROUP: A subset of the population studied in a clinical trial. Demographic subsets include sex, race, and age groups.
16-10-2015	News & Events :	More than 3 million Americans have atrial fibrillation, a problem with the electrical system of the heart that causes an irregular heart rhythm. Atrial fibrillation can produce palpitations, shortness of breath, lightheadedness, weakness, and chest pain, or may occur without symptoms. The main

Date	Title	Sujets
	Atrial fibrillation, oral anticoagulant drugs, and their reversal agents	concern, however, is that atrial fibrillation can lead to the formation of blood clots in the heart, which can travel to the brain and cause a stroke. There are a number of treatments—drugs and procedures—intended to correct the fundamental heart rhythm problem in patients with atrial fibrillation, but the main focus of treatment is to try to decrease the rate of stroke by preventing the formation of blood clots. This is accomplished with taking anticoagulant drugs or "blood thinners." **Decreasing stroke risk** Anticoagulants have been known for many years to produce a striking (more than 50%) decrease in the rate of stroke, but they also prevent clotting in locations and situations where clotting is desirable. In other words, they can cause bleeding. Until recently, warfarin (approved in 1954 and marketed under the brand names Coumadin and Jantoven) had been the only drug approved for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. But the anticoagulant effect of warfarin must be carefully monitored with periodic blood tests. If the effect is too small, it will fail to prevent strokes; if the effect is too high, it will cause excess bleeding. Thus, the dosage of warfarin must be carefully adjusted to keep the blood thinning effect in the right range. Since 2010, FDA has approved four new oral anticoagulant drugs – Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban), Eliquis (apixaban), and Savaysa (edoxaban). Like warfarin, all four are "blood thinners" that reduce the overall risk of stroke related to atrial fibrillation, but they can also cause bleeding. **Comparing blood thinner options** On the basis of clinical trials that included more than 50,000 patients from around the globe, FDA concluded that all four drugs were either equivalent to, or more effective than, warfarin in preventing strokes, with an acceptable risk of bleeding. Of particular interest, the four new drugs were substantially less likely than warfarin to cause a particular kind of bleeding leading to stroke – a “hemorrhagic stroke,” a stroke caused by bleeding into the brain, which is different from the strokes caused by the clots that go to the brain in atrial fibrillation. Pradaxa, Xarelto, Eliquis, and Savaysa have some additional advantages, including fewer interactions with food and other drugs, rapid onset, and freedom from the need to have periodic blood test monitoring. And whereas the effects of these new drugs wane within a short time frame after they are stopped (within a day or so), the effects of warfarin persist for many days after it is discontinued. **Reversal agents – the best antidote** Reversal agents are used to counter the effects of anticoagulants in life-threatening situations of uncontrolledbleeding. Vitamin K is the reversal agent for warfarin, and FDA recently approved the first reversal agent for the class of “new anticoagulant drugs,” Praxbind (idrucizumab). Praxbind is the reversal agent for Pradaxa and is approved for use in emergency situations when bleeding due to Pradaxa’s anticoagulant effects can’t be controlled. With reversal agents now available for Pradaxa and warfarin, we have been asked if FDA should continue to allow marketing of anticoagulant drugs that do not have a reversal agent. The short answer to that question is yes. The approvals of Pradaxa, Xarelto, Eliquis, and Savaysa were based on large clinical trials where the rates of strokes and bleeding were carefully monitored and compared, and they caused no more bleeding than warfarin. In fact, two drugs, Eliquis and Savaysa, caused less bleeding than warfarin. Three of the drugs (Pradaxa, Eliquis, and Savaysa) were superior to warfarin in preventing strokes and other important blood clots, and Xarelto was verysimilar to warfarin. As noted above, all four drugs caused fewer intra-cranial hemorrhages than warfarin. For these reasons, it was clear that the drugs were worthy of approval and continue to provide valuable options for patients who require anticoagulant therapy. We recognize, however, that patients with severe, life-threatening bleeding require immediate therapy, and these patients might benefit from a reversal agent. Pradaxa and warfarin now have reversal agents, and there is much interest in developing such agents for the other drugs in this class. **Fatal bleeding, a rare occurrence** It is important to understand, however, that most of the bleeding associated with anticoagulants is not lifethreatening; in fact, fatal bleeding is quite

Date	Title	Sujets
		rare. We have concluded for all of the anticoagulants used in atrial fibrillation that the benefit of preventing strokes outweighs the increased risk of bleeding. Although bleeding can cause significant morbidity, most of the bleeding that occurs with these agents is not serious, and does not cause the kind of permanent disability or death that strokes cause. Importantly, only about half of the 3 million U.S. patients with atrial fibrillation use anticoagulants. Those who do not use anticoagulants are largely unprotected from the high risk of life-altering strokes, even if they take aspirin. Data show that many patients who start anticoagulants take them for less than six months instead of taking them on a long-term basis as they should. We hope that by providing new anticoagulant options for patients with atrial fibrillation, more patients will be protected against devastating strokes. **Post-marketing assessment** We are constantly examining patient safety data and conducting other surveillance activities after products are on the market to ensure that the labels reflect current knowledge with regard to benefits and risks. These data are quite valuable for understanding possible side effects and for assessing whether reported concerns are caused by the drug. Following the approval of Pradaxa, FDA received a large number of reports of bleeding among Pradaxa users. In a study of Medicare beneficiaries, we investigated the actual rates of gastrointestinal (GI) bleeding, stroke (including intracranial hemorrhage, i.e., bleeding in the head), and death for new users of Pradaxa compared to new users of warfarin. Compared to patients who were new users of warfarin, new users of Pradaxa had lower risks of clotrelated stroke, bleeding in the brain, and death. New use of Pradaxa was associated with an increased risk of major GI bleeding compared to warfarin. These results are consistent with observations from the large clinical trial used to approve Pradaxa. Based on this evaluation, FDA has not changed its recommendations regarding the use of Pradaxa; it provides an important health benefit when used as directed. In addition, with the approval of Praxbind, Pradaxa now has a reversal agent for life-threatening situations. Xarelto, Eliquis, and Savaysa were approved after Pradaxa, and we are performing similar monitoring for their safety in the marketed setting. We will continue to communicate to health professionals and the public any relevant information about the risk of bleeding associated with anticoagulant drugs. *Dr. Ellis Unger is the Director of the Office of Drug Evaluation I in the Office of New Drugs. Dr. Unger earned his medical degree from the University of Cincinnati and received post-doctoral training at the Medical College of Virginia (internal medicine) and The Johns Hopkins Hospital (clinical cardiology).*
08-01-2015	FDA News Release FDA approves anti-clotting drug Savaysa Drug approved to treat atrial fibrillation, deep vein thrombosis, and pulmonary embolism	The U.S. Food and Drug Administration today approved the anti-clotting drug Savaysa (edoxaban tablets) to reduce the risk of stroke and dangerous blood clots (systemic embolism) in patients with atrial fibrillation that is not caused by a heart valve problem. Atrial fibrillation is one of the most common types of abnormal heart rhythm. It occurs when the heart's two upper chambers (atria) do not contract properly, allowing blood clots to form, which can break off and travel to the brain or other parts of the body. Patients with atrial fibrillation experience an abnormal, irregular and rapid heartbeat. Savaysa also has been approved to treat deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) in patients who have already been treated with an anti-clotting drug administered by injection or infusion (parenterally), for five to ten days. DVT is a blood clot that forms in a vein deep in the body, usually in the lower leg or thigh. A potentially deadly condition called PE results when a blood clot in a deep vein breaks off and travels to an artery in the lungs and blocks blood flow. "In patients with atrial fibrillation, anti-clotting drugs lower the risk of stroke by helping to prevent blood clots from forming in the heart," said Norman Stockbridge, M.D., Ph.D., director of the Division of Cardiovascular and Renal Products in the FDA's Center for Drug Evaluation and Research. "It is important to have a variety of these types of drugs available as options for patients." The safety and efficacy of Savaysa in treating patients with atrial fibrillation not caused by cardiac valve disease was studied in a clinical trial of 21,105 participants. The trial compared two dose levels of Savaysa with the anticlotting drug warfarin for their effects on rates of stroke and dangerous blood clots (systemic emboli). The trial results showed the higher dose of Savaysa to be similar to warfarin for the reduction in the risk of stroke. While warfarin is highly effective in reducing the risk of stroke in patients with atrial fibrillation, it increases the risk of bleeding. Savaysa demonstrated significantly less major bleeding compared to warfarin.

Date	Title	Sujets
		Savaysa for treatment of patients with DVT and PE was studied in 8,292 participants. The study compared the safety and efficacy of Savaysa to warfarin for treating patients with a DVT and/or PE to reduce the rate of recurrence of symptomatic venous thromboembolism (VTE) events (which includes DVT, PE, and VTE- related death). In the trial, 3.2 percent of participants taking Savaysa had a symptomatic recurrent VTE compared to 3.5 percent of those taking warfarin. The most common side effects observed in clinical trial participants were bleeding and anemia. As with other FDA approved anti-clotting drugs, bleeding, including life-threatening bleeding, is the most serious risk with Savaysa. There is no treatment that has been proven to reverse the anti-coagulant effect of Savaysa. Savaysa has a Boxed Warning that provides important dosing and safety information for health care professionals about specific patient groups, including a warning that Savaysa is less effective in atrial fibrillation patients with a creatinine clearance greater than 95 milliliters per minute. A patient's level of creatinine clearance shows how well a patient's kidneys are working by measuring the level of the waste product creatinine in the blood or urine. This should be assessed before initiating therapy with Savaysa. Patients with creatinine clearance greater than 95 milliliters per minute have an increased risk of stroke compared to similar patients given warfarin. Savaysa should not be used in nonvalvular atrial fibrillation patients with a higher creatinine clearance. Another anticoagulant should be used instead. As with other anticoagulants, the Boxed Warning counsels that premature discontinuation of Savaysa increases the risk of stroke and notes that spinal or epidural hematomas (collection of blood outside of a blood vessel) may occur in patients treated with Savaysa who are receiving anesthesia injected around the spine or undergoing spinal puncture. Savaysa will be dispensed with a patient Medication Guide that provides instructions on its use and drug safety information. Health care professionals should counsel patients about the increased risk of bleeding for those taking this product.
October-December 2016	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): October - December 2016 Report	Product Name: Trade (Active Ingredient) *or* Product Class: • Coumadin (warfarin sodium) tablets, for oral use • Eliquis (apixaban) tablets, for oral use • Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) capsules, for oral use • Savaysa (edoxaban tosylate) tablets, for oral use • Xarelto (rivaroxaban) tablets, for oral Use Potential Signal of a Serious Risk / New Safety Information: Menorrhagia Additional Information (as of March 31, 2017): FDA decided that no action is necessary at this time based on available information.
Rivaroxaban		
2016	Scientific Publications by FDA Staff: Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, Wei Y, Liao J, Goulding MR, Mott K, Chillarige Y, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA JAMA Intern Med 2016 Nov 1;176(11):1662-1671.	IMPORTANCE: Dabigatran and rivaroxaban are non-vitamin K oral anticoagulants approved for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF). There are no randomized head-to-head comparisons of these drugs for stroke, bleeding, or mortality outcomes. OBJECTIVE: To compare risks of thromboembolic stroke, intracranial hemorrhage (ICH), major extracranial bleeding including major gastrointestinal bleeding, and mortality in patients with nonvalvular AF who initiated dabigatran or rivaroxaban treatment for stroke prevention. DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: Retrospective new-user cohort study of 118891 patients with nonvalvular AF who were 65 years or older, enrolled in fee-for-service Medicare, and who initiated treatment with dabigatran or rivaroxaban from November 4, 2011, through June 30, 2014. Differences in baseline characteristics were adjusted using stabilized inverse probability of treatment weights based on propensity scores. The data analysis was performed from May 7, 2015, through June 30, 2016. EXPOSURES: Dabigatran, 150 mg, twice daily; rivaroxaban, 20 mg, once daily. MAIN OUTCOMES AND MEASURES: Adjusted hazard ratios (HRs) for the primary outcomes of thromboembolic stroke, ICH, major extracranial bleeding including major gastrointestinal bleeding, and mortality, with dabigatran as reference. Adjusted incidence rate differences (AIRDs) were also estimated. RESULTS: A total of 52240 dabigatran-treated and 66651 rivaroxabantreated patients (47% female) contributed 15524 and 20199 person-years of on-treatment follow-up, respectively, during which 2537 primary outcome events occurred. Rivaroxaban use was associated with a statistically nonsignificant reduction in thromboembolic stroke (HR, 0.81; 95% CI, 0.65-1.01; P = .07; AIRD = 1.8 fewer cases/1000 personyears), statistically

Date	Title	Sujets
		significant increases in ICH (HR, 1.65; 95% CI, 1.20-2.26; P = .002; AIRD = 2.3 excess cases/1000 person-years) and major extracranial bleeding (HR, 1.48; 95% CI, 1.32-1.67; P < .001; AIRD = 13.0 excess cases/1000 person-years), including major gastrointestinal bleeding (HR, 1.40; 95% CI, 1.23-1.59; P < .001; AIRD = 9.4 excess cases/1000 person-years), and with a statistically nonsignificant increase in mortality (HR, 1.15; 95% CI, 1.00- personyears). In patients 75 years or older or with CHADS2 score greater than 2, rivaroxaban use was associated with significantly increased mortality compared with dabigatran use. The excess rate of ICH with rivaroxaban use exceeded its reduced rate of thromboembolic stroke. CONCLUSIONS AND RELEVANCE: Treatment with rivaroxaban 20 mg once daily was associated with statistically significant increases in ICH and major extracranial bleeding, including major gastrointestinal bleeding, compared with dabigatran 150 mg twice daily.
Warfarine		
No date	A Guide from the National Consumers League and U.S. Food and Drug Administration: Avoid Food-Drug Interactions	**Vitamin K Agonists/Anticoagulants** Anticoagulants are also called “blood thinners.” They lower the chance of blood clots forming or growing larger in your blood or blood vessels. Anticoagulants are used to treat people with certain types of irregular heartbeat, people with prosthetic (replacement or mechanical) heart valves, and people who have had a heart attack. Anticoagulants also treat blood clots that have formed in the veins of the legs or lungs. **Example:** Warfarin **Food:** You can take warfarin on a full or empty stomach. Vitamin K in food can make the medicine less effective. Eat a normal balanced diet with a steady amount of leafy green vegetables, and talk to your doctor before making changes in your diet. Foods high in vitamin K include broccoli, cabbage, collard greens, spinach, kale, turnip greens, and brussel sprouts. Avoid cranberry juice or cranberry products while using anticoagulants because they can change the effects of warfarin. Many dietary supplements and vitamins can interact with anticoagulants and can reduce the benefit or increase the risk of warfarin. Avoid garlic, ginger, glucosamine, ginseng, and ginkgo because they can increase the chance of bleeding. **Alcohol:** Tell your doctor and pharmacist if you drink alcohol or have problems with alcohol abuse. Avoid alcohol because it can affect your dose of warfarin.
28-11-2008	Consumer Updates : Avoiding Drug Interactions	People often combine foods. For example, chocolate and peanut butter might be considered a tasty combination. But eating chocolate and taking certain drugs might carry risks. In fact, eating chocolate and taking monoamine oxidase (MAO) inhibitors, such as Nardil (phenelzine) or Parnate (tranylcypromine), could be dangerous. MAO inhibitors treat depression. Someone who eats an excessive amount of chocolate after taking an MAO inhibitor may experience a sharp rise in blood pressure. Other foods that should be avoided when taking MAO inhibitors: aged cheese, sausage, bologna, pepperoni, and salami. These foods can also cause elevated blood pressure when taken with these medications. There are three main types of drug interactions: • Drugs with food and beverages • Drugs with dietary supplements • Drugs with other drugs "Consumers should learn about the warnings for their medications and talk with their health care professionals about how to lower the risk of interactions," says Shiew-Mei Huang, Ph.D., deputy director of the Office of Clinical Pharmacology in FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER). **Drugs with Food and Beverages** Consequences of drug interactions with food and beverages may include delayed, decreased, or enhanced absorption of a medication. Food can affect the bioavailability (the degree and rate at which a drug is absorbed into someone's system), metabolism, and excretion of certain medications. *Examples of drug interactions with food and beverages …* Alcohol: If you are taking any sort of medication, it's recommended that you avoid alcohol, which can increase or decrease the effect of many drugs.

Date	Title	Sujets
		Grapefruit juice: Grapefruit and grapefruit juice is often mentioned as a product that can interact negatively with drugs, but the actual number of drugs the juice can interact with is less well-known. Grapefruit juice shouldn't be taken with certain blood pressure-lowering drugs or cyclosporine for the prevention of organ transplant rejection. That's because grapefruit juice can cause higher levels of those medicines in your body, making it more likely that you will have side effects from the medicine. The juice can also interact to cause higher blood levels of the antianxiety medicine Buspar (buspirone); the anti-malaria drugs Quinerva or Quinite (quinine); and Halcion (triazolam), a medication used to treat insomnia. To learn more, read Grapefruit Juice and Some Drugs Don't Mix (/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm292276.htm). Licorice: This would appear to be a fairly harmless snack food. However, for someone taking Lanoxin (digoxin), some forms of licorice may increase the risk for Lanoxin toxicity. Lanoxin is used to treat congestive heart failure and abnormal heart rhythms. Licorice may also reduce the effects of blood pressure drugs or diuretic (urineproducing) drugs, including Hydrodiuril (hydrochlorothiazide) and Aldactone (spironolactone). Chocolate: MAO inhibitors are just one category of drugs that shouldn't be consumed with excessive amounts of chocolate. The caffeine in chocolate can also interact with stimulant drugs such as Ritalin (methylphenidate), increasing their effect, or by decreasing the effect of sedative-hypnotics such as Ambien (zolpidem). **Drugs with Dietary Supplements** Research has shown that 50 percent or more of American adults use dietary supplements on a regular basis, according to congressional testimony by the Office of Dietary Supplements in the National Institutes of Health. The law defines dietary supplements in part as products taken by mouth that contain a "dietary ingredient." Dietary ingredients include vitamins, minerals, amino acids, and herbs or botanicals, as well as other substances that can be used to supplement the diet. *Examples of drug interactions with dietary supplements …* St. John's Wort (Hypericum perforatum): This herb is considered an inducer of liver enzymes, which means it can reduce the concentration of medications in the blood. St. John's Wort can reduce the blood level of medications such as Lanoxin, the cholesterol-lowering drugs Mevacor and Altocor (lovastatin), and the erectile dysfunction drug Viagra (sildenafil). Vitamin E: Taking vitamin E with a blood-thinning medication such as Coumadin can increase anti-clotting activity and may cause an increased risk of bleeding. Ginseng: This herb can interfere with the bleeding effects of Coumadin. In addition, ginseng can enhance the bleeding effects of heparin, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs such as ibuprofen, naproxen, and ketoprofen. Combining ginseng with MAO inhibitors such as Nardil or Parnate may cause headache, trouble sleeping, nervousness, and hyperactivity. Ginkgo Biloba: High doses of the herb Ginkgo biloba could decrease the effectiveness of anticonvulsant therapy in patients taking the following medications to control seizures: Tegretol, Equetro or Carbatrol (carbamazepine), and Depakote (valproic acid). **Drugs with Other Drugs** Two out of every three patients who visit a doctor leave with at least one prescription for medication, according to a 2007 report on medication safety issued by the Institute for Safe Medication Practices. Close to 40 percent of the U.S. population receive prescriptions for four or more medications. And the rate of adverse drug reactions increases dramatically after a patient is on four or more medications. Drug-drug interactions have led to adverse events and withdrawals of drugs from the market, according to an article on drug interactions co-authored by Shiew-Mei Huang, Ph.D., deputy director of FDA's Office of Clinical Pharmacology. The paper was published in the June 2008 issue of the *Journal of Clinical Pharmacology*. However, market withdrawal of a drug is a fairly drastic measure. More often, FDA will issue an alert warning the public and health care providers about risks as the result of drug interactions. *Examples of drug interactions with other drugs …* Cordarone (amiodarone): FDA issued an alert in August 2008, warning patients about taking Cordarone to correct abnormal rhythms of the heart and the cholesterol-lowering drug Zocor (Simvastatin). Patients taking Zocor in doses higher than 20 mg while also taking Cordarone run the risk of

Date	Title	Sujets
		developing a rare condition of muscle injury called rhabdomyolysis, which can lead to kidney failure or death. "Cordarone also can inhibit or reduce the effect of the blood thinner Coumadin (warfarin)," said Huang. "So if you're using Cordarone, you may need to reduce the amount of Coumadin you're taking." Lanoxin (digoxin): "Lanoxin has a narrow therapeutic range. So other drugs, such as Norvir (ritonvair), can elevate the level of Lanoxin," says Huang. "And an increased level of Lanoxin can cause irregular heart rhythms." Norvir is a protease inhibitor used to treat HIV, the virus that causes AIDS. Antihistamines: Over-the-counter (OTC) antihistamines are drugs that temporarily relieve a runny nose, or reduce sneezing, itching of the nose or throat, and itchy watery eyes. If you are taking sedatives, tranquilizers, or a prescription drug for high blood pressure or depression, you should check with a doctor or pharmacist before you start using antihistimines. Some antihistamines can increase the depressant effects (such as sleepiness) of a sedative or tranquilizer. The sedating effect of some antihistamines combined with a sedating antidepressant could strongly affect your concentration level. Operating a car or any other machinery could be particularly dangerous if your ability to focus is impaired. Antihistamines taken in conjunction with blood pressure medication may cause a person's blood pressure to increase and may also speed up the heart rate. **Tips to Avoid Problems** There are lots of things you can do to take prescription or over-the-counter (OTC) medications in a safe and responsible manner. Always read drug labels carefully. Learn about the warnings for all the drugs you take. Keep medications in their original containers so that you can easily identify them. Ask your doctor what you need to avoid when you are prescribed a new medication. Ask about food, beverages, dietary supplements, and other drugs. Check with your doctor or pharmacist before taking an OTC drug if you are taking any prescription medications. Use one pharmacy for all of your drug needs. Keep all of your health care professionals informed about everything that you take. Keep a record of all prescription drugs, OTC drugs, and dietary supplements (including herbs) that you take. Try to keep this list with you at all times, but especially when you go on any medical appointment. The Food and Drug Administration (FDA) has a Web site where you can get more information and download a sample medicine record: www.fda.gov/cder/consumerinfo/my_medicine_record.htm (/cder/consumerinfo/my_medicine_record.htm)
06-09-2017	Drug Safety and Availability : FDA Drug Safety Communication: FDA recommends separating dosing of potassium-lowering drug sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) from all other oral drugs	The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is recommending that patients avoid taking the potassium-lowering drug sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) at the same time as any other medicines taken by mouth. A study found that sodium polystyrene sulfonate binds to many commonly prescribed oral medicines, decreasing the absorption and therefore effectiveness of those oral medicines. To reduce this likelihood, we recommend separating the dosing of sodium polystyrene sulfonate from other orally administered medicines by at least 3 hours. We are updating the sodium polystyrene sulfonate drug labels to include information about this dosing separation. Sodium polystyrene sulfonate is used to treat hyperkalemia, a serious condition in which the amount of potassium in the blood is too high. It works by binding with potassium in the intestines so it can be removed from the body. Potassium is a mineral that helps the body function properly. Too much potassium in the blood can cause problems with heart rhythm, which in rare cases can be fatal. Sodium polystyrene sulfonate is available as the brand name Kayexalate, as generic brands, and also as non-branded generics. Patients should take orally administered prescription and over-the-counter (OTC) medicines at least 3 hours before or 3 hours after sodium polystyrene sulfonate. Patients should not stop taking their potassium-lowering medicines without talking to their health care professional first. If you have questions or concerns, including about how to take sodium polystyrene sulfonate with other medicines, talk to a pharmacist or other health care professional. When prescribing sodium polystyrene sulfonate, health care professionals should advise patients to separate dosing from other orally administered medicines by at least 3 hours. That time should be increased to 6 hours for patients with gastroparesis or other conditions resulting in delayed

Date	Title	Sujets
		emptying of food from the stomach into the small intestine. A study was conducted in the laboratory, called an *in vitro* study, to evaluate the binding potential for six orally administered medicines commonly taken together with sodium polystyrene sulfonate. These medicines were the blood pressure medicines amlodipine and metoprolol, the antibiotic amoxicillin, the water pill furosemide, the seizure medicine phenytoin, and the blood-thinner warfarin. The study found significant binding to sodium polystyrene sulfonate occurred with all of these medicines. Based on our findings, we have concluded that sodium polystyrene sulfonate would also be likely to bind to many other oral medicines, and separating its dosing from other oral medications by 3 hours (6 hours if the patient has gastroparesis) would reduce the risk of binding. The recommended spacing interval is based on the expected amount of time it would take for either sodium polystyrene sulfonate or the other drugs to pass through the stomach. As a result, we have determined that additional drug interaction studies are no longer needed and will be releasing the manufacturer of Kayexalate, Concordia Pharmaceuticals, Inc., from its requirement to conduct further studies. We are also adding the new information about separating the time of administration of orally administered medicines and sodium polystyrene products to the sodium polystyrene sulfonate drug labels. We urge patients and health care professionals to report side effects involving sodium polystyrene sulfonate products to the FDA MedWatch program, using the information in the “Contact FDA” box at the bottom of the page.

Tableau G-5 Cas de décès du Bureau du coroner du Québec concernant les anticoagulants oraux

Cas de décès au Bureau du Coroner	Recommandation du Bureau du coroner
Surdose de warfarine : En mai 2014, une femme de 89 ans décède d'une insuffisance respiratoire consécutive à un surdosage de Warfarine. Elle aurait reçu pendant 10 jours une alvéole plastifiée contenant 4 mg de Warfarine au lieu de 1 mg. Date de l'événement : 01/05/2014	Que l'Ordre des pharmaciens du Québec : • poursuive ses actions de sensibilisation touchant les bonnes pratiques en pharmacie communautaire pour la préparation des piluliers, notamment pour des médicaments nécessitant un suivi particulier tels la Warfarine. Date de la recommandation : 07/10/2015
Un homme de 65 ans décède d'un choc avec bas débit secondaire à une hémorragie digestive associée à la prise de warfarine. L'homme a subi une intervention pour remplacer sa valve aortique en 1999. Il doit, par conséquent, prendre de la warfarine depuis ce temps. Il prend aussi de l'aspirine et du clopidroguel pour éclaircir le sang. La veille du décès, l'homme se sent fatigué et vomi du sang. Il refuse d'aller à l'hôpital préférant plutôt attendre au lundi pour se rendre directement à la clinique d'anticoagulothérapie de l'Institut de cardiologie de Montréal. Son amie tente sans succès de le joindre les jours suivants. Inquiète, elle se rend au domicile et le découvre couché au sol, sans vie. Quelques semaines avant le décès, l'homme avait consulté à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont pour des douleurs rétrosternales. Les examens ont révélé une arythmie supraventriculaire. On lui prescrit de l'amiodarone pour faire revenir le rythme sinusal à la normale. Or, ce médicament augmente les effets de la warfarine. De façon générale, lors de l'introduction de l'amiodarone, il est recommandé de réduire la warfarine de l'ordre de 30 à 50 % avec des contrôles fréquents de la mesure du temps de coagulation. Date de l'événement : 18/04/2007	Que les comités de mortalité de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et de l'Institut de cardiologie de Montréal : • prennent connaissance de ce rapport afin d'améliorer les mécanismes de prévention en matière d'anticoagulothérapie et de communication de façon générale. Que la direction de la qualité du ministère de la Santé et des Services sociaux : • diffuse ce rapport aux cliniques d'anticoagulothérapie dans les établissements de santé. Que le Conseil du médicament du Québec et l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé : • déterminent le portrait actuel de l'anticoagulothérapie au Québec; • étudient comment les nouveaux modes d'intervention rendraient sécuritaires et efficaces les soins à apporter aux personnes qui prennent du warfarine; • **déterminent quelle est la place du dabigatran**, et formulent, le cas échéant, au ministère de la santé et des services sociaux, les recommandations nécessaires à la mise en place d'un réseau efficient et sécuritaire en matière d'anticoagulothérapie avec les mécanismes de contrôle nécessaires. Date de la recommandation : 15/02/2010
Un homme de 82 ans, demeurant à la Résidence Le Monaco à Montréal, décède d'une hémorragie sous-durale douze jours après avoir fait une chute dans sa chambre. Le lendemain de sa chute, malgré les offres répétées du personnel, l'homme refuse d'être conduit à l'hôpital, malgré ses douleurs. On décide alors d'appeler sa fille étant donné sa	Que la Résidence Le Monaco : • se dote d'un protocole de surveillance standardisé pour ses patients qui prennent de

Cas de décès au Bureau du Coroner	Recommandation du Bureau du coroner
chute et son état. Elle ordonne sans tarder que l'ambulance soit appelée, et le patient est transféré à l'Hôpital juif. On diagnostique une fracture du bassin et de l'humérus droit ainsi qu'une hémorragie sous-durale. À la suite d'une tomodensitométrie, on annule l'anticoagulothérapie par vitamine K. Or, en vertu d'une politique administrative qui prévoit le transfert des patients ayant reçu des soins de courte durée dans un autre centre hospitalier au cours des six derniers mois, il devait être transféré à l'Hôpital du Sacré-Cœur. Pourtant, il avait été traité quelques mois plus tôt pour une banale pneumonie. La fille fait valoir cet argument et le médecin de l'urgence convient que le transfert n'est pas nécessairement dans le meilleur intérêt du patient. Le transfert est donc annulé, mais le médecin oublie toutefois de le noter au dossier de sorte qu'au matin un autre médecin décide de procéder au transfert. Le coroner souligne qu'il n'y a aucune note au dossier mentionnant qu'il y ait eu discussion entre les médecins des deux hôpitaux. Le patient est donc arrivé à l'Hôpital du Sacré-Cœur avec un dossier médical incomplet, sans les films de la tomodensitométrie. Ainsi, les médecins de l'hôpital receveur ont été privés d'information qui aurait pu les inciter à une plus grande prudence. Dans le cas présent, cet oubli s'est avéré crucial. En effet, lorsqu'on a refait l'examen, la zone d'hyperdensité était moins prononcée, permettant de remettre en question le diagnostic d'hémorragie sous-durale posé par les médecins de l'Hôpital général juif et de recommencer l'anticoagulothérapie. Finalement, ce n'est que deux semaines après le décès que le coroner a été avisé par la fille de la victime. Conséquemment, il n'a pas été possible de confirmer par nécropsie la cause du décès puisque le corps avait été incinéré. Date de l'événement : 14/05/2004	la warfarine et sont victimes d'un traumatisme. Que l'Hôpital général juif de Montréal et l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal : • révisent leurs procédures de transfert et d'accueil des patients en fonction de l'appartenance, afin de les optimiser; • incluent à la procédure une liste de vérification pour l'établissement qui transfère le patient, afin de s'assurer que le patient est transféré avec tous les documents pertinents; • fassent en sorte que seul le médecin coordonnateur de l'urgence puisse faire la demande de transfert avec son vis-à-vis, lequel devrait s'entretenir par la suite avec le médecin qui s'occupera du patient durant son hospitalisation; Que l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal : • fasse en sorte que ce dossier soit transmis au comité de mortalité et de morbidité de traumatologie pour étude. Que l'Association des résidences et CHSLD privés du Québec : • sensibilise ses membres au risque associé à la prise de warfarine pour sa clientèle victime d'une chute ou d'un traumatisme quelconque; • suggère à ses membres, pour ces incidents, de se doter d'un protocole standardisé de surveillance qui prévoit également la conduite à adopter en présence d'une altération des signes vitaux ou neurologiques; • réaffirme l'importance des familles comme partenaires à part entière de l'équipe de soins; • revoie systématiquement toute omission de communiquer promptement avec la famille lors d'un épisode significatif de maladie ou de soins. Date de la recommandation : 08/05/2006
Une femme de 62 ans décède d'une dyspnée aiguë post-transfusionnelle à l'Hôpital Notre-Dame de Montréal.	Que le comité de médecine transfusionnelle du Centre de santé et de services sociaux du Cœur-de-l'Île :

Cas de décès au Bureau du Coroner	Recommandation du Bureau du coroner
En 2003, la femme a été hospitalisée pour une anémie ferriprive. En septembre 2004, elle se plaint de fatigue et les analyses indiquent que son hémoglobine diminue. Étant donné que la chute d'hémoglobine se poursuit, la prise de warfarine est suspendue. La patiente a alors reçu une transfusion sanguine et une demi-heure avant la fin, elle a commencé à se sentir essoufflée. À la fin de la transfusion, elle a dit à l'infirmière qu'elle manquait d'air. Malgré la dyspnée, l'infirmière n'a pas vérifié le rythme respiratoire, mais a vérifié la saturation du sang en oxygène. Quinze minutes plus tard, la patiente a activé la cloche d'appel, a annoncé qu'elle allait mourir et a perdu conscience. L'équipe a réussi à la réanimer. Toutefois, des séquelles encéphalopathiques post-réanimation ont conduit la bénéficiaire à la mort cérébrale. Le coroner conclut en un syndrome de TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury) ou une surcharge circulatoire post-transfusionnelle. Ces réactions surviennent sans avertissement ce qui les rend difficilement évitables. Cependant, leurs conséquences auraient pu être limitées grâce à une meilleure surveillance permettant d'interrompre la transfusion dès l'apparition des premiers symptômes. Date de l'événement : 05/09/2004	• détermine l'à-propos de sensibiliser son personnel infirmier aux diverses manifestations cliniques qui peuvent survenir à l'occasion d'une transfusion de manière à pouvoir intervenir efficacement dès les premiers symptômes ou signes; • rappelle l'incontournable rigueur nécessaire à l'administration de produits sanguins de manière sécuritaire. S'il le faut, l'administration de produits sanguins pourrait se faire à l'aide d'une liste de vérification sur laquelle l'infirmière coche les cases au fur et à mesure qu'elle accomplit les différentes fonctions. Que les comités de vigilance et de la qualité ainsi que les comités de médecine transfusionnelle du Centre de santé et de services sociaux du Cœur-de-l'Île et du Centre hospitalier universitaire de Montréal – Pavillon Notre-Dame : • rappellent à leur personnel l'importance de signaler tout incident relatif à une transfusion afin que les patients puissent être dûment examinés. Date de la recommandation : 11/06/2009

Extraction faite le 14 août 2017.

ANNEXE H

Interactions médicamenteuses avec les AOD

Tableau H-1 Interactions médicamenteuses

Médicament concomitant	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Agents anti-infectieux systémiques				
Antibactériens *Clarithromycine, Érythromycine, Rifampicine/rifampine*	Clarithromycine : Les médicaments qui inhibent modérément les voies d'élimination de l'apixaban (CYP3A4 et/ou P-gp) devraient entraîner une augmentation moindre des concentrations plasmatiques de l'apixaban. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'apixaban lorsque celui-ci est administré en concomitance avec des agents qui ne sont pas des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 **et** de la P-gp. L'administration de clarithromycine (500 mg, 2 f.p.j.), **inhibiteur de la P-gp et inhibiteur puissant de la CYP3A4**, a multiplié par 1,6 et par 1,3, respectivement, l'ASC et la Cmax moyennes de l'apixaban. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'apixaban. Utiliser avec prudence [Pfizer Canada, 2018]. Érythromycine : Aucune publication trouvée Rifampicine/rifampine : L'administration concomitante d'apixaban et de rifampine, **inducteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp**, a entraîné une diminution d'environ 54 % et 42 %, respectivement, de l'ASC et de la Cmax moyennes de l'apixaban. Il faut généralement éviter d'administrer des inducteurs puissants de la CYP3A4 et de la P-gp en concomitance avec l'apixaban étant donné que l'efficacité d'apixaban pourrait s'en trouver réduite [Pfizer Canada, 2018]. La rifampicine a réduit l'ASC0-inf de 39 % après l'administration intraveineuse et de 54 % après l'administration orale [Vakkalagadda *et al.*, 2016].	Clarithromycine : Lorsqu'une dose biquotidienne de 500 mg de clarithromycine a été administrée avec du dabigatran etexilate, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été observée (augmentation de l'ASC d'environ 19 % et de la Cmax d'environ 15 %). Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. La prudence est de mise [Boehringer Ingelheim, 2016]. Érythromycine : Aucune publication trouvée Rifampicine/rifampine : Après un traitement de 7 jours à la dose uniquotidienne de 600 mg de rifampicine, l'ASC0-∞ et la Cmax du dabigatran ont diminué de 67 % et de 66 % respectivement, comparativement au traitement de référence. Suite à l'interruption du traitement par rifampicine pendant 7 jours, l'exposition au dabigatran est revenue près de la valeur de référence. L'administration concomitante de dabigatran et de rifampicine devrait être évitée. L'administration concomitante de ces médicaments entraînerait une réduction substantielle de l'effet anticoagulant de PRADAXA [Boehringer Ingelheim, 2016].	Clarithromycine : Administration concomitante de courte durée de clarithromycine : **réduction de la dose à 30 mg DIE** [Servier Canada, 2017]. Érythromycine : L'administration d'érythromycine à raison de 500 mg quatre fois par jour pendant 8 jours avec une dose unique concomitante d'édoxaban à 60 mg le jour 7 a entraîné des augmentations de 85 % et de 68 % de la SSC et de la Cmax de l'édoxaban, respectivement. L'utilisation concomitante d'édoxaban avec ce médicament nécessite une **réduction de la posologie d'édoxaban à 30 mg une fois par jour** [Servier Canada, 2017]. Rifampicine/rifampine : L'administration de rifampicine à raison de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours avec une dose unique d'édoxaban à 60 mg au jour 7 a entraîné une réduction de 34 % de la SSC de l'édoxaban, mais n'a eu aucun effet apparent sur la Cmax. L'emploi en concomitance avec de puissants inducteurs de la CYP3A4 et de la P-gp est en général à éviter, car l'efficacité de l'édoxaban pourrait être diminuée [Servier Canada, 2017].	Clarithromycine : La clarithromycine (500 mg bid), **considérée comme un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 et comme un inhibiteur modéré de la gp-P**, a multiplié par 1,5 l'ASC moyenne et par 1,4 la Cmax du rivaroxaban. L'administration concomitante de rivaroxaban et de la clarithromycine peut accroître le risque d'hémorragie, surtout chez les patients qui présentent des troubles sous-jacents ou qui sont âgés. La prudence s'impose [Bayer Inc., 2018]. Érythromycine : L'érythromycine (500 mg TID), qui produit une **inhibition modérée de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P**, a multiplié par 1,3 l'ASC et la C_{max} moyennes du rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie. L'érythromycine n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au rivaroxaban et peut être administré avec le rivaroxaban **chez les patients dont la fonction rénale est normale** [Bayer Inc., 2018]. Chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère, l'érythromycine, médicament qui est à la fois un inhibiteur de la gp-P et un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4, (500 mg trois fois par jour) a multiplié par 1,8 l'ASC moyenne du rivaroxaban et par 1,6 la Cmax par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale et qui ne prenaient pas de médicament concomitant. Chez des sujets présentant une insuffisance rénale modérée, l'érythromycine a multiplié par 2,0 l'ASC moyenne du rivaroxaban et par 1,6 la Cmax par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale et qui ne prenaient pas de médicament concomitant [Bayer Inc., 2018]. Érythromycine augmente l'absorption du rivaroxaban

Médicament concomitant	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
				en impactant particulièrement la C_{max} et l'ASC_{0-t} et l'ASC_{0-inf} [Mueck *et al.*, 2013]. Rifampicine/rifampine : L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, **puissant inducteur de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P**, a réduit d'environ 50 % l'ASC moyenne de rivaroxaban, ce qui a réduit en parallèle les effets pharmacodynamiques de rivaroxaban. Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 ne doivent en général pas être administrés en association au rivaroxaban, car on peut s'attendre à ce qu'ils rendent l'activité anticoagulante insuffisante [Bayer Inc., 2018].
Antifongiques azolés *fluconazole, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, etc.*	L'emploi d'apixaban est donc **contre-indiqué** chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant à action générale par un inhibiteur puissant de la CYP3A4 **et** de la gp-P p. ex., un antifongique azolé (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, etc.) [Pfizer Canada, 2018]. Kétoconazole : L'administration concomitante d'apixaban et de kétoconazole (400 mg, 1 f.p.j.), **inhibiteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp**, a multiplié par 2 l'ASC et par 1,6 la C_{max} de l'apixaban [Pfizer Canada, 2018; Frost *et al.*, 2015].	L'administration concomitante du dabigatran et d'inhibiteurs puissants de la P-gp, p. ex., le kétoconazole par voie orale, est **contre-indiquée** [Boehringer Ingelheim, 2016]. Les antifongiques, notamment l'itraconazole et le posaconazole par voie orale, peuvent causer des interactions avec le dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]. Kétoconazole : Les valeurs totales de l'$ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} du dabigatran ont augmenté de 138-153 % et de 135-149 %, respectivement, après l'administration par voie orale d'une dose unique ou de doses multiples de 400 mg de kétoconazole [Boehringer Ingelheim, 2016].	Kétoconazole : L'administration de kétoconazole à raison de 400 mg une fois par jour pendant 7 jours avec une dose unique concomitante de l'édoxaban à 60 mg le jour 4 a entraîné des augmentations de 87 % et de 89 % de la SSC et de la C_{max} de l'édoxaban, respectivement. L'utilisation concomitante de courte durée d'édoxaban avec ce médicament nécessite une **réduction de la posologie d'édoxaban à 30 mg DIE** [Servier Canada, 2017].	Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent par voie générale un traitement concomitant par un **puissant inhibiteur tant de l'isoenzyme CYP 3A4 que de la gp-P**, tel que le **kétoconazole**, l'**itraconazole**, le **posaconazole** ou le ritonavir. Ces médicaments peuvent accroître de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (elles peuvent être en moyenne 2,6 fois plus élevées), ce qui peut augmenter le risque d'hémorragie. Le **fluconazole, un antifongique azolé qui est un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4**, a moins d'effet sur l'exposition au rivaroxaban et peut donc être administré avec le rivaroxaban [Bayer Inc., 2018]. Kétoconazole : L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg une fois par jour), un antifongique azolé et puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 et de la gp-P, a multiplié par 2,6 l'ASC moyenne à l'état d'équilibre du rivaroxaban et par 1,7 la Cmax moyenne du rivaroxaban, ce qui a produit des augmentations significatives des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban [Bayer Inc., 2018]. **Fluconazole :** Fluconazole (400 mg DIE) a multiplié par 1,4 l'ASC et par 1,3 la C_{max} de rivaroxaban. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie. [Bayer Inc., 2015] Kétoconazole et fluconazole augmentent l'absorption du rivaroxaban en impactant particulièrement la C_{max} et

Médicament concomitant	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
				l'ASC_{0-t} et l'ASC_{0-inf} [Mueck *et al.*, 2013].
Antiviraux directs – Inhibiteur de la protéase du VIH *darunavir,* *lopinavir,* *nelfinavir,* *ritonavir,* *saquinavir,* *tipranavir, etc.*	L'emploi de l'apixaban est donc contre-indiqué chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant à action générale par un inhibiteur puissant de la CYP3A4 et de la P-gp, p. ex., un inhibiteur de la protéase du VIH (ritonavir, etc.). Ces médicaments peuvent multiplier par deux l'exposition à l'apixaban [Pfizer Canada, 2018]. – *basé sur les données pharmacocinétiques obtenues avec le kétoconazole, un autre inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la gp-P*	Les médicaments antirétroviraux utilisés pour traiter le VIH tels que le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir et le tipranavir peuvent causer des interactions avec le dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016]. Les inhibiteurs de la gp-P, tels que la cyclosporine, l'itraconazole, le **nelfinavir**, le posaconazole, le **ritonavir**, le **saquinavir**, le tacrolimus et le **tipranavir**, pourraient accroître l'exposition systémique au dabigatran et devraient être utilisés avec prudence [Boehringer Ingelheim, 2016].	Inhibiteurs de la protéase du VIH, p. ex. darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir : Aucune étude d'interaction médicament-médicament n'a porté sur les inhibiteurs de la protéase du VIH en association avec l'édoxaban. Les inhibiteurs de la protéase du VIH peuvent inhiber la gp-P (en plus de la CYP3A) et potentiellement accroître de 1,5 à 2 fois l'exposition à l'édoxaban. Utiliser avec prudence, s'ils sont jugés nécessaires. [Servier Canada, 2017]	Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent par voie générale un traitement concomitant par un puissant inhibiteur tant de l'isoenzyme CYP 3A4 que de la gp-P, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole ou le **ritonavir**. Ces médicaments peuvent accroître de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques de rivaroxaban (elles peuvent être en moyenne 2,6 fois plus élevées), ce qui augmente le risque d'hémorragie [Bayer Inc., 2018]. L'administration concomitante de rivaroxaban et de **ritonavir** (600 mg bid), inhibiteur de la protéase du VIH et **puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 et de la gp-P**, a multiplié par 2,5 l'ASC moyenne du rivaroxaban et par 1,6 la C_{max} moyenne de rivaroxaban, ce qui a produit des augmentations significatives des effets pharmacodynamiques de rivaroxaban. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent le ritonavir par voie générale [Bayer Inc., 2018]. Il est déconseillé d'utiliser le rivaroxaban si certains médicaments sont pris par voie orale pour le traitement des infections fongiques ou du VIH/SIDA, tels que kétoconazole ou ritonavir [Bayer Inc., 2018].
Agents antinéoplasiques et immunosuppresseurs				
Immunosuppresseurs *cyclosporine,* *tacrolimus*	Aucune publication trouvée	Les **inhibiteurs de la P-gp**, tels que la cyclosporine et le tacrolimus, pourraient accroître l'exposition systémique au dabigatran et devraient être utilisés avec prudence. La cylcosporine pourrait accroître l'exposition systémique au dabigatran et devrait être utilisée avec prudence. [Boehringer Ingelheim, 2016]	L'administration concomitante d'une dose unique de cyclosporine à 500 mg et d'une dose unique d'édoxaban à 60 mg a entraîné des augmentations de 73 % et de 74 % de la SSC et de la Cmax de l'édoxaban, respectivement. L'utilisation concomitante d'édoxaban avec ce médicament nécessite une **réduction de la dose d'édoxaban à 30 mg DIE**. [Servier Canada, 2017]	Aucune publication trouvée
Agents anti-thrombotiques				
Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire *AAS,* *clopidogrel,* *prasugrel,* *ticagrélor*	L'administration concomitante d'apixaban avec des médicaments qui influent sur l'hémostase augmente le risque de saignement. L'emploi concomitant d'AAS ou d'un traitement antiplaquettaire double avec l'apixaban ou la warfarine accroît le risque d'hémorragie grave chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire. Les autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, tels que le **prasugrel et le ticagrélor**, n'ont pas été étudiés en association avec l'apixaban et	L'utilisation concomitante avec des antiplaquettaires n'est pas recommandée. L'utilisation concomitante de l'AAS ou d'autres antiplaquettaires, tels que le clopidogrel, en cas de besoin clinique de prévenir l'infarctus du myocarde, doit se faire avec prudence. Une surveillance clinique étroite est recommandée. L'utilisation des inhibiteurs du récepteur de l'adénosine diphosphate (ADP) prasugrel et ticagrélor avec le dabigatran n'a pas fait l'objet d'études pour la	L'utilisation concomitante de médicaments qui ont un effet sur l'hémostase peut accroître le risque de saignements. Ces médicaments sont, entre autres, des antiplaquettaires, tels l'acide acétylsalicylique (AAS [aspirine]), les inhibiteurs du récepteur plaquettaire P2Y12, d'autres agents antithrombotiques, les traitements fibrinolytiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à usage chronique. Un traitement concomitant à long terme par édoxaban et	L'administration concomitante d'un médicament qui modifie l'hémostase accroît le risque d'hémorragie. La prudence s'impose [Bayer Inc., 2018]. AAS : On n'a pas observé d'interactions pharmacocinétiques ni pharmacodynamiques cliniquement significatives chez des sujets en bonne santé qui avaient reçu 500 mg d'AAS 24 heures avant l'administration

Médicament concomitant	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
	ne sont donc pas recommandés comme traitements concomitants [Pfizer Canada, 2018]. AAS : Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'aucun des deux médicaments (AAS et apixaban), mais leur administration concomitante fait augmenter le risque d'hémorragie. Évaluer le risque d'hémorragie avant d'administrer ces médicaments en concomitance, et faire preuve de prudence si l'administration des deux médicaments est jugée nécessaire [Pfizer Canada, 2018]. Clopidogrel : Aucune interaction manifeste n'a été observée sur le plan pharmacocinétique lorsque l'apixaban était administré en concomitance avec le clopidogrel (75 mg, 1 f.p.j.) ou avec l'association de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique (75 mg et 162 mg, 1 f.p.j.). L'emploi d'AAS ou d'un traitement antiplaquettaire double en concomitance avec l'apixaban ou la warfarine fait augmenter le risque d'hémorragie grave chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. Évaluer le risque d'hémorragie avant d'administrer ces médicaments en concomitance, et faire preuve de prudence si l'administration des deux médicaments est jugée nécessaire [Pfizer Canada, 2018]. Prasugrel : On n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique d'importance clinique lorsque l'apixaban (5 mg BID) a été administré en concomitance avec le prasugrel (60, puis 10 mg DIE). L'administration concomitante d'apixaban et de prasugrel n'est pas recommandée [Pfizer Canada, 2018].	prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire et n'est donc pas recommandée comme traitement d'association [Boehringer Ingelheim, 2016]. AAS : D'après une analyse de régression logistique, l'administration concomitante d'AAS et de 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour peut augmenter le risque de tous saignements confondus de 12 % à 18 % avec la dose de 81 mg d'AAS et de 24 % avec la dose de 325 mg d'AAS. Chez les patients atteints de FA (étude RE-LY) traités pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique, le risque de saignement était près de deux fois plus élevé avec l'administration concomitante d'AAS. Utiliser avec prudence. Une surveillance étroite de tout signe de saignement est recommandée. Chez les patients atteints de FA, l'administration d'une faible dose d'AAS, soit ≤ 100 mg par jour, et de dabigatran peut être considérée au besoin pour des indications autres que la prévention de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire. Il faut noter que, dans le cadre de l'étude RE-LY, aucune donnée ne démontre que l'ajout d'AAS au traitement par dabigatran, ou par warfarine, a amélioré les résultats inhérents à l'AVC [Boehringer Ingelheim, 2016]. Clopidogrel : Lorsqu'une dose d'attaque de 300 ou 600 mg de clopidogrel a été administrée, l'$ASC_{\tau,ss}$ et la $C_{max,ss}$ du dabigatran ont augmenté d'environ 30 à 40 %. Chez les patients atteints de FA traités pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique, le risque de saignement était près de deux fois plus élevé avec l'administration concomitante de clopidogrel.Utiliser avec prudence. Une surveillance étroite de tout signe de saignement est recommandée. Chez les patients atteints de FA, il faut noter que, dans le cadre de l'étude RE-LY, aucune donnée ne démontre que l'ajout de clopidogrel au traitement par le dabigatran, ou par la warfarine, a amélioré les résultats inhérents à l'AVC [Boehringer Ingelheim, 2016]. Lorsqu'une dose initiale de 300 mg de clopidogrel était administrée, suivi de doses de 75 mg DIE, en combinaison avec 150 mg de dabigatran aux jours 3 à	d'autres anticoagulants n'est donc pas recommandé en raison du risque accru de saignements. Dans le cadre des études cliniques portant sur l'édoxaban, l'utilisation concomitante d'AAS à faible dose (≤ 100 mg/jour) ou d'une thiénopyridine (clopidogrel) et d'AINS a entraîné des taux accrus de saignements d'importance clinique. Les autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, tels que le prasugrel et le ticagrélor, n'ont été étudiés avec l'édoxaban chez aucune population de patients, et ne sont pas recommandés comme traitement concomitant [Servier Canada, 2017]. AAS : L'administration concomitante d'AAS (100 mg ou 325 mg) et de l'édoxaban a prolongé le temps de saignement comparativement à chacun des médicaments administrés seuls. L'administration concomitante d'une dose élevée d'AAS (325 mg) a entraîné des augmentations de 35 % et de 32 % de la Cmax et de la SSC de l'édoxaban à l'état d'équilibre, respectivement. Dans le cadre des études cliniques, l'utilisation concomitante d'AAS (à faible dose ≤ 100 mg/jour) était permise et a entraîné une augmentation des saignements d'importance clinique, mais le risque de saignements était plus faible avec l'édoxaban comparativement à la warfarine. L'édoxaban peut être administré de façon concomitante avec l'AAS à faible dose (≤ 100 mg/jour). Évaluer le risque de saignements avant l'administration concomitante, et utiliser l'association avec prudence si elle est jugée nécessaire [Servier Canada, 2017]. Clopidogrel : Au cours de l'essai ENGAGE AFTIMI 48, l'expérience concernant l'utilisation d'édoxaban avec une bithérapie antiplaquettaire ou des agents fibrinolytiques a été très limitée. L'utilisation concomitante de médicaments qui ont un effet sur l'hémostase peut accroître le risque de saignements. Elle doit se faire avec prudence, si elle est jugée nécessaire [Servier Canada, 2017]. Prasugrel et ticagrélor : Le prasugrel et le ticagrélor n'ont été étudiés avec l'édoxaban chez aucune population de patients, et ne sont pas recommandés comme traitement concomitant. [Servier Canada, 2017]	concomitante de doses uniques de 15 mg de rivaroxaban et de 100 mg d'AAS. L'administration concomitante de rivaroxaban et d'AAS accroît le risque d'hémorragie. Il faut évaluer sans tarder tout signe ou symptôme de perte de sang. Chez les sujets de l'essai ROCKET AF, on a déterminé que la prise concomitante d'AAS (presque exclusivement d'une dose de 100 mg ou moins) avec le rivaroxaban ou la warfarine était un facteur de risque indépendant d'hémorragie majeure [Bayer Inc., 2018]. Clopidogrel : Au cours de deux études sur les interactions médicamenteuses menées auprès de 11 et 13 sujets en bonne santé, 300 mg de clopidogrel ont été administrés 24 heures avant l'administration concomitante de doses uniques de 15 mg de rivaroxaban et de 75 mg de clopidogrel. L'administration de clopidogrel avec ou sans rivaroxaban a prolongé d'environ 100 % le temps de saignement médian (écart normal : 2 à 8 minutes). Au cours de ces études, chez 30 à 40 % des sujets ayant reçu tant le rivaroxaban que le clopidogrel, le temps de saignement a atteint 45 minutes. Administré seul, rivaroxaban n'avait pas modifié le temps de saignement 4 heures et 2 jours après l'administration. La pharmacocinétique des deux médicaments n'a pas été modifiée. L'administration concomitante de rivaroxaban et de clopidogrel accroît le risque d'hémorragie. Il faut évaluer sans tarder tout signe ou symptôme de perte de sang [Bayer Inc., 2018]. Prasugrel et ticagrélor : Comme le prasugrel et le ticagrélor, des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, n'ont pas été étudiés en association avec le rivaroxaban, ils ne sont pas recommandés pour le traitement concomitant [Bayer Inc., 2018]. Clopidogrel, AAS et oméprazole n'ont démontré aucun impact sur la C_{max} et les ASC [Kubitza *et al.*, 2012a; Moore *et al.*, 2011; Kubitza *et al.*, 2006a].

Médicament concomitant	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
		5, les ratios du C_{max} et de l'ASC_{0-t} ne différaient que légèrement (C_{max} : 95,1; IC à 90 % : 79,4, 111; ASC_{0-t} : 91,9; IC à 90 % : 78,7, 107) [Härtter *et al.*, 2013]. Par contre, lorsqu'une dose de 600 mg était administrée avec 150 mg de dabigatran à l'état d'équilibre, le clopidogrel augmentait l'absorption du dabigatran. Effectivement, le ratio sur le C_{max} était de 143 (IC à 90 % :120, 170) et le ratio sur l'ASC_{0-t} était de132 (IC à 90 % : 112, 156). Ce qui représente une augmentation de 43 % sur le C_{max} et de 32 % sur l'ASC_{0-t} [Härtter *et al.*, 2013]. De plus, lorsqu'une dose de 300 mg était administrée avec 150 mg de dabigatran à l'état d'équilibre, le clopidogrel augmentait également l'absorption du dabigatran. Le ratio sur le C_{max} était alors de 169 (IC à 90 % :135, 212) et le ratio sur l'ASC_{0-t} était de135 (IC à 90 % : 107, 169). Ce qui représente une augmentation de 69 % sur le C_{max} et de 35 % sur l'ASC_{0-t} [Härtter *et al.*, 2013]. <u>Ticagrélor :</u> L'administration concomitante de ticagrélor et de dabigatran etexilate augmente l'exposition au dabigatran. L'administration concomitante simultanée d'une dose d'attaque de 180 mg de ticagrélor et de 110 mg de dabigatran etexilate (à l'état d'équilibre, doses multiples, bid) a augmenté l'ASC du dabigatran de 49 % et la Cmax de 65 %. Lorsqu'une dose d'attaque de 180 mg de ticagrélor a été administrée 2 heures après l'administration d'une dose de 110 mg bid de dabigatran etexilate, l'ASC du dabigatran a augmenté de 27 % et la Cmax de 24 %. Comparativement au dabigatran etexilate administré seul, l'administration concomitante de 90 mg bid de ticagrélor (dose d'entretien) et de 110 mg bid de dabigatran etexilate a augmenté l'ASC du dabigatran de 26 % et la Cmax de 29 %.L'administration concomitante de ticagrélor et de dabigatran <u>n'est pas recommandée</u>, car elle peut augmenter le risque de saignement [Boehringer Ingelheim, 2016].		
Autres agents antithrombotiques *daltéparine, énoxaparine, héparines, fondaparinux,*	D'autres agents utilisés pour prévenir la coagulation du sang (comme l'énoxaparine) peuvent amplifier les effets de l'apixaban. L'emploi de thrombolytiques doit généralement être évité durant un infarctus du myocarde aigu ou un AVC aigu chez les patients recevant de l'apixaban, car ils peuvent accroître le	Le dabigatran est <u>contre-indiqué</u> en association avec tout autre anticoagulant, dont : • héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses utilisées pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel perméable; • héparines de faible poids moléculaire (HFPM),	L'édoxaban est <u>contre-indiqué</u> en traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, notamment : • héparine non fractionnée (HNF), sauf à des doses administrées pour maintenir la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel,	Le rivaroxaban est <u>contre-indiqué</u> en traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, dont les suivants : • héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses nécessaires pour assurer la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central

Médicament concomitant	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
bivalirudine, AOD	risque d'hémorragie grave. L'apixaban est contre-indiqué en traitement concomitant par un autre anticoagulant comme : • l'héparine non fractionnée (HNF), sauf aux doses utilisées pour maintenir la perméabilité d'un cathéter central artériel ou veineux, • les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), telles que l'énoxaparine et la daltéparine, • les dérivés des héparines, tels que le fondaparinux, et • les anticoagulants oraux, tels que la warfarine, le dabigatran et le rivaroxaban, sauf en situation de substitution de traitement (passage de l'apixaban à un autre traitement ou l'inverse). [Pfizer Canada, 2018]. Énoxaparine : L'énoxaparine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'apixaban. Un effet additif sur l'activité anti-Xa a été observé après l'administration concomitante d'énoxaparine (une seule dose de 40 mg) et d'apixaban (une seule dose de 5 mg). L'emploi concomitant d'apixaban et d'énoxaparine est contre-indiqué [Pfizer Canada, 2018].	comme l'énoxaparine et la daltéparine; • dérivés de l'héparine, comme le fondaparinux; • agents antithrombiniques, comme la bivalirudine ; • anticoagulants oraux, comme la warfarine, le rivaroxaban, l'apixaban, sauf lorsque le traitement par le dabigatran remplace ces médicaments ou est remplacé par ces médicaments; [Boehringer Ingelheim, 2016]. Étant donné l'expérience très limitée avec l'utilisation concomitante d'agents thrombolytiques et du dabigatran, une évaluation minutieuse des risques par rapport aux bienfaits s'impose avant d'administrer des agents thrombolytiques en raison de l'augmentation possible du risque d'hémorragie majeure. Les agents thrombolytiques utilisés pour le traitement de l'infarctus du myocarde aigu ou de l'AVC ischémique aigu en association avec le dabigatran peuvent être considérés, à condition d'avoir confirmé que le temps de thrombine, le temps de coagulation sous écarine ou le temps de céphaline activée n'ont pas dépassé la limite supérieure de la normale [Boehringer Ingelheim, 2016].	• héparines de faible poids moléculaire, telles que l'énoxaparine et la daltéparine, • dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux, • anticoagulants oraux, tels que la warfarine, le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban, sauf lorsqu'un anticoagulant oral et LIXIANA sont remplacés l'un par l'autre; L'administration concomitante de l'édoxaban avec d'autres anticoagulants est contre-indiquée en raison du risque accru de saignements [Servier Canada, 2017]. Énoxaparine : Une dose unique de 1 mg/kg d'énoxaparine administrée par voie sous-cutanée n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique d'une dose unique d'édoxaban à 60 mg administrée par voie orale de façon concomitante ou à intervalle de 12 heures entre les doses [Servier Canada, 2017].	• héparines de faible poids moléculaire (HFPM), telles que l'énoxaparine et la daltéparine • dérivés de l'héparine, tels que le fondaparinux, et • anticoagulants oraux, tels que la warfarine, le dabigatran, l'apixaban et l'édoxaban, sauf quand on passe d'un autre médicament au rivaroxaban ou du rivaroxaban à un autre médicament. L'administration concomitante de doses de rivaroxaban de 10 mg ou plus et d'autres anticoagulants ou antithrombotiques n'a pas été convenablement étudiée au cours des essais cliniques. En raison du risque accru d'hémorragie, il faut en général éviter d'administrer du rivaroxaban avec d'autres anticoagulants. Les thrombolytiques sont en général à éviter pendant un infarctus aigu du myocarde ou un accident vasculaire cérébral aigu chez les patients traités par le rivaroxaban en raison de l'augmentation prévue du risque d'hémorragie majeure [Bayer Inc., 2018]. Énoxaparine : L'administration concomitante d'énoxaparine (dose unique de 40 mg) et de rivaroxaban (dose unique de 10 mg) a produit un effet additif sur l'activité antifacteur Xa, mais pas d'effets supplémentaires sur les tests de la coagulation (temps de prothrombine, temps de céphaline activé). L'énoxaparine n'a pas modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique du rivaroxaban [Bayer Inc., 2018].
Appareil digestif et métabolisme				
Antiacides *composés d'aluminium, bicarbonate de soude, composés de calcium et/ou de magnésium, ou leur association*	Aucune publication trouvée	Dans les analyses pharmacocinétiques populationnelles, on a observé une réduction de l'exposition au dabigatran de 35 % dans les 24 premières heures suivant la chirurgie. Par la suite (> 24 heures après la chirurgie), une réduction d'environ 11 % a été observée. **Comme c'est le cas avec tout médicament qui augmente le pH gastrique**, une diminution de l'effet clinique pourrait survenir pendant l'administration du dabigatran. Le dabigatran devrait être administré au moins 2 heures avant la prise d'un antiacide. Prévention de la TEV après une arthroplastie totale de la hanche ou du genou : L'administration concomitante du dabigatran devrait être évitée dans les 24 heures suivant la chirurgie orthopédique [Boehringer Ingelheim, 2016].	Aucune publication retenue	L'administration concomitante d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons), de ranitidine (inhibiteur des récepteurs H2), **d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium (antiacide)**, de naproxène, de clopidogrel ou d'énoxaparine n'a pas modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique du rivaroxaban [Bayer Inc., 2018]. L'absorption du rivaroxaban est indépendante du pH 29, et des études d'interactions médicamenteuses ont démontré que l'administration concomitante de rivaroxaban avec l'antagoniste des récepteurs H2 ranitidine ou l'hydroxyde d'aluminium antiacide / hydroxyde de magnésium n'affecte pas la biodisponibilité, la pharmacocinétique ou la PD d'une dose de rivaroxaban. [Kubitza *et al.*, 2006b]

Médicament concomitant	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Antagoniste des récepteurs histaminiques H_2 *famotidine*	L'administration concomitante d'apixaban (10 mg) et de famotidine (40 mg) n'a eu aucun effet sur l'ASC et la C_{max} de l'apixaban. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'apixaban lorsque ce médicament est administré conjointement avec de la famotidine. Selon ces données, les changements dans le pH gastrique ainsi que l'administration conjointe d'autres inhibiteurs du transport des cations organiques ne sont pas susceptibles de modifier la pharmacocinétique de l'apixaban [Pfizer Canada, 2018].	Aucune publication trouvée	Aucune publication trouvée	Aucune publication trouvée
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) *ésoméprazole, pantoprazole, oméprazole*	Ésoméprazole : Aucune publication trouvée Pantoprazole : Aucune publication trouvée	Lorsque l'ésomeprazole, le rabéprazole et le lansoprazole sont administré avec dabigatran, la biodisponibilité du dabigatran peut être diminuée [Kuwayama *et al.*, 2017]. Pantoprazole : Lorsque le dabigatran etexilate a été administré en association avec du pantoprazole, une diminution de l'ASC du dabigatran d'environ 30 % a été observée. Dans l'étude RE-LY, l'administration concomitante d'IPP n'a pas entraîné une concentration minimale moins élevée et, n'a que légèrement réduit la concentration post-dose (-11 %). Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. Comme c'est le cas avec tout médicament qui augmente le pH gastrique, une diminution de l'effet clinique de dabigatran pourrait survenir [Boehringer Ingelheim, 2016]. En ce qui concerne le pantoprazole, lorsque 150 mg de dabigatran est administrée avec 40 mg BID de pantoprazole commencé 2 jours avant l'administration du dabigatran, le C_{max} passe de 111 ng/mL (IC à 90 % : 92,4, 131) lorsque dabigatran est administré seul à 74,5 ng/mL (IC à 90 % :55,0, 94,2) en présence du pantoprazole, soit une diminution de 36,5 ng/mL (baisse de 33 %) [Stangier *et al.*, 2005]. De plus, lorsque le dabigatran est administré à 150 mg BID sur 6 jours et que le pantoprazole est administré à 40 mg BID et que les prélèvements sont pris au jour 7, les résultats montrent encore sur le $C_{max,ss}$ et l'ASC_{ss} que le pantoprazole diminue l'absorption du dabigatran ($C_{max,ss}$ de 254 ng/mL lorsqu'administré seul et de 202 ng/mL avec pantoprazole et ASC_{ss} de 1820 ng\mL et de 1490 ng\mL avec pantoprazole) [Stangier *et al.*, 2008].	Ésoméprazole : L'administration d'esoméprazole à raison de 40 mg une fois par jour pendant 5 jours avec une dose unique concomitante d'édoxaban à 60 mg le jour 5 n'a eu aucun effet sur la SSC de l'édoxaban, mais a entraîné une réduction d'environ 33 % de la Cmax. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire lorsque l'édoxaban est administré avec l'ésoméprazole [Servier Canada, 2017]. Pantoprazole : Aucune publication trouvée	Ésoméprazole : Aucune publication trouvée Pantoprazole : Aucune publication trouvée Oméprazole : L'administration concomitante d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons) n'a pas modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique du rivaroxaban [Bayer Inc., 2018].

Médicament concomitant	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Système cardiovasculaire				
Anti-arythmiques *amiodarone,* *dronédarone,* *quinidine*	Le diltiazem (360 mg, 1 f.p.j.), inhibiteur modéré de la CYP3A4 et inhibiteur faible de la P-gp, a multiplié par 1,4 et par 1,3, respectivement, l'ASC et la Cmax moyennes de l'apixaban. **D'autres inhibiteurs modérés de la CYP3A4 et/ou de la P-gp**, comme l'amiodarone et la dronédarone, devraient avoir un effet similaire. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'apixaban. Utiliser avec prudence [Pfizer Canada, 2018].	**Inhibiteurs de la P-glycoprotéine,** y compris le dronédarone, l'amiodarone, la quinidine et le vérapamil [Boehringer Ingelheim, 2016]. Amiodarone : L'administration d'une dose orale unique de 600 mg d'amiodarone a augmenté l'ASC du dabigatran de 60 % et la Cmax de 50 %. Le risque de saignement majeur et de saignement pertinent sur le plan clinique est plus élevé chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique et peut augmenter davantage lors de l'administration concomitante d'amiodarone. Chez les patients atteints de FA, les concentrations de dabigatran ont augmenté de ≤ 14 % et aucune augmentation du risque de saignement n'a été observée comparativement aux patients ayant reçu la warfarine et l'amiodarone [Boehringer Ingelheim, 2016]. Patients atteints de FA : Aucun ajustement de la dose n'est généralement recommandé. Utiliser avec prudence. On peut considérer effectuer à l'occasion des tests du temps de céphaline activée afin de détecter toute activité anticoagulante excessive. Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TVP et de l'embolie pulmonaire : Aucun ajustement de la dose n'est généralement recommandé. Utiliser avec prudence [Boehringer Ingelheim, 2016]. Dronédarone : L'administration d'une dose unique ou de doses multiples de 400 mg de dronédarone a augmenté l'$ASC_{0-\infty}$ totale du dabigatran de 114-136 % et la Cmax de 87-125 %. À l'administration d'une dose unique et de doses multiples de dronédarone 2 heures après la dose de dabigatran etexilate, l'ASC0-∞ et la Cmax du dabigatran ont augmenté de 30 % et de 60 %, respectivement. Le dabigatran ne devrait pas être administré avec du dronédarone en raison de l'augmentation du risque de saignement [Boehringer Ingelheim, 2016]. Quinidine : L'exposition au dabigatran chez les sujets en santé a augmenté de 53 % (1,5 fois) avec l'administration concomitante de quinidine. Chez les patients atteints	Augmentation de la concentration plasmatique d'édoxaban en présence d'inhibiteurs de la gp-P tels que la cyclosporine, la dronédarone, l'érythromycine et le kétoconazole. Réduction de la dose d'édoxaban avec les inhibiteurs de la gp-P (vérapamil et quinidine ou administration concomitante de courte durée d'azithromycine, de clarithromycine, d'érythromycine, d'itraconazole par voie orale ou de kétoconazole par voie orale), à l'exception de l'amiodarone et du vérapamil : **réduction de la dose à 30 mg DIE**. [Servier Canada, 2017] Au lieu de ce dernier critère, le GPC de l'ESC précisait plutôt l'utilisation concomitante de vérapamil, de quinidine ou de dronedarone [ESC 2016 (AF)]. Quinidine, amiodarone, verapamil et dronedarone augmentent l'absorption de l'édoxaban en impactant particulièrement la C_{max} et l'ASC_{0-t} et l'ASC_{0-inf} [Matsushima *et al.*, 2013; Mendell *et al.*, 2013]. Amiodarone (Inhibiteur ou substrat de la P-gp): L'administration d'amiodarone à raison de 400 mg une fois par jour pendant 4 jours avec une dose unique d'édoxaban à 60 mg au jour 4 a entraîné des augmentations d'environ 40 % et 66 % de la SSC et de la Cmax de l'édoxaban, respectivement. L'amiodarone n'a pas atteint l'état d'équilibre dans le cadre de cette étude. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Utiliser avec prudence, en tenant compte des caractéristiques de chaque patient [Servier Canada, 2017]. Dronédarone (Inhibiteur ou substrat de la P-gp) : L'administration de dronédarone à raison de 400 mg deux fois par jour pendant 7 jours avec une dose unique concomitante d'édoxaban à 60 mg le jour 5 a entraîné des augmentations de 85 % et de 46 % de la SSC et de la Cmax de l'édoxaban, respectivement. L'utilisation concomitante d'édoxaban avec ce médicament nécessite une **réduction de la posologie d'édoxaban à 30 mg DIE** [Servier Canada, 2017].	Au cours de l'essai clinique ROCKET AF, qui a été mené auprès de patients présentant une fibrillation auriculaire, l'hémorragie majeure n'a pas semblé être plus fréquente chez les patients qui recevaient l'amiodarone en association au rivaroxaban. Avec les médicaments qui produisent une forte inhibition de seulement une des voies d'élimination de rivaroxaban, soit l'isoenzyme CYP 3A4 ou la gp-P, on s'attend à une moindre augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban. L'augmentation prévue n'est pas considérée pertinente sur le plan clinique [Bayer Inc., 2018].

Médicament concomitant	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
		de FA, l'administration concomitante de quinidine et de dabigatran etexilate n'a pas semblé augmenter le risque relatif de saignement comparativement aux sujets ayant reçu de la warfarine et de la quinidine. Patients atteints de FA : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. Toutefois, si possible afin de minimiser le risque d'interaction, le dabigatran devrait être administré au **moins 2 heures avant la prise de quinidine**. La prudence est de mise. Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TVP et de l'embolie pulmonaire : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. La prudence est de mise [Boehringer Ingelheim, 2016].	Quinidine (Inhibiteur ou substrat de la P-gp): L'administration de quinidine à raison de 300 mg une fois par jour aux jours 1 et 4 et trois fois par jour aux jours 2 et 3 avec une dose unique concomitante d'édoxaban à 60 mg au jour 3 a entraîné des augmentations de 77 % de la SSC de l'édoxaban sur une période de 24 heures et de 85 % de sa Cmax. L'édoxaban n'a eu aucun effet sur la Cmax et la SSC de la quinidine. L'utilisation concomitante d'édoxaban avec ce médicament nécessite une **réduction de la posologie d'édoxaban à 30 mg DIE** [Servier Canada, 2017]. Plusieurs molécules (quinidine, amiodarone, vérapamil et dronédarone) augmentent l'absorption de l'édoxaban en impactant particulièrement la C_{max} et l'ASC_{0-t} et l'ASC_{0-inf} tel que le démontre le tableau G-2 [Matsushima *et al.*, 2013; Mendell *et al.*, 2013].	
Bloqueurs sélectifs de canaux calciques *diltiazem,* *vérapamil*	Le diltiazem (360 mg, 1 f.p.j.), **inhibiteur modéré de la CYP3A4 et inhibiteur faible de la P-gp**, a multiplié par 1,4 et par 1,3, respectivement, l'ASC et la Cmax moyennes de l'apixaban. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'apixaban. Utiliser avec prudence [Pfizer Canada, 2018]. Diltiazem amène une augmentation de 1,4 fois l'ASC et 1,3 fois la Cmax d'apixaban [Frost *et al.*, 2015].	**Inhibiteurs de la P-glycoprotéine,** y compris le dronédarone, l'amiodarone, la quinidine et le **vérapamil** [Boehringer Ingelheim, 2016]. L'administration concomitante d'une dose uniquotidienne de 150 mg de dabigatran etexilate et de doses modérées de vérapamil (120 mg deux fois par jour ou 240 mg) par voie orale a entraîné des augmentations variables de l'ASC (20-150 %) et de la Cmax (10-180 %) du dabigatran, **selon le moment de l'administration (1 heure avant, en même temps, 2 heures après, à l'état d'équilibre) et la préparation de vérapamil utilisée (à libération immédiate ou à libération prolongée).** Le risque de saignement majeur et de saignement pertinent sur le plan clinique est plus élevé chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique et peut augmenter davantage lors de l'administration concomitante de vérapamil. Chez les patients atteints de FA, l'administration concomitante de vérapamil au moins une fois a augmenté les concentrations plasmatiques du dabigatran de ≤ 21 % et aucune augmentation du risque de saignement n'a été observée. Aucune interaction significative n'est prévue avec l'administration parentérale du vérapamil [Boehringer Ingelheim, 2016]. Tous les patients :	L'administration de vérapamil *(inhibiteur ou substrat de la P-gp)* à raison de 240 mg une fois par jour pendant 11 jours avec une dose unique concomitante d'édoxaban à 60 mg le jour 10 a entraîné une augmentation d'environ 50 % de la SSC et de la C_{max} d'édoxaban. L'édoxaban a réduit de 14 % la C_{max} et de 16 % la SSC du vérapamil administré de façon concomitante. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Utiliser avec prudence. [Servier Canada, 2017]	Aucune publication trouvée

Médicament concomitant	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
		L'instauration simultanée d'un traitement par le dabigatran et par le vérapamil devrait être évitée en tout temps. Dans tous les cas, afin de minimiser le risque possible d'interactions, le **dabigatran devrait être administré au moins deux heures avant le vérapamil**. La prudence est de mise. Une surveillance clinique étroite (visant à détecter tout signe de saignement ou d'anémie) est requise. Patients atteints de FA : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé [Boehringer Ingelheim, 2016]. Traitement de la TEV et prévention de la récurrence de la TVP et de l'embolie pulmonaire : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. La prudence est de mise [Boehringer Ingelheim, 2016].		
Bêtabloquants *aténolol*	L'administration concomitante d'apixaban (une seule dose de 10 mg) et d'aténolol (100 mg), bêtabloquant courant, n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'aténolol ni eu d'effet cliniquement important sur la pharmacocinétique de l'apixaban. L'administration simultanée d'apixaban et d'aténolol a entraîné une diminution de 15 % et de 18 %, respectivement, de l'ASC et de la Cmax moyennes de l'apixaban, par rapport à l'administration de ce médicament en monothérapie. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'aucun des deux médicaments [Pfizer Canada, 2018]. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée entre l'apixaban et l'aténolol [Frost *et al.*, 2017].	Aucune publication trouvée	Aucune publication trouvée	Aucune publication trouvée
Glycosides cardiaques *digoxine*	L'administration concomitante d'apixaban (20 mg, 1 f.p.j.) et de digoxine (0,25 mg, 1 f.p.j.), **substrat de la P-gp**, n'a pas modifié l'ASC ni la Cmax de la digoxine. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de digoxine. L'apixaban n'inhibe pas le transport de substrat assisté par la gp-P [Pfizer Canada, 2018]. L'apixaban n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine [Frost *et al.*, 2017].	Le dabigatran ne devrait pas entraîner d'interactions cliniquement significatives avec les substrats de la gp-P qui n'agissent pas également à titre d'inhibiteurs ni d'inducteurs de la gp-P. Lorsque le dabigatran a été administré en association avec de la digoxine, aucune interaction avec les propriétés pharmacocinétiques n'a été observée. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé [Boehringer Ingelheim, 2016]. Lorsqu'administré avec la digoxine, l'absorption du dabigatran n'est pas modifiée, ni son élimination. Le C_{max} est de 167 ± 72 ng/mL sans digoxine et de 166 ± 47 ng/mL avec la digoxine. L'ASC_{0-t} ne varie pas non plus, avec 1120 ± 469 ng·heure/mL à 1070 ± 288 ng·heure/mL avec la digoxine [Stangier *et al.*, 2012].	L'administration concomitante de multiples doses quotidiennes de digoxine à 0,25 mg et d'édoxaban à 60 mg une fois par jour les jours 8 à 14 a entraîné une augmentation de 17 % de la Cmax de l'édoxaban, mais n'a eu aucun effet significatif sur la SSC et sur la clairance rénale à l'état d'équilibre. L'administration d'édoxaban a entraîné une augmentation de 28 % de la Cmax de la digoxine administrée de façon concomitante; cependant, la SSC n'a pas été modifiée. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire lorsque l'édoxaban est administré avec la digoxine [Servier Canada, 2017]. Digoxine : aucun impact sur la C_{max} et les ASC de l'édoxaban [Mendell *et al.*, 2013].	Il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques réciproques entre le rivaroxaban et la digoxine (**substrat de la gp-P**) [Bayer Inc., 2018].

Médicament concomitant	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
		La médiane du T_{max} est de 2,00 heures (étendue: 1,00-3,02) sans digoxine et de 1,97 heures (étendue: 1,00-3,00) en présence de digoxine, tandis que la $t_{1/2}$ est de 11.2 ± 2.6 heures seul et de 11.8 ± 2.6 heures avec la digoxine [Stangier *et al.*, 2012].		
Inhibiteurs de la HMG-Coa réductase *atorvastatine, lovastatine, simvastatine* (Note : atorvastatine inhibe la gp-P comme lovastatine et simvastatine, mais pravastatine, rosuvastatine et fluvastatine ne sont pas métabolisés par la gp-P)	Aucune publication trouvée	Lorsque le dabigatran a été administré en association avec de l'atorvastatine, les concentrations de dabigatran avaient diminué d'environ 20 %.Aucun ajustement de la dose n'est recommandé [Boehringer Ingelheim, 2016].	L'administration d'atorvastatine à raison de 80 mg une fois par jour pendant 8 jours avec une dose unique concomitante d'édoxaban à 60 mg au jour 7 a réduit de 15 % la Cmax ou la SSC de l'édoxaban.Utiliser avec prudence, en tenant compte des caractéristiques de chaque patient [Servier Canada, 2017]. Atorvastatine : aucun impact sur la C_{max} et les ASC [Mendell *et al.*, 2013].	Aucune interaction pharmacocinétiques réciproques entre le rivaroxaban et l'**atorvastatine (substrat de l'isoenzyme CYP3A4 et de la gp-P)** [Bayer Inc., 2018]. Aucune interaction cliniquement pertinente sur la pharmacodinétique ou la pharmacodynamie entre rivaroxaban et atorvastatine. [Kubitza *et al.*, 2012b]
Système musculo-squelettique				
Antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) *diclofénac, naproxène*	L'administration concomitante d'apixaban avec des médicaments qui influent sur l'hémostase, y compris des agents antiplaquettaires, augmente le risque d'hémorragie. La prudence est de mise chez les patients traités en concomitance avec des médicaments ayant un effet sur l'hémostase, tels que les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'acide acétylsalicylique (AAS) [Pfizer Canada, 2018]. Les substances actives qui inhibent **modérément** les voies d'élimination de l'apixaban, l'isoenzyme CYP3A4 et/ou la P-gp devraient entraîner une augmentation moindre des concentrations plasmatiques de l'apixaban. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'apixaban lorsque celui-ci est administré en concomitance avec des agents qui ne sont pas des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 et de la P-gp [Pfizer Canada, 2018]. Le naproxène (500 mg, dose unique), **inhibiteur de la P-gp,** a multiplié par 1,5 et par 1,6, respectivement, l'ASC et la Cmax moyennes de l'apixaban. Une augmentation correspondante de 63 % de l'activité anti-Xa moyenne a été observée 3 heures après l'administration du naproxène chez les patients qui prenaient de l'apixaban en concomitance.	Les médicaments suivants peuvent causer des interactions avec le dabigatran : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, tels que l'AAS (aspirine), le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène [Boehringer Ingelheim, 2016]. Diclofénac : Lorsque le dabigatran etexilate a été administré en association avec du diclofénac, les propriétés pharmacocinétiques des deux médicaments semblaient inchangées. L'administration d'AINS à des fins d'analgésie périopératoire de courte durée n'a été associée à aucune augmentation du risque de saignement lorsque ces médicaments sont administrés en association avec le dabigatran etexilate. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. Utiliser avec prudence en raison du risque d'hémorragie, plus particulièrement d'hémorragie gastro-intestinale, surtout avec les AINS dont la demi-vie d'élimination est de plus de 12 heures. Les données sur l'utilisation d'AINS courants ayant une demi-vie de moins de 12 heures durant le traitement par dabigatran etexilate sont limitées, et rien n'indique qu'elle soit associée à une augmentation additionnelle du risque de saignement. Une surveillance étroite de tout	L'utilisation concomitante de médicaments qui ont un effet sur l'hémostase peut accroître le risque de saignements. Ces médicaments sont, entre autres, des antiplaquettaires, tels l'acide acétylsalicylique (AAS [aspirine]), les inhibiteurs du récepteur plaquettaire P2Y12, d'autres agents antithrombotiques, les traitements fibrinolytiques et les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à usage chronique [Servier Canada, 2017].** L'administration concomitante de naproxène et de l'édoxaban a prolongé le temps de saignement comparativement à chacun des médicaments administrés seuls. Le naproxène n'a eu aucun effet sur la Cmax et la SSC de l'édoxaban. Dans le cadre des études cliniques, l'administration concomitante d'AINS a entraîné une augmentation des saignements d'importance clinique. L'utilisation chronique d'AINS avec l'édoxaban n'est pas recommandée. Une utilisation à court terme doit se faire avec prudence, si elle est jugée nécessaire [Servier Canada, 2017]. Naproxène : aucun impact sur la C_{max} et les ASC [Mendell *et al.*, 2013].	L'administration concomitante d'un médicament qui modifie l'hémostase accroît le risque d'hémorragie. La prudence s'impose chez les patients qui sont aussi traités par des médicaments qui modifient l'hémostase, **tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**, l'acide acétylsalicylique (AAS), les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) [Bayer Inc., 2018]. L'administration concomitante de rivaroxaban et de naproxène n'a pas modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique u rivaroxaban. On n'a pas observé de prolongation significative du temps de saignement chez des sujets en bonne santé qui avaient reçu 500 mg de naproxène 24 heures avant l'administration concomitante de doses uniques de 15 mg de rivaroxaban et de 500 mg de naproxène. L'administration concomitante de rivaroxaban et de naproxène peut accroître le risque d'hémorragie. Il faut évaluer sans tarder tout signe ou symptôme de perte de sang [Bayer Inc., 2018].

Médicament concomitant	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
	L'apixaban n'a pas eu d'effet sur l'ASC et la C_{max} du naproxène. L'administration concomitante d''apixaban et de naproxène n'a pas changé l'effet habituel du naproxène sur l'agrégation plaquettaire provoquée par l'acide arachidonique. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'aucun des deux médicaments. Utiliser avec prudence [Pfizer Canada, 2018]	signe de saignement est recommandée [Boehringer Ingelheim, 2016].		
Système nerveux				
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) *citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline*	Aucune publication trouvée	L'utilisation d'ISRS a augmenté le risque de saignement d'environ 50 à 100 % chez les patients atteints de FA recevant 110 mg BID et 150 mg BID de dabigatran et chez ceux recevant de la warfarine. Utiliser avec prudence [Boehringer Ingelheim, 2016].	Aucune publication trouvée	Au cours du programme de développement clinique du rivaroxaban, les taux d'hémorragies majeures et d'hémorragies non majeures cliniquement significatives ont été plus élevés chez les patients qui prenaient aussi des ISRS ou des IRSN. Chez les patients traités par rivaroxaban, comme par d'autres anticoagulants, le risque d'hémorragie est accru par la prise concomitante d'ISRS ou d'IRSN, car on a signalé que ceux-ci avaient un effet sur les plaquettes [Bayer Inc., 2018].
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotoninenoradrénaline (IRSN) *desvenlafaxine, duloxétine, venlafaxine*	Aucune publication trouvée	L'utilisation d'IRSN a augmenté le risque de saignement d'environ 100 % chez les patients atteints de FA recevant 110 mg bid et 150 mg bid de dabigatran etexilate. Utiliser avec prudence [Boehringer Ingelheim, 2016].	Aucune publication trouvée	Au cours du programme de développement clinique du rivaroxaban, les taux d'hémorragies majeures et d'hémorragies non majeures cliniquement significatives ont été plus élevés chez les patients qui prenaient aussi des ISRS ou des IRSN. Chez les patients traités par rivaroxaban, comme par d'autres anticoagulants, le risque d'hémorragie est accru par la prise concomitante d'ISRS ou d'IRSN, car on a signalé que ceux-ci avaient un effet sur les plaquettes [Bayer Inc., 2018].
Antiépileptiques *carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne*	L'administration concomitante d'apixaban et d'autres **inducteurs puissants de la CYP3A4 et de la gp-P** (p. ex. phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) peut aussi entraîner une réduction de la concentration plasmatique de l'apixaban. L'emploi concomitant de l'apixaban et d'inducteurs puissants de la CYP3A4 et de la P-gp doit donc généralement être évité étant donné que l'efficacité de l'apixaban pourrait s'en trouver réduite [Pfizer Canada, 2018].	Des **inducteurs puissants de la gp-P** tels que la carbamazépine et la phénytoïne (des anticonvulsivants) pourraient réduire l'exposition systémique au dabigatran. Leur administration avec le dabigatran n'est donc pas recommandée. La prudence est de mise lorsque ces agents sont administrés en association avec le dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2016].	L'emploi en concomitance avec de **puissants inducteurs de la CYP3A4 et de la gp-P** (p. ex., phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) est en général à éviter, car l'efficacité d'édoxaban pourrait être diminuée. [Servier Canada, 2017]	L'administration concomitante de rivaroxaban et d'autres **puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4** (p. ex. la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital), des anticonvulsivants, peut aussi entraîner une réduction de la concentration plasmatique du rivaroxaban. Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 ne doivent en général pas être administrés en association avec le rivaroxaban, car on peut s'attendre à ce qu'ils rendent l'activité anticoagulante insuffisante [Bayer Inc., 2018].
Hypnotiques et sédatifs *midazolam*	Aucune publication trouvée	Aucune publication trouvée	Aucune publication trouvée	Il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques réciproques entre le rivaroxaban et le midazolam (**substrat de l'isoenzyme CYP 3A4**) [Bayer Inc., 2018].
Autres				
Produits naturels et	Millepertuis :	Millepertuis :	Millepertuis :	Millepertuis :

Médicament concomitant	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
aliments *millepertuis,* *jus de pamplemousse*	L'emploi concomitant d'apixaban et d'**inducteurs puissants de la CYP3A4 et de la gp-P** (p. ex. le millepertuis) peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique d'apixaban. Il faut généralement éviter d'administrer apixaban en concomitance avec un inducteur puissant de la CYP3A4 et de la gp-P étant donné que l'efficacité d'apixaban pourrait s'en trouver réduite [Pfizer Canada, 2018]. Jus de pamplemousse : Aucune publication trouvée	Les interactions médicament-produit à base de plantes médicinales n'ont pas fait l'objet d'étude. Les **inducteurs de la gp-P puissants**, tels que le millepertuis (Hypericum perforatum) pourraient diminuer l'exposition systémique au dabigatran. L'administration de ces produits en association n'est pas recommandée [Boehringer Ingelheim, 2016]. Jus de pamplemousse : Aucune publication trouvée	Les interactions médicament-produit à base de plantes médicinales n'ont pas été établies [Servier Canada, 2017]. Jus de pamplemousse : Aucune publication trouvée	La prise concomitante de rivaroxaban et de **puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4** (p. ex. le millepertuis commun) peut entraîner une réduction de la concentration plasmatique du rivaroxaban. Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 ne doivent en général pas être administrés en association au rivaroxaban, car on peut s'attendre à ce qu'ils rendent l'activité anticoagulante insuffisante [Bayer Inc., 2018]. Jus de pamplemousse : Le jus de pamplemousse est un **inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP 3A4**. Par conséquent, l'augmentation de l'exposition au rivaroxaban après la consommation de jus de pamplemousse ne devrait pas être pertinente sur le plan clinique [Bayer Inc., 2018].

ANNEXE I

Appréciation de l'ensemble de la preuve

Tableau I-1 Critères décisionnels pour l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve

Critères décisionnels	Définition
Énoncé et niveau de preuve scientifique	• Constats issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que la qualité globale
Aspects cliniques, épidémiologiques et organisationnels	• Aspects jugés importants dans le processus décisionnel menant aux recommandations : histoire naturelle de la maladie ou de la condition, gravité de la maladie ou de la condition, prévalence, traitements alternatifs disponibles et jugés efficaces, etc.
Applicabilité de l'intervention	• Appréciation de la pertinence des constats issus de la preuve scientifique pour le système de santé ou le contexte clinique dans lequel les recommandations seront implantées. • Appréciation de la possibilité d'application de l'intervention proposée (barrières et facteurs facilitants). • Appréciation de la capacité d'application de l'intervention proposée (ressources disponibles). • Conformité aux valeurs et normes sociétales et aux lois et réglementations.
Acceptabilité	• Accessibilité de l'intervention proposée (géographique, organisationnelle, économique, socioculturel) • Commodités d'administration de l'intervention proposée. • Attentes, préférences et valeurs des patients, des usagers ou des proches d'usagers pour les effets, les risques et les coûts de l'intervention. • Préférences et valeurs des intervenants du système de la santé et des services sociaux pour les modalités cliniques et de pratique pour l'administration de l'intervention.
Impacts potentiels de la mise en œuvre	• Impacts de l'application des interventions sur la population cible; les pratiques; l'organisation des soins et de services et les ressources.

Tableau I-2 Formulaire d'appréciation des recommandations

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est : ✓ associée à une obligation légale ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.	▪ Pour la pratique L'intervention **doit ou ne doit pas être appliquée** à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation **doit ou ne doit pas être appliquée** à l'ensemble des situations.	La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse ; et ✓ que l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficace).	▪ Pour la pratique L'intervention **devrait ou ne devrait pas être appliquée** à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation **devrait être appliquée** à l'ensemble des situations.	La recommandation est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action. *Exemples : « l'intervention X devrait être offerte … », « …devrait être proposée… », « le clinicien devrait discuter … ».*
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse ✓ l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficace). ✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficients sont disponibles et peuvent être considérées.	▪ Pour la pratique L'intervention **pourrait ou ne pourrait pas être appliquée** selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics La recommandation **pourrait être** appliquée selon le contexte organisationnel.	La recommandation est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle, suivi du verbe « considérer ». *Exemple : « …. l'intervention X pourrait considérée … »; « l'usage de …pourrait être considérée … »*
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : ✓ Malgré l'absence de preuve scientifique, la preuve issue des savoirs expérientiels est suffisante pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants ; ou à certains choix décisionnels.	▪ Pour la pratique L'intervention **est considérée** au cas par cas selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel **est considéré** au cas par cas selon le contexte organisationnel.	Le verbe « considérer » est utilisé.

Tableau I-3 Appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve concernant la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'évènement systémique en présence de fibrillation auriculaire

Critères décisionnels	
Énoncés et niveaux de preuve scientifique	Population générale – comparativement aux AVK : • Le risque d'AVC/embolie systémique et d'AVC hémorragique, de mortalité toutes causes confondues est **similaire ou plus faible** avec les AOD. • Le risque d'AVC ischémique est **similaire** avec les AOD. • Le risque de saignements majeurs ou d'hémorragies intracrâniennes est **similaire ou plus faible** avec les AOD. • Le risque de saignements gastro-intestinaux est **similaire ou plus élevé** avec les AOD. **Niveau de preuve scientifique : élevé** Personnes âgées – comparativement aux AVK : • Le risque d'AVC/embolie systémique est **similaire ou plus faible** avec les AOD chez les patients âgés de 65 ans et plus. **Niveau de preuve scientifique : élevé** • Le risque d'AVC ischémiques est **similaire** avec l'édoxaban et le rivaroxaban chez les patients âgés de 65 ou 75 ans et plus, respectivement. • Le risque d'AVC hémorragiques est **plus faible** avec l'édoxaban et le rivaroxaban chez les patients âgés de 65 et 75 ans et plus, respectivement. **Niveau de preuve scientifique : modéré (édoxaban, rivaroxaban), insuffisant (apixaban, dabigatran)** • Le risque de mortalité toutes causes confondues est **similaire ou plus faible** avec les AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) chez les patients âgés de 65 ans et plus. **Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, dabigatran), faible (rivaroxaban), insuffisant (édoxaban)** • Le risque de saignements majeurs est **similaire ou plus faible** avec les AOD chez les patients âgés de 65 ans et plus. **Niveau de preuve scientifique : élevé** • Le risque d'hémorragies intracrâniennes est **similaire ou plus faible** avec les AOD chez les patients âgés de 75 ans et plus. Ce risque est **plus faible** avec l'apixaban et l'édoxaban chez les patients âgés de 65 à 74 ans. **Niveau de preuve scientifique : modéré** • Le risque de saignements gastro-intestinaux est **plus élevé** avec les AOD (dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) chez les patients âgés de 75 ans et plus. Ce risque est toutefois **similaire** avec l'édoxaban chez les patients âgés de 65 à 74 ans **Niveau de preuve scientifique : modéré (dabigatran, édoxaban), faible (rivaroxaban), insuffisant (apixaban)** Personnes avec insuffisance rénale (ClCr entre 15 et 60 ml/min; à noter que peu de patients avec une ClCr < 30 ml/min étaient inclus dans les études retenues) – comparativement aux AVK : • Le risque d'AVC/embolie systémique est **similaire** avec les AOD. **Niveau de preuve scientifique : élevé** • Le risque d'AVC ischémique est **similaire** avec les AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban).

	• Le risque d'AVC hémorragiques est **plus faible** avec les AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban). **Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, édoxaban, rivaroxaban), insuffisant (dabigatran)** • Le risque de mortalité toutes causes confondues est **similaire** avec les AOD. **Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, dabigatran, édoxaban), faible (rivaroxaban)** • Le risque de saignements majeurs est **similaire ou plus faible** avec les AOD. • Le risque d'hémorragies intracrâniennes est **plus faible** avec les AOD. **Niveau de preuve scientifique : élevé** • Le risque de saignements gastro-intestinaux est **similaire ou plus élevé** avec les AOD (édoxaban et rivaroxaban). **Niveau de preuve scientifique : élevé (édoxaban, rivaroxaban), insuffisant (apixaban, dabigatran)** Personnes en surplus de poids (IMC de 25,0 à 29,9 kg/m^2) ou obèses (IMC de 30,0 à 40,0 kg/m^2) – comparativement aux AVK : • Le risque d'AVC/embolie systémique est **similaire** avec les AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) chez les personnes en surpoids ou obèses. • Le risque de saignements majeurs est **similaire ou plus faible** avec les AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) chez les patients en surpoids ou obèses. **Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, dabigatran, rivaroxaban), insuffisant (édoxaban)** • Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur les AVC ischémiques ou hémorragiques, la mortalité toutes causes confondues, les saignements gastro-intestinaux ou les hémorragies intracrâniennes. **Niveau de preuve scientifique : insuffisant** Personnes ayant subi une chirurgie bariatrique – comparativement aux AVK : Aucune publication ne présentait de résultats sur l'efficacité ou l'innocuité des AOD et des AVK dans cette population. **Niveau de preuve scientifique : insuffisant** Personnes diabétiques – comparativement aux AVK : • Le risque d'AVC/embolie systémique est **plus faible** avec les AOD. **Niveau de preuve scientifique : élevé** • Le risque d'AVC ischémiques est **similaire** avec les AOD (dabigatran et rivaroxaban). **Niveau de preuve scientifique : élevé (dabigatran, rivaroxaban), insuffisant (apixaban, édoxaban)** • Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur le risque d'AVC hémorragique. **Niveau de preuve scientifique : insuffisant** • Le risque de mortalité toutes causes confondues est **similaire** avec les AOD (apixaban et dabigatran) **Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, dabigatran), insuffisant (édoxaban, rivaroxaban)** • Le risque de saignements majeurs est **similaire** avec les AOD. **Niveau de preuve scientifique : élevé** • Le risque d'hémorragies intracrâniennes est **plus faible** avec les AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) **Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, dabigatran, édoxaban), insuffisant (rivaroxaban)**

	• Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur le risque de saignements gastro-intestinaux. **Niveau de preuve scientifique : insuffisant** <u>Population générale avec administration en concomitance avec l'AAS – comparativement aux AVK :</u> • Le risque d'AVC/embolie systémique, d'AVC ischémiques et d'infarctus du myocarde est **similaire** avec les AOD. **Niveau de preuve scientifique : élevé** • Les risques d'AVC hémorragique et de mortalité toutes causes confondues sont **similaires ou plus faibles** avec les AOD (apixaban et rivaroxaban). **Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, rivaroxaban), insuffisant (dabigatran, édoxaban)** • Le risque de saignements majeurs est **similaire ou plus faible** avec les AOD. • Le risque d'hémorragies intracrâniennes est **plus faible** avec les AOD. **Niveau de preuve scientifique : élevé** • Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur le risque de saignements gastro-intestinaux. **Niveau de preuve scientifique : insuffisant**
Aspects cliniques, épidémiologiques et organisationnels	• Aspects épidémiologiques - L'accident vasculaire cérébral est la troisième plus importante cause de mortalité au Canada avec 6 % de tous les décès au Canada attribuables aux accidents vasculaires cérébraux. Chaque année, près de 14 000 Canadiens succombent à la suite d'un accident vasculaire cérébral [Statistique Canada, 2011]. - Un tiers des accidents vasculaires cérébraux survenu après l'âge de 60 ans seraient causés par la fibrillation auriculaire [Fondation des maladies du cœur, 2018]. Un survivant d'accident vasculaire cérébral a 20 % de risques de subir un nouvel accident vasculaire cérébral au cours des deux années suivantes [Consortium national de formation en santé (CNFS), 2018]. - Le nombre de personnes atteintes de FANV devrait être appelé à augmenter en raison du vieillissement de la population étant donné que le risque de développer ce problème de santé augmente avec l'âge (après l'âge de 55 ans, l'incidence de la fibrillation auriculaire double tous les 10 ans [Fondation des maladies du cœur, 2018]). - En 2017, on comptait 30 606 nouveaux utilisateurs d'un traitement anticoagulant avec un AOD ou la warfarine, ce qui correspondait à une incidence cumulée annuelle ajustée pour l'âge de 1,2 % [INESSS, 2019]. - En 2015, 14,0 % (4 249/30 245) des personnes avec un diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ÉCHO et qui étaient âgées de 65 ans ou plus ou qui avaient un score $CHADS_2 \geq 1$, n'avaient pas reçu d'ordonnance pour un AOD ou la warfarine pendant l'année [INESSS, 2019]. - Une dose réduite d'AOD a été prescrite chez 25,0 % des nouveaux utilisateurs d'AOD en 2015 [INESSS, 2019]. Le taux de prescription d'une dose réduite d'AOD semble supérieur au taux de patients qui présenteraient les caractéristiques justifiant une telle réduction de dose (tel que spécifié dans les monographies des AOD), ce qui serait causé par une sur-évaluation du risque de saignement des patients et une plus grande crainte des saignements au sein des cliniciens québécois [savoirs expérientiels du comité consultatif]. Or, les doses réduites des AOD pourraient avoir une efficacité moindre que les doses standards. • Aspects cliniques - La Société canadienne de cardiologie (SCC) et Thrombose Canada recommandent de traiter à l'aide d'un anticoagulant oral en monothérapie la plupart des personnes atteintes de fibrillation auriculaire non valvulaire âgées de 65 ans ou plus ou présentant un pointage $CHADS_2$ de 1 ou plus

	(recommandation forte, niveau de preuve élevé) [Andrade *et al.*, 2018]. De plus, la SCC recommande ce traitement chez les personnes présentant une maladie coronarienne ou vasculaire stable et âgées de 65 ans ou plus ou présentant un pointage $CHADS_2$ de 1 ou plus (recommandation forte, niveau de preuve élevé) [Andrade *et al.*, 2018]. La Société européenne de cardiologie recommande quant à elle de prescrire un anticoagulant oral aux personnes atteintes de fibrillation auriculaire présentant un pointage CHA_2DS_2-VASc de 2 ou plus (chez les hommes) ou de 3 ou plus (chez les femmes) (recommandation de classe I, niveau de preuve A) [Kirchhof *et al.*, 2016]. Elle précise toutefois qu'un anticoagulant oral devrait être considéré chez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire présentant un pointage $CHA2DS_2$-VASc de 1 ou plus (chez les hommes) ou de 2 ou plus (chez les femmes), en considérant les caractéristiques et les préférences individuelles (recommandation de classe IIa, niveau de preuve B). Thrombose Canada précise que le risque de thromboembolie artérielle chez les personnes avec un pointage $CHADS_2$ ou CHA_2DS_2-VASc supérieur ou égal à 1 surpasse généralement le risque de saignements occasionné par la prise d'un anticoagulant [Thrombose Canada, 2018a]. Les membres du comité s'entendent tous pour soutenir l'algorithme CHADS-65 de la SCC pour orienter la décision clinique de traiter ou non une personne atteinte de fibrillation auriculaire et ils soulignent que le pointage CHA_2DS_2-VASc est pertinent pour le clinicien qui désire évaluer plus précisément le risque embolique du patient. - Lorsqu'un anticoagulant oral est recommandé chez les personnes atteintes de FA non valvulaire, l'ESC recommande de prescrire un AOD de préférence à la warfarine chez les personnes éligibles à cette classe d'anticoagulants (recommandation de classe I, niveau de preuve A) [Kirchhof *et al.*, 2016], recommandation partagée par la SCC (recommandation faible, niveau de preuve modéré) [Andrade *et al.*, 2018] et la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada (niveau de preuve A) [Wein *et al.*, 2018]. - Les principaux effets indésirables rapportés depuis la commercialisation de ces médicaments (base de données MedEffet Canada) concordent avec les résultats de la revue systématique. - Les membres du comité consultatif soulignent que les résultats de la revue systématique montrent clairement que les AOD constituent la meilleure option d'anticoagulothérapie orale disponible (notamment en raison de la diminution du risque d'hémorragies intracrâniennes qui, malgré leur faible occurrence, peuvent avoir des conséquences très graves) et qu'ils devraient donc être proposés d'emblée aux nouveaux utilisateurs d'une anticoagulothérapie [savoirs expérientiels du comité consultatif]. Ils sont donc en accord avec les recommandations élaborées par la SCC, l'ESC et la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada. - Seulement les critères précisés dans les monographies de produit des AOD devraient être utilisés pour justifier une réduction de la dose chez certains patients [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - L'ESC précise aussi qu'un traitement avec un AOD pourrait être considéré chez les personnes atteintes de FA et traitées avec la warfarine, si le temps dans l'intervalle thérapeutique n'est pas bien contrôlé malgré une bonne observance thérapeutique ou selon les préférences de la personne (recommandation de classe IIb, niveau de preuve A) [Kirchhof *et al.*, 2016]. Les membres du comité soulignent qu'un traitement bien contrôlé avec la warfarine est une option de traitement tout à fait convenable et que la décision de changer le traitement de ces patients pour un AOD devrait être discutée avec ces derniers, selon leurs valeurs et préférences. Les membres du comité consultatif sont donc en accord avec les recommandations élaborées par l'ESC et la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada [savoirs expérientiels]. - Étant donné leur élimination en partie par la voie rénale, les GPC retenus et les monographies soulignent qu'une attention particulière doit être portée à la fonction rénale du patient avant d'amorcer un traitement avec un AOD et tout au long du suivi [Thrombose Canada, 2019; Thrombose Canada, 2018b; Thrombose Canada, 2018c; Thrombose Canada, 2018a; Servier Canada, 2017; Thrombose Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016; Kirchhof *et al.*, 2016; Pfizer Canada, 2016; Bayer Inc., 2015]. De plus, comme pour tout traitement anticoagulant, il est important de vérifier le niveau d'hémoglobine du patient (formule sanguine complète) avant d'amorcer le traitement et tout au long du suivi [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - L'ESC précise qu'un traitement anticoagulant peut être utilisé de façon sécuritaire chez les patients atteints de FA et présentant une maladie rénale chronique modérée ou modérée à sévère (taux de filtration glomérulaire ≥ 15 ml/min) [Kirchhof *et al.*, 2016]. Par contre, les patients avec

	une insuffisance rénale sont généralement exposés à des concentrations plus élevées d'AOD et certains ajustements des doses peuvent être requis [Boehringer Ingelheim, 2016]. Selon les monographies, les AOD ne sont généralement pas recommandés en présence d'une Clcr en-dessous de 30 ml/min. Il est toutefois précisé pour l'apixaban et le rivaroxaban que ces médicaments peuvent être administrés chez les patients présentant une Clcr entre 15 et 30 ml/min mais qu'ils doivent être administrés avec prudence étant donné le risque accru de saignements. Leur utilisation n'est toutefois pas recommandée chez les patients avec une Clcr en-dessous de 15 ml/min, étant donné le manque de données [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Les membres du comité consultatif mentionnent que le risque de saignement d'un patient augmente avec la warfarine lorsque la Clcr descend en bas de 30 ml/min, augmentation qui est moins prononcée avec les AOD (phénomène mieux documenté dans un contexte de FA que de TEV). Même si les grandes études cliniques ont été limitées le recrutement aux patients ayant une Clcr au-dessus de 25 ou 30 ml/min, les membres du comité consultatif soulignent que l'expérience clinique qui a suivi ces études est extrêmement favorable à l'utilisation du rivaroxaban chez les personnes avec une Clcr entre 15 et 30 ml/min (de même que les études de sous-groupes de patients traités par apixaban avec des valeurs limites de Clcr dont les résultats sont aussi favorables aux AOD). Les membres du comité consultatif précisent qu'il n'y a pas plus de données chez les personnes avec une Clcr entre 15 et 30 ml/min que chez les personnes avec une Clcr en-dessous de 15 ml/min et que si nous considérons de permettre l'utilisation de certains AOD entre 15 et 30 ml/min, il serait plus conséquent de ne pas contre-indiquer les AOD (mais de souligner l'absence de données) pour les valeurs de Clcr en-dessous de 15 ml/min [savoirs expérientiels]. - Les données d'efficacité et d'innocuité des AOD sont très limitées chez les patients présentant un poids supérieur à 120 kg ou un IMC supérieur à 40 kg/m^2, ce qui empêche d'effectuer une recommandation pour ou contre l'utilisation des AOD chez cette population de patients. Si les AOD sont utilisés chez ces patients, cela devrait être uniquement en dernier recours (lorsque l'utilisation d'un traitement alternatif comme la warfarine est impossible) et les patients devraient être informés des limites des données disponibles et des risques potentiels associés à ce traitement (p. ex. sous-dosage) [Thrombose Canada, 2018f]. La SSC-ISTH suggère dans son GPC de ne pas prescrire les AOD chez les patients présentant un IMC de plus de 40 kg/m^2 ou un poids de plus de 120 kg étant donné la quantité limitée de données disponibles concernant cette catégorie de patients [Martin *et al.*, 2016]. Les résultats de la revue systématique confirment le peu de données disponibles sur l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients avec un poids supérieur à 120 kg ou un IMC supérieur à 40 kg/m^2. À cet égard, les membres du comité consultatif soulignent que des études de dosage chez des patients obèses montrent des diminutions plutôt faibles des concentrations des AOD chez cette population de patients, une étude publiée mentionnant une diminution de la concentration des AOD de l'ordre de 20 % [Upreti *et al.*, 2012] [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - Au Québec, les hématologues ne prescriraient pas d'AOD dans les cas de pontage gastrique. L'apixaban serait toutefois prescrit dans les cas de gastrectomie pariétale seule puisque son absorption est moins tributaire de la condition locale de l'estomac [savoirs expérientiels du comité consultatif]. À l'inverse, le dabigatran n'est pas utilisé car son absorption est dépendante de l'acidité de l'estomac [Boehringer Ingelheim, 2016], de même que le rivaroxaban dont l'absorption est très tributaire du bolus alimentaire [Bayer Inc., 2018]. Aucune information sur l'édoxaban n'est disponible à l'heure actuelle. - Le temps de demi-vie des AOD est beaucoup plus court que celui de la warfarine. L'adhésion au traitement des patients traités par AOD est donc très importante pour s'assurer une protection efficace contre les AVC et les embolies systémiques. - Aucune étude n'a été menée avec les AOD chez des femmes enceintes; par conséquent, les risques potentiels encourus par ces patientes n'est pas connu. Il est toutefois connu que ces molécules peuvent traverser la barrière placentaire [Thrombose Canada, 2018e]. Les femmes traitées par AOD devraient donc éviter de devenir enceinte alors que les femmes enceintes ne devraient pas recevoir un tel traitement [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Thrombose Canada, 2018e; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. L'ESC abonde dans le même sens et recommande de ne pas utiliser les AOD chez les femmes enceintes et celles qui prévoient le devenir (recommandation de classe III-préjudice, niveau de preuve C), et ce, malgré qu'un traitement anticoagulant soit recommandé chez les femmes enceintes atteintes de FA avec un risque

	embolique [Kirchhof *et al.*, 2016]. La warfarine est contre-indiquée chez la femme enceinte parce qu'elle traverse la barrière placentaire et peut causer une hémorragie fatale in utero chez le fœtus [Bristol-Myers Squibb, 2017]. Le guide d'Ema Ferreira *et al.* contient aussi une mise en garde sur l'utilisation de la warfarine chez la femme enceinte et recommande d'arrêter de prendre la warfarine dès que la grossesse est confirmée et, idéalement, avant 6 semaines de grossesse car la warfarine et les dérivés coumariniques sont associés à un risque accru d'embryopathie [Ferreira *et al.*, 2013]. Les femmes en âge de procréer devraient donc prendre des mesures contraceptives durant leur traitement à la warfarine. Ils précisent aussi que plusieurs auteurs considèrent que la fenêtre d'exposition critique avec la warfarine se situerait entre la 6e et la 12e semaine d'aménorrhée (taux de syndrome fœtal associé à la warfarine entre 6 et 25 % entre les semaines 6 et 9), le risque de problèmes fœtaux n'étant toutefois pas nul en dehors de cette fenêtre. De plus, l'utilisation de la warfarine lors de l'accouchement poserait un risque significatif d'hémorragie chez la mère et le nouveau-né [Ferreira *et al.*, 2013]. L'anticoagulothérapie chez la femme enceinte repose, selon Thrombose Canada, sur l'utilisation de l'héparine non fractionnée ou des HFPM, qui ne franchissent pas la barrière placentaire et qui sont donc sécuritaires pour le fétus [Thrombose Canada, 2018e]. Il ajoute que les HFPM sont le traitement de choix chez cette population, à l'exception des patientes avec une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH), un antécédent de TIH ou une insuffisance rénale sévère [Thrombose Canada, 2018e]. En présence d'une valve cardiaque mécanique, le risque de thrombose peut toutefois être plus élevé avec les héparines qu'avec la warfarine [Ferreira *et al.*, 2013]. Selon l'ESC et Ema Ferreira *et al.*, un antagoniste de la vitamine K peut être prescrit pendant la grossesse, à l'exception du premier trimestre de la grossesse et dans les 2 à 4 semaines précédant l'accouchement (recommandation de classe I, niveau de preuve B) [Kirchhof *et al.*, 2016], ce qui minimiserait les risques tératogéniques et les risques de saignements intra-utérins associé avec l'usage de la warfarine. Les membres du comité consultatif sont en accord avec la contre-indication des AOD et de la warfarine chez la femme enceinte. Ils précisent toutefois que la recommandation de l'ESC et d'Ema Ferreira *et al.* sur l'utilisation de la warfarine du 2e trimestre de grossesse jusqu'à quelques jours avant l'accouchement est adéquate et devrait se refléter dans le GUO [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - Le rivaroxaban a déjà été retrouvé dans le lait maternel et il est donc possible que les autres molécules de ce groupe puissent en faire ainsi [Thrombose Canada, 2017j]. Les AOD ne devraient pas être utilisés chez les femmes qui allaitent [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Thrombose Canada, 2018e; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Thrombose Canada souligne que l'héparine non fractionnée, les HFPM et la warfarine sont sécuritaires chez la femme qui allaite [Thrombose Canada, 2018e]. - L'innocuité et l'efficacité des AOD n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Par conséquent, les AOD ne sont pas indiqués chez cette population de patients [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Aucun ECRA n'a été effectuée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la warfarine chez les enfants âgés de moins de 18 ans. L'usage de la warfarine a toutefois été documenté chez cette population pour la prévention et le traitement des épisodes thromboemboliques [Bristol-Myers Squibb, 2017]. - « L'insuffisance hépatique peut intensifier la réponse à la warfarine en raison de l'altération de la synthèse des facteurs de coagulation et de la réduction du métabolisme de la warfarine » [Bristol-Myers Squibb, 2017]. Les personnes avec une hépatite aiguë ou chronique active, une cirrhose ou présentant un niveau d'enzymes hépatiques supérieur à 2-3 fois la limite supérieure ont été exclues des grandes études cliniques sur les AOD. L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont contre-indiqués en présence d'une hépatopathie (y compris des classes B et C de Child-Pugh) associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique [Bayer Inc., 2018; Servier Canada, 2017; Pfizer Canada, 2016]. L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban ne sont pas recommandés en présence d'une insuffisance hépatique sévère [Bayer Inc., 2018; Servier Canada, 2017; Pfizer Canada, 2016]. Le dabigatran n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance hépatique grave, d'une hépatopathie aiguë ou d'un taux d'enzymes hépatiques ≥ 2 fois la limite normale supérieure puisqu'il n'y a pas de données chez ces patients [Boehringer Ingelheim, 2016]. L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban doivent être utilisés avec prudence en présence d'une insuffisance hépatique modérée [Bayer Inc., 2018; Servier Canada, 2017; Pfizer Canada, 2016]. L'apixaban et l'édoxaban doivent être utilisés avec prudence en présence d'une insuffisance hépatique légère [Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017]. La réponse pharmacodynamique avec le rivaroxaban est la même en présence d'une insuffisance hépatique légère que chez des sujets en bonne santé [Bayer Inc., 2018]. Les membres du comité consultatif confirment l'absence de

	données chez les personnes avec une insuffisance hépatique. Ils y voient toutefois un certain danger qu'une contre-indication trop ferme des AOD chez ces patients malades puisse les priver d'une nouvelle thérapie. Ils soulignent qu'il y a quand même quelques données rétrospectives sur le sujet (mais très peu) qui semblent suggérer que les AOD ne sont pas nécessairement pires que la warfarine chez ces patients. La population de patients avec une insuffisance hépatique grave (correspondant à un Child-Pugh de classe C) ou avec une coagulopathie est une population très spécifique et très restreinte dans la pratique normale. Il est donc de l'avis des membres du comité qu'il est probablement adéquat de mentionner que les AOD ne devraient pas être utilisés chez ces patients. De plus, les patients avec un Child-Pugh C sont très malades, ont un pronostic de survie peu favorable (moyenne de 6 mois) et sont normalement suivis par un spécialiste. Il serait donc osé d'ailler au-delà des recommandations des monographies. Les membres du comité consultatif sont en accord avec l'information contenu dans les monographies sur l'utilisation avec prudence des AOD en présence d'insuffisance rénale légère (correspondant à un Child-Pugh de classe A) ou modérée (correspondant à un Child-Pugh de classe B). Les membres du comité consultatif soulignent que l'initiation d'une anticoagulothérapie chez les patients avec une insuffisance hépatique devrait normalement être faite par un spécialiste (avec un suivi rapproché en début de traitement) et un rappel à cet effet serait pertinent pour les AVK et les AOD [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - L'usage des AOD est contre-indiqué en présence de valves cardiaques mécaniques, de sténose mitrale rhumatismale ou de sténose mitrale non rhumatismale modérée ou sévère [Macle *et al.*, 2016]. Thrombose Canada précise à cet égard que ces patients ont un risque plus élevé d'AVC ischémique et que la warfarine est recommandée chez ces patients [Thrombose Canada, 2018a]. L'ESC abonde dans le même sens et recommande de prescrire un traitement avec un antagoniste de la vitamine K (RNI entre 2 et 3, ou plus élevé) pour prévenir les AVC chez les patients atteints de FA avec une valve cardiaque mécanique (niveau de preuve B) ou une sténose mitrale modérée à sévère (niveau de preuve C) (recommandation de classe III-préjudice) [Kirchhof *et al.*, 2016]. Les membres du comité consultatif sont en accord avec la contre-indication de tous les AOD en présence d'une valve cardiaque mécanique, d'une sténose mitrale rhumatismale ou d'une sténose mitrale non rhumatismale modérée à sévère, malgré l'absence de données dans plusieurs de ces cas, étant donné le préjudice potentiel que cela pourrait causer aux patients [savoirs expérientiels du comité consultatif]. L'ESC recommande de préférer les AOD aux antagonistes de la vitamine K ou à l'aspirine chez les patients atteints de FA et ayant un antécédent d'AVC (recommandation de classe I, niveau de preuve B) [Kirchhof *et al.*, 2016]. Toutefois, la présence d'un infarctus cérébral ischémique ou hémorragique récent (au cours des 6 derniers mois dans le cas du dabigatran) est une contre-indication pour les tous les AOD [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. À cet égard, un consensus d'experts mentionne dans un contexte de FANV que le délai optimal à observer avant l'initiation d'un traitement avec un AOD suite à un AVC n'est pas bien défini selon les résultats d'études cliniques [Wein *et al.*, 2018]. Celui-ci devrait donc être individualisé selon une évaluation des risques et bénéfices. En l'absence d'évidences claires, ce consensus d'experts suggère toutefois d'amorcer l'anticoagulothérapie par AOD selon une approche qui pourrait inclure : le jour même ou 1 jour après un accident ischémique transitoire; 3 jours après un AVC léger; 6 jours après un AVC modéré; 12 à 14 jours après un AVC grave. Ces suggestions sont aussi reprises par un consensus d'experts de l'ESC, qui utilise quant à lui le *National Institutes of Health stroke severity scale* (NIHSS ou échelle de sévérité des AVC élaboré par les NIH (NIHSS) pour déterminer la sévérité des AVC : NIHSS inférieur à 8 pour un AVC léger; NIHSS de 8 à 15 pour un AVC modéré; NIHSS supérieur ou égal à 16 pour un AVC grave [Kirchhof *et al.*, 2016]. Il faut toutefois spécifier selon certains membres du comité consultatif que le NIHSS est une mesure de la sévérité clinique de l'AVC qui ne corrèle pas nécessairement bien avec la taille de celui-ci. Les membres du comité consultatif sont en accord avec l'approche globale issue de ces consensus d'experts et, malgré le fait que l'évaluation de ces patients ne relève pas de la première ligne, ils ajoutent que les médecins spécialistes reçoivent énormément de questions à cet égard de la part d'intervenants de première ligne. Il est donc de leur avis que le GUO devrait minimalement mettre en valeur le fait qu'il est important d'amorcer le traitement anticoagulant le plus tôt possible après un AVC ischémique suspecté d'être causé par une FA (à l'intérieur de 2 semaines suivant l'évènement), dès qu'un tel traitement est jugé sécuritaire après consultation avec un médecin spécialiste. Cette pratique constitue le début du traitement préventif qui suit l'AVC [savoirs expérientiels du comité consultatif].

	- Étant donné leur élimination en partie par la voie rénale, les GPC retenus et les monographies soulignent qu'une attention particulière doit être portée à la fonction rénale du patient avant d'amorcer un traitement avec un AOD et tout au long du suivi [Thrombose Canada, 2019; Thrombose Canada, 2018b; Thrombose Canada, 2018c; Thrombose Canada, 2018a; Servier Canada, 2017; Thrombose Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016; Kirchhof *et al.*, 2016; Pfizer Canada, 2016; Bayer Inc., 2015]. Comme pour tout traitement anticoagulant, il est important de vérifier le niveau d'hémoglobine du patient (formule sanguine complète) avant d'amorcer le traitement et tout au long du suivi. Ils ajoutent par ailleurs qu'il y a fréquemment des patients pour qui un suivi de la fonction rénale et une formule sanguine complète n'ont pas été effectués depuis plus d'un an. Même si l'on ne peut à l'heure actuelle préciser l'intervalle idéal pour le suivi des patients traités par AOD, les membres du comité consultatif soulignent qu'il pourrait être utile dans le GUO de rappeler qu'une surveillance plus régulière devrait être envisagée chez les patients plus à risque. Ils sont donc en accord avec la recommandation d'un suivi, minimalement de façon annuelle, de la fonction rénale des patients traités à l'aide d'un AOD, auquel devrait aussi s'ajouter la réalisation d'une formule sanguine complète [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - Il y a peu de données sur l'arrêt d'un traitement antiplaquettaire suite à la pose d'une prothèse endovasculaire chez les patients nécessitant un traitement chronique avec un anticoagulant oral. Par contre, l'ESC mentionne que la durée d'un co-traitement antithrombotique, en particulier les triples thérapies, devrait être limitée dans le temps en fonction des risques de récidive d'évènements coronariens et des risques de saignement (recommandation IIa, niveau de preuve B) [Kirchhof *et al.*, 2016]. L'ESC précise à cet égard que l'arrêt du traitement antiplaquettaire devrait être considéré à partir d'un an après la procédure chez les patients stables, sans évènements coronariens (recommandation IIa, niveau de preuve B) [Valgimigli *et al.*, 2018], recommandation partagée par la SCC suite à une intervention coronarienne percutanée élective (recommandation faible, niveau de preuve modéré) [Andrade *et al.*, 2018]. Les combinaisons de traitement avec les anticoagulants et les antiplaquettaires sont fréquemment observés en clinique étant donné que la prévalence des maladies coronariennes et de la FA est très élevée. Les membres du comité consultatif sont en accord avec le retrait du traitement antiplaquettaire chez les personnes avec une maladie coronarienne stable (définie par une absence de syndrome coronarien aigu depuis au moins 1 an) [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - Plusieurs cas d'hémorragies qui auraient pu être évités avec une gastroprotection sont encore vus en clinique chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant avec un AOD et un antiplaquettaire. Les patients traités à l'aide d'une double thérapie (co-traitement avec un anticoagulant et un antiplaquettaire) devraient aussi recevoir des inhibiteurs de pompe à proton (IPP), ce qui fait déjà partie de la pratique québécoise pour offrir une gastroprotection à ces patients [savoirs expérientiels du comité consultatif]. • Aspects organisationnels - Les AOD sont des médicaments coût-efficaces selon une perspective sociétale, avec des ratios coût-utilité différentiels par rapport à la warfarine qui vont de moins de 12 000 $/QALY gagné à près de 53 000 $/QALY gagné [INESSS, 2017b; INESSS, 2013; INESSS, 2012a; INESSS, 2011]. - En 2015, chez des patients avec une FANV, près de la moitié (49,4 %) des anticoagulothérapies orales (AOD ou warfarine) était initiée par un médecin de famille [INESSS, 2019]. Ce type de traitement est donc fréquemment initié en première ligne. - Étant donné le suivi régulier en clinique des patients traités à l'aide de la warfarine, une diminution de la fréquence de prescription de ce médicament pourrait engendrer une restructuration des cliniques d'anticoagulothérapie (et des centres de prélèvements) actuellement en place et une réallocation des ressources dans le système de santé. - L'utilisation des AOD nécessite tout de même un suivi annuel de la fonction rénale, fréquence qui pourrait augmenter avec l'âge des patients. -
Applicabilité (mise en œuvre)	**Applicable** • Pertinence des énoncés issus de la preuve scientifique pour la clinique ou le système de santé et de services sociaux : pertinent. • Possibilité d'application

	Facteurs facilitants : - Le suivi des patients traités par AOD est plus simple pour le système de santé et pour les patients que le suivi des patients traités par warfarine. - Les AOD sont utilisés depuis quelques années maintenant et la pratique clinique tend déjà à favoriser l'utilisation des AOD plutôt que la warfarine pour la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique chez les patients atteints de FA non valvulaire. En effet, l'incidence cumulée annuelle ajustée de la nouvelle utilisation de la warfarine est passée de 0,8% en 2007 à 0,1% en 2017 tandis que celle pour les AOD est passée de 0,1% en 2010 à 1,0% en 2017 [INESSS, 2019]. Barrières potentielles : - Les patients qui sont déjà traités à l'aide de la warfarine pourraient être réticents à un transfert vers les AOD, puisqu'ils sont habitués à la warfarine et ne connaissent pas bien les AOD. - Aucun générique n'existe à ce jour pour les AOD. Le coût résiduel des AOD est donc plus élevé pour les patients que celui de la warfarine. - L'augmentation du risque de saignements gastro-intestinaux et la dyspepsie associée à certains AOD pourrait nuire à l'acceptabilité de ces traitements par les patients. • Conformité par rapport aux valeurs et normes sociétales et aux lois : conforme.
Acceptabilité	**Acceptable** • Accessibilité : - L'apixaban, le dabigatran et le rivaroxaban sont des médicaments d'exception qui peuvent maintenant être remboursés par la RAMQ même s'ils sont utilisés en première intention pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les personnes atteintes de FA. - L'édoxaban ne fait pas partie à l'heure actuelle des listes de médicaments et son accessibilité pour certains patients pourrait donc être plus restreinte. • Attentes, valeurs, préférences des patients, de leurs familles ou du personnel soignant : - Moins de recul par rapport à l'efficacité et à l'innocuité des AOD comparativement à la warfarine. Cela pourrait inciter certains cliniciens à conserver une préférence pour le traitement à la warfarine. - À partir de l'analyse réalisée dans la revue systématique de Loewen *et al.* sur les valeurs et préférences des personnes atteintes de FA [Loewen *et al.*, 2017] : o l'efficacité d'une anticoagulothérapie pour la prévention de l'AVC est la valeur la plus importante ; o l'importance des risques de saignement est hautement variable et imprévisible ; la valeur associée à ces risques est généralement moindre lorsque les risques de décès associés aux saignements majeurs ne sont pas mentionnés, mais les patients y sont plus sensible lorsque ce type d'information leur est plus clairement transmis ; o le nombre de dose quotidienne, la disponibilité d'un antidote, l'absence de restriction alimentaire et d'interaction médicamenteuse semblent avoir une importance intermédiaire et variable ; o les préférences sur le besoin ou non d'un suivi régulier du RNI semblent imprévisibles ; o la présentation individualisée des risques d'AVC et de saignement mène généralement à un choix de l'anticoagulothérapie qui est en accord avec les valeurs de la personne traitée ; o la préférence envers un AOD plutôt que la warfarine est très variable entre les études et, comme ces études sont généralement financées par les fabricants d'AOD, leurs conclusions pourraient être biaisées. o il est nécessaire de développer des outils qui permettraient de préciser les valeurs et préférences individuelles pour aider dans le choix

	de l'anticoagulothérapie. - Les membres du comité consultatif remarquent une certaine inquiétude pour le risque de saignement chez les patients qui doivent recevoir une anticoagulothérapie. Contrairement aux constats de la RS de Loewen *et al.* qui indiquent qu'entre les études, les préférences sur le besoin ou non d'un suivi régulier du RNI semblent imprévisibles et que la préférence envers un AOD plutôt que la warfarine est très variable [Loewen *et al.*, 2017], les membres du comité consultatif sont d'avis que la grande majorité des patients, qui ont déjà eu un suivi de RNI, n'ont pas apprécié ce type de suivi et sont très satisfaits lorsqu'ils transfèrent vers un AOD. Ils voient donc une préférence claire des patients pour les AOD comparativement à la warfarine [savoirs expérientiels du comité consultatif].
Impacts potentiels de la mise en œuvre	• Positifs : - Libération de ressources dans le réseau de la santé (qui seraient normalement impliquées dans le suivi des valeurs de RNI des patients traités à l'aide de la warfarine. - Gains monétaires possible pour l'ensemble de la société étant donné l'efficience des AOD par rapport à la warfarine. - L'utilisation des AOD mène généralement à une diminution d'effets indésirables qui peuvent avoir un effet important sur la qualité de vie des patients (saignements majeurs et hémorragies intracrâniennes). • Négatifs : - Il n'y a aucun mécanisme à l'heure actuelle dans le système de santé pour suivre les patients traités par AOD (contrairement aux patients traités par warfarine). L'utilisation des AOD pourrait donc augmenter le risque de perdre de vue certains patients qui doivent recevoir une anticoagulothérapie régulière.
Décision consensuelle	• Selon l'algorithme CHADS-65 de la Société canadienne de cardiologie, une anticoagulothérapie orale devrait être administrée à la plupart des personnes atteintes de fibrillation auriculaire non valvulaire âgées de 65 ans et plus ou présentant un pointage $CHADS_2$ de 1 ou plus, suite à une discussion éclairée avec ces personnes sur les risques et bénéfices des anticoagulants oraux et selon leurs valeurs et préférences. • L'outil CHA_2DS_2-VASc pourrait être considéré pour évaluer le risque annuel d'AVC d'un patient selon ses facteurs de risque. *Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'évènement systémique en présence de fibrillation auriculaire non valvulaire :* • Un AOD devrait être préféré à un AVK chez les nouveaux utilisateurs d'un traitement anticoagulant oral sans condition particulière (incluant les personnes âgées de 75 ans et plus, les personnes avec une Clcr supérieure à 30 ml/min, les personnes diabétiques et les personnes nécessitant un traitement concomitant avec l'AAS ou le clopidogrel). • Le transfert vers un AOD des personnes traitées avec un AVK et dont le RNI est stable pourrait être considéré, à la suite d'une discussion éclairée avec ces dernières sur les risques et bénéfices des anticoagulants oraux et selon leurs valeurs et préférences. • Une dose réduite d'AOD devrait être administrée uniquement aux personnes qui rencontrent les critères précisés dans les monographies de produit. • Un AVK devrait être administré en présence d'une Clcr inférieure à 30 ml/min ; dans l'état actuel des connaissances, l'apixaban et le rivaroxaban pourraient être considérés avec prudence en présence d'une Clcr entre 15 et 30 ml/min, en fonction des risques et bénéfices ; il y a peu de données sur le dabigatran et l'édoxaban en présence d'une Clcr entre 15 et 30 ml/min ; il y a peu de données sur l'utilisation des AOD en présence d'une Clcr inférieure à 15 ml/min. • Un AVK devrait être considéré chez les personnes avec un poids supérieur à 120 kg ; un AOD pourrait être considéré avec prudence chez cette population, en fonction des risques et bénéfices, car il y a peu de données à cet égard. • Un AVK devrait être administré aux personnes qui ont subi une chirurgie bariatrique alors qu'un AOD ne devrait pas leur être administré; l'apixaban pourrait toutefois être considéré avec prudence chez les personnes ayant subi une gastrectomie pariétale, en fonction des risques et bénéfices, alors qu'il y a peu de données concernant l'utilisation de l'édoxaban chez cette population.

	• Un AVK ne doit pas être administré chez la femme enceinte lors du 1er trimestre de la grossesse ou dans les 2 à 4 semaines avant l'accouchement alors qu'il peut être considéré pour le reste de la grossesse; les AOD ne doivent pas être administrés chez la femme enceinte. • Un AVK devrait être administré aux femmes qui allaitent alors qu'un AOD ne doit pas leur être administré. • Un AVK devrait être administré aux personnes avec une prothèse valvulaire mécanique, une cardiopathie rhumatismale ou une sténose mitrale modérée à sévère, alors qu'un AOD ne doit pas leur être administré. • Un AVK pourrait être considéré avec prudence, lorsque jugé sécuritaire à la suite d'une consultation avec un spécialiste, chez les personnes atteintes d'une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) ou d'une insuffisance hépatique accompagnée d'une coagulopathie, alors qu'un AOD ne doit pas être administré chez cette population. • Un AVK ou un AOD pourrait être considéré avec prudence, lorsque jugé sécuritaire à la suite d'une consultation avec un spécialiste, chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). • Chez les personnes qui ont récemment subi un AVC ischémique suspecté d'être causé par une FA, considérer l'initiation d'un AOD ou d'un AVK dans les 14 premiers jours suivant l'évènement, lorsque jugé sécuritaire après consultation avec un spécialiste. • Un suivi régulier (au moins une fois par année) de la fonction rénale et de l'hémoglobine des patients traités à l'aide d'un AOD doit être mis en place, suivi qui devrait être adapté selon la modification du profil médicamenteux ou de l'état de santé du patient. • En raison de la courte demi-vie des AOD, tous les patients traités à l'aide de ces médicaments doivent être sensibilisés à l'importance d'une bonne observance thérapeutique, et ce, avant le début du traitement et lors des suivis. • Lors d'un cotraitement avec un antiplaquettaire (AAS ou autre) et un anticoagulant oral (AOD ou AVK), le retrait du traitement antiplaquettaire devrait être considéré chez les personnes avec une maladie coronarienne stable (définie par une absence de syndrome coronarien aigu depuis au moins 1 an). • Considérer l'ajout d'un inhibiteur de pompe à protons (IPP) chez les personnes nécessitant un traitement concomitant avec un AOD et l'AAS ou le clopidogrel.

Tableau I-4 Appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve concernant le traitement et la prévention secondaire de la thromboembolie veineuse (traitement de courte durée et traitement prolongé)

Critères décisionnels	
Énoncés et niveaux de preuve scientifique	Population générale – comparativement aux AVK : • Le risque de TEV récidivantes, de thromboses veineuses profondes, d'embolies pulmonaires non fatales et de mortalité toutes causes confondues est **similaire ou plus faible** avec les AOD. • Le risque de saignements majeurs et d'hémorragies intracrâniennes est **similaire ou plus faible** avec les AOD. **Niveau de preuve scientifique : élevé** • Le risque de saignements gastro-intestinaux est **similaire ou plus faible** (apixaban, rivaroxaban) **ou plus élevé** (dabigatran, édoxaban) avec les AOD. **Niveau de preuve scientifique : élevé (dabigatran), modéré (apixaban), faible (édoxaban et rivaroxaban) – basé principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA (édoxaban et rivaroxaban)** Personnes âgées de 75 ans et plus – comparativement aux AVK : • Le risque de TEV récidivante est **similaire ou plus faible** avec les AOD. **Niveau de preuve scientifique : élevé** • Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur le risque d'embolie pulmonaire, de TVP ou de mortalité toutes causes confondues. **Niveau de preuve scientifique : insuffisant** • Le risque de saignements majeurs est **similaire ou plus faible** avec les AOD. **Niveau de preuve scientifique : élevé – basé principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA** • Le risque d'hémorragies intracrâniennes est **similaire ou plus faible** avec les AOD. **Niveau de preuve scientifique : élevé – basé principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA** • Le risque de saignements gastro-intestinaux est **plus élevé** avec les AOD (dabigatran, édoxaban et rivaroxaban). **Niveau de preuve scientifique : élevé (dabigatran, édoxaban), faible (rivaroxaban), insuffisant (apixaban) – basé principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA** Personnes avec insuffisance rénale – comparativement aux AVK : • Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur l'efficacité des AOD. **Niveau de preuve scientifique : insuffisant** • Le risque de saignements majeurs est **similaire ou plus faible** avec les AOD, en présence d'une Clcr-e entre 15 et 50 ml/min ou entre 50 et 80 ml/min. Il faut noter que peu de patients avec une ClCr < 30 ml/min étaient inclus dans les études retenues. **Niveau de preuve scientifique : élevé – basé principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA (apixaban, dabigatran)** • Le risque d'hémorragies intracrâniennes est **plus faible** avec les AOD en présence d'une Clcr ou Clcr-e entre 15 et 60 ml/min. Il faut noter que peu de patients avec une ClCr < 30 ml/min étaient inclus dans les études retenues.

	Niveau de preuve scientifique : élevé – basé sur les résultats obtenus dans un contexte de FA • Le risque de saignements gastro-intestinaux est **similaire ou plus élevé** avec les AOD (édoxaban et rivaroxaban) en présence d'une Clcr ou Clcr-e entre 15 et 60 ml/min. Il faut noter que peu de patients avec une ClCr < 30 ml/min étaient inclus dans les études retenues. **Niveau de preuve scientifique : élevé (édoxaban, rivaroxaban), insuffisant (apixaban, dabigatran) – basé sur les résultats obtenus dans un contexte de FA** <u>Personnes de faible poids (≤ 60 kg) ou de poids élevé (de 100 à 120 kg) :</u> • Les patients de faible poids traités à l'aide d'un anticoagulant oral (AOD ou warfarine) ont un risque de thromboembolie **plus élevé** que les autres patients recevant le même traitement. Par contre, ce risque est **similaire** lorsque seulement les résultats obtenus avec les AOD à dose régulière sont considérés dans l'analyse. • Les patients de poids élevé traités à l'aide d'un anticoagulant oral (AOD ou warfarine) ont un risque de thromboembolie **similaire** aux autres patients recevant le même traitement. **Niveau de preuve scientifique : élevé** • Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur le risque d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde et de mortalité toutes causes confondues. **Niveau de preuve scientifique : insuffisant** • Les patients de faible poids traités à l'aide d'un anticoagulant oral (AOD ou warfarine) ont un risque de saignements **similaire** aux autres patients recevant le même traitement. • Les patients de poids élevé traités à l'aide d'un AOD ont un risque de saignement **similaire** aux autres patients recevant le même traitement. Par contre, les patients de poids élevé traités à l'aide de la warfarine ont un risque de saignement **plus faible** que les autres patients recevant ce traitement. **Niveau de preuve scientifique : élevé** • Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur le risque de saignements gastro-intestinaux ou intracrâniens. **Niveau de preuve scientifique : insuffisant** <u>Personnes ayant subi une chirurgie bariatrique :</u> Aucune publication ne présentait de résultats sur l'efficacité ou l'innocuité des AOD et de la warfarine dans cette population. **Niveau de preuve scientifique : insuffisant** <u>Personnes avec un cancer – comparativement aux HFPM :</u> • Le risque de TEV est **similaire ou plus faible** avec les AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban). **Niveau de preuve scientifique : modéré (apixaban, édoxaban, rivaroxaban), insuffisant (dabigatran)** • Le risque d'EP est **similaire** avec les AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban). • Le risque de mortalité toutes causes confondues est **similaire ou plus faible** avec les AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban). **Niveau de preuve scientifique : modéré (édoxaban, rivaroxaban), faible (apixaban), insuffisant (dabigatran)** • Le risque de TVP est **similaire ou plus faible** avec les AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban). **Niveau de preuve scientifique : modéré (édoxaban), faible (apixaban, rivaroxaban), insuffisant (dabigatran)** • Le risque de saignements majeurs est **similaire ou plus élevé** avec les AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban).

	Niveau de preuve scientifique : modéré (apixaban, édoxaban, rivaroxaban), insuffisant (dabigatran) • Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur le risque de saignements gastro-intestinaux ou intracrâniens. **Niveau de preuve scientifique : insuffisant** <u>Personnes avec un syndrome des antiphospholipides – comparativement aux AVK :</u> • Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur le risque d'évènements thromboemboliques, de TEV et d'AVC (ou aucun événement n'est survenu permettant une comparaison). **Niveau de preuve scientifique : insuffisant** • Le risque d'AVC ischémiques pourrait être **plus élevé** avec le rivaroxaban chez les patients triples positifs. **Niveau de preuve scientifique : faible (rivaroxaban), insuffisant (apixaban, dabigatran, édoxaban)** • Une fréquence **similaire** de TEV est observée avec le rivaroxaban. De plus, le risque de TEV/décès reliés aux TEV est **similaire** avec le dabigatran. Par contre, le risque composé d'évènements thromboemboliques, de saignements majeurs et de mortalité d'origine vasculaire est **plus élevé** avec le rivaroxaban chez les patients triples positifs. **Niveau de preuve scientifique : faible (dabigatran, rivaroxaban), insuffisant (apixaban, édoxaban)** • Le risque de mortalité toutes causes confondues est **similaire** avec le rivaroxaban. **Niveau de preuve scientifique : faible (rivaroxaban), insuffisant (apixaban, dabigatran, édoxaban)** • Le risque de saignements majeurs est **similaire** avec le dabigatran et le rivaroxaban. **Niveau de preuve scientifique : faible (dabigatran, rivaroxaban), insuffisant (apixaban, édoxaban)** • Aucune publication retenue ne présentait de résultats sur le risque de saignements gastro-intestinaux ou intracrâniens. **Niveau de preuve scientifique : insuffisant**
Aspects cliniques, épidémiologiques et organisationnels	• Aspects épidémiologiques - Au Canada, l'incidence de la TVP est de 1 à 2 cas par 1000 habitants par année [Thrombose Canada, 2018g]. - Au Québec, l'embolie pulmonaire a une incidence de 60 à 70 cas par 100 000 individus. Il y a donc plus de 4 000 cas d'embolie pulmonaire par année. La mortalité globale attribuable à l'embolie pulmonaire est de 3 % à 12 % et est largement influencée par la présence d'une dysfonction cardiaque lors du diagnostic [Roy, 2009]. - Approximativement 1 personne sur 3 atteintes d'une TVP va aussi développer une EP et une même proportion aura une récidive de TVP ou d'EP dans les 10 années suivantes [Thrombose Canada, 2018g]. - Le traitement sur une période prolongée (plus de 3 mois) pour des cas de TEV est assez fréquent et surviendrait dans près de 50 % des cas au Québec [savoirs expérientiels du comité consultatif]. D'ailleurs, environ 50 % des premiers cas de TVP sont idiopathiques [Thrombose Canada, 2018g]. - En 2017, on comptait 30 606 nouveaux utilisateurs d'un traitement anticoagulant avec un AOD ou la warfarine, ce qui correspondait à une incidence cumulée annuelle ajustée pour l'âge de 1,2 % [INESSS, 2019]. • Aspects cliniques - Il est recommandé de traiter tous les patients avec une TVP proximale ou une EP à l'aide d'une anticoagulothérapie (recommandation de grade 1B; [Kearon *et al.*, 2016]) [Thrombose Canada, 2018g]. - Les principaux effets indésirables rapportés depuis la commercialisation des AOD (base de données MedEffet Canada) concordent avec les

	résultats de la revue systématique. - Le CHEST suggère, en l'absence d'un cancer, d'utiliser un AOD avant de considérer la warfarine (recommandation de grade 2B) et d'utiliser la warfarine avant de considérer les HFPM (recommandation de grade 2C) pour le traitement de la TEV aiguë [Kearon *et al.*, 2016]. - Le traitement de la TEV aiguë devrait être maintenu pour une durée minimale de 3 mois chez tous les patients [Thrombose Canada, 2018d; Kearon *et al.*, 2016]. Cette recommandation concorde avec l'information retrouvée dans les monographies, qui précisent par ailleurs que la durée du traitement de la TEV avec les AOD devrait être déterminée au cas par cas, après avoir soupesé soigneusement leurs bienfaits et le risque d'hémorragie associé [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Les membres du comité consultatif sont en accord avec une durée de traitement minimale de 3 mois dans les cas de TEV. - Les membres du comité consultatif soulignent que les résultats de la revue systématique montrent que les AOD constituent la meilleure option d'anticoagulothérapie orale disponible (notamment en raison de la diminution du risque d'hémorragies intracrâniennes qui, malgré leur faible occurrence, peuvent avoir des conséquences très graves) et qu'ils devraient donc être proposés d'emblée aux nouveaux utilisateurs d'une anticoagulothérapie. Ils soulignent toutefois qu'un traitement bien contrôlé avec la warfarine est une option de traitement tout à fait convenable et que la décision de changer le traitement de ces patients pour un AOD devrait être discutée avec ces derniers, selon leurs valeurs et préférences [savoirs expérientiels]. - Un traitement prolongé (date de fin du traitement non planifiée) est recommandé (grade 1) ou suggéré (grade 2) : pour le traitement d'une première TEV non précipitée (DVT proximale de la jambe ou EP) en présence d'un risque de saignement faible à modéré (recommandation de grade 2B); pour le traitement d'une deuxième TEV non précipitée en présence d'un risque de saignement faible (recommandation de grade 1B) ou modéré (recommandation de grade 2B); pour le traitement d'une TVP de la jambe ou d'une EP chez un patient atteint d'un cancer actif, que le risque de saignement soit élevé (recommandation de grade 2B) ou non (recommandation de grade 1B) [Thrombose Canada, 2018d; Kearon *et al.*, 2016]. Le traitement sur une période prolongée (plus de 3 mois) pour des cas de TEV est assez fréquent et surviendrait dans près de 50 % des cas au Québec. Les membres du comité consultatif sont en accord avec les recommandations issues des GPC et confirment que les cas de TVP proximale ou d'EP non provoquées, la présence d'un cancer actif ou du syndrome des antiphospholipides devraient être traités sur une période prolongée [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - Le CHEST précise que l'utilisation continue d'un traitement anticoagulant devrait être réévaluée périodiquement (p. ex. annuellement) [Kearon *et al.*, 2016]. Le GPC de Farge *et al.* précise qu'après 3 à 6 mois de traitement chez les patients atteints d'un cancer actif, l'arrêt ou le prolongement de l'anticoagulothérapie devrait être basé sur une évaluation individuelle du ratio risques/bénéfices, la tolérance du patient au traitement, la disponibilité du médicament, les préférences du patient et la progression du cancer (conseil, en l'absence de données) [Farge *et al.*, 2016]. - Lors d'un traitement prolongé pour la prévention secondaire de la TEV, le CHEST suggère qu'il n'est pas nécessaire de changer d'agent anticoagulant, à moins qu'il y ait des changements dans les circonstances ou les préférences du patient qui puissent le justifier (recommandation de grade 2C) [Kearon *et al.*, 2016]. Les membres du comité consultatif sont en accord avec cette recommandation. - Le CHEST précise que l'AAS n'est pas considérée comme une anticoagulothérapie de remplacement raisonnable pour les patients qui désire recevoir un traitement prolongé pour la prévention de la TEV, en raison de son efficacité moindre [Kearon *et al.*, 2016]. Il suggère toutefois de prescrire l'AAS plutôt qu'aucun traitement pour prévenir une récidive de la TEV chez les patients avec une TVP proximale ou une EP non provoquée qui ont cessé l'anticoagulothérapie (recommandation de grade 2B). - Chez les patients atteints d'un cancer, les HFPM sont recommandées pour le traitement initial de la TEV (recommandation de grade 1B), les héparines non fractionnées ainsi que le fondaparinux pouvant aussi constituer des options de remplacement à considérer (recommandation de grade 2D) [Farge *et al.*, 2016]. Les HFPM sont aussi préférés aux AVK (recommandation de grade 1A [Farge *et al.*, 2016]; recommandation de grade 2B [Kearon *et al.*, 2016]) et aux AOD (recommandation de grade 2C [Kearon *et al.*, 2016]) pour la suite du traitement anticoagulant (≥ 10 jours de traitement) chez les patients atteints d'un cancer, [Thrombose Canada, 2018h]. Farge *et al.* précisent que les AOD peuvent être

	considérés pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'un cancer stable, ne recevant pas de thérapie anti-cancéreuse systémique et chez qui les AVK sont des options de traitement acceptables mais non disponibles (conseil) [Farge *et al.*, 2016] alors que Thrombose Canada mentionne que les AOD ne sont pas recommandés chez les patients atteints d'un cancer en raison d'un manque de données probantes, d'interactions médicamenteuses potentielles avec les agents anti-cancéreux, l'absorption imprévisible chez les patients avec nausées, vomissements ou diarrhée et l'insuffisance hépatique ou rénale fréquente chez ces patients [Thrombose Canada, 2018h]. - Les membres du comité consultatif sont en accord avec les recommandations présentées pour les personnes atteintes d'un cancer. Par contre, ils sont d'avis que les résultats de la revue systématique sont suffisants pour proposer également une utilisation de l'apixaban, de l'édoxaban et du rivaroxaban chez cette population de patients étant donné leur plus grande facilité d'administration, alors que le niveau de preuve scientifique est encore insuffisant pour proposer le dabigatran. Comme les résultats de la revue systématique suggèrent que l'augmentation du risque de saignements majeurs observée avec l'édoxaban et le rivaroxaban est associée à la présence d'un cancer gastro-intestinal, il est de l'avis des membres du comité consultatif qu'une certaine prudence serait de mise lors de l'utilisation de ces AOD en présence de ce type de cancer. Un membre du comité consultatif a aussi souligné que la prudence doit être préconisée également en présence d'un cancer uro-génital, même si cette observation n'est pas uniforme à travers les études. Cette précision est d'ailleurs reprise par un consensus d'experts canadiens publié récemment sur le sujet [Carrier *et al.*, 2018]. Les membres du comité consultatif précisent toutefois que la notion de « cancer » devrait être précisée de la façon suivante : dans les six premiers mois de traitement ou si le cancer demeure actif (extensif, métastatique ou traité par chimiothérapie) [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - Thrombose Canada mentionne que la présence du syndrome des antiphospholipides chez un patient est considérée comme un risque élevé de récidive. Ces patients devraient donc recevoir un traitement anticoagulant prolongé et il est suggéré de consulter un spécialiste de la thrombose ou un hématologue à cet égard [Thrombose Canada, 2018d]. Par contre, une fois que les patients ont reçu un diagnostic de syndrome d'antiphospholipides et qu'une anticoagulothérapie par warfarine est amorcée, le suivi peut être effectué dans un GMF et, dans un contexte où plusieurs patients traités par warfarine sont maintenant transférés vers un AOD, il serait important d'inclure dans le GUO de l'information pour cette population de patient. Il n'y a toutefois pas de bonnes évidences pour le moment chez les patients avec un syndrome d'antiphospholipides. Celles-ci sont conflictuelles et la population avec un syndrome d'antiphospholipides est très hétérogène [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - Les patients avec une insuffisance rénale sont généralement exposés à des concentrations plus élevées d'AOD et certains ajustements des doses peuvent être requis [Boehringer Ingelheim, 2016]. Selon les monographies, les AOD ne sont généralement pas recommandés en présence d'une Clcr en-dessous de 30 ml/min. Il est toutefois précisé pour l'apixaban et le rivaroxaban que ces médicaments peuvent être administrés chez les patients présentant une Clcr entre 15 et 30 ml/min mais qu'ils doivent être administrés avec prudence étant donné le risque accru de saignements. Leur utilisation n'est toutefois pas recommandée chez les patients avec une Clcr en-dessous de 15 ml/min, étant donné le manque de données [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Les membres du comité consultatif mentionnent que le risque de saignement d'un patient augmente avec la warfarine lorsque la Clcr descend en bas de 30 ml/min, augmentation qui est moins prononcée avec les AOD (phénomène mieux documenté dans un contexte de FA que de TEV). Même si les grandes études cliniques ont été limitées le recrutement aux patients ayant une Clcr au-dessus de 25 ou 30 ml/min, les membres du comité consultatif soulignent que l'expérience clinique qui a suivi ces études est extrêmement favorable à l'utilisation du rivaroxaban chez les personnes avec une Clcr entre 15 et 30 ml/min (de même que les études de sous-groupes de patients traités par apixaban avec des valeurs limites de Clcr dont les résultats sont aussi favorables aux AOD). Les membres du comité consultatif précisent qu'il n'y a pas plus de données chez les personnes avec une Clcr entre 15 et 30 ml/min que chez les personnes avec une Clcr en-dessous de 15 ml/min et que si nous considérons de permettre l'utilisation de certains AOD entre 15 et 30 ml/min, il serait plus conséquent de ne pas contre-indiquer les AOD (mais de souligner l'absence de données) pour les valeurs de Clcr en-dessous de 15 ml/min [savoirs expérientiels].

	- Les données d'efficacité et d'innocuité des AOD sont très limitées chez les patients présentant un poids supérieur à 120 kg ou un IMC supérieur à 40 kg/m^2, ce qui empêche d'effectuer une recommandation pour ou contre l'utilisation des AOD chez cette population de patients. Si les AOD sont utilisés chez ces patients, cela devrait être uniquement en dernier recours (lorsque l'utilisation d'un traitement alternatif comme la warfarine est impossible) et les patients devraient être informés des limites des données disponibles et des risques potentiels associés à ce traitement (p. ex. sous-dosage) [Thrombose Canada, 2018f]. La SSC-ISTH suggère dans son GPC de ne pas prescrire les AOD chez les patients présentant un IMC de plus de 40 kg/m^2 ou un poids de plus de 120 kg étant donné la quantité limitée de données disponibles concernant cette catégorie de patients [Martin *et al.*, 2016]. - Au Québec, les hématologues ne prescriraient pas d'AOD dans les cas de pontage gastrique. L'apixaban serait toutefois prescrit dans les cas de gastrectomie pariétale seule puisque son absorption est moins tributaire de la condition locale de l'estomac [savoirs expérientiels du comité consultatif]. À l'inverse, le dabigatran n'est pas utilisé car son absorption est dépendante de l'acidité de l'estomac [Boehringer Ingelheim, 2016], de même que le rivaroxaban dont l'absorption est très tributaire du bolus alimentaire [Bayer Inc., 2018]. Aucune information sur l'édoxaban n'est disponible à l'heure actuelle. - Il est précisé dans les monographies que le dabigatran, l'édoxaban et le rivaroxaban ne sont pas recommandés (alors que l'apixaban est déconseillé) comme solution de rechange à l'héparine non fractionnée pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'EP dont l'état hémodynamique est instable ou qui sont susceptibles de subir une fibrinolyse ou une embolectomie pulmonaire puisque leur efficacité et innocuité chez ces patients n'ont pas été établies [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Pour définir l'instabilité hémodynamique d'une embolie pulmonaire nouvellement diagnostiquée, le CHEST propose comme repère une tension artérielle inférieure à 90 mmHg pendant plus de 15 minutes [Kearon *et al.*, 2016]. Les membres du comité consultatif sont d'avis la définition générale de l'instabilité hémodynamique proposée par le CHEST est très pertinente pour aider le clinicien dans sa prise de décision puisque c'est une situation peu fréquente. D'autres critères peuvent aussi être utilisés pour définir l'instabilité hémodynamique mais ceux-ci sont moins forts que la définition proposée. Ils sont aussi d'avis qu'il est pertinent de préciser que cette recommandation s'adresse surtout aux patients chez qui on envisage une fibrinolyse systémique (plus concret que seulement la définition de l'instabilité hémodynamique). Les membres du comité consultatif précisent que les cas d'EP associés à une instabilité hémodynamique ne sont pas applicables à la warfarine, c'est-à-dire qu'en raison de son effet anticoagulant qui n'est pas immédiat, le traitement à la warfarine implique de débuter le traitement avec une HPBM, cette situation étant bien connue dans le milieu médical. L'utilisation de la warfarine ne sera considérée que dans un deuxième temps [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - Aucune étude n'a été menée avec les AOD chez des femmes enceintes; par conséquent, les risques potentiels encourus par ces patientes n'est pas connu. Il est toutefois connu que ces molécules peuvent traverser la barrière placentaire [Thrombose Canada, 2018e]. Les femmes traitées par AOD devraient donc éviter de devenir enceinte alors que les femmes enceintes ne devraient pas recevoir un tel traitement [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Thrombose Canada, 2018e; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. L'ESC abonde dans le même sens et recommande de ne pas utiliser les AOD chez les femmes enceintes et celles qui prévoient le devenir (recommandation de classe III-préjudice, niveau de preuve C). La warfarine est contre-indiquée chez la femme enceinte parce qu'elle traverse la barrière placentaire et peut causer une hémorragie fatale in utero chez le fœtus [Bristol-Myers Squibb, 2017]. Le guide d'Ema Ferreira *et al.* contient aussi une mise en garde sur l'utilisation de la warfarine chez la femme enceinte et recommande d'arrêter de prendre la warfarine dès que la grossesse est confirmée et, idéalement, avant 6 semaines de grossesse car la warfarine et les dérivés coumariniques sont associés à un risque accru d'embryopathie [Ferreira *et al.*, 2013]. Les femmes en âge de procréer devraient donc prendre des mesures contraceptives durant leur traitement à la warfarine. Ils précisent aussi que plusieurs auteurs considèrent que la fenêtre d'exposition critique avec la warfarine se situerait entre la 6e et la 12e semaine d'aménorrhée (taux de syndrome fœtal associé à la warfarine entre 6 et 25 % entre les semaines 6 et 9), le risque de problèmes fœtaux n'étant toutefois pas nul en dehors de cette fenêtre. De plus, l'utilisation de la warfarine lors de l'accouchement poserait un risque significatif

	d'hémorragie chez la mère et le nouveau-né [Ferreira *et al.*, 2013]. L'anticoagulothérapie chez la femme enceinte repose, selon Thrombose Canada, sur l'utilisation de l'héparine non fractionnée ou des HFPM, qui ne franchissent pas la barrière placentaire et qui sont donc sécuritaires pour le fétus [Thrombose Canada, 2018e]. Il ajoute que les HFPM sont le traitement de choix chez cette population, à l'exception des patientes avec une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH), un antécédent de TIH ou une insuffisance rénale sévère [Thrombose Canada, 2018e]. En présence d'une valve cardiaque mécanique, le risque de thrombose peut toutefois être plus élevé avec les héparines qu'avec la warfarine [Ferreira *et al.*, 2013]. Selon l'ESC et Ema Ferreira *et al.*, un antagoniste de la vitamine K peut être prescrit pendant la grossesse, à l'exception du premier trimestre de la grossesse et dans les 2 à 4 semaines précédant l'accouchement (recommandation de classe I, niveau de preuve B) [Kirchhof *et al.*, 2016], ce qui minimiserait les risques tératogéniques et les risques de saignements intra-utérins associé avec l'usage de la warfarine. Les membres du comité consultatif sont en accord avec la contre-indication des AOD et de la warfarine chez la femme enceinte. Ils précisent toutefois que la recommandation de l'ESC et d'Ema Ferreira *et al.* sur l'utilisation de la warfarine du 2e trimestre de grossesse jusqu'à quelques jours avant l'accouchement est adéquate et devrait se refléter dans le GUO [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - En présence d'une valve cardiaque mécanique, le risque de thrombose peut toutefois être plus élevé avec les héparines qu'avec la warfarine [Ferreira *et al.*, 2013]. Selon l'ESC et Ema Ferreira *et al.*, un antagoniste de la vitamine K peut être prescrit pendant la grossesse, à l'exception du premier trimestre de la grossesse et dans les 2 à 4 semaines précédant l'accouchement (recommandation de classe I, niveau de preuve B) [Kirchhof *et al.*, 2016], ce qui minimiserait les risques tératogéniques et les risques de saignements intra-utérins associé avec l'usage de la warfarine. - Les AOD ne devraient pas être utilisés chez les femmes qui allaitent [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Thrombose Canada, 2018e; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Thrombose Canada souligne que l'héparine non fractionnée, les HFPM et la warfarine sont sécuritaires chez la femme qui allaite [Thrombose Canada, 2018e]. - L'innocuité et l'efficacité des AOD n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Par conséquent, les AOD ne sont pas indiqués chez cette population de patients [Bayer Inc., 2018; Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016]. Aucun ECRA n'a été effectué pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la warfarine chez les enfants âgés de moins de 18 ans. L'usage de la warfarine a toutefois été documenté chez cette population pour la prévention et le traitement des épisodes thromboemboliques [Bristol-Myers Squibb, 2017]. - « L'insuffisance hépatique peut intensifier la réponse à la warfarine en raison de l'altération de la synthèse des facteurs de coagulation et de la réduction du métabolisme de la warfarine » [Bristol-Myers Squibb, 2017]. Les personnes avec une hépatite aiguë ou chronique active, une cirrhose ou présentant un niveau d'enzymes hépatiques supérieur à 2-3 fois la limite supérieure ont été exclues des grandes études cliniques sur les AOD. L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont contre-indiqués en présence d'une hépatopathie (y compris des classes B et C de Child-Pugh) associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique [Bayer Inc., 2018; Servier Canada, 2017; Pfizer Canada, 2016]. L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban ne sont pas recommandés en présence d'une insuffisance hépatique sévère [Bayer Inc., 2018; Servier Canada, 2017; Pfizer Canada, 2016]. Le dabigatran n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance hépatique grave, d'une hépatopathie aiguë ou d'un taux d'enzymes hépatiques ≥ 2 fois la limite normale supérieure puisqu'il n'y a pas de données chez ces patients [Boehringer Ingelheim, 2016]. L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban doivent être utilisés avec prudence en présence d'une insuffisance hépatique modérée [Bayer Inc., 2018; Servier Canada, 2017; Pfizer Canada, 2016]. L'apixaban et l'édoxaban doivent être utilisés avec prudence en présence d'une insuffisance hépatique légère [Pfizer Canada, 2018; Servier Canada, 2017]. La réponse pharmacodynamique avec le rivaroxaban est la même en présence d'une insuffisance hépatique légère que chez des sujets en bonne santé [Bayer Inc., 2018]. Les membres du comité consultatif confirment l'absence de données chez les personnes avec une insuffisance hépatique. Ils y voient toutefois un certain danger qu'une contre-indication trop ferme des AOD chez ces patients malades puisse les priver d'une nouvelle thérapie. Ils soulignent qu'il y a quand même quelques données rétrospectives sur le sujet (mais très peu) qui semblent suggérer que les AOD ne sont pas nécessairement pires que la warfarine chez ces patients. La population de patients avec une insuffisance hépatique grave (correspondant à un Child-Pugh de classe

	C) ou avec une coagulopathie est une population très spécifique et très restreinte dans la pratique normale. Il est donc de l'avis des membres du comité qu'il est probablement adéquat de mentionner que les AOD ne devraient pas être utilisés chez ces patients. De plus, les patients avec un Child-Pugh C sont très malades, ont un pronostic de survie peu favorable (moyenne de 6 mois) et sont normalement suivis par un spécialiste. Il serait donc osé d'ailler au-delà des recommandations des monographies. Les membres du comité consultatif sont en accord avec l'information contenu dans les monographies sur l'utilisation avec prudence des AOD en présence d'insuffisance rénale légère (correspondant à un Child-Pugh de classe A) ou modérée (correspondant à un Child-Pugh de classe B). Les membres du comité consultatif soulignent que l'initiation d'une anticoagulothérapie chez les patients avec une insuffisance hépatique devrait normalement être faite par un spécialiste (avec un suivi rapproché en début de traitement) et un rappel à cet effet serait pertinent pour les AVK et les AOD [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - L'usage des AOD est contre-indiqué en présence de valves cardiaques mécaniques, de sténose mitrale rhumatismale ou de sténose mitrale non rhumatismale modérée ou sévère [Macle *et al.*, 2016]. Thrombose Canada précise à cet égard que ces patients ont un risque plus élevé d'AVC ischémique et que la warfarine est recommandée chez ces patients [Thrombose Canada, 2018a]. L'ESC abonde dans le même sens et recommande de prescrire un traitement avec un antagoniste de la vitamine K (RNI entre 2 et 3, ou plus élevé) pour prévenir les AVC chez les patients atteints de FA avec une valve cardiaque mécanique (niveau de preuve B) ou une sténose mitrale modérée à sévère (niveau de preuve C) (recommandation de classe III-préjudice) [Kirchhof *et al.*, 2016]. Les membres du comité consultatif sont en accord avec la contre-indication de tous les AOD en présence d'une valve cardiaque mécanique, d'une sténose mitrale rhumatismale ou d'une sténose mitrale non rhumatismale modérée à sévère, malgré l'absence de données dans plusieurs de ces cas, étant donné le préjudice potentiel que cela pourrait causer aux patients. Ces co-morbidités doivent être présentes chez des personnes atteintes de FA pour que cette contre-indication soit applicable [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - Le temps de demi-vie des AOD est beaucoup plus court que celui de la warfarine. L'adhésion au traitement des patients traités par AOD est donc très importante pour s'assurer de l'efficacité du traitement. - Après un minimum de 6 mois de traitement, une réduction de la dose d'apixaban à 2,5 mg PO BID pourrait être considérée pour la prévention à long terme de la TEV récidivante [Pfizer Canada, 2018]. Une réduction de la dose de rivaroxaban à 10 mg PO DIE peut être envisagée si le traitement est poursuivi sur une période de plus de 6 mois [Bayer Inc., 2018; Thrombose Canada, 2018d]. Une évaluation individuelle du risque de récurrence de la TVP ou de l'EP et du risque d'hémorragie guidera le choix entre les deux doses [Bayer Inc., 2018]. Les membres du comité consultatif sont en accord avec l'information des monographies. Ils précisent que l'apixaban à 5 mg PO BID n'a pas été évalué pour le traitement à long terme de la TEV et cette posologie ne peut donc pas être recommandée, contrairement au rivaroxaban pour lequel les posologies de 10 mg et 20 mg PO DIE ont été évaluées [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - Le CHEST mentionne que la récidive de la TEV pendant une anticoagulothérapie efficace est inhabituelle et devrait initier une réévaluation du diagnostic de TEV récidivante et une évaluation de l'observance thérapeutique du patient et de la présence d'une tumeur sous-jacente [Kearon *et al.*, 2016]. Lorsqu'une TEV récidivante est observée chez un patient traité à l'aide d'une anticoagulothérapie par HFPM et chez qui une bonne observance thérapeutique est probable, le CHEST suggère d'augmenter du quart ou du tiers la dose d'HFPM administrée (recommandation de grade 2C) [Kearon *et al.*, 2016]. Ces deux recommandations sont aussi reprises par Farge *et al.* dans le cas de récidives de la TEV chez les patients atteints d'un cancer et traités à l'aide d'un anticoagulant (conseil, basé sur un niveau de preuve très faible et un ratio risques/bénéfices inconnu) [Farge *et al.*, 2016]. Les membres du comité consultatif soulignent que cette information reflète bien la pratique québécoise actuelle. Ils ajoutent qu'en raison de la fréquence relativement faible des cas d'échec au traitement (soit moins de 4 % des phlébites), le clinicien consulte normalement un spécialiste dans ces cas, précisant toutefois que cette consultation n'est pas nécessairement facile en région. Les membres du comité consultatif jugent donc que cette information est pertinente dans un contexte de soins de première ligne en tant que complément d'information. Étant donné la complexité relative de l'approche à préconiser pour l'ajustement du traitement des patients avec une TEV récidivante, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'une consultation avec un spécialiste devrait être considérée chez ces patients.

	Dans ce contexte, les membres du comité consultatif mentionnent qu'il est plus adéquat de parler de « néoplasie » plutôt que de « tumeur » pour être plus précis, et qu'il serait pertinent de préciser qu'il faut aussi évaluer la présence d'autres thrombophilies acquises, outre la néoplasie [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - Étant donné leur élimination en partie par la voie rénale, les GPC retenus et les monographies soulignent qu'une attention particulière doit être portée à la fonction rénale du patient avant d'amorcer un traitement avec un AOD et tout au long du suivi [Thrombose Canada, 2019; Thrombose Canada, 2018b; Thrombose Canada, 2018c; Thrombose Canada, 2018a; Servier Canada, 2017; Thrombose Canada, 2017; Boehringer Ingelheim, 2016; Kirchhof *et al.*, 2016; Pfizer Canada, 2016; Bayer Inc., 2015]. Comme pour tout traitement anticoagulant, il est important de vérifier le niveau d'hémoglobine du patient (formule sanguine complète) avant d'amorcer le traitement et tout au long du suivi. Ils ajoutent par ailleurs qu'il y a fréquemment des patients pour qui un suivi de la fonction rénale et une formule sanguine complète n'ont pas été effectués depuis plus d'un an. Même si l'on ne peut à l'heure actuelle préciser l'intervalle idéal pour le suivi des patients traités par AOD, les membres du comité consultatif soulignent qu'il pourrait être utile dans le GUO de rappeler qu'une surveillance plus régulière devrait être envisagée chez les patients plus à risque. Ils sont donc en accord avec la recommandation d'un suivi, minimalement de façon annuelle, de la fonction rénale des patients traités à l'aide d'un AOD, auquel devrait aussi s'ajouter la réalisation d'une formule sanguine complète [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - Chez les patients atteints de FA, la SCC suggère que l'interruption d'un traitement anticoagulant, particulièrement avec un antagoniste de la vitamine K, n'est pas nécessaire pour la plupart des procédures chirurgicales présentant un faible risque de saignements, telles que l'implantation d'un dispositif cardiaque (p. ex. un stimulateur cardiaque ou un défibrillateur implantable) et la plupart des chirurgies dentaires (recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible) [Macle *et al.*, 2016]. L'ESC abonde dans le même sens et ajoute que les interruptions de traitement avec un anticoagulant oral devraient être minimisées pour diminuer le risque d'AVC [Kirchhof *et al.*, 2016]. Les membres du comité consultatif mentionnent que le risque de récidive de la TEV est très élevé durant les premiers mois suivants l'évènement et que cette période n'est pas la plus sécuritaire pour interrompre un traitement anticoagulant. Dans ce cas, il faudrait, si c'est possible, retarder la procédure chirurgicale à une date ultérieure. À cet égard, la période la plus critique se situerait selon les membres du comité consultatif dans les 4 premières semaines suivant la TEV initiale (les 1 à 3 premiers mois sur le plan médico-légal), avec une période de risque intermédiaire du 3e au 12e mois post-évènement. Les membres du comité consultatif mentionnent aussi qu'une référence en spécialité devrait être recommandée en cas de chirurgie urgente ou semi-urgente [savoirs expérientiels du comité consultatif]. • Aspects organisationnels - Les AOD sont des médicaments coût-efficaces selon une perspective sociétale pour le traitement de la TEV aiguë, avec un ratio coût-utilité différentiel par rapport à la warfarine qui est dominant pour l'apixaban et l'édoxaban, ou une efficacité égale pour un coût légèrement moindre pour le rivaroxaban [INESSS, 2017a; INESSS, 2015; INESSS, 2014b; INESSS, 2012b]. Il faut toutefois noter que le dabigatran n'a pas été évalué par l'INESSS pour cette indication. - L'apixaban et le rivaroxaban sont des médicaments coût-efficaces selon une perspective sociétale pour la prévention des récidives de TEV (EP seulement dans le cas du rivaroxaban), avec un ratio coût-utilité différentiel par rapport à la warfarine de 9 115 $/QALY gagné pour l'apixaban [INESSS, 2015; INESSS, 2014b]. Il faut toutefois noter que le dabigatran et l'édoxaban n'ont pas été évalué par l'INESSS pour cette indication, alors que le rivaroxaban n'a pas été évalué pour la prévention des récidives de TVP. - En 2015, chez des patients avec une TEV, plus de la moitié (58,2 %) des anticoagulothérapies orales (AOD ou warfarine) était initiée par un médecin de famille [INESSS, 2019]. Ce type de traitement est donc fréquemment initié en première ligne. - Étant donné le suivi régulier en clinique des patients traités à l'aide de la warfarine, une diminution de la fréquence de prescription de ce médicament pourrait engendrer une restructuration des cliniques d'anticoagulothérapie (et des centres de prélèvements) actuellement en place et une réallocation des ressources dans le système de santé.

	- L'utilisation des AOD nécessite tout de même un suivi annuel de la fonction rénale et de l'hémoglobine, fréquence qui pourrait augmenter avec l'âge des patients (traitement prolongé seulement).
Applicabilité (mise en œuvre)	**Applicable** • Pertinence des énoncés issus de la preuve scientifique pour la clinique ou le système de santé et de services sociaux : pertinent. • Possibilité d'application <u>Facteurs facilitants :</u> - Le suivi des patients traités par AOD est plus simple pour le système de santé et pour les patients que le suivi des patients traités par warfarine. - Les AOD sont utilisés depuis quelques années maintenant et la pratique clinique tend déjà à favoriser l'utilisation des AOD plutôt que la warfarine pour le traitement de la TEV et la prévention des récidives. En effet, en 2015, l'anticoagulant oral prescrit à l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs était un AOD dans 64,5 % des cas chez les personnes avec un diagnostic de TEV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ÉCHO [INESSS, 2019]. - L'administration des AOD (orale) est beaucoup plus simple que celle des HFPM (injection sous-cutanée), ce qui pourrait faciliter son choix pour les patients atteints d'un cancer. <u>Barrières potentielles :</u> - Aucun générique n'existe à ce jour pour les AOD. Le coût résiduel des AOD est donc plus élevé pour les patients que celui de la warfarine. - L'augmentation du risque de saignements gastro-intestinaux et la dyspepsie associée à certains AOD (notamment le dabigatran) pourrait nuire à l'acceptabilité de ces traitements par les patients. - Le rivaroxaban n'est remboursé que pour une période maximale de 6 mois lors du traitement d'une TVP. Il pourrait donc être difficile pour un patient d'accepter un transfert vers un autre AOD ou la warfarine après cette période de temps. • Conformité par rapport aux valeurs et normes sociétales et aux lois : conforme.
Acceptabilité	**Acceptable** • Accessibilité : - L'apixaban et le rivaroxaban sont des médicaments d'exception remboursés par la RAMQ pour le traitement de première intention de la TEV et la prévention des récidives. - L'édoxaban et le dabigatran ne sont pas inscrits à l'heure actuelle aux listes de médicaments et leur accessibilité pour certains patients pourrait donc être plus restreinte. • Attentes, valeurs, préférences des patients, de leurs familles ou du personnel soignant : - Moins de recul par rapport à l'efficacité et à l'innocuité des AOD comparativement à la warfarine. Cela pourrait inciter certains cliniciens à conserver une préférence pour le traitement à la warfarine. - À partir de l'analyse réalisée dans la revue systématique de Loewen *et al.* sur les valeurs et préférences des personnes atteintes de FA [Loewen *et al.*, 2017] : o l'efficacité d'une anticoagulothérapie pour la prévention de l'AVC est la valeur la plus importante ; o l'importance des risques de saignement est hautement variable et imprévisible ; la valeur associée à ces risques est généralement moindre lorsque les risques de décès associés aux saignements majeurs ne sont pas mentionnés, mais les patients y sont plus sensible lorsque ce type d'information leur est plus clairement transmis ; o le nombre de dose quotidienne, la disponibilité d'un antidote, l'absence de restriction alimentaire et d'interaction médicamenteuse semblent avoir une importance intermédiaire et variable ;

	○ les préférences sur le besoin ou non d'un suivi régulier du RNI semblent imprévisibles ; ○ la présentation individualisée des risques d'AVC et de saignement mène généralement à un choix de l'anticoagulothérapie qui est en accord avec les valeurs de la personne traitée ; ○ la préférence envers un AOD plutôt que la warfarine est très variable entre les études et, comme ces études sont généralement financées par les fabricants d'AOD, leurs conclusions pourraient être biaisées. ○ il est nécessaire de développer des outils qui permettraient de préciser les valeurs et préférences individuelles pour aider dans le choix de l'anticoagulothérapie. - Contrairement aux constats de la RS de Loewen *et al.* qui indiquent qu'entre les études, les préférences sur le besoin ou non d'un suivi régulier du RNI semblent imprévisibles et que la préférence envers un AOD plutôt que la warfarine est très variable [Loewen *et al.*, 2017], les membres du comité consultatif sont d'avis que la grande majorité des patients, qui ont déjà eu un suivi de RNI, n'ont pas apprécié ce type de suivi et sont très satisfaits lorsqu'ils transfèrent vers un AOD. Ils voient donc une préférence claire des patients pour les AOD comparativement à la warfarine [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - Les membres du comité consultatif sont d'avis que l'efficacité du traitement est la valeur la plus importante pour les patients atteints de TEV, quoique cette importance est probablement moins marquée en contexte de TEV que de FA. Ils remarquent aussi une certaine inquiétude pour le risque de saignement chez les patients qui doivent recevoir une anticoagulothérapie. Les valeurs et les préférences concernant la disponibilité d'un antidote, le nombre de dose quotidienne, les interactions médicamenteuses et les restrictions alimentaires sont similaires chez les personnes atteintes de TEV que chez les personnes atteintes de FA et sont hautement hétérogènes et imprévisibles [savoirs expérientiels du comité consultatif].
Impacts potentiels de la mise en œuvre	• Positifs : - Libération de ressources dans le réseau de la santé (qui seraient normalement impliquées dans le suivi des valeurs de RNI des patients traités à l'aide de la warfarine. - Gains monétaires possible pour l'ensemble de la société étant donné l'efficience des AOD par rapport à la warfarine. - L'utilisation des AOD mène généralement à une diminution d'effets indésirables qui peuvent avoir un effet important sur la qualité de vie des patients (saignements majeurs et hémorragies intracrâniennes). • Négatifs : - Il n'y a aucun mécanisme à l'heure actuelle dans le système de santé pour suivre les patients traités par AOD (contrairement aux patients traités par warfarine). L'utilisation des AOD pourrait donc augmenter le risque de perdre de vue certains patients, surtout pour les traitements où la posologie change après quelques semaines de traitement (p. ex. l'apixaban et le rivaroxaban).
Décision consensuelle	• Toute personne qui présente une TVP proximale ou une EP doit recevoir une anticoagulothérapie. *Traitement de la thromboembolie veineuse et prévention des récidives :* • Un AOD devrait être préféré à un AVK chez les nouveaux utilisateurs d'un traitement anticoagulant oral sans condition particulière (incluant les personnes âgées de 75 ans ou plus et les personnes avec une Clcr supérieure à 30 ml/min). • Le transfert vers un AOD des personnes traitées avec un AVK et dont le RNI est stable pourrait être considéré, à la suite d'une discussion éclairée avec ces dernières sur les risques et bénéfices des anticoagulants oraux et selon leurs valeurs et préférences. • Une HFPM devrait être préférée à un AVK chez les personnes atteintes d'un cancer (dans les six premiers mois de traitement ou si le cancer demeure actif [extensif, métastatique ou traité par chimiothérapie]). L'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban pourraient être considérés avec

	prudence chez les personnes atteintes d'un cancer, en fonction des risques et bénéfices ; par contre, une évaluation du risque de saignements gastro-intestinaux devrait être faite avant de considérer cette option de traitement en présence d'un cancer gastro-intestinal ou uro-génital. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation du dabigatran chez cette population. • Un AVK devrait être administrée aux personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides ; il y a peu de données concernant l'utilisation des AOD chez cette population. • Un AVK devrait être administré en présence d'une Clcr inférieure à 30 ml/min ; dans l'état actuel des connaissances, l'apixaban et le rivaroxaban pourraient être considérés avec prudence en présence d'une Clcr entre 15 et 30 ml/min, en fonction des risques et bénéfices ; il y a peu de données sur le dabigatran et l'édoxaban en présence d'une Clcr entre 15 et 30 ml/min ; il y a peu de données sur l'utilisation des AOD en présence d'une Clcr inférieure à 15 ml/min. • Un AVK devrait être considéré chez les personnes avec un poids supérieur à 120 kg ; un AOD pourrait être considéré avec prudence chez cette population, en fonction des risques et bénéfices, car il y a peu de données à cet égard. • Un AVK devrait être administré aux personnes qui ont subi une chirurgie bariatrique alors qu'un AOD ne devrait pas leur être administré; l'apixaban pourrait toutefois être considéré avec prudence chez les personnes ayant subi une gastrectomie pariétale, en fonction des risques et bénéfices, alors qu'il y a peu de données concernant l'utilisation de l'édoxaban chez cette population. • Un AVK ne doit pas être administré chez la femme enceinte lors du 1er trimestre de la grossesse ou dans les 2 à 4 semaines avant l'accouchement alors qu'il peut être considéré pour le reste de la grossesse; les AOD ne doivent pas être administrés chez la femme enceinte. • Un AVK devrait être administré aux femmes qui allaitent alors qu'un AOD ne doit pas leur être administré. • Un AOD ne doit pas être administré dans un contexte d'embolie pulmonaire à une personne hémodynamiquement instable (défini par une tension artérielle inférieure à 90 mmHg pendant plus de 15 min) et chez qui un traitement par thrombolyse systémique pourrait être envisagé. • Un AVK devrait être administrée aux personnes avec une prothèse valvulaire mécanique ou aux personnes atteintes de FA avec une cardiopathie rhumatismale ou une sténose mitrale modérée à sévère, alors qu'un AOD ne doit pas leur être administré. • Un AVK pourrait être considéré avec prudence, lorsque jugé sécuritaire à la suite d'une consultation avec un spécialiste, chez les personnes atteintes d'une insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) ou d'une insuffisance hépatique accompagnée d'une coagulopathie, alors qu'un AOD ne doit pas être administré chez cette population. • Un AVK ou un AOD pourrait être considéré avec prudence, lorsque jugé sécuritaire à la suite d'une consultation avec un spécialiste, chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). • Le traitement d'une thromboembolie veineuse doit être poursuivi pour une période minimale de 3 mois. • Un traitement anticoagulant prolongé (> 3 mois) devrait être considéré dans les cas de TVP proximale ou EP non provoquées, en présence d'un cancer actif ou chez les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides. • L'anticoagulothérapie orale utilisée pour le traitement à court terme pourrait être poursuivie lorsqu'un traitement prolongé est requis, à moins qu'il n'y ait des changements dans les circonstances ou les préférences de la personne qui justifient un transfert vers un autre médicament. • Lorsque l'anticoagulothérapie est prolongée pour une période de plus de 6 mois, une dose réduite d'apixaban (2,5 mg PO BID) doit être administrée alors qu'une dose réduite de rivaroxaban (10 mg PO DIE) pourrait être considérée. • La pertinence du traitement anticoagulant doit être réévaluée périodiquement pour tout traitement prolongé. • Un suivi régulier (au moins une fois par année) de la fonction rénale et de l'hémoglobine des patients traités à l'aide d'un AOD doit être mis en place, suivi qui devrait être adapté selon la modification du profil médicamenteux ou de l'état de santé du patient. • En raison de la courte demi-vie des AOD, tous les patients traités à l'aide de ces médicaments doivent être sensibilisés à l'importance d'une bonne observance thérapeutique, et ce, avant le début du traitement et lors des suivis.

	• Dans le cas d'une récidive de la TEV chez une personne recevant une anticoagulothérapie adéquate, considérer : — une réévaluation du diagnostic de TEV récidivante; — une évaluation de l'observance thérapeutique du patient; — une évaluation de la présence d'une néoplasie sous-jacente ou d'une autre thrombophilie acquise ; — une consultation avec un spécialiste. • Dans les 3 premiers mois suivant un diagnostic de TVP proximale ou d'embolie pulmonaire, considérer le report de toute chirurgie élective ou intervention nécessitant un arrêt de l'anticoagulothérapie. Tout cas de chirurgie urgente ou semi-urgente devrait être orienté vers un spécialiste.

Tableau I-5 Appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve concernant l'autosurveillance et l'autogestion de l'anticoagulothérapie par antagoniste de la vitamine K

Critères décisionnels	
Énoncés et niveaux de preuve scientifique	Autosurveillance – comparativement à un suivi standard en clinique (tableau E-17) : • Le risque d'évènements thrombotiques est **plus faible** avec l'autosurveillance de l'anticoagulation orale aux AVK. • Le risque de mortalité de toutes causes confondues est **similaire** avec l'autosurveillance de l'anticoagulation orale aux AVK. • Le risque de saignements majeurs est **similaire** avec l'autosurveillance de l'anticoagulation orale aux AVK. • Le risque de saignements mineurs est **similaire** avec l'autosurveillance de l'anticoagulation orale aux AVK. **Niveau de preuve scientifique : modéré** Autogestion – comparativement à un suivi standard en clinique (tableau E-18) : • Le risque d'évènements thrombotiques est **plus faible** avec l'autogestion de l'anticoagulation orale aux AVK. • Le risque de mortalité de toutes causes confondues est **plus faible** avec l'autogestion de l'anticoagulation orale aux AVK. • Le risque de saignements majeurs est **similaire** avec l'autogestion de l'anticoagulation orale aux AVK. • Le risque de saignements mineurs est **similaire** avec l'autogestion de l'anticoagulation orale aux AVK. **Niveau de preuve scientifique : modéré**
Aspects cliniques, épidémiologiques et organisationnels	• Aspects épidémiologiques - En 2017, 53 878 personnes couvertes par le RPAM du Québec ont reçu une ordonnance pour la warfarine pendant l'année. Ce nombre est toutefois en baisse constante depuis les années 2010-2011, où plus de 97 000 personnes ont reçu une ordonnance pour la warfarine pendant chacune de ces années [INESSS, 2019]. - De très faibles proportions d'utilisateurs prévalents d'AOD et/ou de warfarine ont utilisé des bandelettes d'autosurveillance du temps de prothrombine, variant de 0,04 % (34/89 076) en 2007 à 0,4 % (662/158 629) en 2017. • Aspects cliniques - L'anticoagulothérapie par AVK nécessite un suivi fréquent du RNI et, si nécessaire, un réajustement de la posologie pour s'assurer que les valeurs de RNI du patient se maintiennent le plus régulièrement possible à l'intérieur d'une fenêtre thérapeutique étroite (typiquement entre 2,0 et 3,0). Des valeurs de RNI trop élevées augmentent le risque de saignements alors que des valeurs trop faibles diminuent l'efficacité du traitement.

	- Certains systèmes d'autosurveillance (coagulomètres) sont disponibles pour permettre aux patients de suivre eux-mêmes leurs valeurs de RNI à partir de leur maison. Les patients peuvent par la suite transmettre leurs résultats de RNI à un professionnel de la santé qui prendra la décision d'ajuster ou non la dose d'anticoagulant (autosurveillance) ou le patient interprète le résultat du RNI et, au besoin, modifie lui-même la dose du médicament selon un algorithme préétabli par une équipe clinique (autogestion) [INESSS, 2014a]. - L'ACMTS recommande que l'autogestion soit offerte aux personnes qui reçoivent un traitement avec un AVK à long terme (> 3 mois), qui désirent gérer leur anticoagulothérapie orale et qui sont aptes à le faire [CADTH, 2014]. - L'ACMTS recommande que l'autosurveillance soit offerte aux personnes qui reçoivent un traitement avec un AVK à long terme (> 3 mois) et qui ne désirent pas gérer leur anticoagulothérapie orale (ou qui ne sont pas aptes à le faire), seulement si ces patients le désirent et qu'il existe des barrières significatives pour l'accès aux tests de laboratoire [CADTH, 2014]. - Comme le TTR est dépendant de la fréquence de surveillance du RNI ([Horstkotte *et al.*, 1998], cité dans [Heneghan *et al.*, 2016]), l'autogestion et l'autosurveillance de l'anticoagulothérapie aux AVK pourrait permettre de mieux contrôller le TTR avec pour effet de maximiser l'efficacité du traitement sans en augmenter les effets indésirables. • Aspects organisationnels - Le suivi des valeurs de RNI s'effectue habituellement à toutes les 3 à 5 semaines par des tests réalisés dans les laboratoires des établissements de santé, à partir d'échantillons de sang prélevés par ponction veineuse [CADTH, 2014; INESSS, 2014a]. - Dans son évaluation pharmacoéconomique publiée en 2014, l'INESSS conclut que l'autosurveillance et de l'autogestion de l'anticoagulothérapie aux AVK à l'aide des bandelettes CoaguChek XS PT TestMC sont des méthodes efficientes selon une perspective sociétale [INESSS, 2014a]. - L'autosurveillance et l'autogestion du traitement aux AVK nécessite une formation spécifique pour le patient, qui doit être en mesure d'en comprendre et d'en appliquer le contenu. Dans le cas de l'autocontrôle, la formation du patient est plus longue et nécessite des vérifications ultérieures (demande du temps, de la pratique et de l'expérience) [INESSS, 2014a]. - Les patients traités à long-terme à l'aide de la warfarine et qui sont motivés peuvent être considérés pour l'autogestion ou l'autosurveillance de leur anticoagulothérapie. Ceux-ci doivent démontrer leur compétence à le faire et doivent être formés selon un standard acceptable autant pour le patient que pour le professionnel de la santé responsable (recommandation 1C) [Jennings *et al.*, 2014]. - Les patients traités à long-terme à l'aide de la warfarine et qui sont motivés peuvent être considérés pour l'autogestion ou l'autosurveillance de leur anticoagulothérapie. Ceux-ci doivent démontrer leur compétence à le faire et doivent être formés selon un standard acceptable autant pour le patient que pour le professionnel de la santé responsable (recommandation 1C) [Jennings *et al.*, 2014]. - Une entente devrait être signée entre le professionnel de la santé responsable et le patient, cette entente incluant un suivi du patient au moins à tous les 6 mois (recommandation 2C) ainsi que la documentation des résutlats et des dosages de médicament (recommandation 1C) [Jennings *et al.*, 2014]. - Un contrôle de qualité externe des coagulomètres devrait être effectué de deux à trois fois par année, ce qui implique l'élaboration de moyens pour y parvenir ([UETMIS-CHUQ, 2011], cité dans [INESSS, 2014a]). La grande majorité des pharmaciens consultés dans la cadre du projet rapportent qu'un contrôle externe des coagulomètres portatifs est régulièrement effectué en pharmacie, sans toutefois qu'il n'y ait un protocole qui soit uniforme à la grandeur de la province pour effectuer ce type de contrôle. Ces contrôles seraient fréquemment effectués avec une solution de contrôle vendue par le fabricant de l'appareil, mais peuvent aussi se faire par l'intermédiaire d'une compagnie tierce. Les membres du comité consultatif mentionnent qu'il serait bien de rappeler dans le GUO que les patients qui assurent l'autogestion ou l'autosurveillance de leur anticoagulothérapie ne sont pas dispensés de recevoir un suivi minimal durant leur traitement et qu'il reste un lien avec leur professionnel de la santé. De plus, cette recommandation doit être différente de la recommandation #10 (qui concerne uniquement la Clcr et l'hémoglobine) car ce suivi doit inclure une évaluation de la précision du coagulomètre portatif. Les membres du comité consultatif soulignent que la fréquence à

	laquelle un contrôle externe doit être effectué avec les coagulomètres portatifs n'est pas très claire et dépend beaucoup de l'utilisation qui est faite de l'appareil. Ils sont toutefois d'avis qu'une fréquence d'environ 2 fois par année est raisonnable pour le contrôle externe de la qualité des lectures d'un coagulomètres portatif et c'est d'ailleurs la directive qui est donnée par certains cliniciens à leurs patients. Il a aussi été mentionné que les différences observées entre les lectures des coagulomètres portatifs et les valeurs de RNI obtenues en laboratoire (et même entre différents coagulomètres portatifs) peuvent causer beaucoup de confusion pour les contrôles externes effectués de cette façon. Ils proposent donc de mentionner qu'un contrôle de qualité externe des coagulomètres devrait être effectué selon les recommandations du fabricant [savoirs expérientiels du comité consultatif].
Applicabilité (mise en œuvre)	**Applicable** • Pertinence des énoncés issus de la preuve scientifique pour la clinique ou le système de santé et de services sociaux : pertinent. • Possibilité d'application Facteurs facilitants : - « L'usage d'un coagulomètre à la maison par le patient permet une réduction des déplacements et des autres désagréments liés à un suivi nécessitant une ponction veineuse » [INESSS, 2014a]. Barrières potentielles : - Plusieurs patients ne seraient pas aptes (physiquement ou mentalement) à surveiller ou gérer eux-mêmes leur anticoagulothérapie aux AVK. - Le suivi régulier en clinique peut être réconfortant pour certains patients qui se sentent ainsi très bien pris en charge par le réseau de la santé. Les membres du comité consultatif soulignent qu'une minorité de patients seulement sont rassurés par le suivi du RNI, mais cela pourrait en grande partie dépendre de la variabilité de leur RNI (les gens ayant un RNI plus variable seraient davantage rassurés par ce type de suivi régulier) [savoirs expérientiels du comité consultatif]. - Les personnes visées pour l'autosurveillance ou l'autogestion doivent être bien sélectionnées et avoir accès à un professionnel de la santé apte à faire le suivi pour l'autosurveillance ainsi que disposé à les former et à les supporter dans les cas d'autocontrôle [INESSS, 2014a]. - Il n'y a pas de directives claires et consensuelles concernant la fréquence ou la méthode pour effectuer des contrôles externes sur les coagulomètres portatifs. • Conformité par rapport aux valeurs et normes sociétales et aux lois : conforme.
Acceptabilité	**Acceptable** • Accessibilité : - Le coût initial pour l'achat de l'appareil d'autosurveillance CoaguChek XS^{MC} est relativement élevé (environ 500 $) et pourrait décourager certains patients aptes à se prévaloir de cette méthode de suivi [INESSS, 2014a]. - Par contre, les bandelettes CoaguChek XS PT Test^{MC} (à utiliser avec l'appareil CoaguChek XS^{MC}) font parties des médicaments d'exception de la liste de médicament de la RAMQ. Cela devrait donc en faciliter l'accès aux patients. • Attentes, valeurs, préférences des familles ou du personnel soignant : - Aucune information à cet égard.
Impacts potentiels de la mise en œuvre	• Positifs : - Libération de ressources dans le réseau de la santé (qui seraient normalement impliquées dans le suivi des valeurs de RNI des patients traités à l'aide de la warfarine. - Comme le TTR est dépendant de la fréquence de surveillance du RNI ([Horstkotte *et al.*, 1998], cité dans [Heneghan *et al.*, 2016]), l'autogestion et l'autosurveillance de l'anticoagulothérapie aux AVK pourrait permettre de mieux contrôller le TTR avec pour effet de maximiser l'efficacité du

	traitement sans en augmenter les effets indésirables. • Négatifs : - Des professionnels de la santé devront être disponibles pour former les patients désirant se prévaloir de l'autosurveillance ou de l'autogestion de leur anticoagulothérapie et pour offrir un support pour répondre aux questions des utilisateurs.
Décision consensuelle	Les options d'autosurveillance et d'autogestion de l'anticoagulothérapie par AVK devraient être discutées avec toute personne qui : — reçoit un traitement de longue durée avec un AVK ; — désire suivre elle-même ses valeurs de RNI ; — est physiquement et mentalement apte à faire un tel suivi de façon adéquate (ou dispose de l'aide d'un proche qui possède les aptitudes nécessaires pour effectuer ce suivi de façon adéquate). Une formation spécifique et adéquate doit être donnée aux personnes qui choisissent l'autosurveillance ou l'autogestion de leur traitement par AVK. Les personnes qui choisissent l'autosurveillance ou l'autogestion de leur anticoagulothérapie par AVK doivent avoir accès à un professionnel de la santé apte à faire le suivi pour l'autosurveillance ou à les supporter dans les cas d'autogestion. Un suivi médical, au moins une fois par année, doit être mis en place pour les patients qui assurent l'autosurveillance ou l'autogestion de leur anticoagulothérapie par AVK. Cela inclut le contrôle de qualité externe de leur coagulomètre selon les recommandations du fabricant.

ANNEXE J

Mandat du comité consultatif

Le comité consultatif a pour mandat d'accompagner l'INESSS dans ses travaux afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité professionnelle du produit livré et ce en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Ils offrent aussi de la rétroaction à différentes étapes du projet.

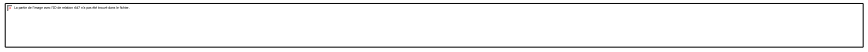
À cette fin, le comité doit notamment :

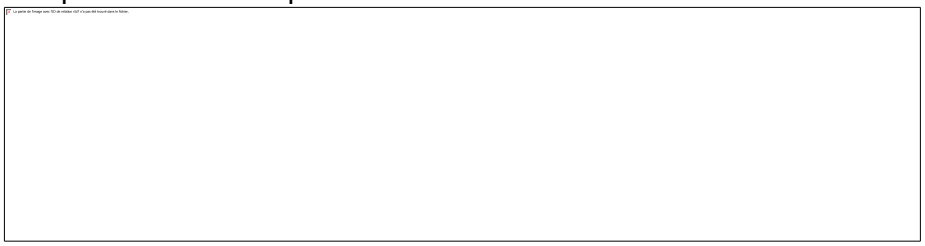
- prendre connaissance des résultats de la revue de littérature portant sur les nouveautés en lien avec les outils en proposés par l'INESSS;
- prendre connaissance de la revue de littérature pour les nouveaux outils;
- proposer des modifications ou commenter les propositions de modification;
- proposer des ajouts de sections aux guides le cas échéant;
- fournir de l'information contextuelle et expérientielle;
- contribuer à dénouer les enjeux de contenu le cas échéant;
- contribuer à la formulation des recommandations finales;
- se prononcer sur les produits de transfert de connaissances.

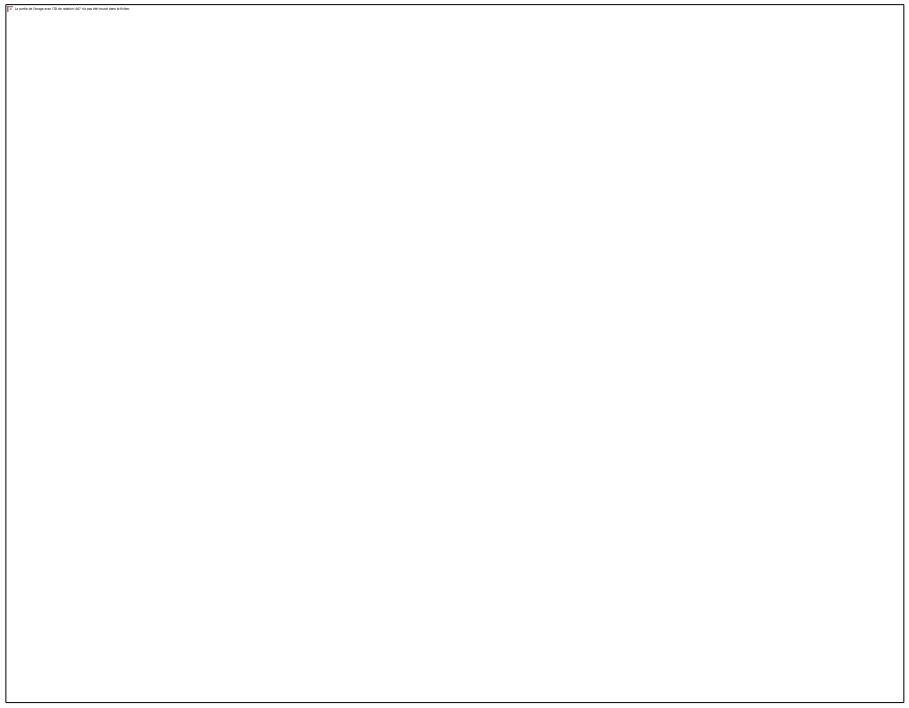
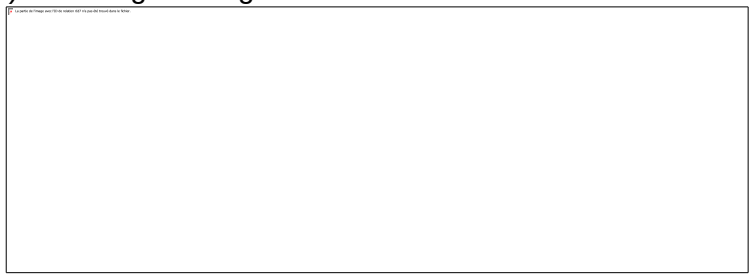
ANNEXE K

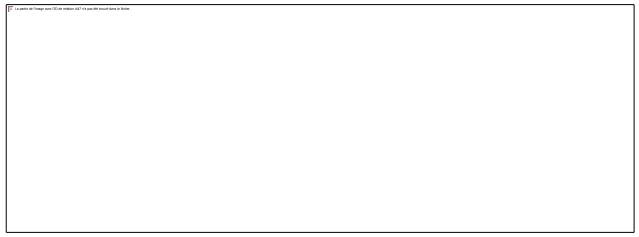
Commentaires des lecteurs externes et réponses de l'équipe projet

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
M. Denis Brouillette, pharmacien, Institut de cardiologie de Montréal	
Qualité scientifique du rapport : 9/10	
1. Contenu général:	
1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? **Oui** 1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? **Oui** 1.3. La méthodologie est-elle robuste ? **Oui** 1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? **Voir commentaires associés (à la section suivante)** 1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? **Oui** 1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? **Oui** 1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? **Oui** 1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? **Oui** 1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? **Oui**	**Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.**
2. Contenu spécifique: *Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections du GUO pour lesquelles vous avez une expertise particulière.*	

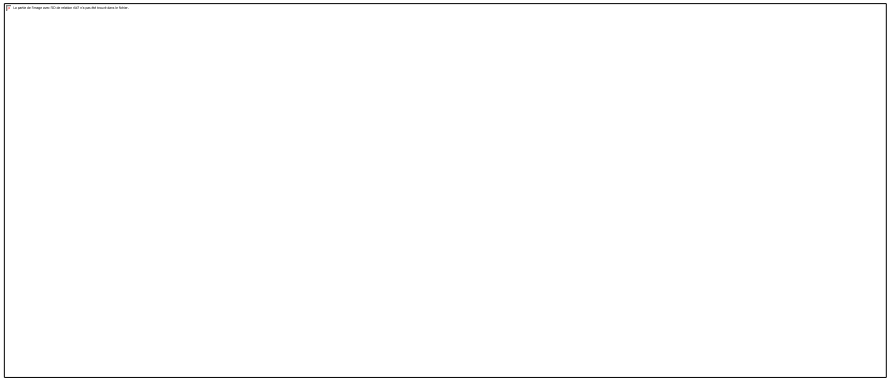
COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire seulement : 1) Est-il requis de mettre les unités en système impérial : 	La mesure « 126 mg/dl » a été remplacée par « 1,26 g/l ».
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire seulement : 2) Est-ce que la définition d'AVC est bonne : 	Une erreur s'est effectivement glissée dans la définition de l'AVC. Celle-ci a donc été remplacée par la suivante : « déficit neurologique focal et aigu diagnostiqué par un neurologue, d'une durée de plus de 24 heures et causé par de l'ischémie. »
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire seulement : 3) Posologie de Rivaroxaban : sante canada a accepté une posologie de 15 mg DIE pour une clairance à la créatinine de 15 à 30 ml par minutes. Avez-vous mis les clairances comme dans l'étude ROCKET ou comme dans la monographie.	La posologie du rivaroxaban a été présentée dans le GUO selon les valeurs de Clcr acceptées par Santé Canada, mais dans l'optique d'éviter que la mention d'utilisation avec prudence en présence d'une Clcr entre 15 et 30 ml/min précisée plus bas dans le tableau de la même page passe inaperçue. Après consultation auprès des membres du comité consultatif, il a été décidé de modifier la posologie du rivaroxaban pour indiquer que la dose de 15 mg DIE doit être utilisée en présence d'une Clcr de 15 à 50 ml/min, tel que proposé.
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire seulement : 4) Considérer ajouter une note à évaluation du risque :  L'évaluation du risque ne doit pas habituellement mener à exclure un patient d'un traitement. De même, les interactions médicamenteuses ne devraient pas mener à utiliser une dose non recommandée par le manufacturier (voir point 8). Plutôt, il devrait être utilisé pour intervenir sur les facteurs de risque modifiables et sur la minimisation	À l'heure actuelle, il n'y a aucun énoncé dans les 2 GUO qui suggère de ne pas offrir de traitement anticoagulant pour les patients qui ont un risque hémorragique élevé. C'est d'ailleurs pour éviter une telle interprétation que cette section du GUO sur la fibrillation auriculaire présente les facteurs de risque de saignement qui sont modifiables, accompagné de l'énoncé : « Pour réduire au minimum le risque de saignement, porter une attention particulière aux facteurs de risque suivants ». Aucune modification n'a donc été apportée à cette section.

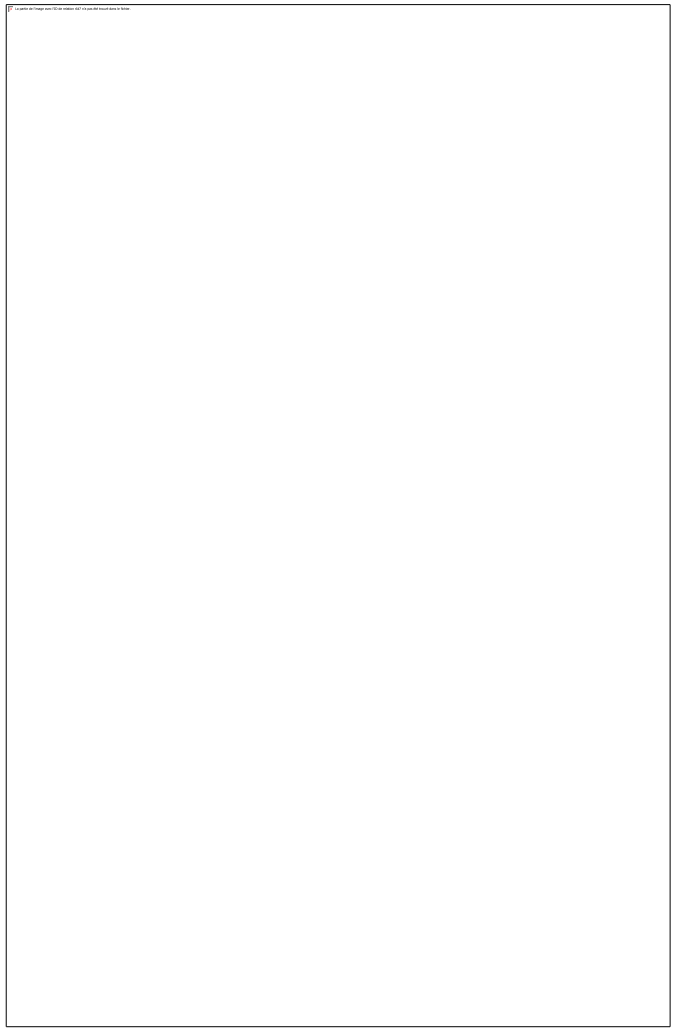
COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
des interactions médicamenteuses (changer de médicament ou diminuer les doses).	
Commentaire applicable au GUO sur la thromboembolie veineuse seulement : 1) Ajouter évaluer la possibilité d'une interaction médicamenteuse par une inducteur (Millepertuis par exemple) et la possibilité d'un problème d'absorption :  Un inducteur pourrait aussi être responsable d'un échec au traitement et il doit être considéré. Un problème d'absorption peut aussi expliquer un échec au traitement comme par exemple un syndrome de l'intestin court (chirurgie bariatrique). Ou dans le cas du coumadin l'administration d'un médicament qui nuit à l'absorption comme le questran peut être responsable d'une diminution de l'absorption.	Cette recommandation s'applique uniquement aux patients qui reçoivent une anticoagulothérapie efficace, donc chez qui les problèmes d'observance thérapeutique, de RNI instable, ou d'autres problèmes affectant l'efficacité, l'absorption ou l'élimination de l'anticoagulant ont été éliminés (y compris une interaction médicamenteuse). Cette recommandation a donc été conservée telle quelle dans le GUO.
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire <u>et</u> au GUO sur la thromboembolie veineuse : 5) Quel est l'intérêt de mentionner l'élimination fécale (sous forme inchangé) il serait plutôt approprié de présenter le métabolisme voir le schéma ci-bas. 	Il est vrai que la présentation de l'élimination fécale des anticoagulants n'est pas absolument essentielle. Questionnés sur la pertinence cette ligne du tableau des caractéristiques des anticoagulants, il avait été soulevé par les membres du comité consultatif que ce type d'information pouvait potentiellement induire les cliniciens en erreur : l'élimination rénale du rivaroxaban (67 %) et du dabigatran (85 %) semble similaire, mais l'impact de la fonction rénale est vraiment pire avec le dabigatran. Il avait donc été proposé de présenter, dans le cas du rivaroxaban, le pourcentage éliminé par les reins sous forme inchangée car c'est cette portion qui,

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
 Tiré de : Chan *et al.* JACC 2016;67 :2 8 8 8 – 9 9	lorsqu'elle s'accumule en insuffisance rénale, peut augmenter l'effet anticoagulant. L'information sur l'élimination fécale des anticoagulants ne vient que compléter l'information sur les caractéristiques pharmacocinétiques. Après consultation auprès des membres du comité consultatif, il a été décidé de ne présenter dans ce tableau que le taux d'élimination rénale sous forme active.
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire <u>et</u> au GUO sur la thromboembolie veineuse : 6) Posologie Dabigatran : 	L'énoncé présent dans la monographie est en fait plutôt vague et semble inclure tout patient avec un risque plus élevé de saignement (y compris les personnes âgées de 75 ans et plus présentant au moins 1 facteur de risque de saignement). L'utilisation de l'énoncé « patient de plus de 75 ans et présentant au moins 1 facteur de risque » semble ainsi plus restrictif que ce qui est véhiculé dans la monographie. C'est pourquoi les termes « Facteurs de risque hémorragique » ont été utilisés dans le GUO (un âge de 75 et plus étant également un facteur de saignement). Après consultation auprès des membres du comité consultatif, il a toutefois été

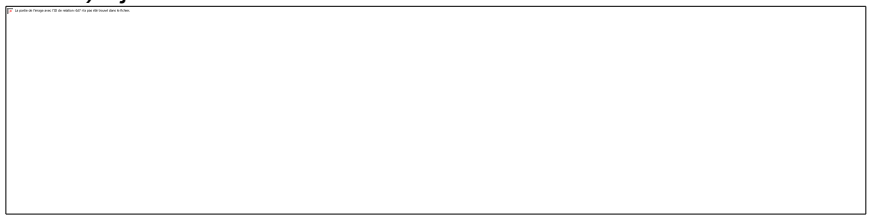
COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
 Selon la monographie : on devrait lire patient de plus de 75 ans et présentant au moins 1 facteur de risque.	décidé de remplacer « Facteurs de risque hémorragiques » par « Risque élevé de saignements » pour être plus fidèle à la formulation utilisée dans la monographie de produit.
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire <u>et</u> au GUO sur la thromboembolie veineuse : 7) Tableau de posologie : ne serait-il pas approprié d'indiquer que la clairance à la créatinine doit être calculée avec la formule de Cockcroft et Gault.	Après consultation auprès des membres du comité consultatif, il semble effectivement important de préciser que la clairance de la créatinine doit être calculée à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault, comme il a été fait pour les études cliniques sur les AOD (ce qui ne semble pas nécessairement évident pour tous les cliniciens). Une précision à cet égard a été ajoutée en note de bas de tableau dans le GUO.
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire <u>et</u> au GUO sur la thromboembolie veineuse : 8) Le rivaroxaban ne devrait pas être utilisé avec le CHILD B : Le rivaroxaban est particulier pour cette catégorie de patient voici le tableau du european heart : Tiré de : European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393	La contre-indication du rivaroxaban dans la monographie concerne les patients avec une hépatopathie (y compris des classes B et C de Child-Pugh) associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique, contre-indication qui est couverte par la ligne précédente dans le GUO : Insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C) ou accompagnée d'une coagulopathie. Tel que souligné par les membres du comité consultatif dans le rapport en soutien aux GUO, les patients avec une insuffisance hépatique n'ont pas été inclus dans des essais cliniques portant sur l'efficacité et l'innocuité des AOD. Ils voient toutefois un certain danger dans le fait de contre-indiquer de façon trop ferme les AOD chez ces patients malades, ce qui pourrait en priver plusieurs d'une nouvelle thérapie. Ils soulignent qu'il y a quand même quelques données rétrospectives sur le sujet (mais très peu) qui

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	semblent suggérer que les AOD ne sont pas nécessairement pires que la warfarine chez ces patients. Il a donc été décidé de recommander qu'un AOD pourrait être considéré avec prudence, lorsque jugé sécuritaire à la suite d'une consultation avec un spécialiste, chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B), la prise en charge de ces patients relevant davantage de la spécialité. En ce qui concerne le guide de la European Heart Rhythm Association (cité dans votre exemple), il a été impossible de le conserver dans notre analyse puisqu'il a été impossible d'en évaluer la qualité méthodologique (trop peu d'information).
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire <u>et</u> au GUO sur la thromboembolie veineuse : 9) Ajouter « ou ouverte » : Les capsule de dabigatran ne doivent pas être écrasée ou croquée ou ouverte (pour donner avec de la compote par exemple).	L'énoncé a été modifié pour : « La capsule ne doit pas être écrasée, croquée ou ouverte ».
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire <u>et</u> au GUO sur la thromboembolie veineuse : 10) Note pour interaction médicamenteuse : Considérer ajouter une note pour les interactions médicamenteuse sur l'utilité des interactions. Les informations sur les interactions médicamenteuse doivent être utilisé pour minimiser le risque de saignements pas pour diminuer les doses. En effet, plusieurs études ont démontré que l'utilisation de dose réduites inappropriés menait a un augmentations des événements chez les patients. Voici un tableau avec quelques études qui démontre ceci.	L'énoncé suivant a été ajouté au GUO : « Les informations sur les interactions médicamenteuse doivent être utilisées avant tout pour minimiser le risque de saignements. Une réduction de dose ne devrait être envisagée que lorsque précisé dans l'outil. »

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire <u>et</u> au GUO sur la thromboembolie veineuse : 11) Les recommandations européennes me semblent intéressantes pour les doses oubliées…	Ces recommandations semblent en effet intéressantes. Par contre, il a été impossible de conserver dans notre analyse le guide de la European Heart Rhythm Association, d'où provient cette démarche, puisqu'il a été impossible d'en évaluer la qualité méthodologique (trop peu d'information). De plus, l'ajout de ce type de démarche alourdirait davantage le GUO. Il a donc été décidé de conserver la façon actuelle de présenter la marche à suivre en cas de dose oubliée, qui reflète d'ailleurs l'information présentée dans les monographies.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
 Tiré de : European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393	
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire et au GUO sur la thromboembolie veineuse :	Étant donné l'espace disponible dans le GUO, il a été décidé par les membres du comité consultatif d'inclure au moins les

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
12) Transfer d'un AOD à un AOD : Ne devrait-il pas y avoir un tableau de transfert d'un AOD à un AOD. Comme dans le cas d'hypersensibilité par exemple.	procédures de transfert d'un AOD à un autre anticoagulant et d'un anticoagulant à un AOD, qui représentent la majorité des situations rencontrées par les cliniciens. Quoiqu'il aurait été intéressant d'ajouter ce type d'information au GUO, aucune modification à cet égard n'a été faite.
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire <u>et</u> au GUO sur la thromboembolie veineuse : 13) Les doses de vitamine K me semble plutôt élevée pour un saignement mineur : Ne serait-il pas plus approprié de mettre 1 à 2,5 mg pour éviter une résistance au traitement ultérieurement.	La dose de vitamine K orale de 2,5 à 5 mg a été établie selon l'avis d'expert des membres du comité consultatif, basé sur un article de revue faisant référence dans le domaine : « Patriquin C et Crowther M. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with vitamin K. Expert Rev Hematol 2011;4(6):657-65 ». Aucune modification n'a donc été apportée à cette section du GUO.
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire <u>et</u> au GUO sur la thromboembolie veineuse : 14) Ajouter une mise en garde : Ajouter une mise en garde que les AOD peuvent augmenter les INR (labo ou coagulomètre et que l'on doit habituellement faire un INR le lendemain de l'arrêt pour valider le INR.	Questionnés à cet égard, les membres du comité consultatif sont également d'avis qu'il serait intéressant d'ajouter la précision proposée dans le GUO. La note de bas de tableau suivante a donc été ajoutée : « Les AOD peuvent augmenter les valeurs de RNI mesurées en laboratoire ou à l'aide d'un coagulomètre. Ainsi, une mesure du RNI doit généralement être effectuée le lendemain de l'arrêt de l'AOD pour confirmer la valeur obtenue. »
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire <u>et</u> au GUO sur la thromboembolie veineuse : 15) Ajouter pour les saignements :	Questionnés à cet égard, les membres du comité consultatif sont d'avis qu'un tel ajout pourrait ajouter de la confusion et qu'une demi-dose ne serait par ailleurs pas très efficace pour réellement arrêter un saignement. Aucune modification n'a donc été apportée à cette section du GUO.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
 Pour des saignements mineurs on peut habituellement faire 3 choses : retarder l'administration d'une dose, suspendre 1 dose ou diminuer une dose. On peut toutefois le faire que pour une dose seulement, sinon il faut référer.	
Commentaire applicable au GUO sur la fibrillation auriculaire <u>et</u> au GUO sur la thromboembolie veineuse : 16) Ajouter 'maintenir une bonne diurèse'  Pour les saignements modéré à sévère, il faut aussi avoir pour objectif de maintenir la diurèse chez les patients. Puisque tous les AOD sont éliminés au niveau rénal maintenir une bonne fonction rénale permet de maintenir l'élimination de l'anticoagulant.	Questionnés à cet égard, les membres du comité consultatif sont généralement d'avis que le maintien d'une bonne diurèse fait partie des éléments standards dans la prise en charge des saignements et qu'il n'est ainsi pas nécessaire d'ajouter cet élément au GUO. Aucune modification n'a donc été apportée à cette section du GUO.
3. Transfert des connaissances: *Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du rapport.*	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ?	**Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.**

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Les cliniciens et professionnels de la santé.	
3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? **Congrès de l'association des pharmaciens en établissement du Québec.**	**Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.**
Docteure Sylvie Desmarais, interniste, Centre Hospitalier Pierre-Boucher	
Qualité scientifique du rapport : 10/10	
1. Contenu général:	
1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? **Oui** 1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? **Oui** 1.3. La méthodologie est-elle robuste ? **Oui** 1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? **Oui** 1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? **Oui** 1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? **Oui** 1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? **Oui** 1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? **Oui** 1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? **Oui**	**Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.**

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
2. Contenu spécifique: *Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections du GUO pour lesquelles vous avez une expertise particulière.*	
1.2 Questions de recherche (Aspects cliniques) : Populations particulières : *Quelle est l'efficacité des AOD comparativement aux AVK chez les personnes atteintes de FA non valvulaires avec score de CHADS2* ***élevé*** *?* Question soulevée dans les aspects cliniques page 16 (point 13) mais réponse non relevée spécifiquement dans le GUO. Le nombre de personnes avec FA non valvulaire et score de CHADS2 de 6 était de 159 (groupe warfarin, (2,2%)) et 123 (groupe rivaroxaban, (1,7%)) respectivement dans la cohorte de ROCKET AF (rivaroxaban vs warfarin en FA non valvulaire). Le nombre de personnes avec CHADS2 score 5 ou 6 dans les autres études cliniques n'est pas spécifié. • RELY: CHADS2 3-6: 1968 (AVK) vs 1981 (dabigatran) • ARISTOTLE: CHADS2 3-6: 2744 (AVK) vs 2758 (apixaban) • ENGAGE AF: CHADS2 4-6: 1591 (AVK) vs 1613 (edoxaban) Il sera difficile de répondre à la question clinique sans plus de détails sur les personnes avec score de CHADS2 5-6 même si une évaluation de cette population particulière serait intéressante pour les cliniciens. L'efficacité et l'innocuité au moins égales ou supérieures des AODs sur la warfarine sur l'ensemble des populations étudiées tel que souligné dans le GUO s'applique fort probablement chez les personnes avec score de CHADS2 élevé.	Cet élément sera considéré lors de la future mise à jour des GUO en anticoagulothérapie.
1.2 Questions de recherche (Aspects sociaux) : Question intéressante qui pourrait être adressée dans une analyse ultérieure : *Chez les personnes pour qui une anticoagulothérapie est indiquée, l'observance au traitement est-elle supérieure avec les AOD ou les AVK?*	Cet élément sera considéré lors de la future mise à jour des GUO en anticoagulothérapie.
Posologie (p 60, section 2.3.2.3) : « apixaban : 10 mg BID pour 7 jours, suivis de 5 mg BID; pour la	Le sujet de la réduction de dose de l'apixaban après 6 mois de traitement avait été discuté au sein du comité consultatif. Il en

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
prévention à long terme de la TEV récidivante (soit après un minimum de 6 mois de traitement), une réduction de la dose d'apixaban à 2,5 mg BID est recommandée » « and if there was clinical equipoise about the continuation or cessation of anticoagulant therapy » Tel qu'énoncé dans la section matériel et méthodes de l'étude sur la prévention secondaire de la maladie thromboembolique veineuse (TEV) par l'apixaban deux dosages contre placebo. (Amplify-Extension, NEJM 2013, 368 : 699-708), les personnes incluses devaient présenter un questionnement sur l'équilibre entre le risque de récidive de TEV contre le risque de saignement sous anticoagulation orale. (« Equipoise ») Cette controverse quant à la diminution de la dose chez les personnes avec TEV idiopathique à haut risque de récidive de TEV mais jugées à faible risque de saignement (par exemple un jeune homme avec embolies pulmonaires idiopathiques) entraine une certaine confusion pour les cliniciens dans la prescription des AODs à long terme pour la prévention secondaire de la TEV. D'ailleurs, les avis d'experts étaient partagés au congrès annuel de thrombose-Canada 2018 à ce sujet. Les prescriptions d'AOD en prévention secondaire des TEVs par les cliniciens sont hétérogènes pour une même situation clinique. Les critères de remboursement (qui respectent les données probantes des études cliniques toutefois) et les dosages différents pour la prévention secondaire de la TEV à long terme (rivaroxaban 20 mgs die, code CV 165, pour l'embolie pulmonaire /apixaban à long terme 2,5 mgs BID, CV 170) contribuent surement au questionnement des cliniciens. À mon avis, si jugé pertinent par le comité consultatif, un commentaire à ce sujet pourrait être ajouté dans le GUO à la section posologie pour nuancer la recommandation de diminution de dose de l'apixaban après 6 mois de traitement de la TEV.	avait été conclu que la dose d'apixaban doit être réduite à 2,5 mg PO BID après 6 mois de traitement : c'est une obligation, car c'est de cette façon que le médicament a été testé par le fabricant et approuvé par Santé Canada. L'énoncé concernant la réduction de dose de l'apixaban avait donc été modifié pour être plus affirmatif avec le choix du verbe « réduire » plutôt que « considérer une réduction » (tel qu'utiliser avec le rivaroxaban). Aucune modification supplémentaire de cet énoncé n'a donc été effectuée.
Page 75, 2e paragraphe, 3e ligne :	La coquille a été corrigée dans le rapport en soutien aux GUO.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Coquille : insuffisance rénale légère, devrions lire *: insuffisance hépatique légère.*	
Page 77 (section 2.3.5, Contre-indications) : Une publication récente et une présentation orale au congrès annuel de thrombose Canada (27 octobre 2018) suggère un manque de données pour l'utilisation des AOD (dans ce cas-ci le rivaroxaban) lors du traitement des thromboses veineuses du membre supérieur induite par un cathéter veineux central lorsque le cathéter central est en place, suite à la publication de l'étude : « Catheter 2 ». Toutefois, ces personnes sont, en général, suivies en médecine spécialisée, en contexte hospitalier et il s'agit d'une étude avec peu de patients (70). Le comité consultatif jugera la pertinence d'inclure ces informations dans le GUO. *Thromb Res. 2018 Feb;162:88-92 :A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2).*	Tel qu'il est mentionné dans votre commentaire, le traitement des thromboses veineuses induites par un cathéter veineux central relève, en général, de la médecine spécialisée. Or, les GUO produits par l'INESSS visent avant toute chose les professionnels de la santé de première ligne et c'est pourquoi le traitement de ce type de thrombose veineuse n'a pas été inclus dans le GUO. Aucune modification n'a été apportée au GUO.
Page 89 « …il faut aussi évaluer la présence d'autres thrombophilies acquises » Les bilans de thrombophilies secondaires (exemple syndrome antiphospholipides) seront faussés si prélevés chez un patient sous anticoagulant oral (AOD et AVK).	Cette information est très intéressante. Il avait été précisé par les membres du comité consultatif que le clinicien consulte normalement un spécialiste dans ces cas d'échec au traitement puisque c'est plutôt inhabituel (moins de 4 % des phlébites). Ce type d'information avait toutefois été ajouté au GUO puisque cette consultation n'est pas nécessairement facile en région. Après consultation auprès des membres du comité consultatif, ceux-ci précisent que ces bilans ne devraient quasi-jamais être demandés à l'urgence et relèvent de la spécialité en médecine interne ou en hématologie. De plus, il y a plusieurs situations qui peuvent fausser le bilan de thrombophilie (les AOD peuvent causer dans certains cas des faux positifs pour l'anticoagulant lupique seulement, pas la warfarine). Il serait donc difficile d'ajouter ce détail sans couvrir aussi les autres situations où un bilan peut être faussé. Donc, comme l'évaluation du syndrome des antiphospholipides relève davantage de la médecine spécialisée et que le GUO

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	précise qu'il faut considérer la consultation avec un spécialiste en cas de TEV récidivante, cette précision ne sera pas ajoutée au GUO.
Commentaires généraux : 1- Ce GUO est complet, précis et pertinent. Il est à jour avec la littérature la plus récente et le comité consultatif émet des recommandations très utiles et essentielles pour les cliniciens. Ce GUO devrait être diffusé largement car les indications d'anticoagulation et le nombre de personnes qui bénéficieront d'une anticoagulation n'ira qu'en augmentant et la gestion de l'anticoagulation implique autant les infirmières, les pharmaciens que les médecins de la première à la quatrième ligne. L'INESS pourrait considérer : A. Faire parvenir le GUO des AOD aux présidents des comités d'éducation médicale continue des associations médicales concernées par les AOD (exemple association des anesthésistes, chirurgiens, FMOQ, internistes, hématologues, etc.) qui eux le présenteront à leurs membres respectifs de la manière jugée appropriée. B. Onglet séparé sur l'application de l'INESSS Guides C. Le transmettre aux facultés d'éducation des sciences de la santé. D. Informer et distribuer le GUO aux comités de pharmacologie des CISSS ainsi qu'à l'association des pharmaciens du Québec. E. Des fiches d'informations plastifiées tirées du GUO mais adaptées aux différents groupes concernés par l'anticoagulation orale pourraient être produites. Par exemple : Fiche explicative sur le transfert d'une HBPM ou AVK à un AOD pour les infirmiers (ères) et distribuées dans les centres de soins pour affichage. F. Les décideurs au Ministère de la santé devraient aussi faire partie de la liste de distribution du GUO des AOD et de la warfarine.	**Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.**
Commentaires généraux : 2- La place des AOD en prévention primaire de la TEV, non adressée	Cet élément pourrait être considéré lors de la future mise à jour des GUO en anticoagulothérapie.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
dans le GUO, pour les clientèles orthopédiques, oncologiques, médicales entre autres pourrait éventuellement faire l'objet d'une révision de l'INESSS.	
Commentaires généraux : 3- De par la facilité de prescription et l'augmentation importante des personnes requérant une anticoagulation orale, les AOD seront de plus en plus initiés par les médecins en première ligne. La fermeture ou la diminution importante du nombre de cliniques de suivis des RIN/AVK dans les centres hospitaliers a aussi contribué à transférer le suivi des personnes sous AOD en première ligne. Toutefois, une alternative aux cliniques de suivi des RIN/AVK devrait être développée et plus accessible pour assurer un accès à la médecine spécialisée dans le suivi des maladies thromboemboliques artérielles et veineuses. En effet, à la lumière des multiples études cliniques, la gestion de l'anticoagulation orale subit des changements importants et multiples autant au niveau des indications que du choix de doses et de molécules. Une réévaluation régulière des personnes sous anticoagulant oral par une équipe multidisciplinaire (infirmière, pharmacien, médecin de la spécialité concernée), en support aux équipes médicales de première ligne, serait pertinente. Le GUO pourrait être un outil incontournable de ces dites cliniques. Le GUO devra faire l'objet d'une mise à jour régulière car de nouvelles données probantes sur l'utilisation des AOD modifieront les indications, les dosages et la gestion des AOD dans un avenir proche.	**Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section. L'INESSS assurera une veille pour évaluer la pertinence de mettre à jour ses GUO.**
Commentaires généraux : En conclusion, ce GUO va contribuer à améliorer la qualité de la pratique médicale en ce qui a trait à l'anticoagulation en fibrillation auriculaire et en maladie thromboembolique veineuse. Je tiens à souligner l'excellence du travail de recherche, la rigueur de l'analyse et la pertinence des énoncés du conseil consultatif.	Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.
3. Transfert des connaissances: *Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du rapport.*	

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? **Médecins généralistes, Internistes, cardiologues, infirmiers (es) praticiens en cardiologie et/ou impliqués en anticoagulatherapie, pharmaciens, médecins-résidents.**	**Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.**
3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ?	**Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.**
Docteur Jean-François Roux, cardiologue électrophysiologiste, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)	
Qualité scientifique du rapport : 8/10	
1. Contenu général:	
1.1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ? **Cet ouvrage réalisé par l'INESSS revoit de manière exhaustive les évidences qui supportent l'utilisation des ACOD pour la prévention des événements thrombo-emboliques en présence de fibrillation auriculaire et pour le traitement des patients souffrant de problèmes thrombo-emboliques veineux. La lecture du document est aisée en raison de l'excellente organisation des informations qui y sont présentées.** 1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ? **Les données présentées dans le document sont assez poussées pour le spécialiste, tout en demeurant faciles d'accès pour le non spécialiste. Le résumé présenté après chaque section, lequel synthétise les conclusions des membres du comité consultatif, aide à mieux comprendre les informations présentées au préalable.**	**Aucune modification n'est nécessaire à la suite des commentaires de cette section.**

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
1.3. La méthodologie est-elle robuste ? **La méthodologie utilisée est rigoureuse et extrêmement bien détaillée. La revue de la littérature est complète et très bien expliquée, ce qui facilite la lecture pour le lecteur non expert.** 1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ? **Tous les éléments de réflexion sont présents.** 1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente ? **L'analyse des données est exhaustive, mais bien résumée et très pertinente.** 1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ? **La présentation des résultats est très claire et explicite.** 1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ? **Tel que mentionné précédemment, les conclusions du comité consultatif sont toujours clairement présentées après chaque section du document.** 1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ? **Les recommandations sont applicables dans le modèle québécois. Elles viennent confirmer ce que les experts font déjà à l'heure actuelle pour la prévention des événements thromboemboliques.** 1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité ? **Tel que mentionné précédemment, les références sont très complètes et bien résumées dans le document.**	
2. Contenu spécifique: *Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections du GUO pour lesquelles vous avez une expertise particulière.*	
1- Dans le GUO, section « Maladie vasculaire » du $CHAD_2S_2VASC$, on devrait lire « maladie coronarienne » plutôt que « maladie de l'artère	Dans la section « Maladie vasculaire » du $CHAD_2S_2$-VASc, les termes « maladie de l'artère coronaire » ont été remplacés par

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
coronaire ». Dans la section « Insuffisance cardiaque congestive », on devrait probablement préciser une valeur de FEVG plutôt que d'utiliser une expression vague comme « dysfonction VG systolique modérée à sévère documentée ».	« maladie coronarienne ». La définition de l'insuffisance cardiaque congestive provient d'une traduction libre du guide de pratique clinique publié en 2016 par la Société canadienne de cardiologie*. Aucune modification n'a donc été apportée dans le GUO à cet égard. * Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, *et al.* 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Canadian Journal of Cardiology 2016;32(10):1170-85.
2- L'ajustement proposé pour le Dabigatran ne correspond pas à ce qui est proposé par la SCC ou encore par Thrombose Canada. Je crois que le document officiel et l'INESSS devrait s'aligner avec l'un ou l'autre de ces guides de pratique. Je ne vois notamment pas d'où vient l'ajustement à la baisse pour les patients de moins de 50 kg.	Une erreur s'est effectivement glissée dans les critères de réduction de dose du dabigatran).Après consultation auprès des membres du comité consultatif, il a été décidé de retirer du GUO les patients de moins de 50 kg comme critère de réduction de dose du dabigatran.
3- Dans le tableau « précautions importantes », il est inexact de d'affirmer que les comprimés de Xarelto 15 mg et 20 mg doivent être pris avec le plus gros repas de la journée. Ceci ne correspond pas aux informations contenues dans la monographie canadienne qui mentionne simplement que les comprimés doivent être pris avec des aliments. Aussi, cette notion (plus gros repas de la journée) n'est pas supportée par les données pharmacocinétiques de la molécule.	Les membres du comité consultatif soutiennent, comme la monographie de produit, que l'absorption des doses de 15 et 20 mg de rivaroxaban dépend du bolus alimentaire et c'est pourquoi la monographie du rivaroxaban précise que les doses de 15 et de 20 mg sont à prendre avec des aliments. Quoique la monographie canadienne n'en fasse pas mention, il est spécifié dans la monographie américaine pour la fibrillation auriculaire que le rivaroxaban doit être pris avec le repas du soir, basé sur ce qui avait été fait lors des essais cliniques. Les membres du comité consultatif sont donc d'avis que le rivaroxaban doit être pris avec le plus gros repas de la journée pour respecter la logique qui soutient la recommandation américaine tout en étant conséquent avec les habitudes de vie des patients. Cette information a donc été conservée telle quelle dans le GUO.
4- Dans le tableau discutant de la gestion péri-opératoire des	Le titre de la colonne de gauche « Chirurgie ou intervention

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
anticoagulants, la colonne de gauche devrait avoir pour titre « Chirurgie avec risque modéré de saignement ». Pour les chirurgies mineures à risque faible de saignement, la SCC et Thrombose Canada recommandent de ne pas cesser l'anticoagulation ou encore de ne pas prendre l'AOD le matin de la chirurgie et de le recommencer 4-6h après. En somme, ce tableau devrait être modifié pour s'aligner avec les recommandations de la SCC et de Thrombose Canada.	mineure (risque hémorragique faible) » a été remplacé par « Chirurgie ou intervention avec risque hémorragique modéré ».
5- Dans le tableau discutant du transfert d'un anticoagulant vers un AOD, afin de simplifier le message, je crois que les pharmaciens qui sont sur le comité consultatif devraient évaluer s'il ne serait pas possible de recommander l'initiation de l'AOD au moment de l'arrêt de l'héparine pour tous les agents (ce qui n'est pas le cas pour l'edoxaban dans le document actuel). Il ne semble pas exister de rationnelle du point de vue pharmacocinétique pour que la recommandation ne soit pas la même pour tous les AOD.	Cette prise en charge avait été discutée avec les pharmaciens du comité consultatif et il en avait été conclu que l'information présentée dans le GUO devait refléter l'information qui est présentée dans les monographies, surtout en l'absence d'information plus détaillée sur le sujet. Cette information a donc été conservée telle quelle dans le GUO.
6- Dans le tableau discutant du transfert d'un AOD vers un autre anticoagulant, dans la colonne « Héparine ou HBPM », il n'y a pas de raison de séparer le dabigatran des autres AOD (le dabigatran se prend BID comme l'apixaban, donc l'héparine ou l'HBPM peuvent être débutées à l'heure prévue de la prochaine dose dans les 2 cas).	Avec les membres du comité consultatif, il a été décidé de conserver dans cette section la marche à suivre détaillée dans les monographies de produit, surtout en l'absence d'information plus détaillée sur le sujet. Cette information a donc été conservée telle quelle dans le GUO.
3. Transfert des connaissances: *Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication du rapport.*	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ? **Tous les médecins généralistes et spécialistes, les pharmaciens, les infirmiers praticiens, les administrateurs du système de santé et la population générale sont concernés par les données contenues dans ce rapport.**	**Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.**

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ? **Société canadienne de cardiologie, Association des cardiologues du Québec, Association des spécialistes en médecine interne du Québec, Société des sciences vasculaires du Québec**	**Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.**

RÉFÉRENCES

Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, White J, Rosenberg A, Abarca J, et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Manag Care Spec Pharm 2017;23(9):968-78.

Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, Alings M, Atar D, Aylward P, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 2014;35(4):224-32.

Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, Lo-Ciganic WH. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analyses. Clin Ther 2017;39(7):1456-78.e36.

Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, Parkash R, Leblanc K, Atzema C, et al. 2018 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. Can J Cardiol 2018;34(11):1371-92.

Bai Y, Guo SD, Deng H, Shantsila A, Fauchier L, Ma CS, Lip GY. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. Age Ageing 2018:47(1):9-17.

Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz MJ, Undas A. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2017;10:CD012169.

Bayer Inc. Monographie – PrXARELTO® – comprimés de rivaroxaban 10 mg, 15 mg et 20 mg – Anticoagulant. Mississauga, ON : Bayer Inc.; 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00045366.PDF.

Bayer Inc. Monographie – PrXARELTO® – comprimés de rivaroxaban 10 mg, 15 mg et 20 mg – Anticoagulant. Mississauga, ON : Bayer Inc.; 2015. Disponible à :https://docplayer.fr/3584104-Monographie-de-produit.html.

Bennaghmouch N, de Veer AJ, Bode K, Mahmoodi BK, Dewilde WJ, Lip GY, et al. Efficacy and safety of the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and concomitant aspirin therapy: A meta-analysis of randomized trials. Circulation 2017;137(11):1117-29.

Boehringer Ingelheim. Monographie de produit – PrPRADAXA® – Capsules de dabigatran etexilate à 75 mg, 110 mg et 150 mg (sous forme de mésilate de dabigatran etexilate) – Anticoagulant. Burlington, ON : Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00036233.PDF.

Boonyawat K, Caron F, Li A, Chai-Adisaksopha C, Lim W, Iorio A, et al. Association of body weight with efficacy and safety outcomes in phase III randomized controlled trials of direct oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2017;15(7):1322-33.

Bristol-Myers Squibb. Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur les médicaments – PrCOUMADINMD – Comprimés de warfarine sodique, norme Bristol-Myers Squibb (forme cristalline) 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6 et 10 mg – Anticoagulant. Montréal, Qc : Bristol-Myers Squibb Canada; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038461.PDF.

Brunetti ND, Gesuete E, De Gennaro L, Correale M, Caldarola P, Gaglione A, Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study. Int J Cardiol 2017;230:214-21.

Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. J Thromb Thrombolysis 2016;41(1):206-32.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidance on the use of point-of-care testing of international normalized ratio for patients on oral anticoagulant therapy. CADTH Optimal Use Report. Ottawa, ON : CADTH; 2014. Disponible à : http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0515_POC%20INR_Recs_Report.pdf.

Carrier M, Blais N, Crowther M, Kavan P, Le Gal G, Moodley O, et al. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus. Curr Oncol 2018;25(5):329-37.

Chang C, Hoyos M, Owusu Y, Elewa H. Direct oral anticoagulant use in atypical thrombosis-related conditions. Ann Pharmacother 2018;52(2):185-97.

Chaudhury A, Balakrishnan A, Thai C, Holmstrom B, Nanjappa S, Ma Z, Jaglal MV. The efficacy and safety of rivaroxaban and dalteparin in the treatment of cancer associated venous thrombosis. Indian J Hematol Blood Transfus 2018;34(3):530-4.

Coleman CI, Bunz TJ, Turpie AG. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin for treatment and prevention of recurrence of venous thromboembolism. Thromb Haemost 2017;117(10):1841-7.

Consortium national de formation en santé (CNFS). Accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique [site Web]. Ottawa, ON : CNFS - Volet Université d'Ottawa; 2018. Disponible à : https://cnfs.ca/pathologies/accident-vasculaire-cerebral-ischemique-et-hemorragique (consulté le 27 août 2018).

Denas G, Gennaro N, Ferroni E, Fedeli U, Saugo M, Zoppellaro G, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulation with non-vitamin K antagonists compared to well-managed vitamin K antagonists in naive patients with non-valvular atrial fibrillation: Propensity score matched cohort study. Int J Cardiol 2017;249:198-203.

Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation 2011;123(21):2363-72.

Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol 2016;17(10):e452-66.

Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2e éd. Montréal, Qc : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2013.

Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada. Fibrillation auriculaire [site Web]. Ottawa, ON : Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada; 2018. Disponible à : http://www.coeuretavc.ca/coeur/conditions/fibrillation-auriculaire (consulté le 2 novembre 2018).

Forslund T, Wettermark B, Andersen M, Hjemdahl P. Stroke and bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: A population-based cohort study. Europace 2018;20(3):420-8.

Friberg L et Oldgren J. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation. Open Heart 2017;4(2):e000682.

Frost C, Song Y, Yu Z, Wang J, Lee LS, Schuster A, et al. The effect of apixaban on the pharmacokinetics of digoxin and atenolol in healthy subjects. Clin Pharmacol 2017;9:19-28.

Frost CE, Song Y, Shenker A, Wang J, Barrett YC, Schuster A, et al. Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. Clin Pharmacokinet 2015;54(6):651-62.

Geldhof V, Vandenbriele C, Verhamme P, Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: Efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. Thromb J 2014;12:21.

Gieling EM, van den Ham HA, van Onzenoort H, Bos J, Kramers C, de Boer A, et al. Risk of major bleeding and stroke associated with the use of vitamin K antagonists, nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and aspirin in patients with atrial fibrillation: A cohort study. Br J Clin Pharmacol 2017;83(8):1844-59.

Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, Schellong S, Feuring M, Fraessdorf M, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. Vasc Med 2016a;21(6):506-14.

Goldhaber SZ, Schellong S, Kakkar A, Eriksson H, Feuring M, Kreuzer J, et al. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran versus warfarin. A pooled analysis of data from RE-COVER and RE-COVER II. Thromb Haemost 2016b;116(4):714-21.

Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Circulation 2014;130(2):138-46.

Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: Observations from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 2014;35(28):1864-72.

Härtter S, Sennewald R, Schepers C, Baumann S, Fritsch H, Friedman J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of comedication of clopidogrel and dabigatran etexilate in healthy male volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2013;69(3):327-39.

Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, Ward AM, Perera R, Bankhead C, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev 2016;7:CD003839.

Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal frequency of patient monitoring and intensity of oral anticoagulation therapy in valvular heart disease. J Thromb Thrombolysis 1998;5 Suppl 1(3):19-24.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine chez les personnes de 18 ans et plus couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec. Rapport rédigé par Mélanie Turgeon et Jean-Marc Daigle. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). LIXIANA[MC] – Traitement des thromboembolies veineuses et prévention des récidives. Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2017a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Lixiana_TEV_2017_06_.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). LIXIANA[MC] – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique en présence de fibrillation auriculaire. Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2017b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Lixiana_FA_2017_06.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). ELIQUIS[MC] – Traitement des thromboembolies veineuses et prévention des récidives. Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2015/Eliquis_2015_06_CAV.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). CoaguChek XS PT Test[MC] – Mesure du rapport international normalisé. Québec, Qc : INESSS; 2014a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2014/CoaguChek_2014_02_CAV.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). XARELTO[MC] – Traitement de l'embolie pulmonaire. Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2014b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2014/Xarelto_EP_2014_02_CAV.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). ELIQUIS[MC] – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire. Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2013/Eliquis_2013_10_CAV.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). XARELTO[MC] – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire. Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2012a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2012/Xarelto_fa_2012_10_CAV.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). XARELTO[MC] – Traitement de la thromboembolie veineuse profonde (TVP). Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2012b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2012/Xarelto_TVP_2012_10_CAV.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). PRADAX[MC] – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire – Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2011. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2011/extrait_Pradax__corrige_2012-12-01_.pdf.

Jennings I, Kitchen D, Keeling D, Fitzmaurice D, Heneghan C. Patient self-testing and self-management of oral anticoagulation with vitamin K antagonists: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014;167(5):600-7.

Johansen M, Wikkelso A, Lunde J, Wetterslev J, Afshari A. Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients. Cochrane Database Syst Rev 2015;(7):CD010555.

Jun M, Lix LM, Durand M, Dahl M, Paterson JM, Dormuth CR, et al. Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: Multicentre, population based, observational study. BMJ 2017;359:j4323.

Karakatsanis SJ, Roumpi A, Syrigos KN. The use of novel oral anticoagulants in cancer patients with venous thromboembolism. Semin Oncol 2016;43(6):655-65.

Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. J Am Heart Assoc 2016;5(5):e003432.

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016;149(2):315-52.

Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016;41(1):81-91.

Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;11:CD011373.

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37(38):2893-962.

Kubitza D, Becka M, Mück W, Schwers S. Effect of co-administration of rivaroxaban and clopidogrel on bleeding time, pharmacodynamics and pharmacokinetics: A phase I study. Pharmaceuticals (Basel) 2012a;5(3):279-96.

Kubitza D, Becka M, Roth A, Mueck W. Absence of clinically relevant interactions between rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – and digoxin or atorvastatin in healthy subjects. J Int Med Res 2012b;40(5):1688-707.

Kubitza D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor—are not affected by aspirin. J Clin Pharmacol 2006a;46(9):981-90.

Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. J Clin Pharmacol 2006b;46(5):549-58.

Kuwayama R, Osanai H, Ajioka M. Influence of proton pump inhibitors on blood dabigatran concentrations in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. J Arrhythm 2017;33(6):617-23.

Larsen TB, Skjoth F, Kjaeldgaard JN, Lip GYH, Nielsen PB, Sogaard M. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in patients with unprovoked venous thromboembolism: A propensity-matched nationwide cohort study. Lancet Haematol 2017;4(5):e237-44.

Larsen TB, Skjoth F, Grove EL, Nielsen PB, Christensen TD. Effectiveness of self-managed oral anticoagulant therapy in patients with recurrent venous thromboembolism. A propensity-matched cohort study. Thromb Haemost 2016a;116(3):524-9.

Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study. BMJ 2016b;353:i3189.

Linnemann B, Scholz U, Rott H, Halimeh S, Zotz R, Gerhardt A, et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - Position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). Vasa 2016;45(2):103-18.

Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Larsen TB. Effectiveness and safety of standard-dose nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin among patients with atrial fibrillation with a single stroke risk factor: A nationwide cohort study. JAMA Cardiol 2017;2(8):872-81.

Lip GY, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, et al. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: A "real-world" observational study in the United States. Int J Clin Pract 2016;70(9):752-63.

Loewen PS, Ji AT, Kapanen A, McClean A. Patient values and preferences for antithrombotic therapy in atrial fibrillation. A Narrative Systematic Review. Thromb Haemost 2017;117(6):1007-22.

Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, et al. 2016 focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation. Can J Cardiol 2016;32(10):1170-85.

Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: Guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Thrombolysis 2016;14(6):1308-13.

Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. Clin Pharmacol Drug Dev 2013;2(4):358-66.

McBane II RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J, Ashrani AA, Tafur AJ, Gundabolu K, et al. Apixaban, dalteparin, in Active Cancer Associated Venous Thromboembolism, the ADAM VTE Trial. Blood 2018;132(Suppl 1):421 [abstract].

Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. Am J Cardiovasc Drugs 2013;13(5):331-42.

Moore KT, Plotnikov AN, Thyssen A, Vaccaro N, Ariyawansa J, Burton PB. Effect of multiple doses of omeprazole on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban. J Cardiovasc Pharmacol 2011;58(6):581-8.

Mueck W, Kubitza D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: Pharmacokinetic effects in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2013;76(3):455-66.

Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, Kjaeldgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study. BMJ 2017;356:j510.

Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. Diabetes Metab Res Rev 2017;33(3):e2876.

Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood 2018;132(13):1365-71.

Pfizer Canada. Monographie de produit – PrELIQUIS[MD] – comprimés d'apixaban 2.5 mg et 5 mg – Anticoagulant. Kirkland, Qc : Pfizer Canada Inc.; 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044964.PDF.

Pfizer Canada. Monographie de produit – PrELIQUIS[MD] – comprimés d'apixaban 2.5 mg et 5 mg – Anticoagulant. Kirkland, Qc : Pfizer Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://docplayer.fr/46455140-Monographie-de-produit.html.

Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—Full cohort analysis. N Eng J Med 2017;377(5):431-41.

Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY. Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant trials. Stroke 2017;48(4):857-66.

Raccah BH, Perlman A, Danenberg HD, Pollak A, Muszkat M, Matok I. Major bleeding and hemorrhagic stroke with direct oral anticoagulants in patients with renal failure: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. Chest 2016;149(6):1516-24.

Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Eng J Med 2018;378(7):615-24.

Raskob GE, Ageno W, Cohen AT, Brekelmans MP, Grosso MA, Segers A, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. Lancet Haematol 2016a;3(5):e228-36.

Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: Results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. Lancet Haematol 2016b;3(8):e379-87.

Ross JA, Miller MM, Rojas Hernandez CM. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) versus conventional anticoagulation for the treatment of cancer-related venous thromboembolism: A retrospective analysis. Thromb Res 2017;150:86-9.

Roy J. L'embolie pulmonaire. L'Inhalo 2009;26(1):8-13.

Russo-Alvarez G, Martinez KA, Valente M, Bena J, Hu B, Luxenburg J, et al. Thromboembolic and major bleeding events with rivaroxaban versus warfarin use in a real-world setting. Ann Pharmacother 2018;52(1):19-25.

Santé Canada. Taro-Warfarin (2016-10-03) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/60666r-fra.php.

Santé Canada. Pradax (dabigatran etexilate) - Mise à jour de la monographie concernant l'évaluation de la fonction rénale et son administration chez les patients souffrant certains types de maladie de coeur ayant des valvules cardiaques mécaniques - Pour le public [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012a. Disponible à : http://www.canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/17031a-fra.php.

Santé Canada. Pradaxa/Pradax (dabigatran etexilate) - Nouvelle contre-indication chez les patients porteurs d'une valvule cardiaque artificielle et nécessitant une anticoagulothérapie en raison de leur valvulopathie - Avis aux hôpitaux [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012b. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/16389a-fra.php.

Santé Canada. Pradax (dabigatran etexilate) - Mise à jour de la monographie concernant l'évaluation de la fonction rénale et son administration chez les patients souffrant certains types de maladie de coeur ayant des valvules cardiaques mécaniques - Pour les professionnels de la santé [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012c. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/15855a-fra.php.

Santé Canada. Pradaxa/Pradax (dabigatran etexilate) - Nouvelle contre-indication chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque et nécessitant une anticoagulothérapie en raison de leur valvulopathie - Pour les professionnels de la santé [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012d. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/16385a-fra.php.

Santé Canada. Les patients porteurs de valvules cardiaques artificielles ne doivent pas prendre Pradaxa (dabigatran, auparavant appelé Pradax) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012e. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/16387a-fra.php.

Santé Canada. Pradax (dabigatran etexilate) et Plavix (bisulfate de clopidogrel) - Risque de tort potentiel aux patients associé à la confusion des noms de marque - Pour les professionnels de la santé [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2011a. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2011/14655a-fra.php.

Santé Canada. Pradax (dabigatran etexilate) et Plavix (bisulfate de clopidogrel) – Risque de tort potentiel aux patients associé à la confusion des noms de marque – Pour le public [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2011b. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2011/14100a-fra.php.

Santé Canada. Apo-Warfarin (25 octobre 2010) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2010. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2010/10055r-fra.php.

Santé Canada. Sodium de Warfarin, USP (25 septembre 2008) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2008. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2008/9607r-fra.php.

Santé Canada. Association d'Ezetrol® (ézétimibe) avec la myalgie, la rhabdomyolyse, l'hépatite, la pancréatite et la thrombopénie – Merck Frosst/Schering Pharmaceuticals – Pour les professionnels de la santé [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2005a. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2005/14324a-fra.php.

Santé Canada. Association d'EZETROL® (ézétimibe) avec la myalgie, la rhabdomyolyse, l'hépatite, la pancréatite et la thrombopénie -Merck Frosst/Schering Produits pharmaceutiques [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2005b. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2005/14161a-fra.php.

Santé Canada. Risque d'interactions médicamenteuses importantes entre le millepertuis commun et les médicaments de prescription [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2000. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2000/14287a-fra.php.

Santos SM, Cunha S, Baptista R, Monteiro S, Monteiro P, Goncalves F, Pego M. Early, real-world experience with direct oral anticoagulants in the treatment of intermediate-high risk acute pulmonary embolism. Rev Port Cardiol 2017;36(11):801-6.

Sarratt SC, Nesbit R, Moye R. Safety outcomes of apixaban compared with warfarin in patients with end-stage renal disease. Ann Pharmacother 2017;51(6):445-50.

Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. Thromb Haemost 2015;114(1):150-7.

Servier Canada. Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur les médicaments – PrLIXIANA® – Comprimés d'édoxaban (sous forme de tosylate d'édoxaban monohydraté) – Comprimés pelliculés à 15 mg, à 30 mg et à 60 mg – Anticoagulant. Laval, Qc : Servier Canada Inc.; 2017. Disponible à : https://www.servier.ca/sites/default/files/webform/produits/PM_Lixiana_%2026%20JUL%202017%20FR.pdf?ts=1506423728.

Shah R, Hellkamp A, Lokhnygina Y, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, et al. Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: Findings from the ROCKET AF trial. Am Heart J 2016;179:77-86.

Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. Circulation 2015;132(3):194-204.

Shosha RI, Ibrahim OM, Setiha ME, Abdelwahab AA. The efficacy and safety of rivaroxaban as an alternative to warfarin for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. Int J Pharm Sci Rev Res 2017;43(2):38-48.

Staerk L, Fosbol EL, Lip GY, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. Eur Heart J 2017;38(12):907-15.

Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Reseski K, Körnicke T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, with coadministration of digoxin. J Clin Pharmacol 2012;52(2):243-50.

Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. Clin Pharmacokinet 2008;47(1):47-59.

Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. J Clin Pharmacol 2005;45(5):555-63.

Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. Pharmacotherapy 2017;37(4):412-9.

Statistique Canada. Mortalité : liste sommaire des causes - 2008. Ottawa, ON : Statistique Canada; 2011. Disponible à : https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/84f0209x/84f0209x2008000-fra.pdf.

Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, Lopez-Lopez JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2017;21(9):1-386.

Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. J Thromb Thrombolysis 2016;41(1):32-67.

Tereshchenko LG, Henrikson CA, Cigarroa J, Steinberg JS. Comparative effectiveness of interventions for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analysis. J Am Heart Assoc 2016;5(5):e003206.

Thrombose Canada. Rivaroxaban (Xarelto®). Whitby, ON : Thrombose Canada; 2019. Disponible à : https://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2019/02/Rivaroxaban-Xarelto15Jan2019.pdf.

Thrombose Canada. Stroke prevention in atrial fibrillation. Whitby, ON : Thrombose Canada; 2018a. Disponible à : http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/10/Stroke-Prevention-in-Atrial-Fibrillation_2018Sep10-Final.pdf.

Thrombose Canada. Apixaban (Eliquis®). Whitby, ON : Thrombose Canada; 2018b. Disponible à : http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/09/Apixaban-Eliquis-10Sept2018.pdf.

Thrombose Canada. Edoxaban (Lixiana®). Whitby, ON : Thrombose Canada; 2018c. Disponible à : http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/06/Edoxaban-2018June15.pdf.

Thrombose Canada. Venous thromboembolism: Duration of treatment. Whitby, ON : Thrombose Canada; 2018d. Disponible à : https://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/10/VTE-Duration-of-Treatment-2018-10-09.pdf.

Thrombose Canada. Pregnancy: Venous thromboembolism treatment. Whitby, ON : Thrombose Canada; 2018e. Disponible à : http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/06/Pregnancy-VTE-Treatment-11May2018.pdf.

Thrombose Canada. Direct oral anticoagulants in obese patients. Whitby, ON : Thrombose Canada; 2018f. Disponible à : http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/04/DOACs-in-Obesity-2018Jan31.pdf.

Thrombose Canada. Deep vein thrombosis (DVT): Treatment. Whitby, ON : Thrombose Canada; 2018g. Disponible à : http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/07/Deep-Vein-Thrombosis-Treatment-2018June18.pdf.

Thrombose Canada. Cancer and thrombosis. Whitby, ON : Thrombose Canada; 2018h. Disponible à : http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2018/07/Cancer-and-Thrombosis-2018June18.pdf.

Thrombose Canada. Dabigatran (Pradaxa®). Whitby, ON : Thrombose Canada; 2017. Disponible à : http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2017/09/Dabigatran-Pradaxa-Aug-9-2017-Final-1.pdf.

Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T, Chmielewski D, Krasiński Z, Pruszczyk P, et al. Venous thromboembolism — recommendations on the prevention, diagnostic approach and management. The 2017 Polish Consensus Statement. Acta Angiol 2017;23(2):35-71.

Turpie AG, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, et al. Analysis of patients with deep vein thrombosis switched from standard therapy to rivaroxaban in the non-interventional XALIA study. Thromb Res 2017;155:23-7.

UETMIS-CHUQ. L'utilisation des coagulomètres portables pour le suivi de l'anticoagulothérapie orale. Rapport d'évaluation 07-11. Québec, Qc : Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier universitaire de Québec (UETMIS-CHUQ); 2011. Disponible à : https://www.chudequebec.ca/getmedia/8277c497-b7a9-4193-8926-3cc4f50cf595/RAP_07_11_AHL_VF.aspx.

Uppuluri EM, Burke KR, Haaf CM, Shapiro NL. Assessment of venous thromboembolism treatment in patients with cancer on low molecular weight heparin, warfarin, and the direct oral anticoagulants. J Oncol Pharm Pract 2019;25(2):261-8.

Upreti VV, Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2012;76(6):908-16.

Vakkalagadda B, Frost C, Byon W, Boyd RA, Wang J, Zhang D, et al. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct inhibitor of factor Xa. Am J Cardiovasc Drugs 2016;16(2):119-27.

Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018;39(3):213-60.

Verhamme P, Wells PS, Segers A, Ageno W, Brekelmans MP, Cohen AT, et al. Dose reduction of edoxaban preserves efficacy and safety for the treatment of venous thromboembolism. An analysis of the randomised, double-blind HOKUSAI VTE trial. Thromb Haemost 2016;116(4):747-53.

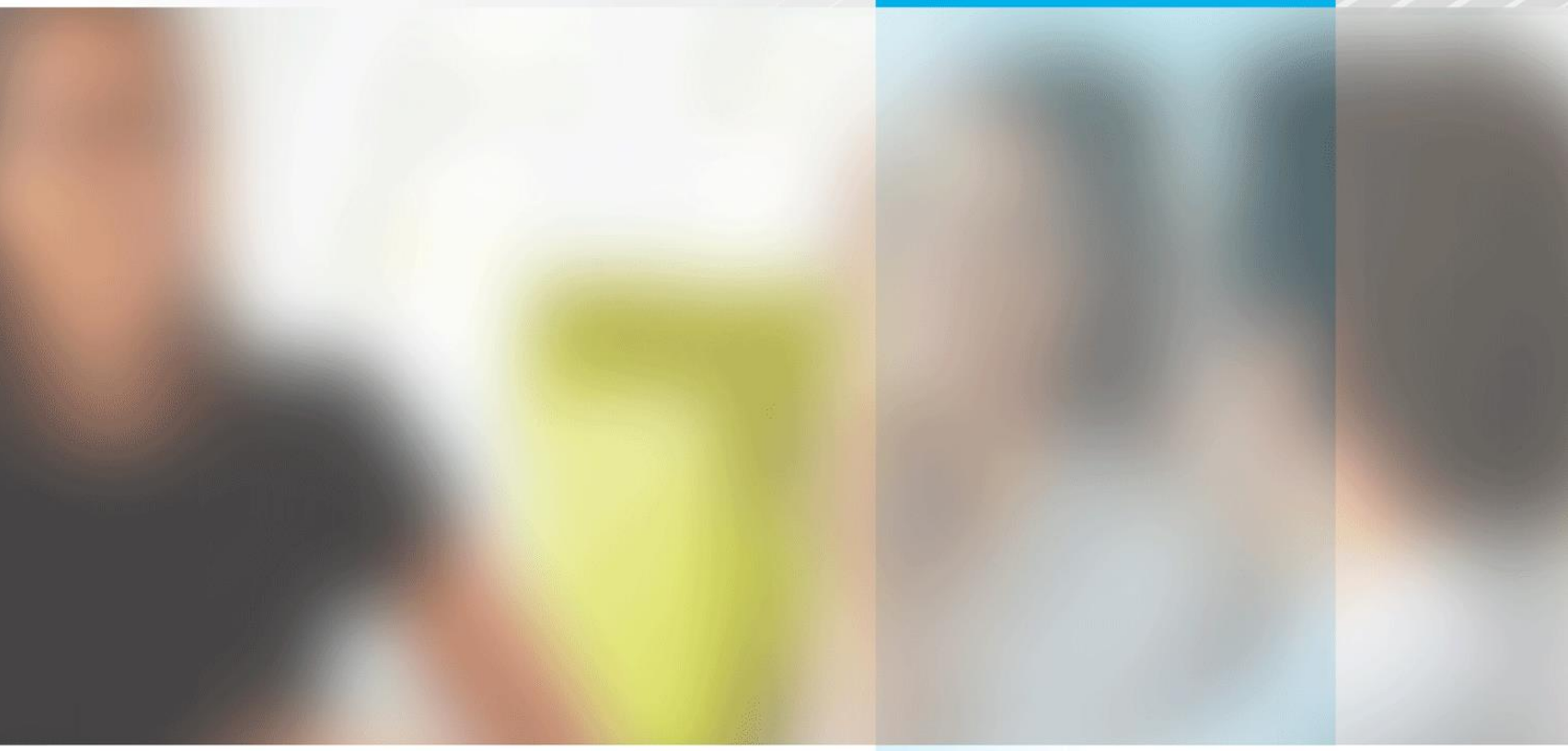
Wein T, Lindsay MP, Côté R, Foley N, Berlingieri J, Bhogal S, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. Int J Stroke 2018;13(4):420-43.

Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Eng J Med 2017;376(13):1211-22.

Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016;41(1):187-205.

Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol 2018;36(20):2017-23.

Zakai NA, Walker RF, MacLehose RF, Adam TJ, Alonso A, Lutsey PL. Impact of anticoagulant choice on hospitalized bleeding risk when treating cancer-associated venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2018;16(12):2403-12.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec