

Aaron M. Tejani  
Vijaya Musini  
Jim Wright<sup>1</sup>  
University of British  
Columbia

**Mots clés :** accident vasculaire cérébral, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, fibrillation auriculaire [Anticoagulants; Atrial Fibrillation; Platelet Aggregation Inhibitors; Stroke]

Cet article a été publié en anglais dans le numéro 80 (janvier-février 2011) de la *Therapeutics letter*<sup>2</sup>, publication indépendante du département de pharmacologie et thérapeutique de l'Université de Colombie britannique (Canada), sous le titre : *Dabigatran for atrial fibrillation. Why we can rely on RE-LY*. Les conclusions des auteurs canadiens incitent plus que fortement à la prudence dans cette nouvelle indication sur laquelle la commission de la transparence française n'a pas encore rendu d'avis<sup>3</sup>.

Comme pour tous les exemplaires de la *Therapeutics letter*, cette synthèse a fait l'objet de la relecture de 60 experts de ce médicament et généralistes afin de corriger d'éventuelles incohérences et de vérifier que l'information – fond et forme – correspondait bien à l'approche clinique du problème.

**Abstract: Dabigatran for atrial fibrillation. Why we can not rely on RE-LY**

*Licensing of dabigatran 150 mg BID for atrial fibrillation is premature, pharmacologically irrational and unsafe for many patients.*

*The optimal dose of dabigatran for non-valvular atrial fibrillation is not yet clear.*

*An independent audit of RE-LY is needed to check for irregularities in conduct, sources of bias and the cause of the unusually high incidence of intracranial hemorrhage in the warfarin arm.*

*An independently conducted double-blind RCT comparing dabigatran with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation is required.*

*Taking antiplatelet drugs in combination with oral anticoagulants doubles the incidence of major bleeding events.*

# Dabigatran et fibrillation auriculaire

## Les conclusions de l'étude RE-LY ne suffisent pas

Le dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>), un anticoagulant oral inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine

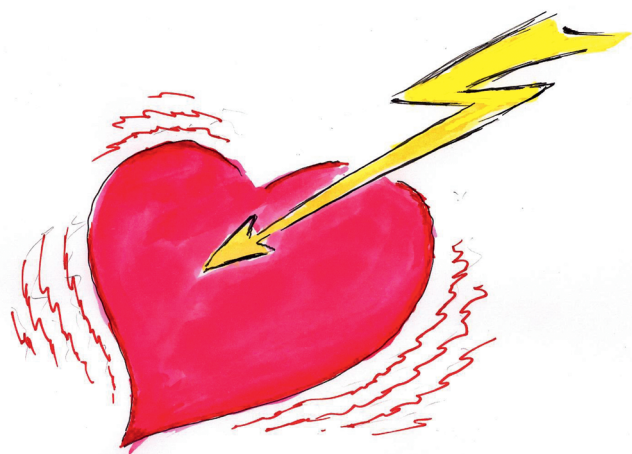
libre ou fixée à la fibrine, a été homologué au Canada en novembre 2010 pour la prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. Il est promu comme alternative à la warfarine avec l'avantage prétendu que la surveillance de la coagulation n'est pas nécessaire. Mais en savons-nous assez sur le dabigatran ? Il a fallu plus de 50 ans pour apprendre à utiliser la warfarine avec une efficacité et une sécurité raisonnable dans cette indication. Le Ministère fédéral *Santé Canada* a approuvé la nouvelle indication du dabigatran largement fondée sur les données de l'essai RE-LY [1].

1. Traduction-adaptation J.-P. Vallée, rédacteur en chef de *Médecine*, avec la permission de J.M. Wright, co-auteur et éditeur de la *Therapeutics letter*.

2. La *Therapeutics letter* s'appuie sur l'analyse critique des données factuelles issues en priorité des essais contrôlés, donc à des patients semblables à ceux qui ont été inclus dans les essais, ce qui ne permet pas nécessairement de les extrapoler à d'autres patients. *Therapeutics Initiative* a le soutien financier du ministère de la santé de Colombie britannique. La *Therapeutics letter* est en accès libre et gratuit sur [www.ti.ubc.ca](http://www.ti.ubc.ca).

3. L'avis de la commission en 2008 était que, chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou, le dabigatran n'a pas d'avantage clinique démontré par rapport à l'énoxaparine en termes de prévention des

événements thromboemboliques et de risque hémorragique. Voir aussi notre évaluation dans *Médecine*, mai 2010.



dabigatran et de la warfarine. L'objectif de cette *Therapeutics Letter* est de faire une analyse détaillée des données de *RE-LY* publiées dans l'article du *New England Journal of Medicine* ainsi que des données plus complètes disponibles sur le site de la *FDA* américaine [2], en fonction des résultats pour la santé tels que nous les avons hiérarchisés dans nos publications antérieures.

## Dabigatran 2 × 110/j vs dabigatran 2 × 150/j

Le *tableau 1* résume les résultats clés en termes de santé classés par ordre de gravité du comparatif en aveugle, en utilisant les données provenant des deux sources.

L'étude *RE-LY* a comparé en double aveugle les résultats de deux doses de dabigatran et en non aveugle les résultats du

**Tableau 1. Résultats clés de la comparaison dabigatran 110 mg vs 150 mg BID\*.**

Résultats	Dabigatran 110 mg BID	Dabigatran 150 mg BID	RR (IC 95 %)	Réduction absolue du risque Réduction absolue d'incidence
Nombre de patients randomisés	6 015	6 076		
Nombre de décès (FDA)	446 (7,4 %)	444 (7,3 %)	1,01 (0,89-1,15)	
Effets adverses graves	Non rapportés	Non rapportés	?	?
Hospitalisations (NEJM)	2 311 (38,4 %)	2 430 (40 %)	0,96 (0,92-1,00)	
AVC invalidants et fatals (FDA)	89 (1,5 %)	61 (1 %)	1,47 (1,07-2,04)	0,5 %
Hémorragies intracrâniennes (FDA)	27 (0,4 %)	38 (0,6 %)	0,72 (0,44-1,17)	
Infarctus du myocarde (NEJM)	86 (1,4 %)	89 (1,5 %)	0,98 (0,73-1,31)	
Hémorragies (autres qu'intracrâniennes) nécessitant une hospitalisation (FDA)	259 (4,3 %)	330 (5,4 %)	0,79 (0,68-0,93)	1,1 %

\* BID (*Bis In Die*): 2 fois par jour.

La dose journalière de 2 fois 150 mg de dabigatran est associée à une réduction de 0,5 % du nombre d'AVC mortels et invalidants par rapport à la dose journalière de 2 fois 110 mg et une réduction du nombre total d'AVC ischémiques de 0,8 % (réduction non présentée dans le *tableau 1*). Toutefois, à la dose de 2 × 150 mg/j, le dabigatran a aussi été responsable de plus d'effets adverses, notamment d'une augmentation de 1,1 % en valeur absolue des hémorragies nécessitant une hospitalisation. Or, le nombre total d'hospitalisations fournit une bonne estimation du bénéfice net en termes de santé ; la différence de 1,6 % en faveur de la plus faible dose manque de peu la significativité statistique. En se basant sur le bénéfice en termes d'AVC, la *FDA* et *Santé Canada* n'ont autorisé que l'indication du dabigatran 150 mg *BID* chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire [3] ; l'Agence européenne du médicament a autorisé les deux doses de 150 et 110 mg [4]. Une autre interprétation possible des données présentées dans le *tableau 1* est que la dose de 110 mg 2 fois par jour procure un bénéfice net supérieur à celui que procure 150 mg 2 fois par jour, ou que ce seul essai n'a pas réussi à établir la dose optimale de dabigatran.

## Dabigatran vs warfarine

Le *tableau 2* résume les principaux résultats, hiérarchisés par ordre de gravité, du comparatif non aveugle entre la warfarine et les deux doses de dabigatran combinées, puisque le choix entre l'une de ces deux doses n'est pas clairement possible. Cette analyse suggère qu'il est possible que le dabigatran soit préférable à la warfarine : le tableau montre pour la warfarine une tendance à l'augmentation de la mortalité et du risque global d'hospitalisation.

Toutefois, la comparaison entre la warfarine et le dabigatran **n'a pas été aveugle** et donc tous les résultats sont soumis à des biais favorisant le dabigatran. Cette interprétation est renforcée par l'analyse de la *FDA*, qui a constaté que le manque d'aveugle chez les patients et les cliniciens a conduit à « un traitement différent des patients pendant la période d'étude » (biais de performance) et que la présence de biais de vérification et de biais d'adjudication a été suffisante pour inverser l'assertion d'un meilleur résultat pour le dabigatran 150 mg *BID* comparativement à la warfarine [2]. En outre,

Tableau 2. Résultats clés de la comparaison dabigatran vs warfarine.

Résultats	Dabigatran 110 mg et 150 BID	Warfarine 1 fois par jour	RR (IC 95 %)	Réduction absolue du risque Réduction absolue d'incidence
Nombre de patients randomisés	12 091	6 022		
Nombre de décès (FDA)	890 (7,4 %)	491 (8,2 %)	0,90 (0,81-1,00)	
Effets adverses graves	Non rapportés	Non rapportés	?	?
Hospitalisations (NEJM)	4 741 (39,2 %)	2 458 (40,8 %)	0,96 (0,93-1,00)	
Hémorragies intracrâniennes (FDA)	65 (0,5 %)	90 (1,5 %)	0,36 (0,26-0,49)	1,6 %
AVC considérés comme ischémiques (FDA)	241 (2 %)	118 (2 %)	1,02 (0,82-1,27)	
Hémorragies (autres qu'intracrâniennes) nécessitant une hospitalisation (FDA)	589 (4,9 %)	274 (4,5 %)	1,07 (0,93-1,23)	
Infarctus du myocarde (FDA)	176 (1,5 %)	66 (1,1 %)	1,33 (1,00-1,76)	0,4 %
Hémorragies gastro-intestinales (NEJM)	315 (2,6 %)	120 (2,00 %)	1,31 (1,06-1,61)	0,6 %
Arrêts dus à des effets adverses graves (NEJM)	329 (2,7 %)	105 (1,7 %)	1,56 (1,26-1,94)	1 %
Arrêts dus à n'importe quel effet adverse (FDA)	2 382 (19,7 %)	939 (15,6 %)	1,26 (1,18-1,35)	4,1 %
Tous effets adverses (FDA)	9 449 (78,1 %)	4 551 (75,6 %)	1,03 (1,02-1,05)	2,5 %
Dyspepsie (NEJM)	1395 (11,5 %)	348 (5,8 %)	2,00 (1,78-2,24)	5,7 %

l'auteur de l'analyse de la FDA conclut que la tendance à l'augmentation de la mortalité avec la warfarine n'a été constatée que sur des sites où le suivi de l'INR était de qualité moindre : là où l'INR était maintenu dans la fourchette thérapeutique durant plus de 67 % de la durée de l'étude, le risque relatif de mortalité (RR = 1,05) était en faveur de la warfarine sur le dabigatran [2].

Le tableau 2 montre que le taux d'hémorragies intracrâniennes est augmenté de 1 % sous warfarine par rapport au dabigatran, alors que le taux des AVC ischémique et hémorragiques nécessitant une hospitalisation est le même. L'article publié dans le NEJM des mêmes données [1] est trompeur puisque les hémorragies intracrâniennes contribuent à la plupart des critères composites d'efficacité (AVC ou embolies systémiques, AVC invalidants ou mortels, hospitalisations, décès d'origine vasculaire, décès de toute cause) et à la plupart des effets adverses (hémorragies majeures, hémorragies mortelles, hémorragies majeures ou mineures, hémorragies intracrâniennes et bénéfice clinique net). En dehors de l'hémorragie intracrânienne, le tableau 2 montre que la plupart des résultats sont plus favorables avec la warfarine qu'avec le dabigatran : celui-ci est associé à une augmentation du taux d'infarctus du myocarde de 0,4 %, un arrêt pour événements indésirables graves de 1 %, et un arrêt pour n'importe quel effet adverse de 4,1 %.

Pour l'essai RE-LY, l'incidence des hémorragies intracrâniennes observées sous warfarine peut être annualisée à 0,76 % par an. Mais pourquoi la warfarine multiplierait-elle par 3 l'incidence des hémorragies intracrâniennes estimée pour le dabigatran à 0,27 % par an ? L'incidence annualisée des

hémorragies intracrâniennes était plus faible chez les patients atteints de fibrillation auriculaire prenant de la warfarine lors de récents essais comparables : 0,53 % dans *SPORTIF III* [5], 0,28 % dans *SPORTIF V* [6], 0,3 % et 0,45 % dans deux revues *Cochrane* [7, 8]. Ces comparaisons suggèrent quelque chose d'inhabituel dans le bras warfarine de l'étude RE-LY.

## Remarques complémentaires

L'absence d'aveugle dans des essais est responsable d'un risque élevé de biais. Cela a été amplement démontré avec le ximélagatran, un précédent inhibiteur direct de la thrombine qui n'a pas eu l'autorisation de mise sur le marché. Dans *SPORTIF III*, un essai clinique non aveugle similaire à RE-LY, le ximélagatran a été associé à un nombre moins élevé d'AVC et embolies systémiques que la warfarine (RR 0,71 ; 0,48-1,07) [5]. Cependant, *SPORTIF V*, un essai en double aveugle, a montré l'inverse (RR 1,38 ; 0,91-2,10) [6].

L'association d'agrégants antiplaquettaires aux anticoagulants était étonnamment courante dans les trois bras de l'étude RE-LY : aspirine durant l'étude pour environ 40 % des patients, clopidogrel pour 7 % à un moment ou l'autre. Or, prendre n'importe quel médicament antiagrégant plaquettaire double l'incidence des événements hémorragiques majeurs, une augmentation absolue supérieure à 2 % par an. Cet effet est identique pour les deux doses de dabigatran et de la warfarine.

**Références :**

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
2. US Federal Drug Administration. Pradaxa (dabigatran) Medical Review, NDA 22-512. Sep 2010. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM247244.pdf>
3. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options – Why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *New Engl J Med.* 2011;364:1788-90.
4. European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation) for Pradaxa (dabigatran etexilate mesilate). Apr 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000829/WC500105283.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500105283.pdf)
5. SPORTIF executive steering committee for the SPORTIF V investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A randomised trial. *JAMA.* 2005;293:690-8.
6. Executive steering committee on behalf of the SPORTIF III investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:1691-8.
7. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No. CD001927. DOI: 10.1002/14651858.CD001927.pub2.
8. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006186. DOI: 10.1002/14651858.CD006186.pub2.

## Conclusions et implications cliniques

- ▶ **Autoriser le dabigatran 150 mg BID chez les patients atteints de fibrillation auriculaire est prématuré, pharmacologiquement irrationnel et dangereux pour de nombreux patients.**
- ▶ La dose optimale de dabigatran chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire n'est pas encore clairement établie.
- ▶ Un audit indépendant de *RE-LY* est nécessaire pour vérifier les irrégularités dans la réalisation de l'étude, les sources de biais et la cause de l'incidence anormalement élevée des hémorragies intracrâniennes dans le bras warfarine.
- ▶ Il est nécessaire de réaliser en toute indépendance<sup>4</sup> un essai contrôlé randomisé en double aveugle comparant le dabigatran avec la warfarine chez des patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire.
- ▶ **La prise de médicaments antiagrégants plaquettaires en association avec des anticoagulants oraux double l'incidence des événements hémorragiques majeurs.**

4. *RE-LY* était un essai financé par les laboratoires Boehringer Ingelheim.