

# Anticoagulants Oraux en 2015

Pas de conflit d'intérêt

# AVK: Fluindione/warfarine?

- **Bénéfice:** Warfarine reste l'AVK de référence
  - **Risque:** Warfarine engendre moins d'effets immuno-allergiques
  - **Praticité:** Warfarine > fluindione
    - Meilleure stabilité
    - Dosage faible plus adapté aux sujets âgés
- ✓ Patient équilibré sous fluindione
- ✓ Si évènement indésirable: Opportunité pour switch warfarine?

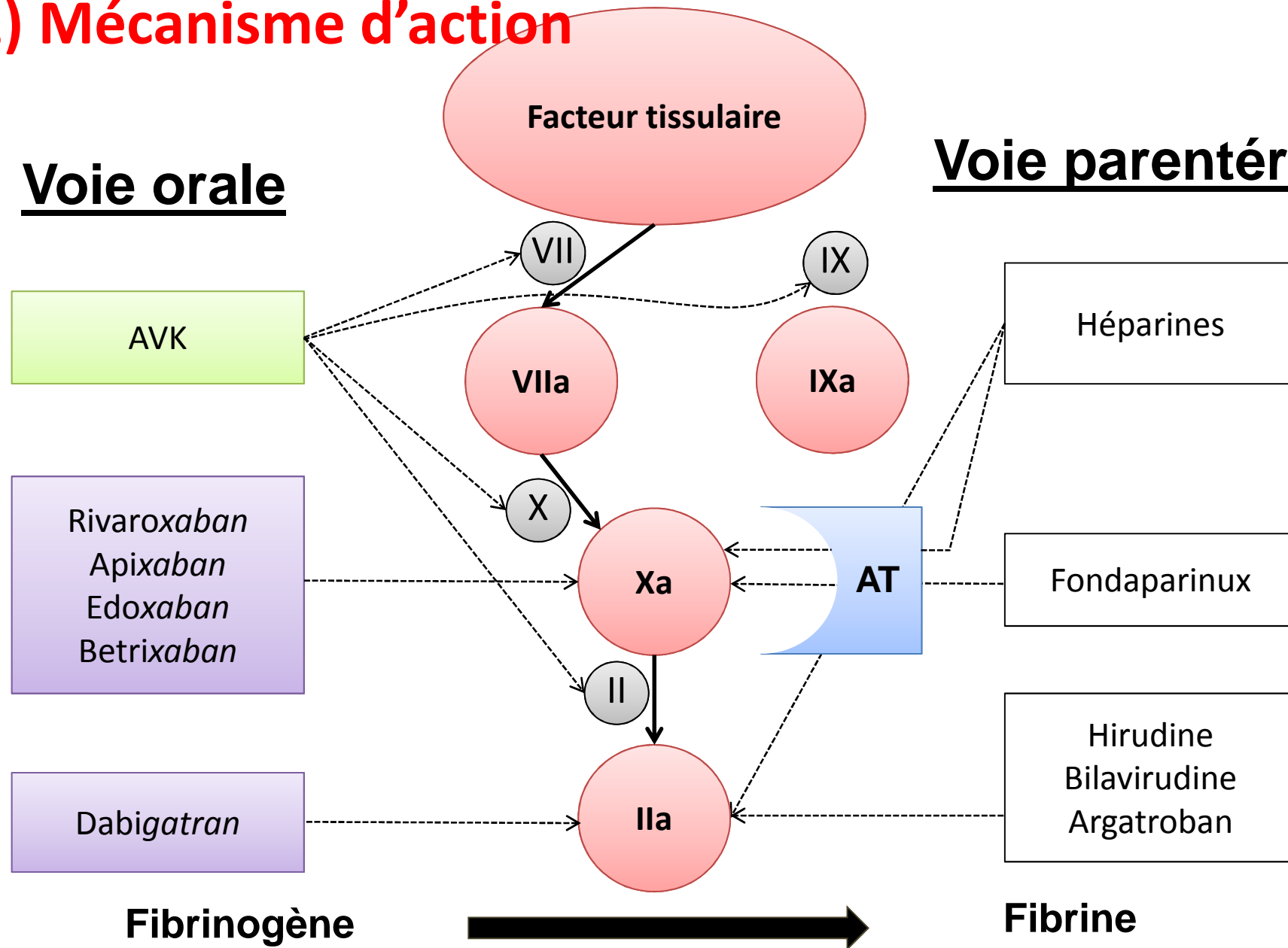
# Pourquoi Anticoagulants Oraux autres qu'AVK ou HBPM

	AVK/HBPM	AOD
+	<ul style="list-style-type: none"><li>- Anciens, bien connus</li><li>- Efficacy, effectiveness</li><li>- Antidote</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Nouveau mécanisme?</i></li><li>- <i>Moins d'interactions</i></li><li>- <i>Efficacy/ AVK/HBPM</i></li><li>- <i>Pas de suivi biologique</i></li></ul>
-	<ul style="list-style-type: none"><li>- 1<sup>e</sup> cause d'hospitalisation pour EIM: 33% avec coumadine</li><li>- Interactions ++</li><li>- Suivi biologique (INR ou anti Xa)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Pas d'antidote</b></li><li>- Effectiveness ?</li></ul>

# 1) Mécanisme d'action

## Voie orale

## Voie parentérale



# AOD: Pharmacocinétique

	<b>Dabigatran</b> (Anti II)	<b>Rivaroxaban</b> (Anti X)	<b>Apixaban</b> (Anti X)	<b>Edoxaban</b> (Anti X)
	<b>Pradaxa</b>	<b>Xarelto</b>	<b>Eliquis</b>	
<b>Biodisponibilité</b>	<b>3-7%</b>	<b>Sans aliment: 60%</b> <b>Avec aliment : 100%</b>	<b>50%</b>	<b>62%</b>
<b>Pro drogue</b>	<b>Oui</b>	<b>non</b>	<b>non</b>	<b>non</b>
<b>Absorption Aliment</b>		<b>39%</b> ↗		<b>6-22%</b>
<b>Absorption IPP</b>	<b>12-30%</b> ↘			
<b>Demie vie</b>	<b>12-17h</b>	<b>5-9h</b>	<b>12h</b>	<b>9-11h</b>
<b>Elimination rénale</b>	<b>80%</b>	<b>35%</b>	<b>27%</b>	<b>50%</b>

## 2) Interactions médicamenteuses: oui

	Dabigatran [c] Oui non	Rivaroxaban [c] Oui Oui (3A4 et 2j2)	Apixaban [c] Oui Oui	Edoxaban [c] Oui Oui
<b>Substrat P-gp</b> <b>Métabolisme</b> <b>CYP 450</b>				
Verapamil	+12-180% ↓ dose			+53% ↓ dose
Atorvastatine	+18%			
Diltiazem			+40%	
Amiodarone	+12-60%			
<b>Ketoconazole</b>	>100%- CI	>100%- CI	>100%- CI	Pas de données
Clarithromycine	+15-20%	+30-50%	Pas de données	Pas de données
<b>Inducteurs enz</b> (rifampicine, carbamazépine)	-66% CI	-50% CI	-54% CI	-35%

## AOD: études cliniques (Non Infériorité vs warfarine)

	Dabigatran* (Anti II)	Rivaroxaban* (Anti X)	Apixaban (Anti X)	Edoxaban (Anti X)
	RE-LY	Rocket-AF	ARISTOLE	ENGAGE-AF TIMI
Type	Ouvert	Idem- double insu	Idem-double insu	idem
n	18113	14264	18201	21105
Age moyen	71	73	70	72
CHADS-2	2,1	3,4	2,1	2,8
Durée médiane suivi	2 ans	1,9 ans	1,8 ans	2,8 ans
Borne non infériorité	1,46	1,46	1,44	1,38
Critère de jugement	AVC+Embolie	AVC+Embolie	AVC hémo. ou ischémique+ Embolie	AVC+ Embolie

### 3) AOD: bénéfique clinique vs warfarine

	Dabigatran	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	
Dose	2x110	2x150	1x20	2x5	30	60
AVC/embolie		↓		↓		↓
IDM		↑				
Mortalité				↓	↓	
Hémorragie majeure	↓			↓	↓	↓
Hém. cérébrale	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Hém.digestive		↑	↑		↓	↑

- Etude RELY-ABLE: Suivi à 2,3 ans post RELY
  - AVC ischémiques et embolies systémiques similaires aux AVK quel que soit le dosage
  - 150X2 mg: plus de saignements majeurs
  - Pas de différence de mortalité



	<b>Dabigatran (Anti II)</b>	<b>Rivaroxaban (Anti X)</b>	<b>Apixaban (Anti X)</b>	<b>Edoxaban (Anti X)</b>
	<b>Pradaxa</b>	<b>Xarelto</b>	<b>Eliquis (2,5 et 5 mg)</b>	
<b>Prévention TE PTG-PTH (enoxaparine)</b>	<b>2x110 ou 75 mg V (2008 et 2014) SMR modéré (2014)</b>	<b>10 mg IV (2009) SMR important</b>	<b>2,5 mg (2012) IV SMR important</b>	
<b>FA (warfarine)</b>	<b>2x150 ou 2x110 mg V</b>	<b>15 et 20 mg V</b>	<b>2,5 et 5 mg V en 2013 IV en 2014</b>	
<b>Curatif TVP-EP et récives</b>	-	<b>15-20 mg V</b>	-	
<b>Coût</b>	<b>75,78 € (60 gel 110 mg)</b>	<b>71,02 € (28 cp 20mg)</b>	<b>172,28 € (60 cp 5mg)</b>	

### Etude Post AMM rivaroxaban

- XAMOS (cohorte internationale): 32% au-delà des 6-10h (3-7%>24h) et durée longue pour PTG: ¼ des patients > à la durée recommandée
- EPITHREA en cours en France

## Réévaluation HAS (Dec 2014): Dabigatran- Prévention TE-chirurgie

- ▮ La maladie thromboembolique veineuse est une maladie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée préventive.
- ▮ Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen, sachant que la perte d'efficacité consentie par rapport à l'énoxaparine (non-infériorité) n'est pas clairement contrebalancée par un avantage, notamment par une réduction du risque hémorragique. De plus, deux autres anticoagulants d'action directe (apixaban, rivaroxaban) sont désormais disponibles, avec une efficacité préventive (ETEV + décès) supérieure à celle de l'énoxaparine et sans augmentation du risque hémorragique.

Les nouvelles données disponibles issues des essais cliniques (RE-NOVATE II, méta-analyses notamment) et des études observationnelles, confirment que PRADAXA n'apporte pas d'impact supplémentaire en termes de morbidité et de qualité de vie (non documentée), par rapport à la prise en charge thérapeutique par énoxaparine, XARELTO (rivaroxaban) et ELIQUIS (apixaban), sachant que ces derniers ont été plus efficaces que l'énoxaparine sur le critère ETEV + décès.

Par ailleurs, les résultats de l'étude post-inscription (étude PETRA), observationnelle réalisée en France montrent que les conditions d'utilisation de PRADAXA ne sont pas totalement conformes à l'AMM (RCP) :

- le délai d'administration dans les 4 heures après l'intervention n'est respecté que pour environ un quart des patients (PTH/PTG) ; l'instauration de PRADAXA ayant eu lieu le lendemain (délai>24h) pour 35,5% des patients après PTH, et pour 26,2% après PTG.
- les durées de la thromboprophylaxie sont aussi plus longues que celles recommandées dans le RCP, surtout après PTG : en cas de PTH, seuls 43,3% des patients ont une durée de traitement dans l'intervalle recommandé (28j-35j). En cas de PTG, seuls 1,4% des patients ont eu une durée moyenne de 10 jours (RCP), et plus de la moitié des patients (59,8%) ont eu une durée entre comprise entre 15 et 35j, et un quart au-delà de 35j.

# Réévaluation HAS: Dabigatran- FA non valvulaire

- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses, dont les AVK et deux anticoagulants non antivitamine K, l'apixaban (ELIQUIS) et le rivaroxaban (XARELTO).
- ▶ Dans ces conditions, PRADAXA dans cette indication est un médicament de 2ème intention lorsque la prescription d'un anticoagulant est envisagée.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables du dabigatran dans cette indication est moyen : l'étude pivot RE-LY contre warfarine a été réalisée en ouvert, ce qui rend incertain l'appréciation attendue de la quantité d'effet (avec un possible biais en sa faveur). Les avantages en termes d'hémorragies intracrâniennes doivent être mis en regard des effets du dabigatran sur les hémorragies digestives et la survenue de syndrome coronaire aigu.

De plus le dabigatran pourrait avoir un impact négatif sur la morbidité, au vu des données rapportées sur les syndromes coronaires aigus, effet indésirable non rapporté sous XARELTO ou ELIQUIS.

## Etude CNAMTS

L'étude de la CNAMTS sur l'utilisation des NACO en France d'après les bases du SNII-RAM et du PMSI a mis en évidence que l'utilisation des NACO en vie réelle chez des patients à risque hémorragique n'était pas rare : près d'un tiers (28,6%) des patients débutant un traitement par NACO (toutes spécialités et toutes indications confondues, lors du dernier trimestre 2012) ont au moins une situation « à risque » hémorragique majoré. A noter que parmi les patients débutant un traitement par NACO, près de 10% avait plus de 80 ans et n'avait pas eu de surveillance de la fonction rénale.

**SMR modéré**

## ANALYSIS

## 4) Monitoring biologique

**Dabigatran, bleeding, and the regulators**

Thomas J Moore and colleagues highlight the differences in how US and European regulators managed the safety problems of the new anticoagulant dabigatran and ask both to think again and mandate plasma monitoring of dabigatran

Thomas J Moore *senior scientist*<sup>1</sup>, Michael R Cohen *president*<sup>1</sup>, Donald R Mattison *chief medical officer*<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Institute for Safe Medication Practices, 200 Lakeside Drive, Suite 200, Horsham, PA 19044, USA; <sup>2</sup>Risk Sciences International, Ottawa, ON, Canada; <sup>3</sup>University of Ottawa, Ottawa

Dabigatran was the first drug across the finish line in the global race to develop a new and better replacement for the five decade old anticoagulant warfarin. An important indication was long term treatment to reduce the risk of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. This vulnerable older group, mostly over age 75, number many millions worldwide. The main risk of treating atrial fibrillation with warfarin is that inhibiting coagulation can also result in bleeding in the brain, eyes, intestines, and elsewhere. A major bleed after warfarin treatment could result in patients losing 20-30% of their blood supply before the bleeding was halted. However, the objective of treatment was also important: blood could pool and form clots in the fibrillating atrial primer pumps, and these clots could travel to the brain, lungs, or elsewhere, causing irreversible damage.

As regulators at the European Medicines Agency (EMA) and US Food and Drug Administration (FDA) considered the benefits and risks of dabigatran in 2010, they knew, or should have known, that reducing risk of bleeding with anticoagulants deserved to be ranked as a patient safety issue of the first order. A study of cases of drug adverse effects seen in 58 emergency departments across the United States<sup>1</sup> showed that warfarin accounted for more emergency hospital admissions in patients aged 65 or older than any other drug. Warfarin accounted for 33.3% of all hospital admissions from the emergency department for adverse drug effects; insulins were next with 13.9%.

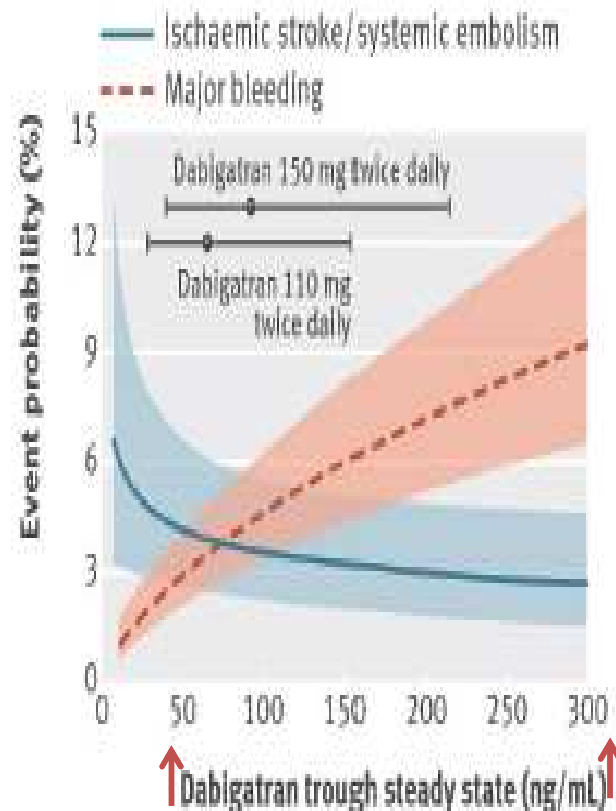
The two agencies' evaluation of dabigatran was a study in contrasts. The FDA pursued a policy making the new drug easier to use with just one primary dose, even though it would increase the risk of haemorrhage in older patients. But the FDA also believed its actions might slightly improve the efficacy of dabigatran in preventing stroke. The EMA, by contrast, showed continuing concerns about reducing the risk of bleeding and pursued multiple risk reduction policies. But neither agency insisted on the most effective step to reduce bleeding risk—optimising the drug's anticoagulant effect in each patient.

**Single pivotal clinical trial**

Most data supporting the US and European approval of dabigatran for non-valvular atrial fibrillation came from a single non-inferiority trial (n=18 113) comparing dabigatran with warfarin.<sup>2</sup> Known as RE-LY and published in 2009, it compared two fixed doses of dabigatran, 110 mg twice daily and 150 mg twice daily, with warfarin at a dose adjusted for each patient to optimise anticoagulation. The study had 18 different endpoints or combinations of endpoints, divided roughly equally between efficacy (primarily stroke and other thromboembolic events) and safety (mainly various definitions of bleeding).

Most absolute differences between dabigatran and warfarin were less than 1% a year. For example, compared with warfarin 150 mg dabigatran reduced ischaemic strokes by 0.28% (1.2% v 0.92%) and major bleeds by 0.25% (3.36% v 3.11%) but increased the number of myocardial infarctions by 0.21% (0.53% v 0.74%). Because of the large sample size most of these small differences were statistically significant. However, with a largely unblinded trial in 951 centres spread across 44 countries, it was not clear whether differences of a fraction of 1% a year were clinically relevant.

If the differences between dabigatran 150 mg twice daily and warfarin were quite small, the absolute bleeding risks of both drugs in this patient population were quite large (table 1). In the published, corrected, adjudicated version, major bleeding rates ranged from 2.87% a year with dabigatran 110 mg to 3.57% with warfarin.<sup>3</sup> The definitions for "major bleeds"—set years earlier for testing drugs with haematological effects—were limited to the most severe bleeds and could exclude emergency room visits, symptomatic gastrointestinal bleeding that didn't require a two unit transfusion, and some emergency admissions.<sup>4</sup> In the RE-LY trial, major and minor bleeds occurred in 18.5% of warfarin patients each year and 16.4% of patients taking dabigatran 150 mg twice daily.



**Problème « patient » dépendant  
plutôt que « [c] plasmatique »  
→ 110 mg pour patients >75-80  
ans ou IR sévère**

#### RE-LY

- ✓ Au moins 10% des patients, avaient une [c] >380 ng/ml
- ✓ 17% avec [c] < 50 ng/ml

Company model of effect of dabigatran according to trough concentrations in patients taking 110 mg or 150 mg twice daily doses with 10th and 90th percentiles<sup>6</sup>

# Communiqué de presse



**Boehringer Ingelheim dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'idarucizumab\*, l'agent de réversion spécifique au dabigatran etexilate (Pradaxa®), auprès de l'EMA, de la FDA et des autorités de la santé canadiennes.**

- *Première soumission d'un agent de réversion spécifique à un anticoagulant oral direct (AOD)*
- *Boehringer Ingelheim poursuit les procédures accélérées avec les trois autorités*
- *En phase I, l'idarucizumab a montré un effet de réversion immédiat, complet et persistant de l'anticoagulation induite par le dabigatran (Pradaxa®)<sup>2</sup>*



Contact:  
Boehringer Ingelheim  
Direction Communication  
**Nathalie Chevallon**  
Tel : 01 44 34 56 69  
Email :  
nathalie.chevallon@boehringer-  
ingelheim.com

# Travaux CRPV

# **Analyse des cas AVK/AOD de la Base de PV**

- **Notifications Midi-Pyrénées (2009-2014)**
- **Comparable en âge et sexe (78 ans +/-12)**
  - AVK: 507 (67%)
  - AOD: 253 (33%)
- **Plus d'hématome (musculaire) pour les AVK**
- **Pas de différence pour hémorragie digestive, cérébrale ou autres**
- **Selon l'indication**



# 1013 effets indésirables

	Saignements n = 670	Thromboses n = 90	Autres EI n = 253	Total n = 1013
<b>AOD</b>	n = 167	n = 90	n = 83	n = 336
Rivaroxaban	102	64	57	223
Dabigatran	64	22	24	110
Apixaban	1	0	2	3
<b>AVK</b>	n = 503	n = 4	n = 170	N = 677
Fluindione	364	4	132	500
Warfarine	126	0	24	150
Acenocoumarol	13	0	14	27

# 670 Saignements

	<b>AOD</b>	<b>AVK</b>	
<b>Nombre</b>	167	503	
<b>Âge Min-max</b>	77,5 ± 12,0 17-99	78,3 ± 11,9 22-98	NS
<b>Sex ratio (H/F)</b>	1,03	0,89	NS
<b>Décès</b>	17 <i>10%</i>	51 <i>10%</i>	NS

# Localisation des 670 saignements

	AOD	AOD	AVK	AVK	S
	n	%	n	%	
<b>Digestifs</b>	<b>69</b>	<b>37</b>	<b>182</b>	<b>33</b>	<b>ns</b>
<b>Cutanés</b>	35	19	124	23	ns
<b>Cérébraux</b>	<b>39</b>	<b>21</b>	<b>114</b>	<b>21</b>	<b>ns</b>
<b>ORL</b>	20	11	49	9	ns
<b>Urologiques</b>	11	6	31	6	ns
<b>Musculaires</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>23</b>	<b>4</b>	<b>0,005</b>
<b>Broncho-pulmonaires</b>	6	3	12	2	ns
<b>Articulaires</b>	0	0	6	1	ns
<b>Gynécologiques</b>	4	2	5	1	ns
<b>Oculaires</b>	0	0	2	0	ns

# Analyses en sous groupes

- **Seulement Fibrillation Auriculaire**
  - **Mêmes résultats**
- **Analyse ajustée sur âge et genre**
  - **Graham Circulation 2015**
    - Risque digestif  $\geq 75$  ans

# 90 Thromboses

	AOD	AVK
<b>Nombre</b>	86	4
<b>Âge</b> <b>Min-max</b>	72,6 ± 8,8 53-92	70,6 ± 10,9 60-86
<b>Sex ratio (H/F)</b>	0,36	1
<b>Décès</b>	2 2%	0 0%

# Localisation des 90 thromboses

	AOD	AVK
<b>Veineuses</b>	78 (91%)	1
<b>Cérébrales</b>	4 (5%)	2
<b>Artérielles</b>	2 (2%)	1
<b>Valve</b>	2 (2%)	0

# Travaux en cours

## 1) Thèse données CPAM (2010-2013): Switch AVK/AOD

- « non respect » recommandations dans 97% des cas

## 2) Données PMSI: Admission 2013 CHU Toulouse pour thrombose ou hémorragie avec exposition AVK/AOD (781 patients)

- N=452 :Pas de différence en terme d'hémorragie entre AVK et AOD
  - AOD=55 dont 16% digestif et 27% cérébral
  - AVK=330 dont 16% digestif et 26% cérébral
  - AAP=67 dont 21% digestif et 23% cérébral
- N=329 pour thrombose
  - 28 avec AOD
  - 173 avec AVK
  - 128 avec AAP

# AOD et Bypass gastrique? Dabigatran

Journal of Cardiology Cases 8 (2013) e49–e50



Contents lists available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Journal of Cardiology Cases

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jccase](http://www.elsevier.com/locate/jccase)



## Case Report

### Subtherapeutic anticoagulation with dabigatran following Roux-en-Y gastric bypass surgery

Daniel Lee (MD)<sup>a,\*</sup>, Zachariah DeFilipp (MD)<sup>a</sup>, Kenneth Judson (DO)<sup>b</sup>, Margaret Kennedy (MD)<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Internal Medicine, West Penn Allegheny Health System, 320 East North Avenue, Pittsburgh, PA 15212, USA

<sup>b</sup> Division of Clinical Cardiac Electrophysiology, West Penn Allegheny Health System, Pittsburgh, PA, USA

<sup>c</sup> Division of Hematology and Cellular Therapy, West Penn Allegheny Health System, Pittsburgh, PA, USA

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 8 March 2013

Received in revised form 18 March 2013

Accepted 25 March 2013

### Keywords:

Atrial fibrillation

Morbid obesity

Roux-en-Y gastric bypass surgery

Dabigatran

## ABSTRACT

We report a 66-year-old male with a history of Roux-en-Y gastric bypass surgery who began dabigatran for new onset atrial fibrillation. After 5 weeks of therapy, his transesophageal echocardiogram prior to electrocardioversion showed severe spontaneous echo contrast. Cardioversion was postponed and anti-coagulant therapy was continued. The following day, he suffered a thromboembolic stroke. Concern arose that postoperative malabsorption could have resulted in subtherapeutic anticoagulation. This notion was strengthened by a second patient who had subtherapeutic serum levels despite maximal dosing. To the best of our knowledge, we are the first to report impaired absorption of dabigatran following Roux-en-Y gastric bypass surgery.

**<Learning objective:** Dabigatran has a predictable pharmacokinetic profile, allowing for a fixed-dose regimen that does not require frequent monitoring or dietary modifications. However, its absorption in patients who have undergone Roux-en-Y gastric bypass surgery has not been studied. Postoperative malabsorption, a major complication following Roux-en-Y gastric bypass surgery, can result in inadequate anticoagulation. As a result of unpredictable absorption, strategies allowing for routine monitoring may be best in this population.>

© 2013 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.



# Discussion

- Un Anticoagulant, Indirect ou direct, reste un médicament à **Marge Thérapeutique Etroite**
- Analogie avec d'autres médicaments (antiépileptiques, immunosuppresseurs,...)
- **Absence de monitoring**
  - ✓ Argument « Phare »
  - ✓ Prix « élevé »/AVK
  - ✓ Toujours justifié?

# Conclusion

- **Pas de nouveauté mécanisme d'action**
- **Précautions lors d'interactions médicamenteuses et/ou facteurs de risque**
- **Gestion difficile en cas de surdosage**
- **Surveillance biologique justifiée et nécessaire dans certains cas**
- **Données en terme de morbi-mortalité à suivre: Apixaban et Edoxaban**
- **Ne pas négliger le coût/AVK**
- **Recommandations (HAS-ANSM)**