

VII<sup>ème</sup> Journée Normande de Formation en Transfusion et MDS  
Rouen, le 11 juin 2015

# LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS : POINT SUR LE RISQUE HÉMORRAGIQUE ET LES MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

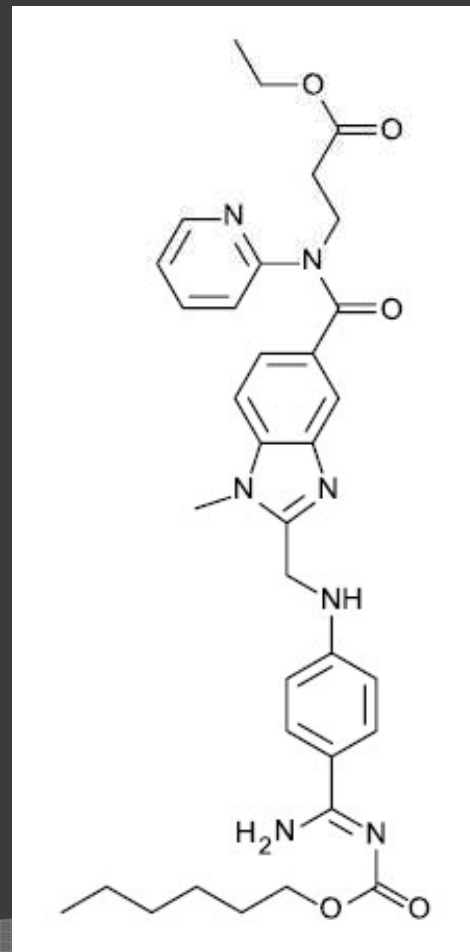
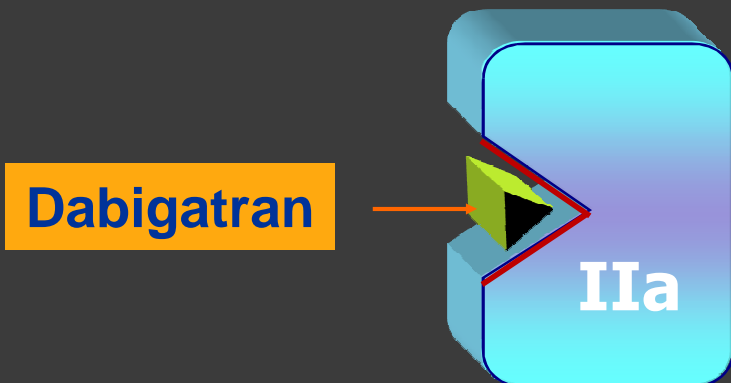
Dr Véronique Le Cam-Duchez

UF Hémostase

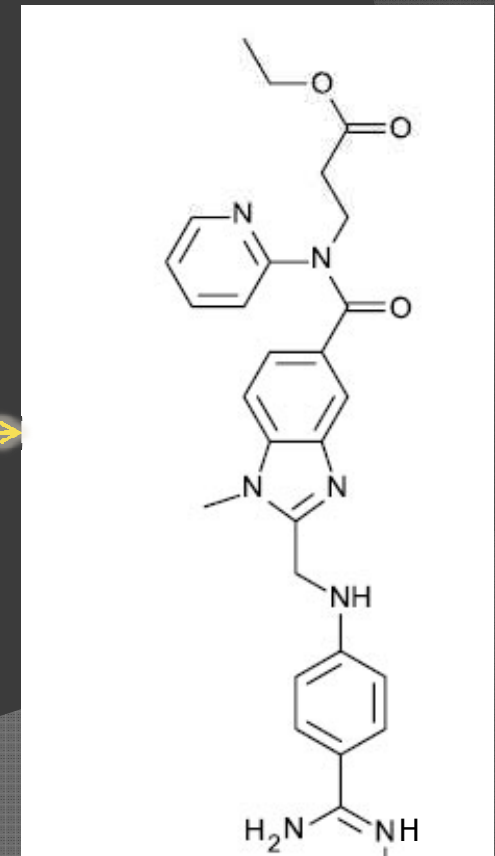
CHU de Rouen

# Dabigatran etixilate = Pradaxa®

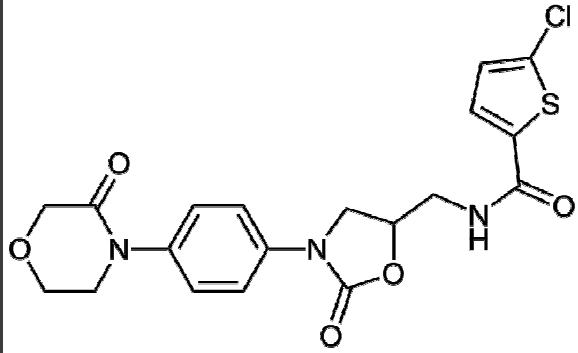
- ⦿ Anti-IIa directe par voie orale = prodrogue
- ⦿ Inhibiteur direct, puissant et réversible de la thrombine
  - Circulante
  - Et liée au thrombus



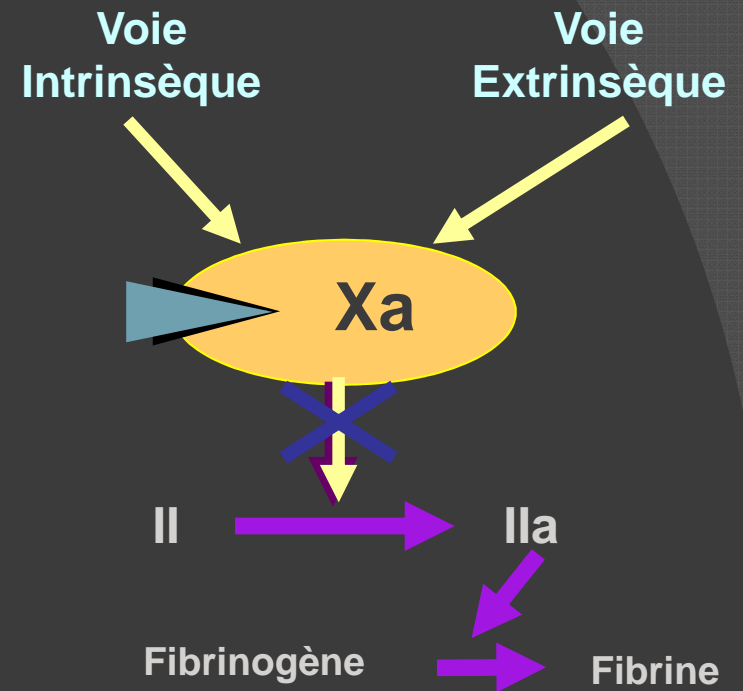
Hydrolyse  
Catalysée  
Esterases



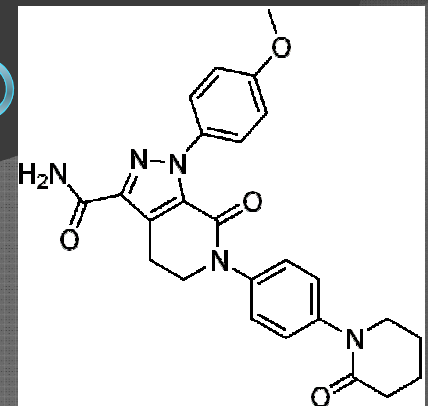
# Rivaroxaban = Xarelto®



- Anti-Xa directe par voie orale
- Inhibiteur direct et sélectif du Xa
  - Libre
  - Lié dans le complexe prothrombinase



# Apixaban = Eliquis®



# Edoxaban = Lixiana®

(Daiichi Sankio)

| Programme de Dvpt  | Dabigatran<br>etixilate                        | Rivaroxaban                                    | Apixaban                          | Edoxaban            |
|--|--|--|-----------------------------------|---------------------|
| Prophylaxie des ETEV<br>chirurgie orthopédique<br>programmée | RE NOVATE/<br>RE MODEL<br>↓<br>AMM             | RECORD<br>↓<br>AMM                             | ADVANCE<br>↓<br>AMM               | « AMM » au<br>Japon |
| Prévention des AVC<br>dans la FA non<br>valvulaire           | RELY<br>↓<br>AMM                               | ROCKET AF<br>↓<br>AMM                          | ARISTOTLE<br>AVERROES<br>↓<br>AMM | ENGAGE AF           |
| Traitement curatif des<br>ETEVS                              | RE COVER<br>↓<br>Avis favorable<br>de l'Europe | EINSTEIN TVP<br>EINSTEIN EP<br>↓<br>AMM TVP/EP | AMPLIFY<br>↓<br>AMM               | HOKUSAI             |
| Prévention secondaire<br>prolongée des ETEV                  | RE MEDY<br>RE SONATE                           | EINSTEIN<br>EXTENSION                          | AMPLIFY-EX                        |                     |
| Syndrome coronariens<br>aigus                                | RE DEEM  | ATLAS ACS                                      | APPRAISE                          |                     |
| Préventif milieu médical                                     |  | MAGELLAN                                       | ADOPT                             |                     |

| Posologies                                      | Dabigatran etixilate   | Rivaroxaban   | Apixaban  |
|---|--|---|---|
| Prophylaxie des ETEV chirurgie orthop. Program. | 110 mg x 2/jr<br>75mg x 2/jr *   | 10 mg / jr  | 2,5 mg x 2/jr   |
| Prévention des AVC dans la FA non valvulaire    | 150 mg x 2/jr<br>110 mg x 2/jr*  | 20 mg / jr<br>15 mg/jr*   | 5 mg x 2 /jr<br>2,5 mg x2 /jr*  |
| Traitement curatif des TVP                      | 150 mg x 2/jr  | 15 mg x 2/jr <b>21 jrs</b><br>puis 20 mg / jr<br>15 mg/jr*  | 10 mg x 2/jr <b>7 jrs</b><br>5mg x 2/jr   |
| *   | Patients > 80 ans, risque hémorr accru, verapamil, (quinidine, amiodarone)   | Cl créat =15 à 49 ml/min  | Au - 2 des 3 critères :<br>âge ≥80ans<br>poids ≤60Kg<br>Créatinine ≥133µmol/L   |
| Contre indications                              | Hypersensibilité<br>Cl créat < 30 ml/min<br>Sgnt évolutif ou lésion pouvant saigner<br>Insuff hépatique ou maladie du foie<br>Association ketoconazole, itraconazole, ciclosporine et tacrolimus | Hypersensibilité<br>Cl créat < 15 ml/min<br>(prudence entre 15 & 29)<br>Sgnt évolutif ou lésion pouvant saigner<br>Insuff hépatique<br>Grossesse et allaitement | Hypersensibilité<br>Cl créat < 15 ml/min<br>(prudence entre 15 & 29)<br>Sgnt évolutif ou lésion pouvant saigner<br>Insuff hépatique |

# Le risque hémorragique

- Celui décrit dans les études
- Celui de la vraie vie

# Rely : Dabigatran dans la FA

**Table 3. Safety Outcomes, According to Treatment Group.\***

| Event                         | Dabigatran, 110 mg |       | Dabigatran, 150 mg |       | Warfarin        |       | Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin |         | Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin |         | Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg |         |
|-------------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|-----------------|-------|----------------------------------|---------|----------------------------------|---------|-------------------------------|---------|
|                               | no. of patients    | %/yr  | no. of patients    | %/yr  | no. of patients | %/yr  | Relative Risk (95% CI)           | P Value | Relative Risk (95% CI)           | P Value | Relative Risk (95% CI)        | P Value |
| Major bleeding                | 322                | 2.71  | 375                | 3.11  | 397             | 3.36  | 0.80 (0.69–0.93)                 | 0.003   | 0.93 (0.81–1.07)                 | 0.31    | 1.16 (1.00–1.34)              | 0.052   |
| Life threatening              | 145                | 1.22  | 175                | 1.45  | 212             | 1.80  | 0.68 (0.55–0.83)                 | <0.001  | 0.81 (0.66–0.99)                 | 0.04    | 1.19 (0.96–1.49)              | 0.11    |
| Non-life threatening          | 198                | 1.66  | 226                | 1.88  | 208             | 1.76  | 0.94 (0.78–1.15)                 | 0.56    | 1.07 (0.89–1.29)                 | 0.47    | 1.14 (0.95–1.39)              | 0.17    |
| Gastrointestinal†             | 133                | 1.12  | 182                | 1.51  | 120             | 1.02  | 1.10 (0.86–1.41)                 | 0.43    | 1.50 (1.19–1.89)                 | <0.001  | 1.36 (1.09–1.70)              | 0.007   |
| Minor bleeding                | 1566               | 13.16 | 1787               | 14.84 | 1931            | 16.37 | 0.79 (0.74–0.84)                 | <0.001  | 0.91 (0.85–0.97)                 | 0.005   | 1.16 (1.08–1.24)              | <0.001  |
| Major or minor bleeding       | 1740               | 14.62 | 1977               | 16.42 | 2142            | 18.15 | 0.78 (0.74–0.83)                 | <0.001  | 0.91 (0.86–0.97)                 | 0.002   | 1.16 (1.09–1.23)              | <0.001  |
| Intracranial bleeding         | 27                 | 0.23  | 36                 | 0.30  | 87              | 0.74  | 0.31 (0.20–0.47)                 | <0.001  | 0.40 (0.27–0.60)                 | <0.001  | 1.32 (0.80–2.17)              | 0.28    |
| Extracranial bleeding         | 299                | 2.51  | 342                | 2.84  | 315             | 2.67  | 0.94 (0.80–1.10)                 | 0.45    | 1.07 (0.92–1.25)                 | 0.38    | 1.14 (0.97–1.33)              | 0.11    |
| Net clinical benefit outcome‡ | 844                | 7.09  | 832                | 6.91  | 901             | 7.64  | 0.92 (0.84–1.02)                 | 0.10    | 0.91 (0.82–1.00)                 | 0.04    | 0.98 (0.89–1.08)              | 0.66    |

\* Data are shown for all patients who had at least one event. All analyses were based on the time to the first event. Hemorrhagic stroke was a subcategory of stroke in the efficacy analysis and in the safety analysis is also counted as major, life-threatening bleeding and as part of intracranial bleeding.

† Gastrointestinal bleeding could be life threatening or non-life threatening.

‡ The net clinical benefit outcome was the composite of stroke, systemic embolism, pulmonary embolism, myocardial infarction, death, or major bleeding.

# Recover : Dabigatran dans la TVP

**Table 2. Efficacy and Bleeding Outcomes.**

| Outcome   | Dabigatran<br>(N=1274) | Warfarin<br>(N=1265) | Hazard Ratio<br>(95% CI)* |
|---|------------------------|----------------------|---------------------------|
| <b>Safety analysis†</b>   |                        |                      |                           |
| Major bleeding event — no. of subjects (%)  | 20 (1.6)               | 24 (1.9)             | 0.82 (0.45–1.48)          |
| Fatal event — no. of events   | 1                      | 1                    |                           |
| Bleeding into critical organ — no. of events  | 1                      | 9                    |                           |
| Intracranial  | 0                      | 3                    |                           |
| Hemarthrosis  | 1                      | 5                    |                           |
| Hemoptysis  | 0                      | 1                    |                           |
| Event resulting in fall in hemoglobin level or need for blood transfusions — no. of subjects (%)‡ | 20 (1.6)               | 18 (1.4)             |                           |
| Major or clinically relevant nonmajor bleeding event — no. of subjects (%)                        | 71 (5.6)               | 111 (8.8)            | 0.63 (0.47–0.84)          |
| Any bleeding event — no. of subjects (%)  | 205 (16.1)             | 277 (21.9)           | 0.71 (0.59–0.85)          |
| Site of bleeding event — no. of events  |                        |                      |                           |
| Intracranial  | 0                      | 3                    |                           |
| Intraocular**   | 8                      | 9                    |                           |
| Retroperitoneal**   | 4                      | 1                    |                           |
| Intraarticular or intramuscular   | 8                      | 27                   |                           |
| Gastrointestinal  | 53                     | 35                   |                           |
| Urogenital  | 53                     | 95                   |                           |
| Nasal**   | 40                     | 107                  |                           |
| Other   | 137                    | 205                  |                           |



# Rocket-AF : Rivaroxaban dans la FA

**Table 3. Rates of Bleeding Events.\***

| Variable   | Rivaroxaban<br>(N=7111) |                       | Warfarin<br>(N=7125) |                       | Hazard Ratio<br>(95% CI) <sup>†</sup> | P Value <sup>‡</sup> |
|--|-------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------------|----------------------|
|  | Events                  | Event Rate            | Events               | Event Rate            |                                       |                      |
|  | no. (%)                 | no./100<br>patient-yr | no. (%)              | no./100<br>patient-yr |                                       |                      |
| Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding <sup>§</sup> | 1475 (20.7)             | 14.9                  | 1449 (20.3)          | 14.5                  | 1.03 (0.96–1.11)                      | 0.44                 |
| Major bleeding   |                         |                       |                      |                       |                                       |                      |
| Any  | 395 (5.6)               | 3.6                   | 386 (5.4)            | 3.4                   | 1.04 (0.90–1.20)                      | 0.58                 |
| Decrease in hemoglobin $\geq 2$ g/dl   | 305 (4.3)               | 2.8                   | 254 (3.6)            | 2.3                   | 1.22 (1.03–1.44)                      | 0.02                 |
| Transfusion  | 183 (2.6)               | 1.6                   | 149 (2.1)            | 1.3                   | 1.25 (1.01–1.55)                      | 0.04                 |
| Critical bleeding <sup>¶</sup>   | 91 (1.3)                | 0.8                   | 133 (1.9)            | 1.2                   | 0.69 (0.53–0.91)                      | 0.007                |
| Fatal bleeding   | 27 (0.4)                | 0.2                   | 55 (0.8)             | 0.5                   | 0.50 (0.31–0.79)                      | 0.003                |
| Intracranial hemorrhage  | 55 (0.8)                | 0.5                   | 84 (1.2)             | 0.7                   | 0.67 (0.47–0.93)                      | 0.02                 |
| Nonmajor clinically relevant bleeding  | 1185 (16.7)             | 11.8                  | 1151 (16.2)          | 11.4                  | 1.04 (0.96–1.13)                      | 0.35                 |

\* All analyses of rates of bleeding are based on the first event in the safety population during treatment.

<sup>†</sup> Hazard ratios are for the rivaroxaban group as compared with the warfarin group and were calculated with the use of Cox proportional-hazards models with the study group as a covariate.

<sup>‡</sup> Two-sided P values are for superiority in the rivaroxaban group as compared with the warfarin group.

<sup>§</sup> Minimal bleeding events were not included in the principal safety end point.

<sup>¶</sup> Bleeding events were considered to be critical if they occurred in intracranial, intraspinal, intraocular, pericardial, intraarticular, intramuscular (with compartment syndrome), or retroperitoneal sites.

# Einstein-PE : Rivaroxaban dans l'EP

**Table 3. Clinical Outcomes in the Acute DVT Study.\***

| Outcome  | Rivaroxaban | Enoxaparin-VKA | Hazard Ratio<br>(95% CI) | P Value |
|--|-------------|----------------|--------------------------|---------|
| <b>Safety</b>  |             |                |                          |         |
| No. of patients  | 2412        | 2405           |                          |         |
| First episode of major or clinically relevant nonmajor bleeding during treatment — no. (%) | 249 (10.3)  | 274 (11.4)     | 0.90 (0.76–1.07)         | 0.23    |
| Major bleeding episode — no. (%)   |             |                |                          |         |
| Any  | 26 (1.1)    | 52 (2.2)       | 0.49 (0.31–0.79)         | 0.003   |
| Fatal  | 2 (<0.1)    | 3 (0.1)        |                          |         |
| Retroperitoneal  | 0           | 1 (<0.1)       |                          |         |
| Intracranial   | 2 (<0.1)    | 2 (<0.1)       |                          |         |
| Other nonfatal episode in a critical site§   | 7 (0.3)     | 26 (1.1)       |                          |         |
| Intracranial   | 1 (<0.1)    | 10 (0.4)       |                          |         |
| Retroperitoneal  | 1 (<0.1)    | 7 (0.3)        |                          |         |
| Intraocular  | 2 (<0.1)    | 2 (<0.1)       |                          |         |
| Pericardial  | 0           | 2 (<0.1)       |                          |         |
| Intraarticular   | 0           | 3 (0.1)        |                          |         |
| Adrenal gland  | 1 (<0.1)    | 0              |                          |         |
| Hemothorax   | 1 (<0.1)    | 1 (<0.1)       |                          |         |
| Intraabdominal with hemodynamic instability  | 1 (<0.1)    | 2 (<0.1)       |                          |         |

# Aristotle : Apixaban dans la FA

**Table 3. Bleeding Outcomes and Net Clinical Outcomes.\***

| Outcome   | Apixaban Group<br>(N=9088) |               | Warfarin Group<br>(N=9052) |               | Hazard Ratio<br>(95% CI) | P Value |
|---|----------------------------|---------------|----------------------------|---------------|--------------------------|---------|
|   | Patients<br>with Event     | Event<br>Rate | Patients<br>with Event     | Event<br>Rate |                          |         |
|   | no.                        | %/yr          | no.                        | %/yr          |                          |         |
| Primary safety outcome: ISTH major bleeding†                          | 327                        | 2.13          | 462                        | 3.09          | 0.69 (0.60–0.80)         | <0.001  |
| Intracranial  | 52                         | 0.33          | 122                        | 0.80          | 0.42 (0.30–0.58)         | <0.001  |
| Other location  | 275                        | 1.79          | 340                        | 2.27          | 0.79 (0.68–0.93)         | 0.004   |
| Gastrointestinal  | 105                        | 0.76          | 119                        | 0.86          | 0.89 (0.70–1.15)         | 0.37    |
| Major or clinically relevant nonmajor bleeding                        | 613                        | 4.07          | 877                        | 6.01          | 0.68 (0.61–0.75)         | <0.001  |
| GUSTO severe bleeding   | 80                         | 0.52          | 172                        | 1.13          | 0.46 (0.35–0.60)         | <0.001  |
| GUSTO moderate or severe bleeding                                     | 199                        | 1.29          | 328                        | 2.18          | 0.60 (0.50–0.71)         | <0.001  |
| TIMI major bleeding   | 148                        | 0.96          | 256                        | 1.69          | 0.57 (0.46–0.70)         | <0.001  |
| TIMI major or minor bleeding  | 239                        | 1.55          | 370                        | 2.46          | 0.63 (0.54–0.75)         | <0.001  |
| Any bleeding  | 2356                       | 18.1          | 3060                       | 25.8          | 0.71 (0.68–0.75)         | <0.001  |
| Net clinical outcomes   |                            |               |                            |               |                          |         |
| Stroke, systemic embolism, or major bleeding                          | 521                        | 3.17          | 666                        | 4.11          | 0.77 (0.69–0.86)         | <0.001  |
| Stroke, systemic embolism, major bleeding,<br>or death from any cause | 1009                       | 6.13          | 1168                       | 7.20          | 0.85 (0.78–0.92)         | <0.001  |

# Amplify-DVT : Apixaban dans la TVP

**Table 2. Clinical Outcomes during the Intended Treatment Period.\***

|   | Apixaban  | Conventional Therapy | Relative Risk    |         |
|---|-----------|----------------------|------------------|---------|
| <b>Safety</b>   |           |                      |                  |         |
| No. of patients   | 2676      | 2689                 |                  |         |
| Major bleeding — no. (%)‡   | 15 (0.6)  | 49 (1.8)             | 0.31 (0.17–0.55) | <0.001§ |
| Fatal bleeding¶   | 1 (<0.1)  | 2 (0.1)              |                  |         |
| Nonfatal major bleeding at a critical site                            | 4 (0.1)   | 14 (0.5)             |                  |         |
| Intracranial  | 3 (0.1)   | 6 (0.2)              |                  |         |
| Retroperitoneal   | 1 (<0.1)  | 3 (0.1)              |                  |         |
| Intrathoracic   | 0         | 1 (<0.1)             |                  |         |
| Intraocular   | 0         | 2 (0.1)              |                  |         |
| Intraarticular  | 0         | 2 (0.1)              |                  |         |
| Other nonfatal major bleeding   | 10 (0.4)  | 33 (1.2)             |                  |         |
| Gastrointestinal bleeding   | 7 (0.3)   | 18 (0.7)             |                  |         |
| Intramuscular bleeding  | 0         | 5 (0.2)              |                  |         |
| Epistaxis   | 1 (<0.1)  | 1 (<0.1)             |                  |         |
| Urogenital bleeding   | 1 (<0.1)  | 3 (0.1)              |                  |         |
| Subcutaneous hematoma   | 1 (<0.1)  | 6 (0.2)              |                  |         |
| Clinically relevant nonmajor bleeding<br>— no. (%)                    | 103 (3.8) | 215 (8.0)            | 0.48 (0.38–0.60) |         |
| Major bleeding or clinically relevant nonmajor<br>bleeding — no. (%)‡ | 115 (4.3) | 261 (9.7)            | 0.44 (0.36–0.55) | <0.001  |

# Engage : Edoxaban dans la FA

Table 3. Safety and Net Clinical End Points.\*

| Outcome  | Warfarin<br>(N = 7012)           |                     | High-Dose Edoxaban<br>(N = 7012) |                     | High-Dose Edoxaban<br>vs. Warfarin |         | Low-Dose Edoxaban<br>(N = 7002)  |                     | Low-Dose Edoxaban<br>vs. Warfarin |         |
|--|----------------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|------------------------------------|---------|----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------|
|  | no. of<br>patients<br>with event | % of<br>patients/yr | no. of<br>patients<br>with event | % of<br>patients/yr | Hazard Ratio<br>(95% CI)           | P Value | no. of<br>patients<br>with event | % of<br>patients/yr | Hazard Ratio<br>(95% CI)          | P Value |
|  |                                  |                     |                                  |                     |                                    |         |                                  |                     |                                   |         |
| Major bleeding   | 524                              | 3.43                | 418                              | 2.75                | 0.80 (0.71–0.91)                   | <0.001  | 254                              | 1.61                | 0.47 (0.41–0.55)                  | <0.001  |
| Fatal  | 59                               | 0.38                | 32                               | 0.21                | 0.55 (0.36–0.84)                   | 0.006   | 21                               | 0.13                | 0.35 (0.21–0.57)                  | <0.001  |
| Bleeding into a critical organ or area                                   | 211                              | 1.36                | 108                              | 0.70                | 0.51 (0.41–0.65)                   | <0.001  | 69                               | 0.44                | 0.32 (0.24–0.42)                  | <0.001  |
| Overt bleeding with blood loss of $\geq 2$ g/dl                          | 327                              | 2.13                | 317                              | 2.08                | 0.98 (0.84–1.14)                   | 0.78    | 187                              | 1.19                | 0.56 (0.47–0.67)                  | <0.001  |
| Any intracranial bleeding  | 132                              | 0.85                | 61                               | 0.39                | 0.47 (0.34–0.63)                   | <0.001  | 41                               | 0.26                | 0.30 (0.21–0.43)                  | <0.001  |
| Fatal intracranial bleeding  | 42                               | 0.27                | 24                               | 0.15                | 0.58 (0.35–0.95)                   | 0.03    | 12                               | 0.08                | 0.28 (0.15–0.53)                  | <0.001  |
| Gastrointestinal bleeding  | 190                              | 1.23                | 232                              | 1.51                | 1.23 (1.02–1.50)                   | 0.03    | 129                              | 0.82                | 0.67 (0.53–0.83)                  | <0.001  |
| Upper gastrointestinal tract   | 111                              | 0.71                | 140                              | 0.91                | 1.27 (0.99–1.63)                   | 0.06    | 88                               | 0.56                | 0.78 (0.59–1.03)                  | 0.08    |
| Lower gastrointestinal tract   | 81                               | 0.52                | 96                               | 0.62                | 1.20 (0.89–1.61)                   | 0.23    | 44                               | 0.28                | 0.54 (0.37–0.77)                  | <0.001  |
| Bleeding in other location   | 211                              | 1.37                | 131                              | 0.85                | 0.62 (0.50–0.78)                   | <0.001  | 87                               | 0.55                | 0.40 (0.31–0.52)                  | <0.001  |
| Bleeding during transition to open-label<br>oral anticoagulation therapy |                                  |                     |                                  |                     |                                    |         |                                  |                     |                                   |         |
| Day 1–14   | 6                                | —                   | 4                                | —                   | —                                  | —       | 5                                | —                   | —                                 | —       |
| Day 15–30  | 5                                | —                   | 6                                | —                   | —                                  | —       | 13                               | —                   | —                                 | —       |
| Life-threatening bleeding  | 122                              | 0.78                | 62                               | 0.40                | 0.51 (0.38–0.70)                   | <0.001  | 40                               | 0.25                | 0.32 (0.23–0.46)                  | <0.001  |
| Clinically relevant nonmajor bleeding                                    | 1396                             | 10.15               | 1214                             | 8.67                | 0.86 (0.79–0.93)                   | <0.001  | 969                              | 6.60                | 0.66 (0.60–0.71)                  | <0.001  |
| Minor bleeding   | 714                              | 4.89                | 604                              | 4.12                | 0.84 (0.76–0.94)                   | 0.002   | 533                              | 3.52                | 0.72 (0.65–0.81)                  | <0.001  |
| Major or clinically relevant nonmajor bleeding                           | 1761                             | 13.02               | 1528                             | 11.10               | 0.86 (0.80–0.92)                   | <0.001  | 1161                             | 7.97                | 0.62 (0.57–0.67)                  | <0.001  |
| Any overt bleeding   | 2114                             | 16.40               | 1865                             | 14.15               | 0.87 (0.82–0.92)                   | <0.001  | 1499                             | 10.68               | 0.66 (0.62–0.71)                  | <0.001  |

# Hokusai : Edoxaban dans la TVP

**Table 2. Clinical Outcomes during Overall Study Period and On-Treatment Period.\***

| Outcome  | Edoxaban<br>(N=4118) | Warfarin<br>(N=4122) | Hazard Ratio with<br>Edoxaban (95% CI) | P Value                     |
|--|----------------------|----------------------|--|-----------------------------|
| <b>Safety outcome during on-treatment period</b><br>— no. (%)                |                      |                      |  |                             |
| Primary safety outcome: first major or clinically relevant nonmajor bleeding | 349 (8.5)            | 423 (10.3)           | 0.81 (0.71–0.94)                       | 0.004<br>(for superiority)  |
| Major bleeding   | 56 (1.4)             | 66 (1.6)             | 0.84 (0.59–1.21)                       | 0.35<br>(for superiority)   |
| Fatal  | 2 (<0.1)             | 10 (0.2)             |  |                             |
| Intracranial   | 0                    | 6 (0.1)              |  |                             |
| Gastrointestinal   | 1 (<0.1)             | 2 (<0.1)             |  |                             |
| Retroperitoneal  | 0                    | 1 (<0.1)             |  |                             |
| Other  | 1 (<0.1)             | 1 (<0.1)             |  |                             |
| Nonfatal in critical site  | 13 (0.3)             | 25 (0.6)             |  |                             |
| Intracranial   | 5 (0.1)              | 12 (0.3)             |  |                             |
| Retroperitoneal  | 0                    | 3 (0.1)              |  |                             |
| Other  | 8 (0.2)              | 10 (0.2)             |  |                             |
| Nonfatal in noncritical site   | 41 (1.0)             | 33 (0.8)             |  |                             |
| Clinically relevant nonmajor bleeding  | 298 (7.2)            | 368 (8.9)            | 0.80 (0.68–0.93)                       | 0.004<br>(for superiority)  |
| Any bleeding   | 895 (21.7)           | 1056 (25.6)          | 0.82 (0.75–0.90)                       | <0.001<br>(for superiority) |

# Méta analyse : AOD versus AVK

Blood, 2014 124: 2450-2458

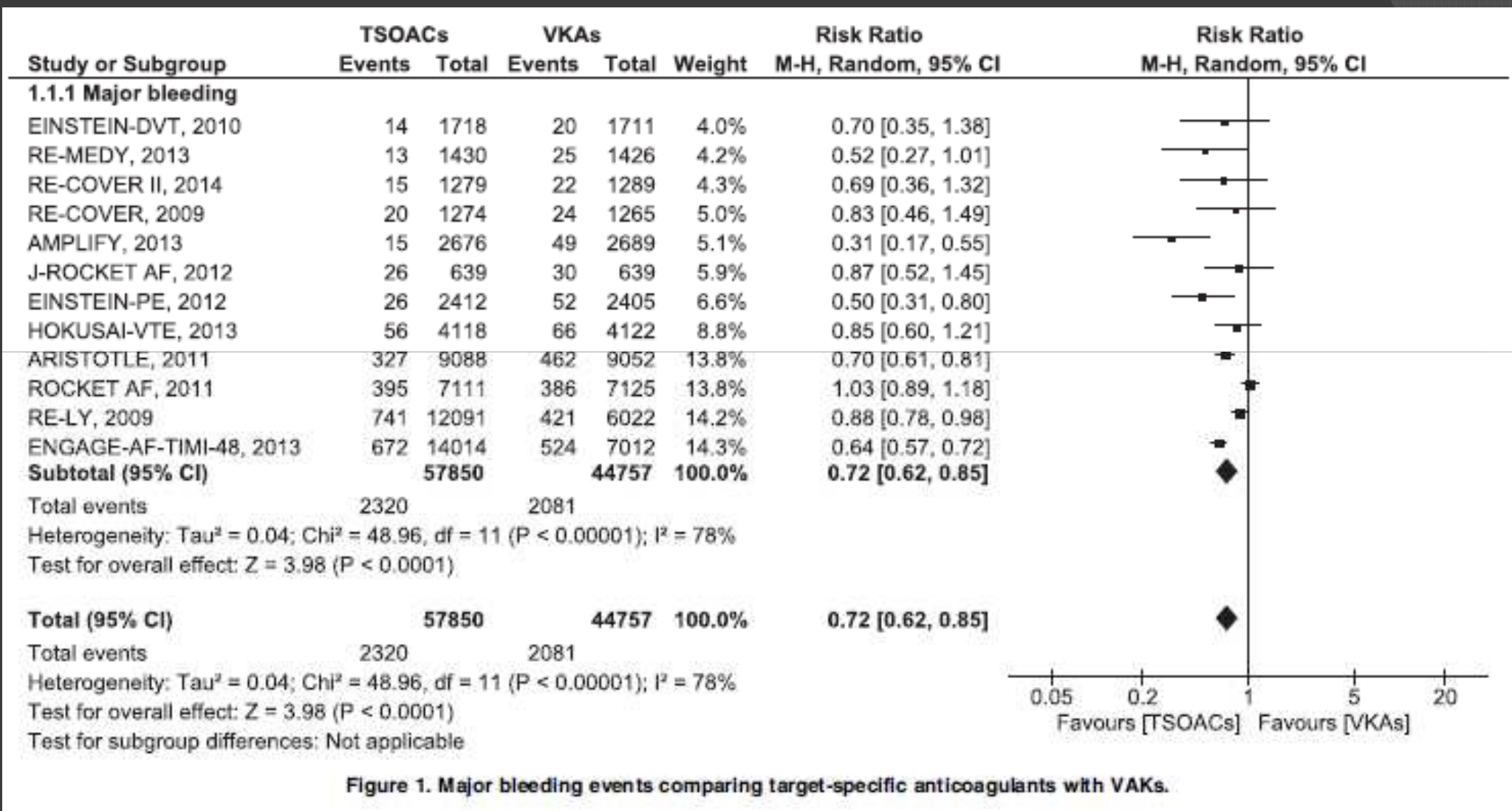
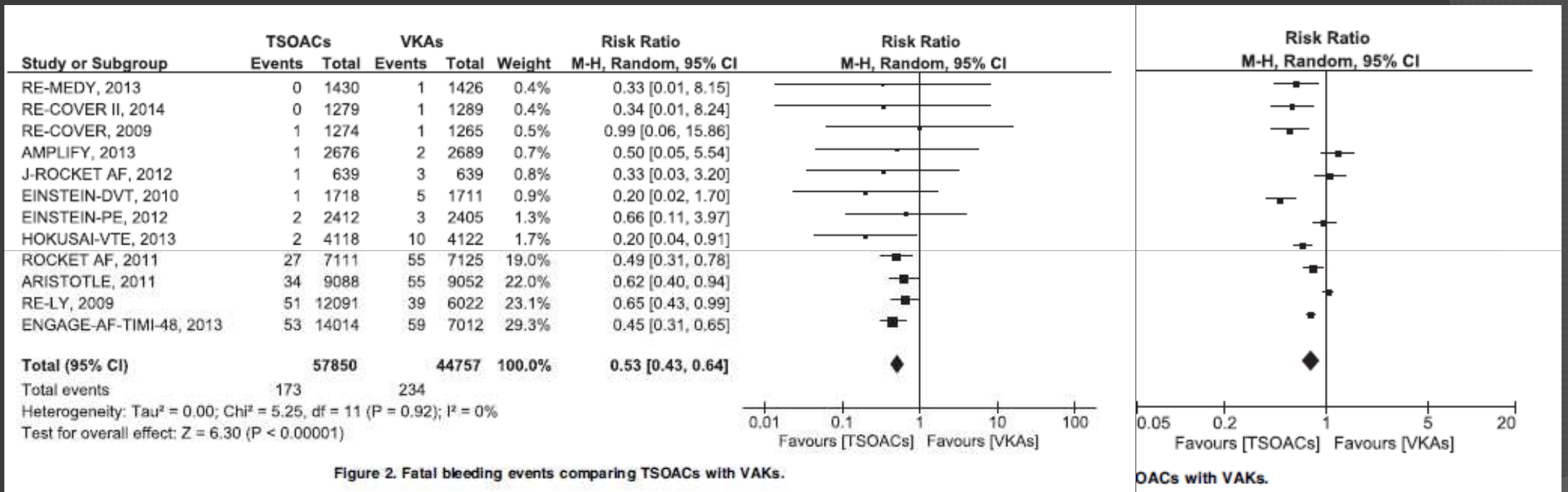


Figure 1. Major bleeding events comparing target-specific anticoagulants with VAKs.

Saignements majeurs

# Méta analyse : AOD versus AVK

Blood, 2014 124: 2450-2458



Saignements fatals

Saignements non majeurs  
mais cliniquement  
significatifs



# Méta analyse : AOD versus AVK

Blood, 2014 124: 2450-2458

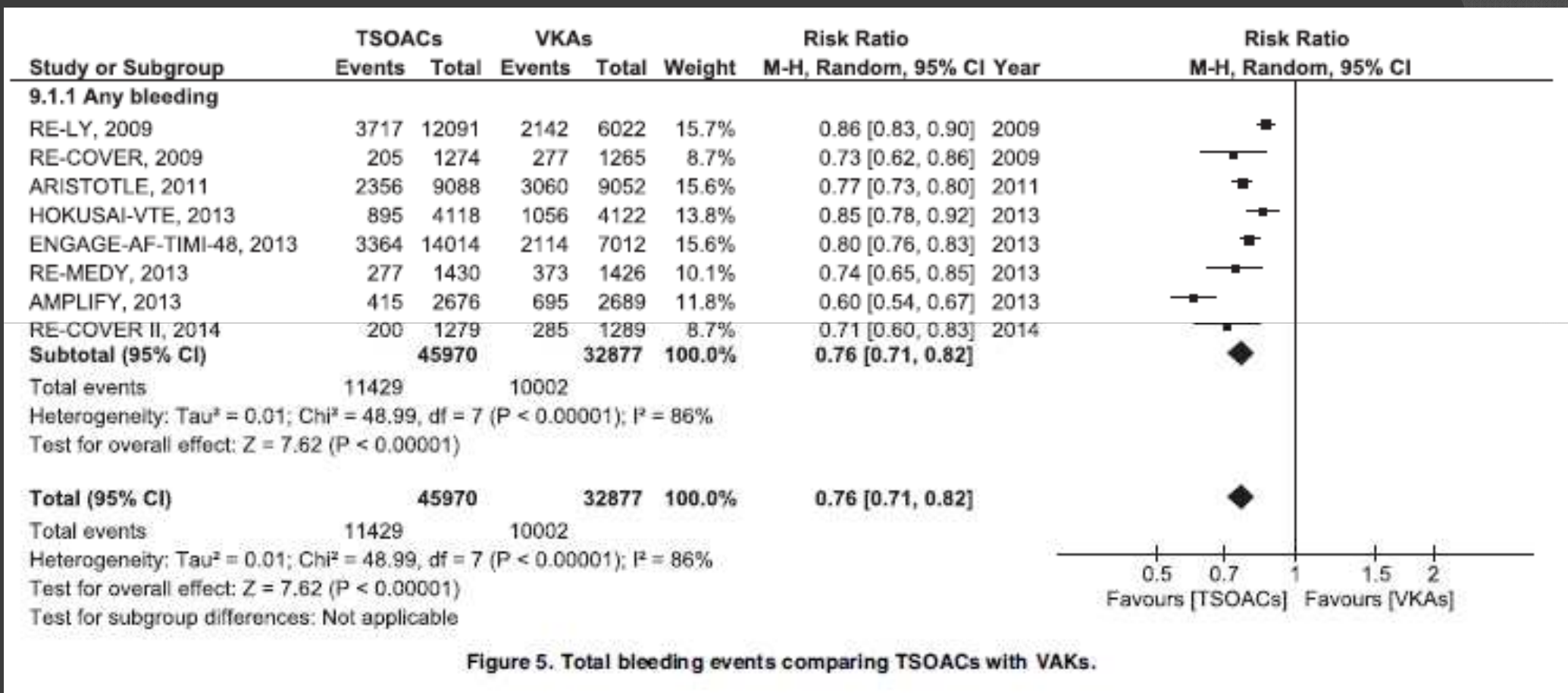
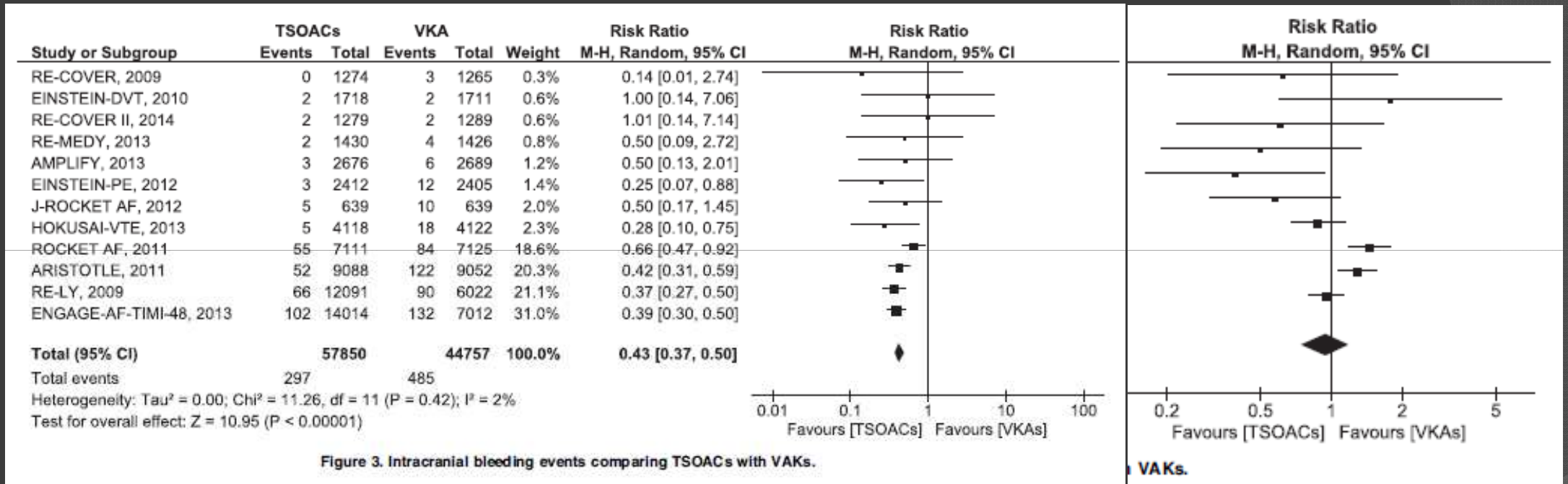


Figure 5. Total bleeding events comparing TSOACs with VAKs.

Tous les saignements

# Méta analyse : AOD versus AVK

Blood, 2014 124: 2450-2458

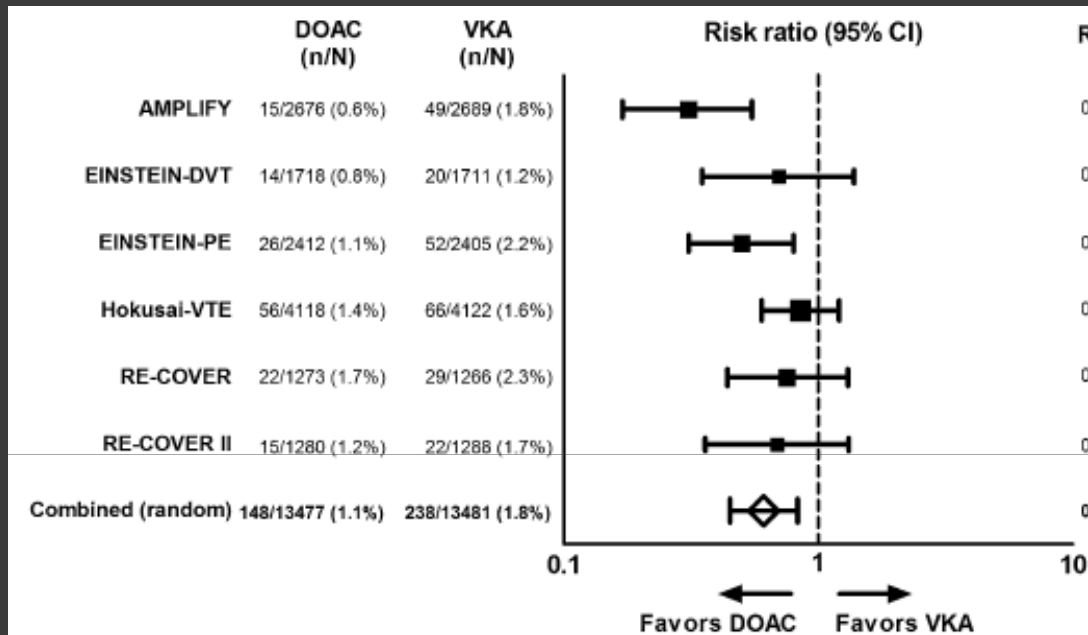


Saignements intra crâniens

Saignements digestifs

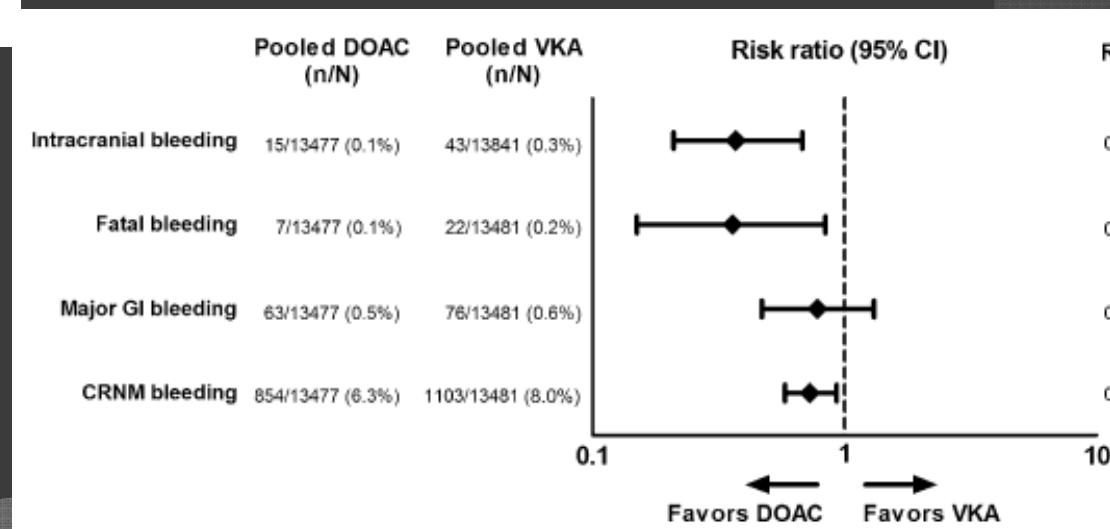
# Méta analyse : AOD versus AVK : dans la TVP

Blood, 2014 124: 1968-1975



Saignements majeurs

Différents types de saignements

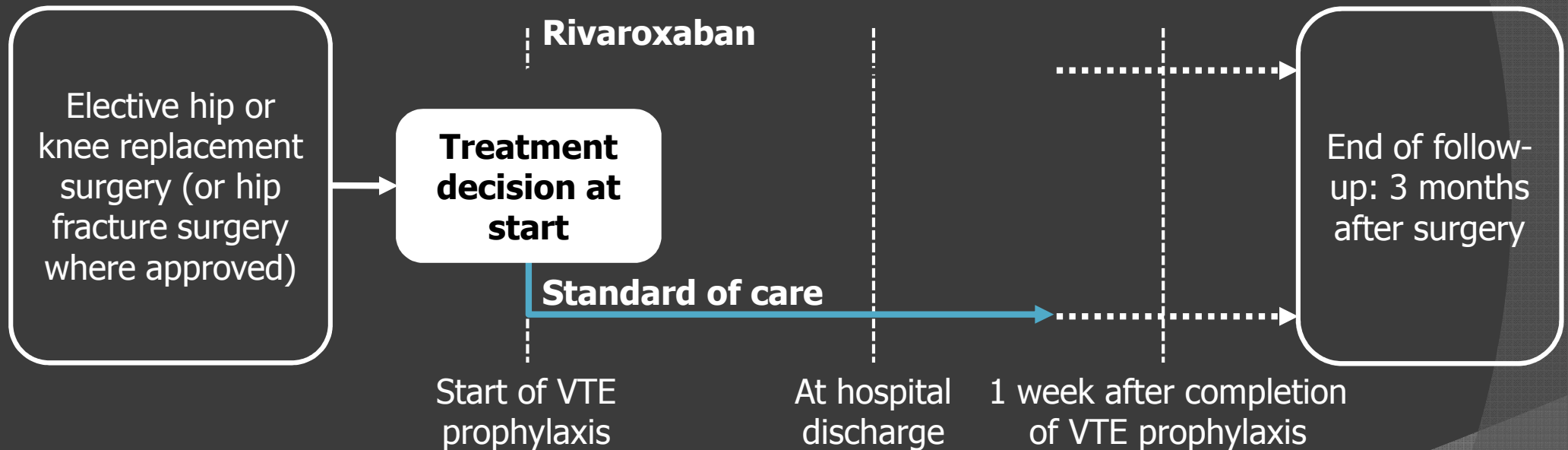


# Études après mise en place : ex XAMOS

- Etude observationnelle dans la prophylaxie de la thrombose veineuse après chirurgie orthopédique programmée
- Suit le programme RECORD
  - RECORD 1(PTH) et 3 (PTG) : prophylaxie en prothèse totale de hanche et de genou : Rivaroxaban 10mg 1fs / jr vs Enoxaparine 40 mg/jr
  - RECORD 2(PTH) et 4 (PTG) : prophylaxie en prothèse totale de hanche et de genou : Rivaroxaban 10mg 1fs / jr vs Enoxaparine 30 mg x 2/jr (USA)

# XAMOS: study design

- International, non-interventional, observational, open-label study
  - Decisions about type, duration and dose of drug used for VTE prophylaxis were made by the attending physician



- XA**relto in the prophylaxis of post-surgical venous thromboembolism after elective **M**ajor **O**rthopaedic **S**urgery of hip or knee

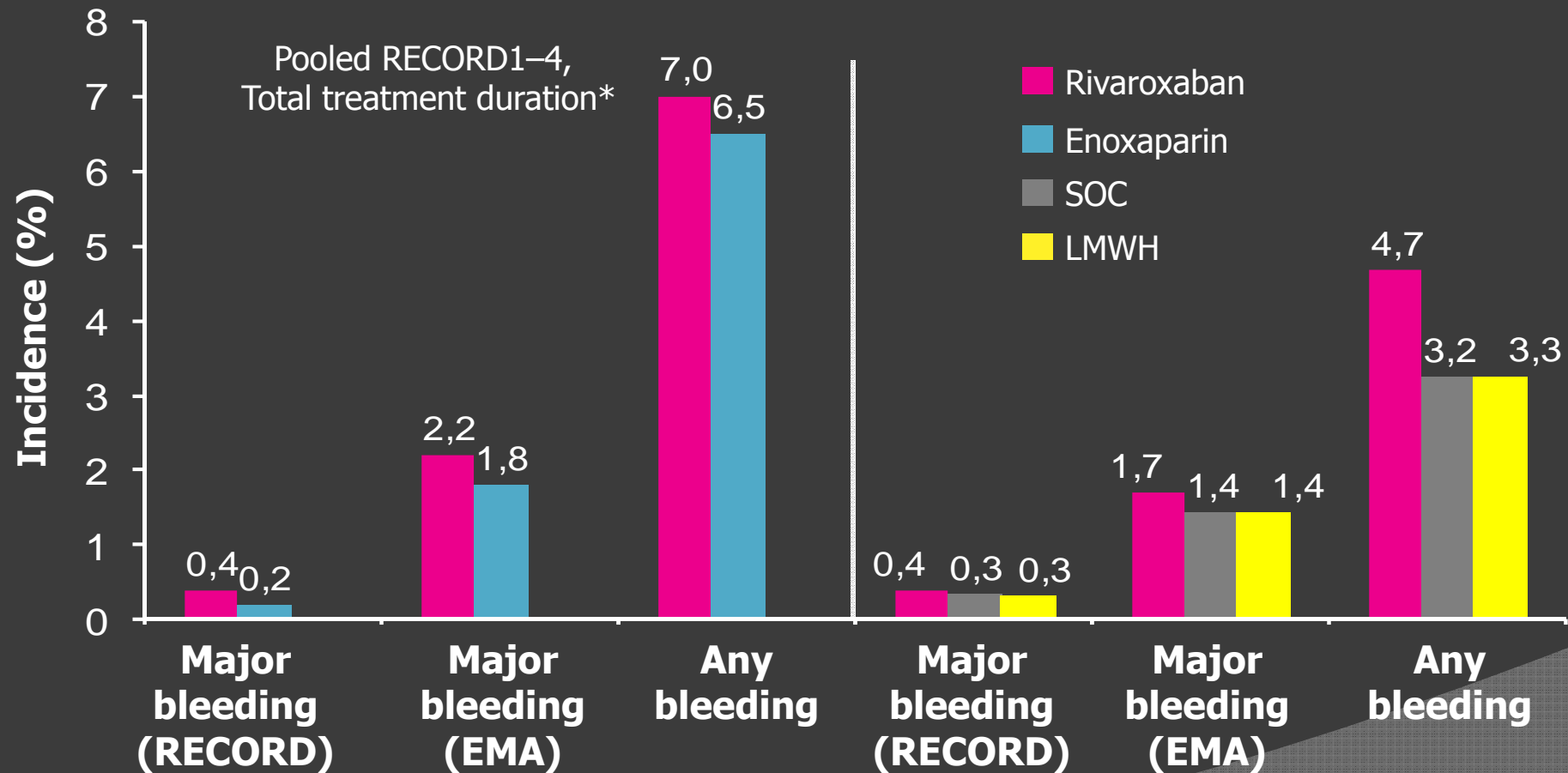
# Patient demographics: comparison of rivaroxaban group in RECORD and XAMOS

|  | <b>RECORD1–4<sup>1</sup></b><br><b>(N=6183)</b> | <b>XAMOS</b><br><b>(N=8778)</b> |
|--|---|---------------------------------|
| <b>Age, years</b>                        |   |                                 |
| Median (Q1–Q3)                           | 65 (57–72)                                      | 66 (58–73)                      |
| <b>Gender</b>                            |   |                                 |
| Female, n (%)                            | 3751 (60.7)                                     | 5502 (62.7)                     |
| <b>Weight, kg</b>                        |   |                                 |
| Median (Q1–Q3)                           | 78 (67–90)                                      | 76 (67–87)                      |
| <b>Body-mass index, kg/m<sup>2</sup></b> |   |                                 |
| Median (Q1–Q3)                           | 28.0 (25.0–31.6)                                | 27.5 (24.7–31.0)                |
| <b>Ethnicity, n (%)</b>                  |   |                                 |
| White                                    | 4848 (78.4)                                     | 6209 (70.7)                     |
| Asian                                    | 617 (10.0)                                      | 1326 (15.1)                     |
| Black                                    | 158 (2.6)                                       | 24 (0.3)                        |
| Other/missing                            | 560 (9.1)                                       | 1219 (13.9)                     |
| <b>Type of surgery, n (%)</b>            |   |                                 |
| Primary hip/knee replacement             | 5947 (96.2)                                     | 8169 (93.1)                     |
| Revision hip/knee replacement            | 179 (2.9)                                       | 447 (5.1)                       |

# Comparison of bleeding: RECORD1-4 versus XAMOS

RECORD

XAMOS



\*Different treatment duration in RECORD and XAMOS, all events treatment emergent

# Autres études ou registres

## ◎ Rivaroxaban

- XALIA : étude observationnelle dans la prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse
- XANTUS : étude observationnelle dans la prise en charge de la fibrillation atriale

## ◎ Dabigatran

- RELY-ABLE : étude observationnelle suivant RELY
  - confirmation d'un risque d'hémorragies majeurs plus important avec 150 mg x 2 qu'avec 110 mg x 2
  - Mais pas de signal nouveau ou plus important



# Dabigatran : plusieurs cohortes suivies

- ⦿ Deux études sur cohorte danoise
- ⦿ Une cohorte québécoise
- ⦿ Cohorte Medicare
  - 1<sup>ère</sup> cohorte : Échantillon aléatoire 5 % d'une cohorte historique : FANV ayant débuté un traitement dans les 2 mois précédents octobre 2010 à 2011: suivi fin décembre 2011: JAMA intern med 2015; 175: 18-24.  
1302 Dabigatran versus 8102 AVK
  - 2<sup>ème</sup> cohorte : début de ttt entre oct 2010 et décembre 2012 : Circulation 2015; 131: 157-164.  
67 494 Dabigatran versus 273 920 AVK mais l'étude a porté sur 67207 sujets appariés dans chaque groupe

# Cohorte 1

Table 2. Adjusted Incidence Rates of Bleeding Events by Treatment Group

| Outcome                   | Incidence Rates, % (95% CI) <sup>a</sup> |                          | P Value |
|---------------------------|--|--------------------------|---------|
|                           | Warfarin<br>(n = 8102)                   | Dabigatran<br>(n = 1302) |         |
| By severity               |  |                          |         |
| Any                       | 26.5 (24.3-28.6)                         | 32.7 (29.9-35.4)         | <.001   |
| Major                     | 5.9 (5.1-6.6)                            | 9.0 (7.8-10.2)           | <.001   |
| Minor                     | 23.6 (21.4-25.8)                         | 28.6 (25.8-31.3)         | <.001   |
| By anatomical site        |  |                          |         |
| Intracranial bleeding     | 1.8 (1.4-2.2)                            | 0.6 (0.3-0.8)            | <.001   |
| Gastrointestinal bleeding | 10.0 (9.0-11.0)                          | 17.4 (15.7-19.2)         | <.001   |
| Hematuria                 | 8.8 (6.9-10.7)                           | 12.0 (9.3-14.7)          | <.001   |
| Vaginal bleeding          | 0.3 (0.2-0.4)                            | 0.7 (0.4-0.9)            | .003    |
| Hemarthrosis              | 0.2 (0.1-0.3)                            | 0.5 (0.3-0.7)            | .007    |
| Hemoptysis                | 1.4 (0.9-1.8)                            | 2.0 (1.3-2.7)            | .03     |
| Epistaxis                 | 3.1 (2.5-3.6)                            | 2.0 (1.5-2.5)            | .002    |
| NOS hemorrhage            | 5.9 (4.9-6.9)                            | 4.4 (3.5-5.4)            | .003    |

HR 1.58 [1.36 – 1.83]

HR 0.32 [0.20 – 0.50]

HR 1.85 [1.64 – 2.07]

# Cohorte 2

**Table 2. Outcome Event Counts, Incidence Rates, and Adjusted Hazard Ratios With 95% CIs Comparing Propensity Score–Matched New-User Cohorts of Dabigatran and Warfarin Treated for Nonvalvular Atrial Fibrillation, With Warfarin as the Reference Group**

|                             | No. of Events |          | Incidence Rate<br>per 1000 Person-Years |          | Adjusted Hazard<br>Ratio<br>(95% CI) | P Value |
|-----------------------------|---------------|----------|---|----------|--------------------------------------|---------|
|                             | Dabigatran    | Warfarin | Dabigatran                              | Warfarin |                                      |         |
| <b>Primary outcomes</b>     |               |          |   |          |                                      |         |
| Ischemic stroke             | 205           | 270      | 11.3                                    | 13.9     | 0.80 (0.67–0.96)                     | 0.02    |
| Major hemorrhage            | 777           | 851      | 42.7                                    | 43.9     | 0.97 (0.88–1.07)                     | 0.50    |
| Gastrointestinal            | 623           | 513      | 34.2                                    | 26.5     | 1.28 (1.14–1.44)                     | <0.001  |
| Intracranial                | 60            | 186      | 3.3                                     | 9.6      | 0.34 (0.26–0.46)                     | <0.001  |
| Intracerebral               | 44            | 142      | 2.4                                     | 7.3      | 0.33 (0.24–0.47)                     | <0.001  |
| Acute myocardial infarction | 285           | 327      | 15.7                                    | 16.9     | 0.92 (0.78–1.08)                     | 0.29    |
| <b>Secondary outcomes</b>   |               |          |   |          |                                      |         |
| All hospitalized bleeds     | 1079          | 1139     | 59.3                                    | 58.8     | 1.00 (0.92–1.09)                     | 0.97    |
| Mortality*                  | 603           | 744      | 32.6                                    | 37.8     | 0.86 (0.77–0.96)                     | 0.006   |

\*For 1064 deaths not preceded by a primary study outcome, the adjusted hazard ratio (95% confidence interval [CI]) was 0.89 (0.79–1.00;  $P=0.051$ ), whereas for 283 deaths occurring within 30 days after a primary outcome, the adjusted hazard ratio (95% CI) was 0.77 (0.61–0.98;  $P=0.03$ ).

- ⦿ Pour l'apixaban et l'edoxaban, nous ne disposons pas encore de données de la « vraie vie »
- ⦿ En revanche : études de la vraie vie de la CNAM
  - Nacora
  - Nacora Switch

# NACORA

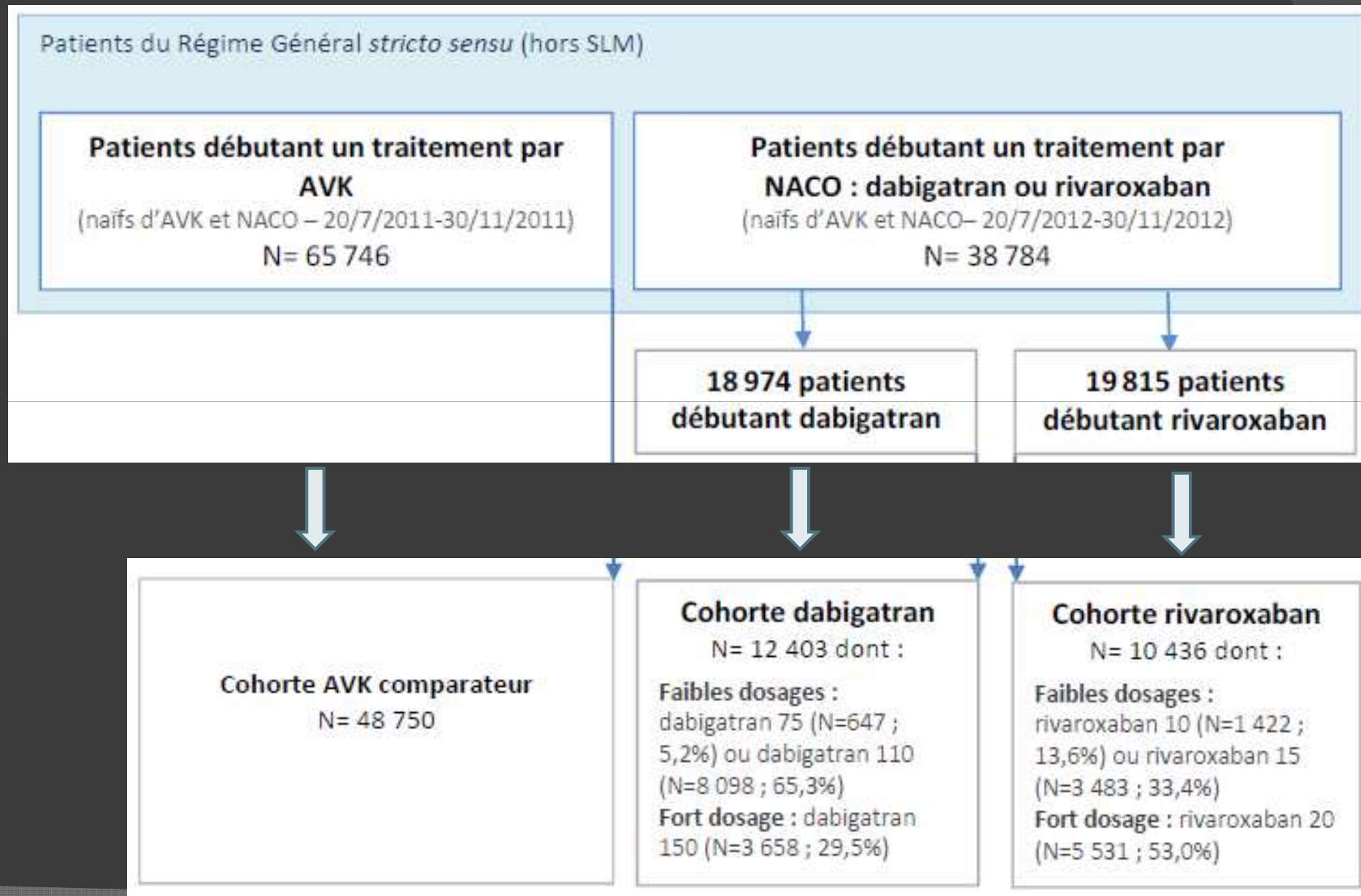


Tableau II. Caractéristiques des patients inclus par cohortes.

|  | AVK<br>(N=48750) | DABIGATRAN (N=12403) |         |         | p*      | RIVAROXABAN (N=10436) |         |         | p*      |
|--|------------------|----------------------|---------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|---------|
|  |                  | 75 ou<br>110         | 150     | Total   |         | 10 ou<br>15           | 20      | Total   |         |
| <b>Age moyen<sup>†</sup></b> (années)              | 68,5±15          | 76,4±11              | 66,0±10 | 73,3±12 | <0,0001 | 70,1±16               | 67,0±13 | 68,4±15 | 0,0422  |
| <b>Age</b>   |                  |                      |         |         | <0,0001 |                       |         |         | <0,0001 |
| 18 – 49  | 14,1%            | 3,1%                 | 7,0%    | 4,3%    |         | 14,5%                 | 11,6%   | 13,0%   |         |
| 50 – 64  | 21,0%            | 10,4%                | 31,2%   | 16,5%   |         | 17,6%                 | 25,0%   | 21,5%   |         |
| 65 – 74  | 21,5%            | 20,3%                | 41,6%   | 26,6%   |         | 17,5%                 | 30,3%   | 24,3%   |         |
| 75 – 79  | 14,9%            | 19,7%                | 15,3%   | 18,4%   |         | 14,3%                 | 15,8%   | 15,1%   |         |
| 80 ans et +  | 28,5%            | 46,5%                | 4,9%    | 34,3%   |         | 36,1%                 | 17,2%   | 26,1%   |         |
| <b>Sexe</b>  |                  |                      |         |         | <0,0001 |                       |         |         | 0,0007  |
| Femmes   | 51,7%            | 52,3%                | 34,2%   | 47,0%   |         | 56,6%                 | 43,8%   | 49,8%   |         |
| <b>Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC</b>    |                  |                      |         |         |         |                       |         |         |         |
| moyen <sup>†</sup>                                 | 3,4±1,6          | 3,6±1,5              | 2,4±1,5 | 3,2±1,6 | <0,0001 | 3,7±1,4               | 2,8±1,5 | 3,1±1,6 | <0,0001 |
| 0  | 4,5%             | 2,2%                 | 10,3%   | 4,6%    | 0,7149  | 2,1%                  | 7,7%    | 5,6%    | 0,0025  |
| 1  | 8,8%             | 6,0%                 | 17,7%   | 9,6%    | 0,0490  | 4,0%                  | 12,6%   | 9,3%    | 0,3294  |
| [3 - 6]  | 67,8%            | 76,6%                | 45,6%   | 67,2%   | 0,3342  | 80,3%                 | 56,2%   | 65,5%   | 0,0022  |
| <b>Score CHADS<sub>2</sub><sup>‡</sup></b> (moyen) | 2,0±1,2          | 2,1±1,2              | 1,4±1,1 | 1,9±1,2 | <0,0001 | 2,1±1,1               | 1,6±1,1 | 1,8±1,1 | <0,0001 |
| <b>Score HAS-BLED ≥3<sup>‡</sup></b>               | 34,6%            | 50,6%                | 32,7%   | 45,3%   | <0,0001 | 37,2%                 | 33,5%   | 35,3%   | 0,2390  |
| <b>Indications</b>                                 |                  |                      |         |         |         |                       |         |         |         |
| FA totale <sup>§</sup>                             | 43,9%            | 70,0%                | 72,5%   | 70,7%   | <0,0001 | 38,1%                 | 53,8%   | 46,4%   | <0,0001 |
| FA hospitalisée <sup>Δ</sup>                       | 28,8%            | 40,1%                | 40,5%   | 40,2%   | <0,0001 | 19,7%                 | 26,4%   | 23,2%   | <0,0001 |
| TVP / EP   | 36,9%            | 4,7%                 | 4,6%    | 4,7%    | <0,0001 | 30,4%                 | 22,0%   | 25,9%   | <0,0001 |

Suivi : 90 premiers jours de traitement

Tableau III. Types d'hémorragies selon le groupe de traitement.

|   | AVK        |               | DABIGATRAN |               | RIVAROXYABAN |               |
|---|------------|---------------|------------|---------------|--------------|---------------|
|   | N          | %             | N          | %             | N            | %             |
| <b>Intracrâniennes dont</b>                         | <b>70</b>  | <b>17,9%</b>  | <b>14</b>  | <b>20,6%</b>  | <b>9</b>     | <b>13,6%</b>  |
| Hémorragies intracérébrales                         | 30         | 7,7%          | 4          | 5,9%          | 4            | 6,1%          |
| Hémorragies sous-durales traumatiques               | 17         | 4,3%          | 3          | 4,4%          | 1            | 1,5%          |
| Autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques | 7          | 1,8%          | 4          | 5,9%          | 2            | 3,0%          |
| Autres  | 17         | 4,3%          | 3          | 4,4%          | 2            | 3,0%          |
| <b>Gastro-intestinales dont</b>                     | <b>127</b> | <b>32,5%</b>  | <b>36</b>  | <b>52,9%</b>  | <b>25</b>    | <b>37,9%</b>  |
| Hémorragies de l'anus et du rectum                  | 54         | 13,8%         | 20         | 29,4%         | 9            | 13,6%         |
| Mélaena   | 24         | 6,1%          | 8          | 11,8%         | 9            | 13,6%         |
| Hémorragies gastro-intestinale, sans précision      | 19         | 4,9%          | 4          | 5,9%          | 3            | 4,5%          |
| Autres  | 32         | 8,2%          | 4          | 5,9%          | 4            | 6,1%          |
| <b>Autres hémorragies dont</b>                      | <b>194</b> | <b>49,6%</b>  | <b>18</b>  | <b>26,5%</b>  | <b>32</b>    | <b>48,5%</b>  |
| Hématuries, sans précision                          | 71         | 18,2%         | 8          | 11,8%         | 17           | 25,8%         |
| Épistaxis   | 37         | 9,5%          | 4          | 5,9%          | 8            | 12,1%         |
| Anémies post-hémorragique aiguës                    | 28         | 7,2%          | 1          | 1,5%          | 4            | 6,1%          |
| Hémoptysies   | 10         | 2,6%          | 1          | 1,5%          | 1            | 1,5%          |
| Autres  | 49         | 12,5%         | 4          | 5,9%          | 2            | 3,0%          |
| <b>Total</b>  | <b>391</b> | <b>100,0%</b> | <b>68</b>  | <b>100,0%</b> | <b>66</b>    | <b>100,0%</b> |

N= effectifs en nombre de patients ; % données en fonction du nombre total de patients ayant présenté au moins une hémorragie.

Tableau IV. Hémorragies majeures : effectifs, durée de suivi, taux d'incidence et mesures d'association.

|  | Nombre de patients | Nombre de cas | Durée du suivi <sup>a</sup> | Taux d'incidence <sup>b</sup> | IRR <sup>c</sup> [IC à 95%] | HR ajusté <sup>d</sup> [IC à 95%] |
|--|--------------------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| <b>1. Analyse principale<sup>e</sup></b> |                    |               |                             |                               |                             |                                   |
| DABIGATRAN                               | 12 403             | 68            | 2 475                       | 27,5                          | 0,71 [0,55 - 0,91]          | <b>0,68 [0,52 - 0,89]</b>         |
| RIVAROXABAN                              | 10 436             | 66            | 1 917                       | 34,4                          | 0,88 [0,68 - 1,15]          | <b>0,95 [0,73 - 1,24]</b>         |
| AVK                                      | 48 750             | 391           | 10 047                      | 38,9                          | 1                           | <b>1</b>                          |
| <b>2. Analyses de sensibilité</b>        |                    |               |                             |                               |                             |                                   |
| <b>&gt; Par type de dosages</b>          |                    |               |                             |                               |                             |                                   |
| DABIGATRAN 75-110                        | 8 745              | 56            | 1 773                       | 31,6                          | 0,81 [0,61 - 1,07]          | <b>0,75 [0,56 - 1,00]</b>         |
| 150                                      | 3 658              | 12            | 703                         | 17,1                          | 0,44 [0,25 - 0,78]          | <b>0,52 [0,29 - 0,93]</b>         |
| RIVAROXABAN 10-15                        | 4 905              | 42            | 910                         | 46,2                          | 1,19 [0,86 - 1,63]          | <b>1,20 [0,87 - 1,66]</b>         |
| 20                                       | 5 531              | 24            | 1 007                       | 23,8                          | 0,61 [0,41 - 0,92]          | <b>0,69 [0,45 - 1,04]</b>         |
| AVK                                      | 48 750             | 391           | 10 047                      | 38,9                          | 1                           | <b>1</b>                          |

- Pour le Dabigatran, la réduction du risque hémorragique n'est pas retrouvée quand le HAS BLED est  $\geq 3$
- Quand on restreint l'analyse aux patients sans facteur identifié susceptible de majorer le risque hémorragique, la tendance à la réduction du risque hémorragique persiste mais n'est plus significative.
- Pour le Rivaroxaban, la tendance est la même mais non significative, quelque soit l'indication du traitement : TVP/EP ou FANV



# NACORA Switch

- Patients suivi pour FANV ou TVP/EP
- 25000 patients
  - 9520 ont un switch des AVK vers un AOD (Dabigatran ou Rivaroxaban)
  - 15300 restent sous AVK
- Suivi 4 mois

|                                | Total<br>N=24 820 | Non-switch<br>N=15 300 | Switch<br>N=9 520 | P                 |
|--------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Age, moyenne (ET)</b>       | 72,9 (11,4)       | 72,9 (11,4)            | 72,8 (11,5)       | 0,72 <sup>a</sup> |
| <b>Femmes, n (%)</b>           | 11775 (47,4)      | 7260 (47,5)            | 4515 (47,4)       | 0,97 <sup>b</sup> |
| <b>Indication d'AVK, n (%)</b> |                   |                        |                   |                   |
| FA                             | 9478 (38,2)       | 5843 (38,2)            | 3635 (38,2)       | 0,92 <sup>b</sup> |
| FA probable                    | 7932 (32)         | 4862 (31,8)            | 3070 (32,2)       |                   |
| TVP + EP                       | 802 (3,2)         | 500 (3,3)              | 302 (3,2)         |                   |
| TVP + EP probable              | 1515 (6,1)        | 936 (6,1)              | 579 (6,1)         |                   |
| Indéterminée                   | 5093 (20,5)       | 3159 (20,6)            | 1934 (20,3)       |                   |

**Tableau 4. Nombre d'évènements survenant à 4 mois de suivi dans la population d'étude (N=24 820)**

|  | Total<br>N=24 820 | Non-switch<br>N=15 300 | Switch<br>N=9 520 | P                    |
|--|-------------------|------------------------|-------------------|----------------------|
| <b>Délai de suivi (mois), moyenne, (ET)</b>      | 2,87 (1)          | 2,93 (1)               | 2,78 (1,1)        | <0,0001 <sup>a</sup> |
| Sans évènement                                   | 2,90 (1,00)       | 2,95 (0,95)            | 2,81 (1,08)       | <0,0001 <sup>a</sup> |
| Avec évènement                                   | 1,48 (1,07)       | 1,51 (1,04)            | 1,43 (1,11)       | 0,44 <sup>a</sup>    |
| <b>Durée de traitement (mois), moyenne, (ET)</b> | 2,37 (1,2)        | 2,36 (1,2)             | 2,4 (1,2)         | 0,002 <sup>a</sup>   |
| <b>Critères de jugement</b>                      |                   |                        |                   |                      |
| Tout évènement, n (%)                            | 446 (1,8)         | 289 (1,9)              | 157 (1,6)         | 0,17 <sup>b</sup>    |
| Toutes hémorragies majeures, n (%)               | 139 (0,6)         | 91 (0,6)               | 48 (0,5)          | 0,35 <sup>b</sup>    |
| Intracrâniennes, n (%)                           | 33 (0,1)          | 24 (0,2)               | 9 (0,1)           | 0,19 <sup>b</sup>    |
| Gastro-intestinales, n (%)                       | 48 (0,2)          | 27 (0,2)               | 21 (0,2)          | 0,44 <sup>b</sup>    |
| Autres, n (%)                                    | 59 (0,2)          | 40 (0,3)               | 19 (0,2)          | 0,33 <sup>b</sup>    |
| AVC ischémique + embolie systémique, n (%)       | 59 (0,2)          | 35 (0,2)               | 24 (0,3)          | 0,71 <sup>b</sup>    |
| AVC ischémique, n (%)                            | 35 (0,1)          | 21 (0,1)               | 14 (0,1)          | 0,84 <sup>b</sup>    |
| Embolie systémique, n (%)                        | 24 (0,1)          | 14 (0,1)               | 10 (0,1)          | 0,74 <sup>b</sup>    |
| IDM initial/récidive, n (%)                      | 93 (0,4)          | 53 (0,3)               | 40 (0,4)          | 0,36 <sup>b</sup>    |
| IDM initial, n (%)                               | 22 (0,1)          | 13 (0,1)               | 9 (0,1)           | 0,81 <sup>b</sup>    |
| Décès, n (%)                                     | 178 (0,7)         | 123 (0,8)              | 55 (0,6)          | 0,04 <sup>b</sup>    |

<sup>a</sup> t-test ; <sup>b</sup> test Chi-2.

# Conclusion de la première partie

- Pas plus d'hémorragie dans la vraie vie que dans les études initiales
- Presque autant d'hémorragies digestives mais moins d'hémorragies intra crâniennes !
- Il faut néanmoins rester prudents
  - Respecter les AMM
  - Surveiller la clairance de la créatinine en Cockcroft et...

Coordonnées du médecin prescripteur

## INFORMATIONS PATIENT

Nom du patient

Date de naissance

Indication de l'anticoagulation

Posologie d'Elquis®

## Carte de Surveillance du Patient

### ELIQUIS® (apixaban)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

**2,5 mg deux fois par jour et 5 mg deux fois par jour**

Cette carte contient des informations importantes concernant votre traitement par Elquis®.

Lisez-la attentivement et gardez-la toujours sur vous pendant toute la durée de votre traitement afin d'avoir toujours ces informations à disposition.

Montrez cette carte à tout professionnel de santé que vous seriez amené à consulter (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute...).

### INFORMATIONS IMPORTANTES A PROPOS DE VOTRE TRAITEMENT PAR ELIQUIS®

Votre médecin vous a prescrit Elquis® (apixaban) pour prévenir la formation de caillots en fluidifiant votre sang.

Pour prendre Elquis® en toute sécurité, lisez les informations contenues dans cette carte ainsi que dans la notice fournie dans chaque boîte de médicament.

- Il est important que vous respectiez la dose d'Elquis® qui vous a été prescrite et que vous le preniez bien selon les instructions qui vous ont été données.
- Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez et continuez de prendre votre traitement à la fréquence habituelle de deux prises par jour.
- Il ne faut pas arrêter ou modifier, même momentanément, votre traitement par Elquis® sans l'avis de votre médecin.
- Elquis® doit être pris avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas.

Consultez votre médecin, pharmacien ou dentiste avant de prendre tout autre médicament. Informez votre médecin, pharmacien ou dentiste que vous êtes traité par Elquis® avant de bénéficier de toute intervention chirurgicale, soin dentaire, ou de tout geste médical invasif.

### RISQUE DE SAIGNEMENTS

Lors de la prise d'un médicament fluidifiant le sang comme Elquis®, il est important de connaître les éventuels effets indésirables. Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquents.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes ou des symptômes de saignement anormal, abondant ou prolongé (qui ne s'arrête pas spontanément) tels que :

- hématome, gonflement,
- selles noires, sang dans les urines, saignements de nez, des gencives
- sensations vertigineuses, fatigue, pâleur ou faiblesse.

Prévenez votre médecin de tout effet indésirable observé avec Elquis®.

### ELIQUIS® - INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

- Elquis® (apixaban) est un anticoagulant par voie orale qui agit par inhibition directe et sélective du facteur Xa.
- Elquis® peut augmenter le risque de saignement. Elquis® doit être arrêté immédiatement en cas d'événements hémorragiques majeurs.
- Le temps de prothrombine (TP), l'INR et le temps de céphaline activée (TCA) ne sont pas recommandés pour évaluer l'activité anticoagulante d'Elquis®.

# Savoir faire les relais (fiche GEDI 12400)

- La période de relais entre les différents anticoagulants est toujours une période à risque tant au niveau hémorragique qu'au niveau du risque thrombotique.

|                   |   | Vers les AOD   |   |
|-------------------|---|--|---|
| Transition depuis | AVK   | Les NACO peuvent être initiés une fois que l'INR est inférieur à 2,5 |   |
|                   |   | INR < 2.0  | Débuter les NACO immédiatement                                    |
|                   |   | INR 2.0 – 2.5  | Débuter les NACO le lendemain                                     |
|                   |   | INR > 2.5  | Refaire une INR 1 à 3 jours plus tard, selon la demi-vie de l'AVK |
|                   | HBPM  | Débuter les NACO à l'heure prévue de l'injection suivante de l'HBPM  |   |
| HNF IV            | Débuter les NACO immédiatement après avoir arrêté l'administration IV d'HNF |  |   |

|                              | Vers  |   |   |
|------------------------------|---|---|---|
|                              | AVK   | HBPM  | HNF IV  |
| Transition depuis<br>les AOD | <p>Les AVK doivent être administrés conjointement jusqu'à ce que l'INR soit <math>\geq 2,0</math>.</p> <p><b>Important!</b> L'INR doit être mesuré au moins 24 heures après la dernière dose du NACO et avant la dose suivante.</p> | <p>L'HBPM doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante du NACO aurait dû être prise.</p> | <p>Initier l'HNF IV à l'heure à laquelle la dose suivante du NACO aurait dû être prise.</p> |

# Gestion pré et péri opératoire programmé

| Risque hémorragique faible            |     | Risque hémorragique modéré ou élevé   |   |
|---------------------------------------|-----|---|---|
|                                       | J-5 | Dernière prise de NACO  |   |
|                                       | J-4 | Pas de relais si risque thrombotique standard   | Relais HBPM (ou HNF) à dose curative si risque thrombotique élevé |
|                                       | J-3 |   |   |
|                                       | J-2 |   |   |
| Pas de NACO la veille au soir         | J-1 |   | Dernière injection HBPM le matin - HNF le soir                    |
| Pas de NACO le jour de l'intervention | J0  | Intervention  |   |
| Reprise du NACO le matin ou le soir   | J+1 | Prévention de la MTEV si indiquée   |   |
| * l'aspirine ne modifie pas le schéma | J+2 | Reprise NACO ou HBPM (ou HNF) à dose curative<br>Début en fonction du risque hémorragique |   |

# Ne pas se fier à la biologie :

- La surveillance biologique n'est pas utile au quotidien
- Les tests de coagulation globaux sont perturbés (mais pas toujours : APIXABAN) par ces traitements et ne sont pas utilisables pour évaluer l'efficacité ou la tolérance



# Prise en charge des accidents ou incidents hémorragiques

1. Arrêter la prise
2. Mettre en œuvre les gestes hémostatiques nécessaires et le traitement symptomatique
3. Prélever une Créatininémie et un dosage spécifique du médicament en notant la molécule, la posologie et l'heure de la dernière prise



**Les agents de réversion non spécifiques doivent être réservés aux hémorragies non contrôlées par les moyens usuels.**

**L'usage à titre préventif, en l'absence de saignement, n'est pas recommandé**

Hémorragie aigue dans un organe critique (intracérébral, sous-dural, oculaire) ou menaçant le pronostic vital

PPSB 50 UI/kg en première intention **ou** FEIBA 30UI/kg

Hémorragie aigue grave hors cas précédents:

- baisse de l'hémoglobine de plus de 2 g/dL,
- nécessité de transfuser le patient de plus d'un concentré érythrocytaire,
- saignement retro-péritonéal.

[Médicament]  $\leq 30$  ng/ml **ou** TCA  $\leq 1,2$  et TP  $\geq 80\%$  : imputabilité faible

- Privilégier un geste hémostatique si réalisable
- Ne pas antagoniser

[Médicament]  $> 30$ ng/ml **ou** TCA  $> 1,2$  (isolé) **ou** TP  $< 80\%$  **ou** pas de geste hémostatique réalisable :

- Antagoniser : PPSB 25 à 50 UI/kg renouvelable une fois

**Pas de solution dégradée pour l'APIXABAN et on applique les mêmes propositions pour les résultats de dosage spécifique mais ...**

# Geste vulnérant ou chirurgie urgent

| Tests Spécifiques              | A défaut tests globaux         | CAT  |
|--------------------------------|--------------------------------|--|
| [médicament] ≤ 30 ng/ml        | TCA ≤ 1,2 et TP ≥ 80%          | Geste possible   |
| 30 < [médicament] ≤ 200 ng/ml  | 1,2 < TCA ≤ 1,5<br>ou TP < 80% | Attendre si possible jusqu'à 12h et refaire un nouveau dosage spécifique<br><br>Si impossibilité de retarder le geste : opérer et si saignement anormal "antagoniser" (cf ci-après)  |
| 200 < [médicament] ≤ 400 ng/ml | TCA > 1,5                      | Attendre si possible 12h à 24h et refaire un nouveau dosage spécifique<br><br>Si impossibilité d'attendre ce délai : retarder le geste le plus possible puis opérer et si saignement anormal "antagoniser" (cf ci-après)<br><br><i>Si Pradaxa® et clairance de créatinine sur Cockroft &lt; 50 ml/min : discuter la dialyse avant la chirurgie</i> |
| [médicament] > 400 ng/ml       |                                | Risque hémorragique majeur   |

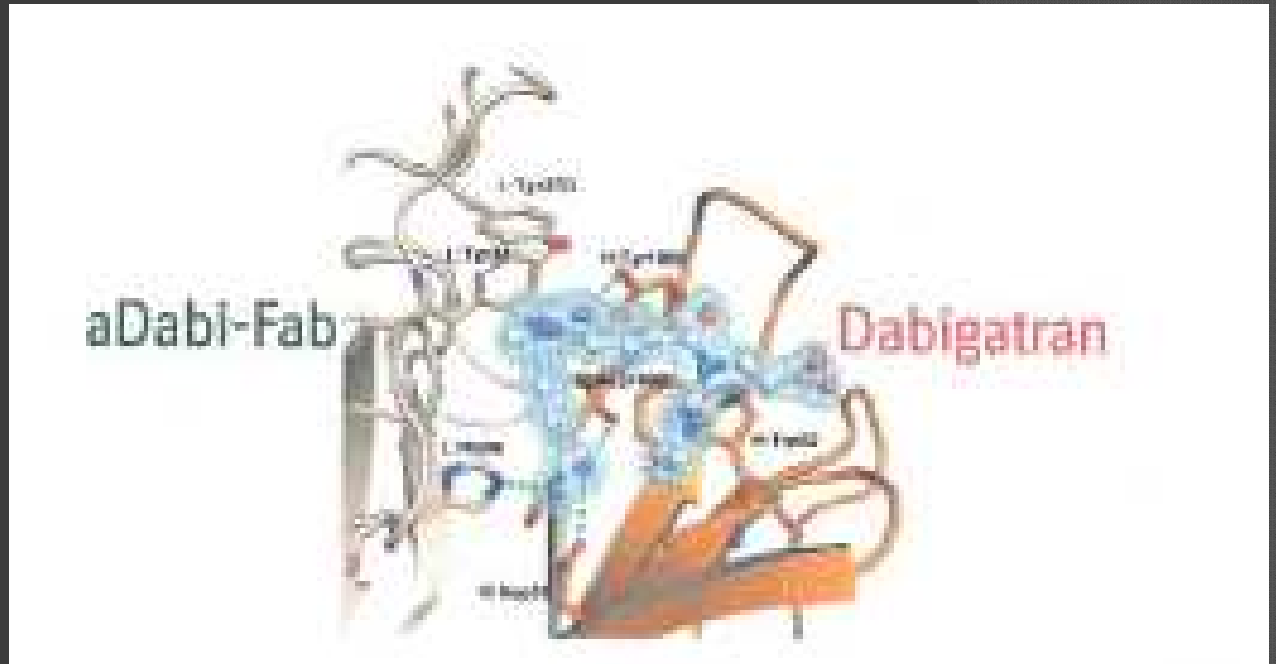
# Antagonisation

- L'antagonisation s'applique essentiellement dans les situations d'urgence où l'on ne peut pas attendre:
- CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité
- Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients,
- La réversion par PPSB ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase,
- Le rFVIIa est une option en dernier recours.

# Le point sur les antidotes :

- ⦿ Deux antidotes en cours de développement ou d'études
  - Antidote du Dabigatran : Idarucizimab (Boeringher Ingelheim) = Praxbind®
  - Antidote universel des médicaments anti-Xa directs : Andexanet-alfa (Portola)

# Idarucizumab



- Anticorps monoclonal de souris anti-dabigatran humanisé et réduit à sa fraction Fab
- Produit sur CHO
- Réversion immédiate des effets anticoagulants du dabigatran par liaison entre l'Ac et le dabigatran qui ne peut plus inhiber la thrombine

- Affinité entre Ac et Dabigatran 350 fois plus élevée que celle du dabigatran pour la thrombine
- Spécifique du dabigatran (pas d'autres cibles)
- Voie IV, action très rapide
- $\frac{1}{2}$  vie : 9 heures et élimination rénale rapide du complexe antidote - dabigatran
- Ac humanisé et pas de fragment Fc : peu de risque immunogène
- Pas d'effet prothrombotique ou anti thrombotique car ne se lie à aucun substrat de la IIa
- Pas d'activité sur les tests de coagulation ou d'agrégation plaquettaire

# Essai de phase I : 145 volontaires sains

- Doses IV uniques d'antidote augmentées progressivement jusqu'à 8 g
- Doses de 1, 2 et 4g in IV sur 5 minutes à des sujets recevant Dabigatran 220 mg x 2 /je pdt 4 jrs
- Résultats
  - Bonne tolérance jusqu'à 8g en 1h et 4g en 5 minutes
  - Pas d'évènements indésirables notables
  - Neutralisation es effets du dabigatran corrélée à la dose
  - Pas d'effet sur les tests de coagulation aux doses élevées d'antidote



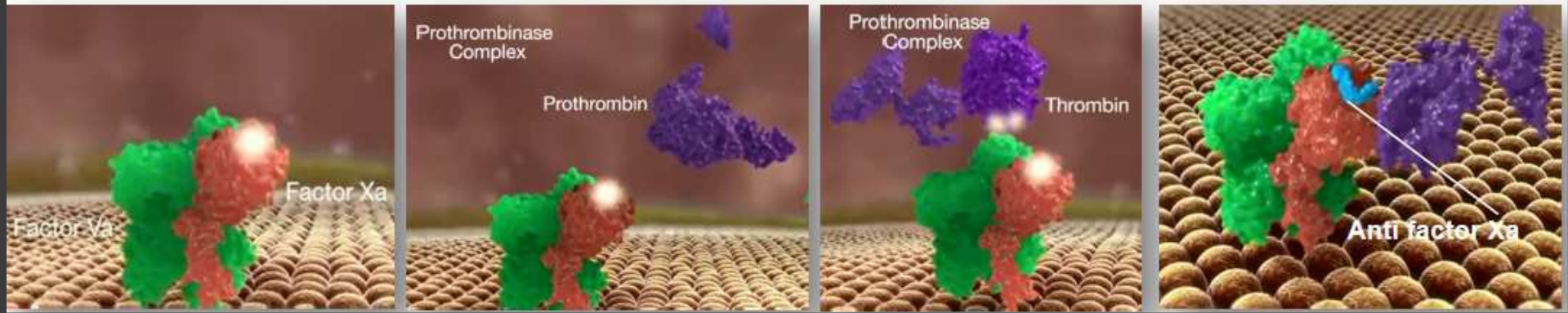
# Étude de phase III en cours : « Reverse »

- Réversion des effets anticoagulants du Dabigatran par 5 g d'idarucizimab en IV chez des patients ayant un saignement non contrôlé ou nécessitant une chirurgie ou des procédures en urgences
- Étude ne ouvert, multicentrique avec un seul bras, mais deux groupes de patients
  - A = hémorragie
  - B = chirurgie urgente
- Vérification de la réversion sur des tests de coagulation + critère clinique
  - A = heure d'arrêt du saignement
  - B = survenue d'un saignement majeur

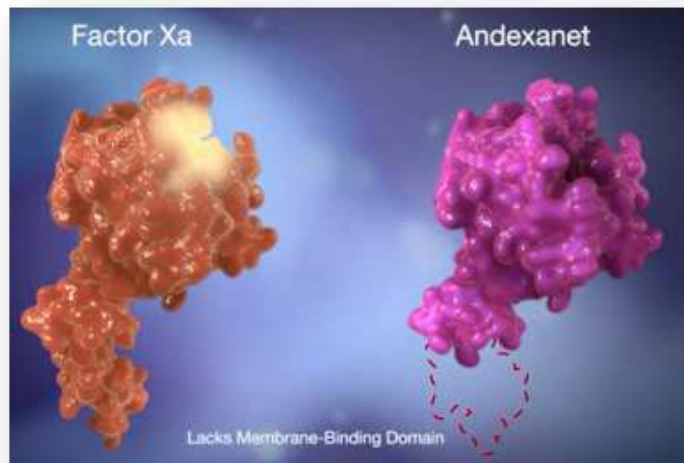
- 2 doses de 2,5 g à administrer dans un intervalle de 15 minutes maximum
- En IV rapide : 5 à 10 minutes max
- Tout traitement concomitant possible !
  
- Résultats des 90 premiers patients à l'ISTH à Toronto le 22 juin
- Pour ATU de cohorte espérée avant la fin de l'année

# Andexanet-alfa

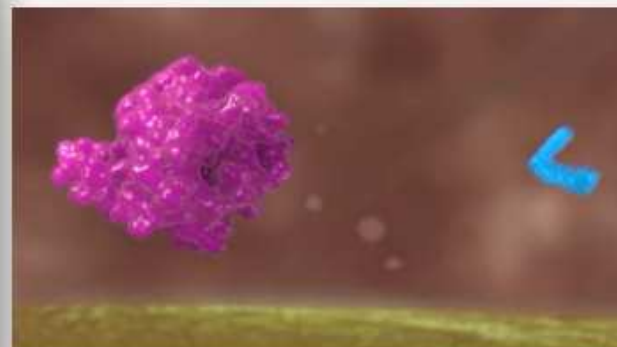
Potentiel antidote universel pour l'ensemble des anti-Xa...



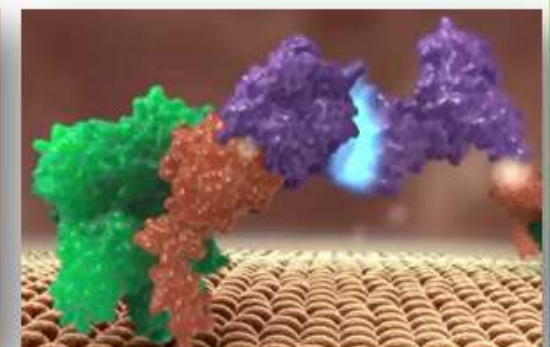
Blocage de la cascade de coagulation par l'anti-Xa



Structures moléculaires proches (Leurre)  
Pas de site de liaison à la membrane cellulaire



Séquestration de l'anti-Xa circulant par l'andexanet-alpha



Rétablissement de l'hémostase

# Étude de phase II

- L'andexanet alpha est une **molécule mimant le facteur Xa physiologique sans activité catalytique**. Cette propriété de leurre conduit à la « séquestration » du rivaroxaban donc *in fine* à son inactivité et à la restauration de la génération de thrombine.
- **4 doses administrées en bolus (30mg/min) ont été testées :**
  - 210 mg,
  - 420 mg,
  - 600mg,
  - 720mg (Bolus suivi d'une perfusion d'une heure à 4mg/min)
- **Xarelto était administré à la dose de 20mg/j pendant 6 jours avec une administration intraveineuse de l'andexanet à J6 dans les trois heures suivant la dernière prise (Cmax atteinte)**
- **Trois principaux paramètres ont été suivi :**
  - L'activité anti-Xa
  - Les concentrations de la fraction libre du rivaroxaban
  - La génération de thrombine

→ **Diminution immédiate de l'activité anti-Xa (de façon dose dépendante)** à la fin du bolus

*Retour à a normale dans les 2 heures suivant l'administration.*

→ En termes de tolérance, l'andexanet est apparu **bien toléré sans événements thromboemboliques ou effets indésirables graves reportés.**

# Études de phase III : ANNEXA

## Part I:



## Part 2:

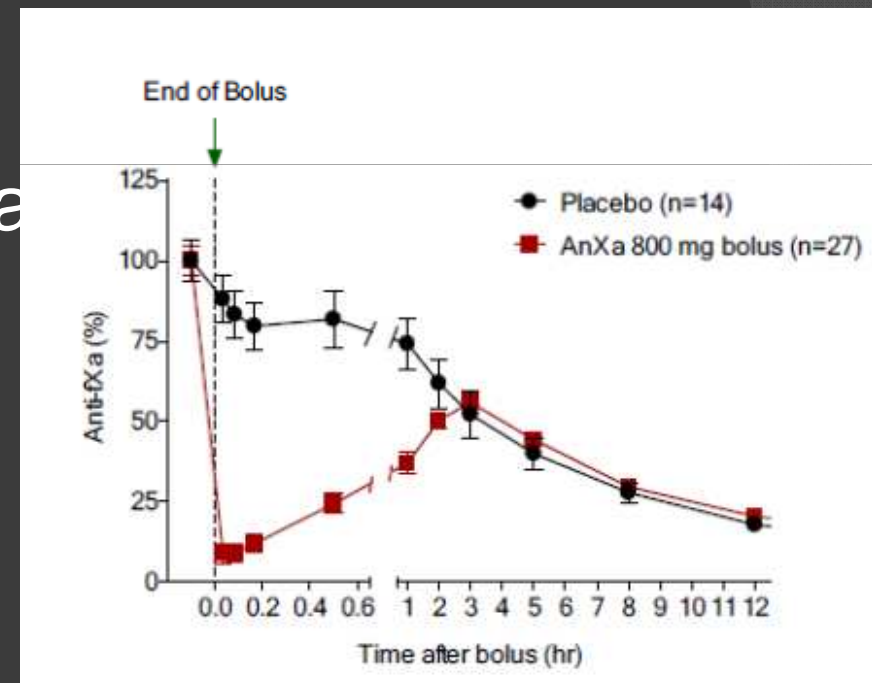


R: Randomization



# Phase III : résultats

- Variation en pourcentage de l'activité anti-Xa entre avant le bolus et 2 à 5 minutes après la fin du bolus : diminution en moyenne de 92%
- Réduction rapide significative et réversible du dosage de Rivaroxaba
- L'effet dure 1 à 2 heures
- Restauration de la génération de thrombine
- Bien toléré chez les sujets de 50 à 65 ans



# Phase IV : ANNEXA IV

- Chez des patients sous Apixaban, Edoxaban ou Rivaroxaban
- Étude en ouvert, internationale
- Chez des patients présentant une hémorragie majeure
- Vérification
  - Amélioration des tests d'hémostase : activité anti-Xa
  - Amélioration clinique
- En cours...

# Conclusion : anticoagulants oraux directs

- ⦿ Risque hémorragique conforme à celui des études
- ⦿ Prudence
- ⦿ Respecter les AMM et les contre indications
- ⦿ Attention aux terrains fragiles
- ⦿ Les antidotes pour bientôt
- ⦿ Rappel sur la dernière commission de transparence

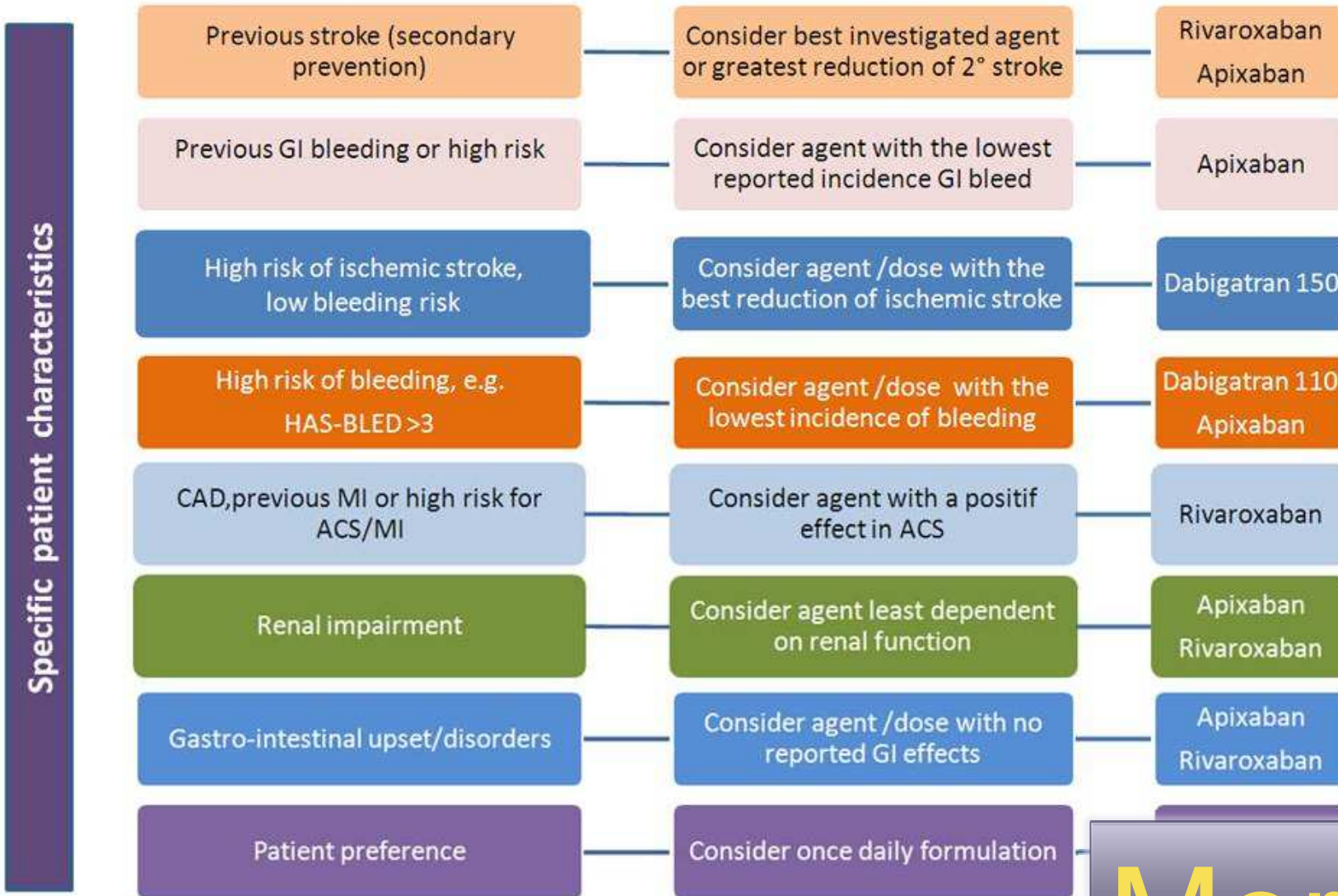
- le service médical rendu reste important pour Eliquis® et Xarelto®,
- il est modéré pour Pradaxa®,
- l'amélioration du service médical rendu d'Eliquis® est mineure par rapport aux AVK, mais il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK pour Pradaxa® et Xarelto®.

Concrètement, les NACO sont à réserver aux situations suivantes :

- les patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR (International Normalized Ratio) désiré dans la zone cible n'est pas assuré malgré une observance correcte;
- les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.



# Éléments dans le choix de l'AOD



Merci ...