

Nouveaux Anti-thrombotiques

Prof. Emmanuel OGER

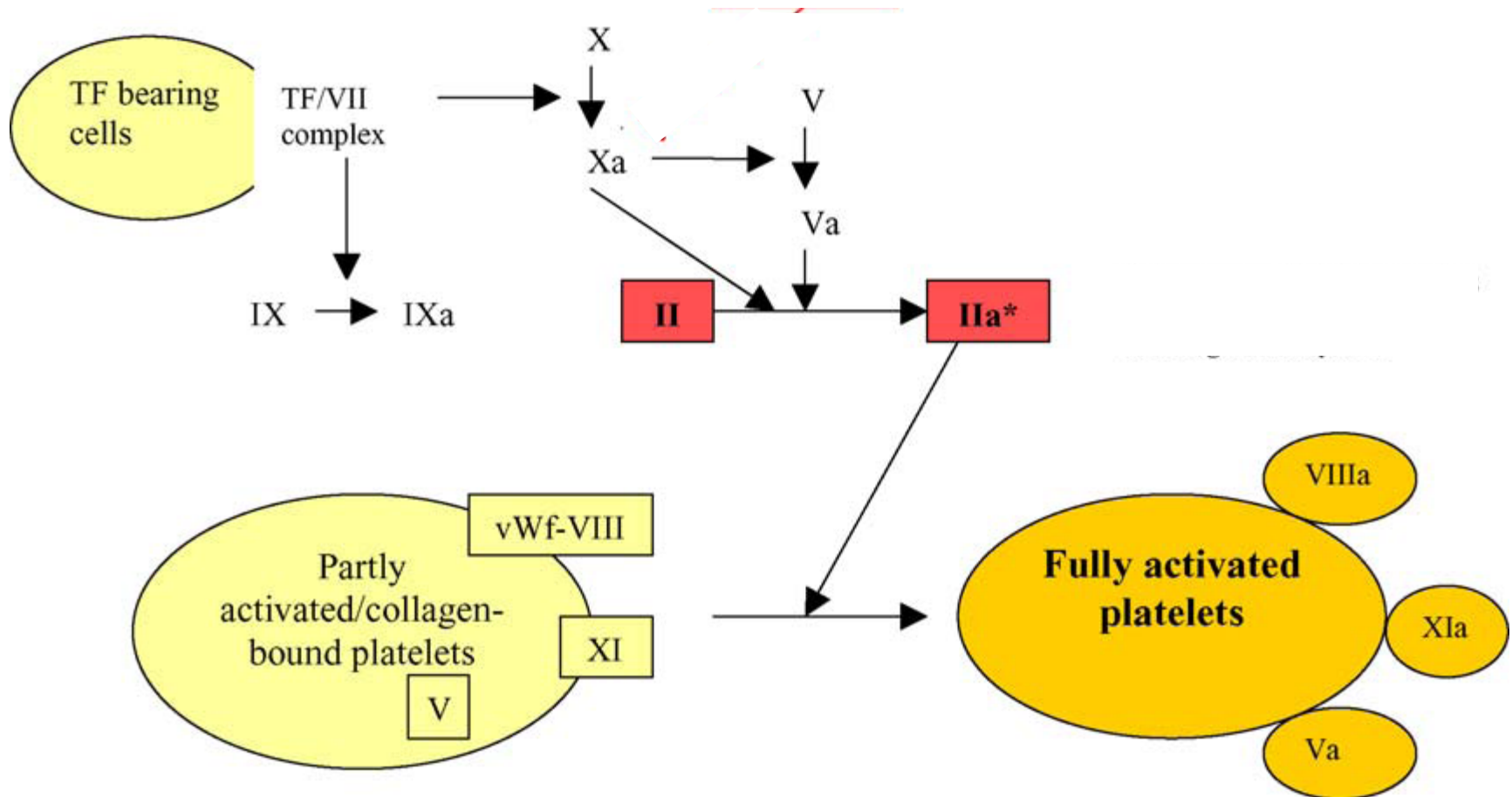
Pharmacovigilance – Pharmaco-épidémiologie

Faculté de Médecine – Université de Rennes 1

Classification

- Antithrombines directes
 - Ximélagatran EXANTA
 - Désirudine REVASC
 - Dabigatran étexilate PRADAXA
- Inhibiteurs du facteur X activé
 - Fondaparinux ARIXTRA
 - Rivaroxaban XARELTO
 - Apixaban ELIQUIS

Génération de thrombine



Le développement

Indication	PRADAXA	XARELTO	ELIQUIS
Prévention MVTE PTH PTG Médecine	RE-NOVATE 110 puis 220 mg x 1 / 35 jrs RE-MODEL 110 puis 220 mg x 1 / 10 jrs	RECORD-1 & 2 10 mg x 1 / 35 jrs RECORD-3 10 mg x 1 / 12 jrs MAGELLAN 10 mg x 1 / 35 jours	ADVANCE-3 2,5 mg x 2 / 38 jrs ADVANCE-2 2,5 mg x 2 / 14 jrs ADOPT 2,5 mg x 2 / 30 jrs
Traitement de la MVTE	RE-COVER-1 & 2 RE-MEDY RE-SONATE 150 mg x 2 (en relais)	EINSTEIN-TVP 15 mg x 2 / 3 sem. 20 mg x 1 / 3-12 mo. EINSTEIN-EP et -EXT	AMPLIFY 10 mg x 2 / 7 jrs 5 mg x 2 / 6 mo. AMPLIFY-EXT
Fibrillation atriale non valvulaire	RELY 110 ou 150 mg x 2	ROCKET-AF 20 mg x 1 (*)	AVERROES ARISTOTLE 5 mg x 2
Syndrome coronarien aigu	RE-DEEM	ATLAS-ACS-TIMI46 ATLAS-ACS2-TIMI51 2,5 (ou 5) mg x 2 / 1 an	

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

N Engl J Med 2009;361.

Table 2. Efficacy Outcomes, According to Treatment Group.

Event	Dabigatran, 110 mg (N= 6015)		Dabigatran, 150 mg (N= 6076)		Warfarin (N=6022)		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
Stroke or systemic embolism*	182	1.53	134	1.11	199	1.69	0.91 (0.74–1.11)	<0.001 for noninferiority, 0.34	0.66 (0.53–0.82)	<0.001 for noninferiority, <0.001	0.73 (0.58–0.91)	0.005
Stroke	171	1.44	122	1.01	185	1.57	0.92 (0.74–1.13)	0.41	0.64 (0.51–0.81)	<0.001	0.70 (0.56–0.89)	0.003
Hemorrhagic	14	0.12	12	0.10	45	0.38	0.31 (0.17–0.56)	<0.001	0.26 (0.14–0.49)	<0.001	0.85 (0.39–1.83)	0.67
Ischemic or unspecified	159	1.34	111	0.92	142	1.20	1.11 (0.89–1.40)	0.35	0.76 (0.60–0.98)	0.03	0.69 (0.54–0.88)	0.002
Nondisabling stroke	60	0.50	44	0.37	69	0.58	0.86 (0.61–1.22)	0.40	0.62 (0.43–0.91)	0.01	0.72 (0.49–1.07)	0.10
Disabling or fatal stroke	112	0.94	80	0.66	118	1.00	0.94 (0.73–1.22)	0.65	0.66 (0.50–0.88)	0.005	0.70 (0.53–0.94)	0.02
Myocardial infarction	86	0.72	89	0.74	63	0.53	1.35 (0.98–1.87)	0.07	1.38 (1.00–1.91)	0.048	1.02 (0.76–1.38)	0.88
Pulmonary embolism	14	0.12	18	0.15	11	0.09	1.26 (0.57–2.78)	0.56	1.61 (0.76–3.42)	0.21	1.27 (0.63–2.56)	0.50
Hospitalization	2311	19.4	2430	20.2	2458	20.8	0.92 (0.87–0.97)	0.003	0.97 (0.92–1.03)	0.34	1.06 (1.00–1.12)	0.04
Death from vascular causes	289	2.43	274	2.28	317	2.69	0.90 (0.77–1.06)	0.21	0.85 (0.72–0.99)	0.04	0.94 (0.79–1.11)	0.44
Death from any cause	446	3.75	438	3.64	487	4.13	0.91 (0.80–1.03)	0.13	0.88 (0.77–1.00)	0.051	0.97 (0.85–1.11)	0.66

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.

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

N Engl J Med 2011;365:883-91.

Table 2. Primary End Point of Stroke or Systemic Embolism.*

Study Population	Rivaroxaban			Warfarin			Hazard Ratio (95% CI)†	P Value	
	No. of Patients	No. of Events	Event Rate	No. of Patients	No. of Events	Event Rate		Noninferiority	Superiority
			<i>no./100 patient-yr</i>			<i>no./100 patient-yr</i>			
Per-protocol, as-treated population‡	6958	188	1.7	7004	241	2.2	0.79 (0.66–0.96)	<0.001	
Safety, as-treated population	7061	189	1.7	7082	243	2.2	0.79 (0.65–0.95)		0.02
Intention-to-treat population§	7081	269	2.1	7090	306	2.4	0.88 (0.75–1.03)	<0.001	0.12
During treatment		188	1.7		240	2.2	0.79 (0.66–0.96)		0.02
After discontinuation		81	4.7		66	4.3	1.10 (0.79–1.52)		0.58

Table 3. Rates of Bleeding Events.*

Variable	Rivaroxaban (N=7111)		Warfarin (N=7125)		Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value [‡]
	Events	Event Rate	Events	Event Rate		
	no. (%)	no./100 patient-yr	no. (%)	no./100 patient-yr		
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding [§]	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 ≥ 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 [¶]	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

Synthèse (1)

- Dabigatran PRADAXA – Fibrillation auriculaire
 - Intérêts
 - Facilité d'utilisation apparente...
 - Supériorité par rapport à la warfarine uniquement à la posologie de 150 mg x 2 /jour.
 - Limites
 - En termes d'efficacité,
 - Proportion d'AVC invalidants (59,0 % à la sortie de l'hôpital et 52,1 % 3 et 6 mois après) a été similaire; pas d'impact convaincant sur la mortalité...
 - Surestimation de la quantité d'effet (essai en ouvert)
 - En termes de sécurité
 - risque accru d'hémorragies gastro-intestinales graves et peut-être d'infarctus du myocarde,
 - Risque hémorragique de l'association Dabigatran/antiagrégants plaquettaires,
 - Plus d'arrêt de traitement (trouble digestif).

Synthèse (2)

- Rivaroxaban XARELTO – Fibrillation auriculaire
 - Intérêts
 - Facilité d'utilisation... (1 prise... 1 dose...)
 - Limites
 - En termes d'efficacité,
 - Essai de non-infériorité (essai en double insu), supériorité non démontrée...
 - Contrôle de l'INR « correct » dans 55%...
 - Proportion d'AVC invalidants (39 vs 50 %/an) non statistiquement différente
 - Pas de différence significative sur la mortalité... 1,87 vs 2,21%/an
 - En termes de sécurité
 - Risque accru d'hémorragies gastro-intestinales graves,
 - Moins de saignements intracrâniens,
 - Pas de différence sur les saignements majeurs...

Les indications

Indication	PRADAXA	XARELTO	ELIQUIS
Prévention MVTE			
Chirurgie orthopédique (PTH)	AMM 03/2008 CT : ASMR V	AMM 09/2008 CT : ASMR V	AMM 05/2011 CT en cours
Chirurgie orthopédique (PTG)	AMM 03/ 2008 CT : ASMR V	AMM 09/2008 CT : ASMR V	AMM 05/2011 CT en cours
Médecine			
Traitement de la TVP		AMM 12/2011 CT en cours	
Fibrillation atriale non valvulaire	AMM 08 /2011 CT : ASMR V	AMM 12/2011 CT en cours	
Syndrome coronarien aigu			

Pharmacologie (1)

	PRADAXA	XARELTO
Structure	Pro-drogue, petite taille	Petite taille, synthétique ≈ linezolid
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibiteur direct, sélectif, compétitif et réversible de la thrombine libre ou fixée à la fibrine/au thrombus, ▪ Pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène ou l'ADP. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibiteur direct, sélectif du facteur Xa, libre ou dans la prothrombinase, ▪ Pas d'inhibition de la thrombine formée, ▪ Effet négligeable sur l'agrégation plaquettaire.
	Relation dose dépendante linéaire et prévisible.	
Test de coagulation	Temps d'écarine ++ TCA, INR, temps de thrombine,	TQ (sec. / Neoplastin) ++ TCA

Pharmacologie (2)

	PRADAXA	XARELTO
Biodisponibilité	<p>≈ 7,5%</p> <p>C_{max} en 0,5 à 2 heures,</p> <p>Liaison aux protéines faible (34-35%).</p>	<p>> 80%</p> <p>Au cours du repas</p> <p>Substrat P-gp,</p> <p>C_{max} en 2 à 4 heures ,</p> <p>Liaison aux protéines élevée (95%).</p>
Métabolisme	<p>Pas métabolisé par le CYP450</p>	<p>CYP 3A4 (18%),</p> <p>CYP 2J2 (14%)</p>
Élimination	<p>Urinaire (80%) sous forme inchangée,</p> <p>Glucuro-conjugaison (20%).</p>	<p>Urinaire sous forme inchangée (1/3)</p> <p>Urinaire (1/3) et fécale (1/3) après métabolisation</p> <p>Sécrétion rénale active (P-gp, Bcrp)</p>

Insuffisance rénale

	PRADAXA	XARELTO
Clairance 30 - 49 mL/min	150 mg x 1 (PTH-G) 110 mg x 2 (FA)	15 mg x 1 (FA) 15 mg x 2 puis 15 mg x 1 (TVP)
Clairance 15-29 mL/min	Contre-indication	15 mg x 1 (FA) 15 mg x 2 puis 15 mg x 1 (TVP) Prudence...
Clairance < 15 mL/min	Contre-indication	Non recommandé

Interaction médicamenteuse

	PRADAXA	XARELTO
Amiodarone	Non (???)	Non
Dronedarone	Oui	Possible
Vérapamil	Oui (110 mg x 2)	Non
Quinidine	Non (?)	Non
Digoxine	Non	Non
Inhibiteur CYP 3A4, P-gp		++ (↑)
Inducteur P-gp	++ (↓)	

Conclusion

	Dabigatran	Rivaroxaban
Administration	Orale 2 prises	Orale 1 prise
Activité	Ila	Xa
Élimination	Urinaire (80%)	Urinaire (30%)
Insuffisance rénale	Cl>30 mL/min	Cl >15 mL/min
Interaction	Inducteur PgP	Inhib. CYP3A4

Observed Concentration-Effect Relationship for Prothrombin Time in SPAF patients at steady-state in the Phase 3 ROCKET-AF trial / PK/PD sub-study

