

**LES NOUVEAUX
ANTITHROMBOTIQUES ORAUX
« NATO »
ou LES NOUVEAUX
ANTICOAGULANTS ORAUX « NACO »**

09.02.2012 Dr Xavier Balavoine Biologiste médicale.

4

Dabigatran, Rivaroxaban

**POURQUOI DES NOUVEAUX
ANTICOAGULANTS?**

09.02.2012 Dr Xavier Balavoine Biologiste médicale.

○ **Les Héparines**

- Voie parentérale **IV SC** donc personnel qualifié donc coût +.
- **Surveillance biologique**= nécessaire + mais = contrainte et donc coût+.
- Risque de TIH arrêt du TTT (HNF 3% en milieu Chirurgicale-1% en médicale) TIH plaquettes <100 000/mm³ et, et, ou diminution de **30** à 50% de la NP entre 2 NP successives.
- Utilisation au long cours

○ **AVK**

- Index thérapeutique **étroit 2-3**
- **Surveillance biologique étroite** minimum 1 x par mois
- **Interactions** médicamenteuses nombreuses + alimentaires
- **Risque hémorragique +++**

5

QUE DEVRAIT ÊTRE CES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ?

- Plus fiable ,plus efficace
- Moindre risque hémorragique
- Moindre interaction
- Pas de surveillance biologique
- + Economique

Réponse des laboratoires pharmaceutiques

- Les laboratoires se lancent donc dans l'étude de molécules NACO, les critères retenus des études sont : qu'ils soient + facile à utiliser et au moins d'efficacité non inférieure et pas forcément pour être meilleur, avantage de ces options, le pari, des études plus simples et AMM plus rapide.
- Les études sont donc des études de non infériorités.
- Intérêt des laboratoires pharmaceutiques, le marché:en France + d' 1 million de personnes concernées par un traitement AC.

Nouveaux anticoagulants oraux

- La nomenclature si Suffixe
 - Xaban: anti-**Xa** direct
 - Gatran: anti-IIa direct
- Voie orale à **dose fixe**
- Pas de suivi biologique à priori et d'action rapide
- Molécules avec un effet **direct** et **sélectif**
- Finalité remplacer les AVK et si possible pourquoi pas les autres héparines, antiagrégants.

Pradaxa^o Dabigatran Boehringer Xarelto^o Rivaroxaban Bayer

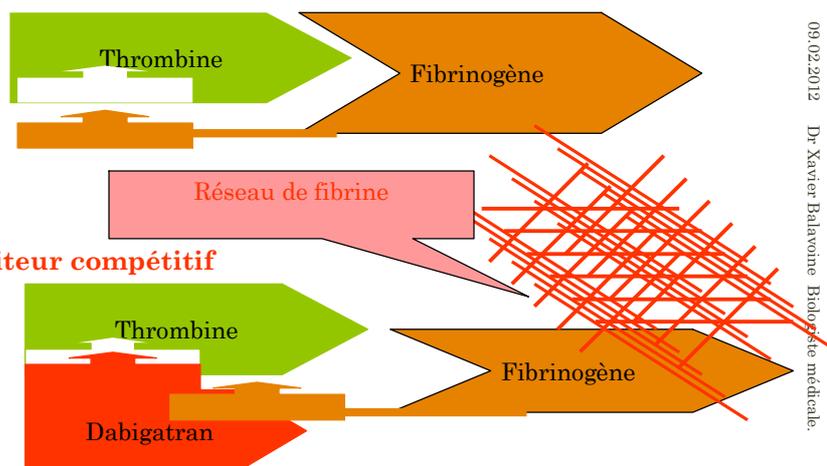
- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">○ Dabigatran/versus Enoxaparine dans la prévention des ETEV post PTG et PTH<ul style="list-style-type: none">• RE-MODEL, RE-NOVATE, RE-MOBILIZE posologie, effets IIaires, efficacité.○ Dabigatran versus Warfarine<ul style="list-style-type: none">• RE- LY FA prévention de ETEV• RE-COVER TTT aigu de MTEV• RE-MEDY prévention des MTEV et TTT long court | <ul style="list-style-type: none">○ Rivaroxaban versus Enoxaparine dans la prévention des ETEV post PTG PTH<ul style="list-style-type: none">• 4 études objectif déterminer la posologie• Record 1-2- 3-4 = études cliniques de phase III efficacité, effet secondaire○ Rivaroxaban versus warfarine FA prévention de ETEV<ul style="list-style-type: none">• étude Rocket étude de non infériorité efficacité et tolérance• Étude Einstein Enoxaparine puis Warfarine TTT TEV |
|--|---|

PRADAXA° DABIGATRAN ETEXILATE

- **Prodrogue** (transformée en dabigatran après absorption digestive)
- Peros
- Inhibiteur **direct**, compétitif et **réversible** de la thrombine libre ou fixée à la fibrine.
- Pas besoin d'un intermédiaire pour être actif (antithrombineIII) comme les héparines: HNF ou HBPM.
- Il se fixe sur le site actif de la Thrombine

Mécanisme d'action

Physiologiquement



Dabigatran (Pradaxa®) INDICATIONS X2

- **AMM (15.12.08) Prévention** primaire des événements thromboemboliques veineux (**EDEV**) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche (28-35j) ou de genou (10j).
- Pradaxa a obtenu l'**AMM** dans la prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients avec une **FA** non valvulaire **Août 2011**.

Dabigatran (Pradaxa®) suite pharmacocinétique

- Les principales caractéristiques du dabigatran sont:
 - une **biodisponibilité** d'environ 7,5% **très faible** < 10,
 - une concentration maximale **C_{max}** obtenue en 0,5 à 2 heures **rapide**, donc action rapide
 - une **demi-vie** d'élimination terminale de **7 à 17 heures=1/2 journée**,
 - une élimination **rénale** pour **80 %** sous forme **inchangée** donc actif
 - Elimination voie fécale 20%.
 - En conséquence, « ce produit peut être administré oralement en 1 ou 2 prises quotidiennes, sans surveillance biologique ni ajustement posologique et est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale et hépatique sévère. »

Dabigatran (Pradaxa®) suite Interactions, CI

- Interactions avec : **les inhibiteurs de la p-glycoprotéine** donc **CI** chez les patients sous **quinidine**.
- Amiodarone diviser la dose par 2, AINS, antiagrégant plaquettaire...
- Molécule hépatotoxique: les **ALAT** doivent faire partie du bilan pré-opératoire
- Donc hépatotoxique **CI si ALAT > à 2x la N.**
- MDRD
 - 30-50 ml/min diminuer la dose
 - **< 30 ml/min contre indiqué**
- CI dans saignements évolutifs significatifs ou lésions organiques susceptibles de saigner
- CI Hypersensibilité.
- Mais pas d'interaction avec les aliments
- Inconnu
 - Femme enceinte? Pas d'essai donc CI comme chez la femme allaitante
 - Long Cours?
 - Coût?

Conclusion du rapporteur Afssaps

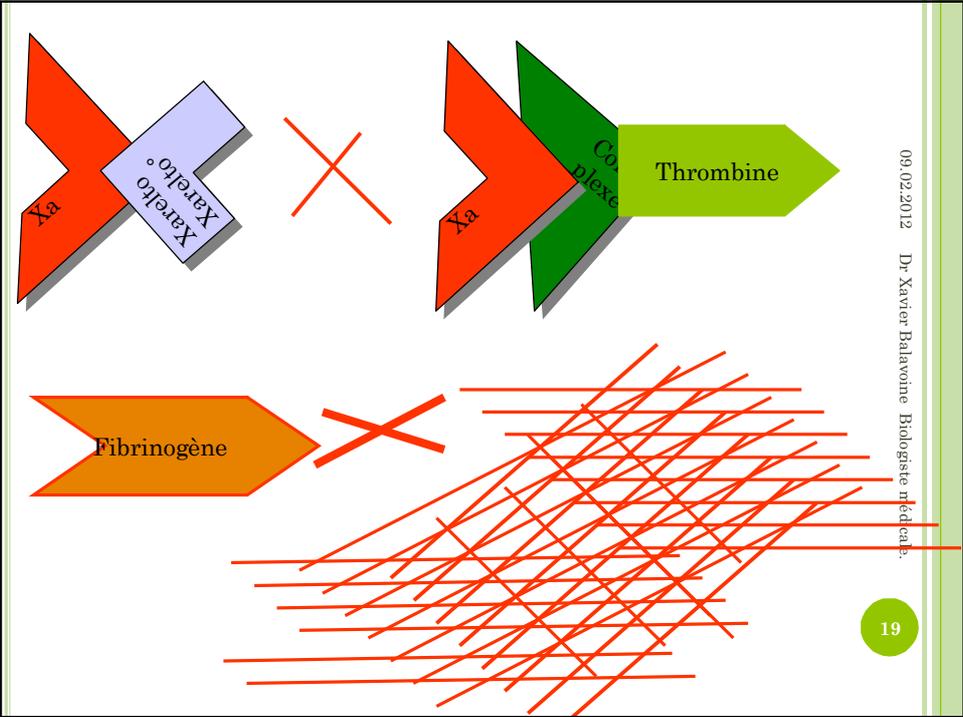
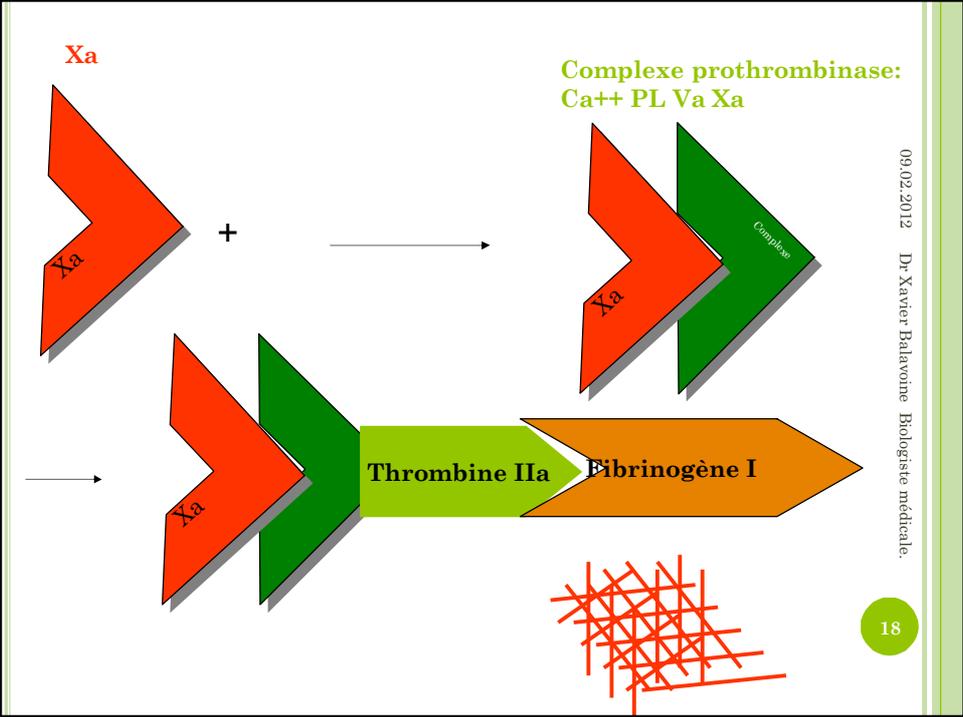
... Le suivi doit être poursuivi, puisque dans les mois à venir une nouvelle indication va probablement être autorisée (prévention des événements thrombo-emboliques dans l'AC/FA). **Par ailleurs il semble important qu'un test d'évaluation de l'activité anticoagulante du dabigatran soit rapidement disponible.** Le laboratoire a informé les membres de la commission de la mise à disposition future d'un test de surveillance de l'activité anticoagulante dans les situations à risque. Ce test sera accompagné d'un guide d'utilisation et d'interprétation pour les professionnels de santé.

Conclusion PRADAXA°

- Efficacité pas < mais pas > / enoxaparine dans PTG et PTH
- Risques hémorragiques équivalents.
- **Pas d'antidote** en cas d'hémorragie il faut arrêter le TTT. Plasma frais congelé , culot globulaire ou faire l'hémostase.
- Le dabigatran peut être dialysé mais il n'existe aucune donnée clinique permettant de démontrer l'utilité de cette approche

Rivaroxaban (Xarelto®) Bayer

- Administrable par voie orale
- Inhibiteur **directe** sélectif compétitif **réversible** du facteur **Xa** libre et lié au thrombus.
- AMM Prévention ETEV post PTG PTH # pas FA encore
- Xa-inhibiteur
- Principales caractéristiques pharmacocinétiques
 - Biodisponibilité **>80%**
 - Taux max 2.5-4 heures
 - T1/2vie 5-9 h chez personne saine; 9-13 h personne âgée.
 - **Suivi pas nécessaire**



Rivaroxaban (Xarelto®) Bayer (suite)

- Administration 1 cp/jour prise dans les 6 à 10 h après l'intervention chirurgicale.
 - Durée 5 semaines dans la PTH
 - Durée 2 semaines dans PG
- Métabolisme élimination
 - Cyp 3A4 et inhibiteurs P-gp
 - 66% élimination rénale, 33% fécale.
- Contre indication
 - IR Clairance à la créatinine ≤ 15ml non recommandé
 - **Atteinte hépatique** associée à un risque de coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.
 - **Saignement** évolutif cliniquement significatif
 - Hypersensibilité
 - Grossesse allaitement.

Rivaroxaban (Xarelto®) Bayer (suite)

- Interactions médicamenteuses
 - Antifongiques azolés et inhibiteurs des protéases(TTT VIH) ; rifampicine, phénytoïne
 - Vérapamil, érythromycine, clarithromycine
- Mais **pas d'interaction avec les aliments**
- Inconnu
 - Femme enceinte?, allaitante? Pas d'étude!
 - Long Cours?

4 – Conclusion du rapporteur afssaps

...le suivi de l'activité anticoagulante. Dans la discussion, il a néanmoins été souligné que la cinétique de ces nouveaux anticoagulants oraux semble plus stable que celle des anti-vitamines K (AVK) et que la variabilité intra et interindividuelle de ces produits est également probablement inférieure à celle des AVK.

Cependant, la validation d'un test de surveillance de l'activité de ces anti-thrombotiques fait partie des mesures de suivi suite à l'octroi de l'AMM de ces produits. La Commission nationale rappelle qu'il est important de disposer de ces tests, notamment en cas de problème hémorragique ou de thrombose afin d'orienter la prise en charge de ces patients, et ce d'autant plus qu'il n'existe pas d'antidote pour ces produits

Dabigatran etexilate PRADAXA® Etude

- Etude RE – LY 900 centres 44 pays publiée 28.09.09

Randomized Evaluation of long –Term Anticoagulation Thérapy.

OBJET INDICATION DANS FA

- *Diabigatran versus warfarine chez les patients en fibrillation auriculaire = essai de non infériorité*

Caractéristique de l'étude

- N=18113 en FA et à risque d'AVC
- Soit 150 ou 100 mg 2 x/j en double aveugle de Dabigatran
- Soit Warfarine à doses ajustées sans aveugle
- Suivi 2 ans max 1 an mini
- Critères primaires d'évaluation = AVC ou Embolies systémiques

Critère primaire d'évaluation : AVC ou Embolies systémiques

Taux annuels	Warfarine	Dabigatran 100	Dabigatran 150
Survenue critères Iaires	1.69%	1.55%	1.11%#0.6%
Hémorragies majeures	3.36	2.7	3.11
AVC hémorragiques	0.38	0.12	0.10
Mortalité	4.13	3.75	3.64
Infarctus du myocarde	0.53	0.72	0.74

Conclusions. Chez les patients en FA, le dabigatran à la dose de 110 mg était associé à des taux d'AVC et d'embolies systémiques équivalents à ceux observés sous warfarine, avec une moindre incidence d'hémorragies majeures. Comparativement à la warfarine, le dabigatran à la dose de 150 mg était associé à de plus faibles taux d'AVC et d'embolies systémiques, mais à une incidence d'hémorragies majeures équivalente. Donc avantage au dabigatran 150

FDA RE-LY en Amérique du Nord USA CANADA octobre 2010 DONC

- Il est utilisable comme **alternative à la warfarine** pour la prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients atteints de FA paroxystique ou permanente, présentant des facteurs de risque d'AVC ou embolie systémique, ne portant pas de prothèse valvulaire, et ne présentant pas de pathologie valvulaire significative ou d'insuffisance rénale sévère (clairance inférieure à 15 ml/min), ni d'atteinte hépatique avancée (dont témoigne une altération de l'hémostase).
- « le gain d'une substitution des AVK par le dabigatran chez les patients ayant un excellent équilibre de l'INR, ne paraît pas important du fait de la prise en deux fois par jour et des événements non hémorragiques » ajoutent les auteurs.
- Il faut prendre en compte les données individuelles, la capacité du patient à prendre le traitement en deux prises par jour, la qualité de gestion des INR, les préférences du patient, les coûts, etc. »,

Rivaroxaban: Xarelto^o: Etudes ROCKET AF

Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation



14264 PATIENTS EN FA NON VALVULAIRE

1178 centres 45 pays

Vrai double aveugle versus warfarine^o INR factice y compris donc Warfarine # avec étude RE-LY

Rivoxaraban à la dose de 20 mg/j, si Cl entre 30 et 40 ml/min dose ajustée à 15 mg/j

versus

Warfarine INR entre 2 et 3

On fait des INR à tout le monde INR factices

Critère primaire d'efficacité : incident d'AVC et ETE hors SNC

Durée moyenne 19 mois

	Xarelto	Warfarine
Critères Iaires	1.71 non <	2.76
AVC hémorragiques	0.49 – avec Xarelto°	0.74
Hémorragie majeure	3.6 + avec Xarelto°	3.45
DC/Embolie	= non <	=
AVC	= non <	=
IDM	= non <	=
Embolies périphériques	= non <	=
Mortalité	= non <	=

Conclusion

- **Fréquence des accidents hémorragiques modérément ou pas diminué par rapport au TTT conventionnel**
- **Efficacité équivalente ou tout juste augmentée selon le terme consacré non inférieure**
- **Choisir, former les patients**
 - Observance ½ vie courte donc observance ++ # AVK
 - Compliance
 - INR équilibré à priori non selon FDA
 - Nouveaux patients attention
 - Patients non encore traités par exemple par AVK et éligible à un TTT AC.
 - Respecter les AMM
 - Éduquer son patient+++
- **Femme enceinte, allaitante CI, carcinogénicité étude pas terminée,**
- **Le coût actuel de ces TTT: Pradaxa° 30 cp = 83€, Xarelto° 5 cp 36€ , Warfarine° boîte de 30 = 7€, INR ou TP 14€ plvt compris.**
- **Pas d'antidote pour des molécules dont l'indication n'est quand même pas anodine. Et en tous les cas pas simple à mettre en œuvre dialyse, charbon actif.**

Conclusion (suite)

- Ce qui reste à faire poursuivre des études chez les patients poly médicamenteux, poly pathologiques, poids extrêmes, âges extrêmes? Être pharmacovigilant ...
- Précaution IR IH
- les +
 - Pas de surveillance.
 - moins de sensibilité individuelle
 - Action rapide / AVK donc relais rapide HNF ou HBPM et NACO
 - Zone thérapeutique plus large à posologie fixe
 - Les aliments n'interfèrent pas

Mais attention ne pas se mettre en tête qu'il n'y a pas d'interaction médicamenteuse mêmes si elles semblent plus limitées.

Et le BIOLOGISTE MEDICAL à quoi il sert?

- QUAND? peut-il être utile? Situations à risque à définir:
 - Saignement
 - Surdosage
 - Intervention chirurgicale urgente
 - Echec de TTT sous dosage ou TTT inefficace?
 - Observance compliance
 - Population à risque
 - Sujets âgés
 - Insuffisants rénaux
 - Insuffisants hépatiques
 - Poids hors normes en + ou en -

POURQUOI CETTE EVOLUTION? ABSENCE DE SURVEILLANCE REGULIERE

- Large fenêtre thérapeutique à posologie fixe.
- Les études pharmacologiques permettent de prédire l'activité anticoagulante.
- Les essais cliniques se sont faits sans surveillance de la coagulation en routine.
- Pas de surveillance?? Le vocabulaire évolue on passe de pas de surveillance, à pas de surveillance régulière et situation à risque

MAIS! LE DÉBAT EXISTE ENTRE POUR ET CONTRE UNE SURVEILLANCE

- Pour
 - Accidents hémorragiques existent
 - Les échecs au TTT (60% d'efficacité comme les AVK par exemple ou pas beaucoup +)
 - Les problèmes de compliance-observance
 - La comédication
 - Les âges extrêmes, les poids extrêmes (des publications sortent sur ce sujet)
 - Des tests biologiques sont disponibles
 - Ajustement de posologie
 - L'absence d'antidote simple à mettre en œuvre
 - ...

En pratique

- Le consensus : c'est donc de disposer de tests permettant de mesurer l'activité anticoagulante de ces molécules.
 - De préférence spécifique résultats exprimés en ng/ml il s'agit d'un dosage quantitatif de la molécule.
 - Activité anti IIa pour le dabigatran
 - Activité anti Xa pour le rivoxaban
- Les temps de coagulation classiques sont modifiés par les NACO. Il est important de le savoir. Le bilan préop si TTT en cours est donc perturbé, TP INR, TCA.

NEWS ACO ET TESTS DE COAGULATION

	Dabigatran	Rivoxaban
Allongement du temps de quick =TP= INR	+	++
Allongement du TCA	++	+
Allongement du TT ou d'écarine	++	0
Activité anti Xa	0	++
Activité anti Iia	++	-

Attention la perturbation de ces tests biologiques n'est pas proportionnel ni à la concentration des molécules, ni à l'activité AC (sauf temps d'écarine pour le dabigatran). Mais **en pratique si le patient est observant ces tests TP TCA doivent être modifiés dans le cas contraire on peut être sûr que le patient ne prend pas son TTT**

QUAND FAIRE LES PRELEVEMENTS

- Deux écoles
 - Au max de concentration soit 3 heures après la prise
 - Avant la nouvelle prise
- Tube citraté bouchon bleu clair
- Si vous soupçonnez une absence d'observance au TTT le prélèvements doit être fait rapidement du fait de l'action rapide de ces molécules.

AVENIR Inflation de nouvelles molécules

- avec une lutte, une concurrence, inter- laboratoires avec surtout des Xaban en cours (10), mais aussi des anti VII IX XI .
- On estime à presque + 1.5 Million les patients nécessitant un TTT AC et 900 000 sous AVK en France (2008).
- Remplacement complet des AVK? Aspirine?
- Extension d'AMM.
 - FA Xarelto^o? Sans doute prochainement
 - TTT des ETEV
 - Prévention secondaire de MTEV les laboratoires pharmaceutiques y travaillent.
- Questions en suspend
 - Lequel des 2NACO les études disponibles ne permettent pas de comparaison.
 - Antidote des travaux sont en cours c'est important pour une utilisation sereine de ces NACO
 - Recul (4 ans) soyons pharmacovigilant
 - Suivi biologique définir les indications
 - Femme enceinte, allaitante...

ALORS!!

- **Evolution ou révolution!**

Bibliographie

- Commission nationale de pharmacovigilance du 6 juillet 2010.
- RFL Vol 41 N°436 Novembre 2011 page 18.
- RFL Vol 41 N°409bis, Février 2011 Page 17-19.
- 19^{ème} journées d'hématologie biologique ARLIM 22 juin 2011
Donnard Magali Destain Marie Laurence.
- HAS avis 21.01.2009 Commission de la transparence Xarelto°
Pradaxa°.
- Vidal 2011 médicament mise à jour du 14.11.2001
- OptionBio 17.01.2011 n°447.
- Effects of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran on five
common coagulation assay Thombosis and Haemostasis
105.2/2011
- 2 cas de surdosage au dabigatran relancent le débat sur les doses,
AUG 10 2011 theheart.org
- <http://www.theheart.org> +++++