

Nouveaux anticoagulants oraux: une percée longtemps attendue

Martin Turgeon
Pharmacien
CHUS
Avril 2010

Objectifs

- Connaître les principales caractéristiques pharmacologiques des nouveaux anticoagulants oraux actuellement commercialisés
- Réviser les données d'efficacité et d'innocuité sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux disponibles à ce jour
- Comparer le coût des différents agents
- Cibler les indications futures de ces agents

Plan

- Un peu d'histoire
- Quelques utilisations actuelles dans anticoagulants
- Les + et les – de la warfarine
- L'anticoagulant idéal
- Un peu de pharmacologie: dabigatran et rivaroxaban
- Données d'efficacité et d'innocuité des nouveaux anticoagulants dans 3 indications particulière:
 - Prévention des TEV post chirurgie orthopédique de la hanche et du genou
 - Fibrillation auriculaire
 - Traitement des thrombophlébites et embolies pulmonaires
- Le futur: études en cours et autres indications à venir

La longue histoire des antiplaquettaires

- 3000 av. J-C utilisation de médicaments à base d'écorce de saule
- 1853: synthèse de l'AAS
- 1899: commercialisation de l'AAS par Bayer
- Années 1950 mise en évidence des effets antiplaquettaires de l'AAS
- 1971: premières données épidémiologiques suggérant un bénéfice de l'AAS en prévention secondaire des IM
- 2010: Clopidogrel, prasugrel et ticagrelor sont les vedettes du jour

La courte histoire des anticoagulants

- 1914: Découverte de l'héparine
- Années 1940: Utilisation clinique de l'héparine
- 1940-1941: on isole les composés coumariniques
- 1948: Link isole la warfarine et commercialise son poison à rat
- 1955: le président Eisenhower reçoit du Coumadin® post-IM
- Années 1990: Commercialisation des HFPM au Canada
- 2005 publication de SPORTIF V (ximelagatran)
- 2006 arrêt de l'effort de commercialisation du ximelagatran par Astra suite à des problèmes d'hépatotoxicité
- Depuis ce temps, on attend avec impatience...

Quelques utilisations actuelles des anticoagulants (oraux et parentéraux)

- Traitement des événements thromboemboliques veineux ou artériels (EP, TVP)
- Prophylaxie des événements thromboemboliques veineux ou artériels
 - Période post-opératoire
 - Pts hospitalisés
 - FA
 - Remplacements de valves cardiaques
 - Thrombophilies (déficit protéines C et S, facteur V Leiden etc...)

La bonne vieille warfarine est encore une vedette...

- Molécule utilisée depuis très longtemps
- Expérience clinique impressionnante
- Efficacité prouvée pour plusieurs indications
- Profil d'innocuité intéressant hormis les saignements
- Effet réversible lorsque nécessaire
- Pour plusieurs situations, demeure le standard auquel les autres agents doivent se comparer

...mais elle a aussi ses limites!

- Effet lent
- Relation dose-réponse variable
- Profil d'interaction très capricieux
- Fenêtre thérapeutique très étroite
- Demande un suivi serré et continu
- Malgré son efficacité prouvée, plusieurs patients n'en reçoivent pas en raison de la difficulté du suivi nécessaire

Pourquoi l'intérêt pour les nouveaux anticoagulants?

- La prévalence de TVP après une arthroplastie de la hanche ou du genou ou une chx pour une fracture de hanche varie entre 40 et 60% en l'absence de thromboprophylaxie.
- Les thromboembolies sont une cause importante de mortalité chez les patients hospitalisés
- Risque annuel d'AVC d'environ 4,5% chez les pts atteints de FA (> si risque thrombo-embolique élevé)
- Multiples utilisations des AVK avec tous les inconvénients qu'on leur connaît

L'anticoagulant idéal

- Per os
- Absence de toxicité majeure (hépatotoxicité et autres)
- Effet prévisible
- Efficacité non influencée par la nourriture ou autres facteurs individuels
- Début d'action rapide et durée d'action suffisamment longue (prise die ou bid)
- Absence d'interaction (médicamenteuse ou alimentaire)
- Pas nécessaire de mesurer l'efficacité mais possible si nécessaire
- Effet facilement réversible si nécessaire (antidote spécifique)
- Ratio risque/bénéfice balancé (haute efficacité mais faible risque hémorragique)
- Rapport coût-bénéfice intéressant

On les attendait depuis longtemps,
les voilà enfin arrivés:

Les 2 p'tits nouveaux
Dabigatran
Rivaroxaban

Dabigatran vs rivaroxaban

Dabigatran (Pradax®)

- Inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine
- Promédicament (estérases)
- BioD 6,5%, pH dépendant
- T1/2 : 11 h volontaires sains
14-17h sujets âgés
- Liaison protéines 35%
- Non métabolisé par les CYP450
- Interaction avec les inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P
- Élimination 85% rénale sous forme inchangée

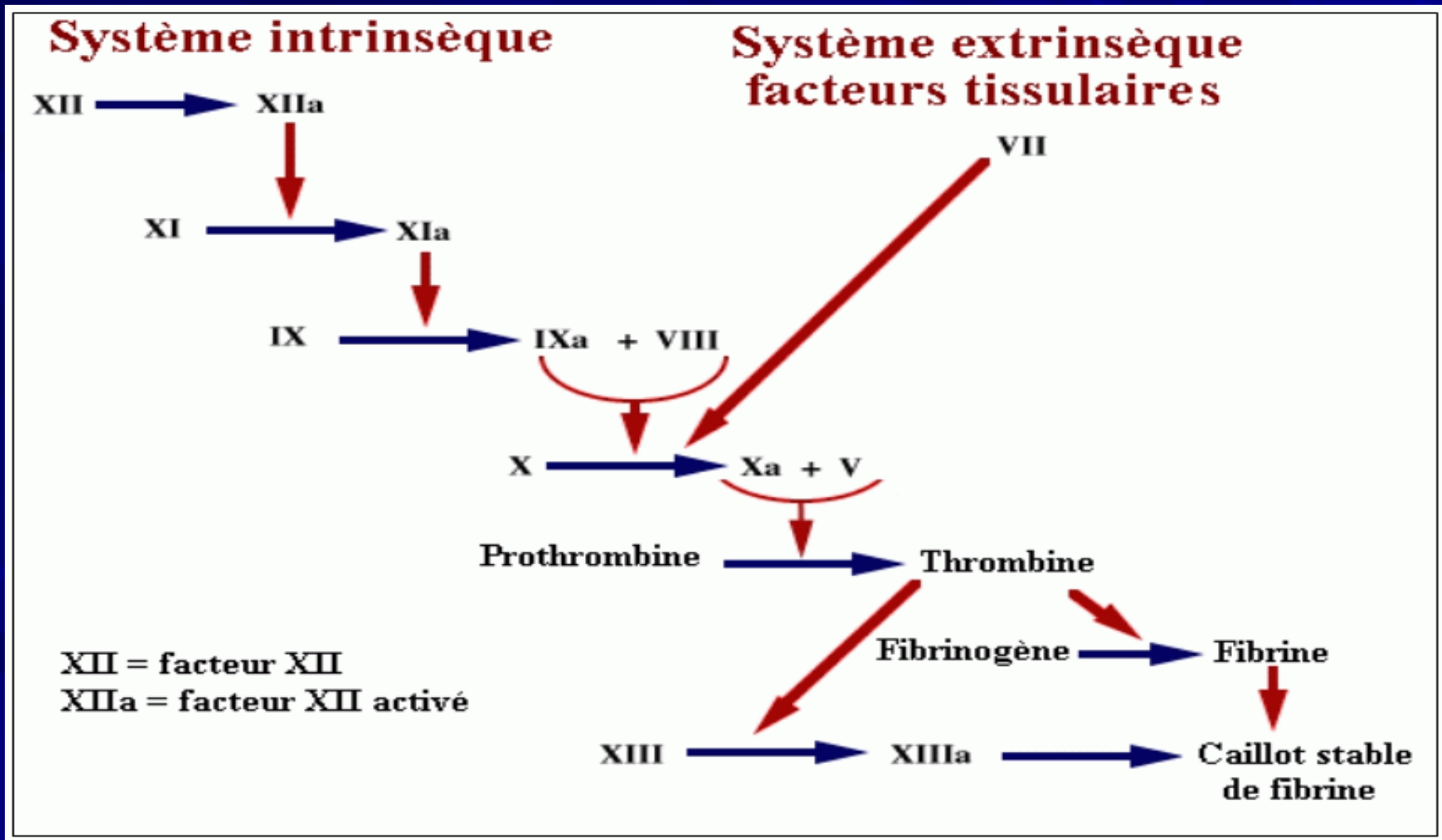
Rivaroxaban (Xarelto ®)

- Inhibiteur direct sélectif, compétitif et réversible du facteur Xa
- BioD 100%
- T1/2: 5-9h volontaires sains
7-11 h pts plus âgés
- Liaison protéines 92-95%
- Métabolisé via CYP450 3A4 et 2J2
- Élimination mixte:
 - 1/3 inchangé éliminé au rein
 - 1/3 transformé en métabolite inactif éliminé au rein
 - 1/3 transformé en métabolite inactif éliminé dans les fèces

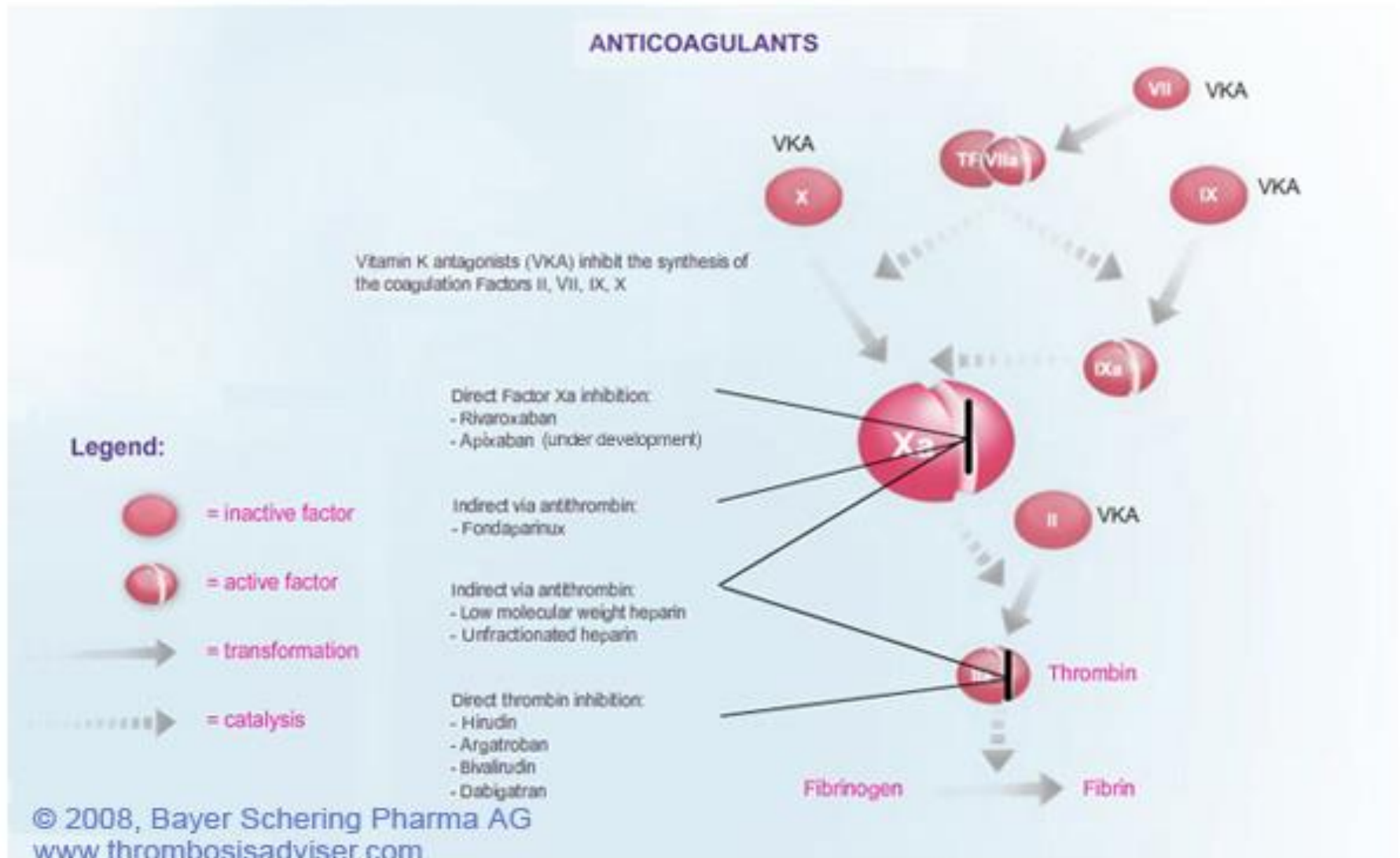
Un autre agent à venir: apixaban

- Inhibiteur direct du facteur Xa
- BioD supérieure à 50%
- T_{max} 3-4 hres
- T_{1/2} 10-14 hres
- Métabolisé en partie au CYP 3A4
- Élimination mixte (hépatique et rénale)

La cascade de coagulation



Sites d'action des nouvelles molécules



Quelques considérations générales pour ces nouveaux anticoagulants

Interactions

- Profil d'interaction différent pour dabigatran et rivaroxaban
- Interaction pharmacodynamique avec les antiplaquettaires
- Rivaroxaban et inhibiteurs puissants du CYP 3A4 ET de la glycoprotéine P (CI avec kétoconazole, ritonavir)
- Dabigatran:
 - Diminuer dose avec amiodarone et vérapamil
 - CI avec la quinidine
 - IPP

En présence d'insuffisance rénale...

Dabigatran

- contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$)
- Diminuer dose si ClCr entre 30 et 50 ml/min

Rivaroxaban

- Accumulation en présence d'IR
- Utilisation non recommandée si $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$
- Prudence si IR modérée

Gestion des saignements

- Principale complication de tous les anticoagulants
- Pas d'antidote spécifique pour les nouvelles molécules à ce jour
- Pas d'épreuve de laboratoire pour quantifier de façon précise l'effet
- Longue demi-vie pourrait devenir un problème dans un contexte de saignement sévère
- Aucune donnée probante pour le choix de l'agent à utiliser en cas de saignements majeurs.
 - Diverses stratégies possibles:
 - Transfusions
 - DDAVP
 - Antifibrinolytiques (Cyklokapron®)
 - Facteur VIIa

Données d'efficacité et d'innocuité

Études cliniques en cours ou terminées

	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
Prévention TEV Orthopédie	RECORD 1-4	RECOVER RENOVATE REMOBILIZE	ADVANCE 1-2
Prévention TEV Pts médicaux	MAGELLAN	REMEDY RESONATE	ADOPT
FA	ROCKET AF	RELY	AVERROES ARISTOTLE
Traitement TEV	EINSTEIN DVT EINSTEIN PE EINSTEIN EXT	RECOVER RECOVER EXT	AMPLIFY DVT AMPLIFY PE
SCA	ATLAS	REDEEM	APPRAISE

Indication I

Prévention des évènements
thrombo-emboliques suite
à une chirurgie orthopédique

Pourquoi les anticoagulants dans ce contexte?

- Risque de TVP ad 60% sans thromboprophylaxie
- Plupart des évènements surviennent après l'hospitalisation
- TVP est la cause la plus fréquente de réadmission post PTG
- L'embolie pulmonaire est la complication thrombo-embolique la plus crainte
- 0.1 – 2% des pts auront une EP fatale

Recommandations actuelles ACCP 2008

- Thromboprophylaxie post chx de remplacement de la hanche ou du genou:
 - HFPM, Fondaparinux ou AVK (RNI 2-3)
Grade IA
- Thromboprophylaxie post chx pour fracture de la hanche:
 - Fondaparinux (Grade IA)
 - HFPM (Grade IB)
 - AVK RNI 2-3 (Grade IB)
 - HNF à dose prophylactique (Grade IB)

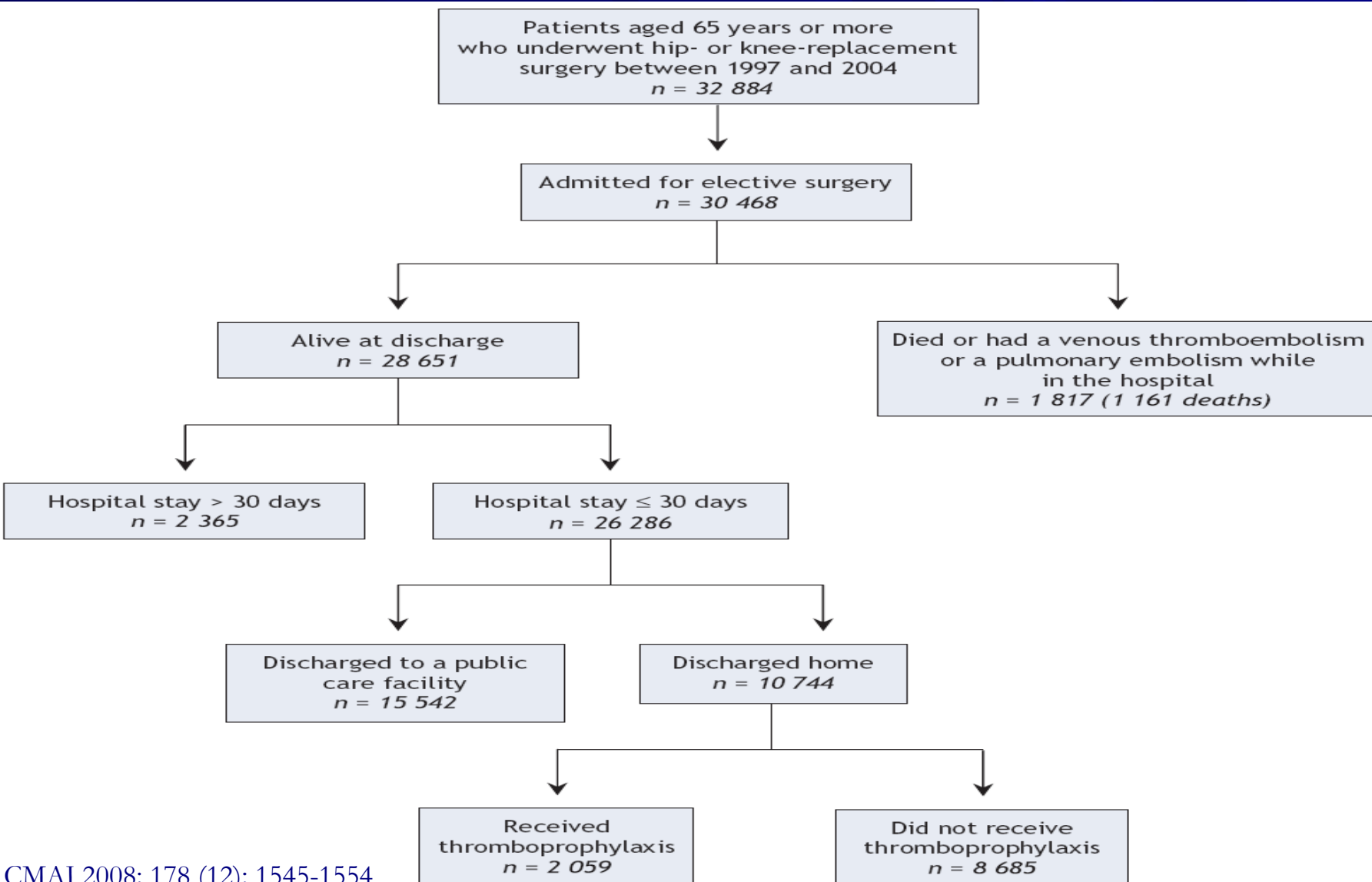
Durée suggérée pour la thromboprophylaxie

- Au moins 10 jours pour les chx de remplacement de la hanche ou du genou et les chx pour fracture de hanche (Grade IA)
- Jusqu'à 35 jours pour les remplacements de hanche et les chx pour fracture de hanche (Grade IA)

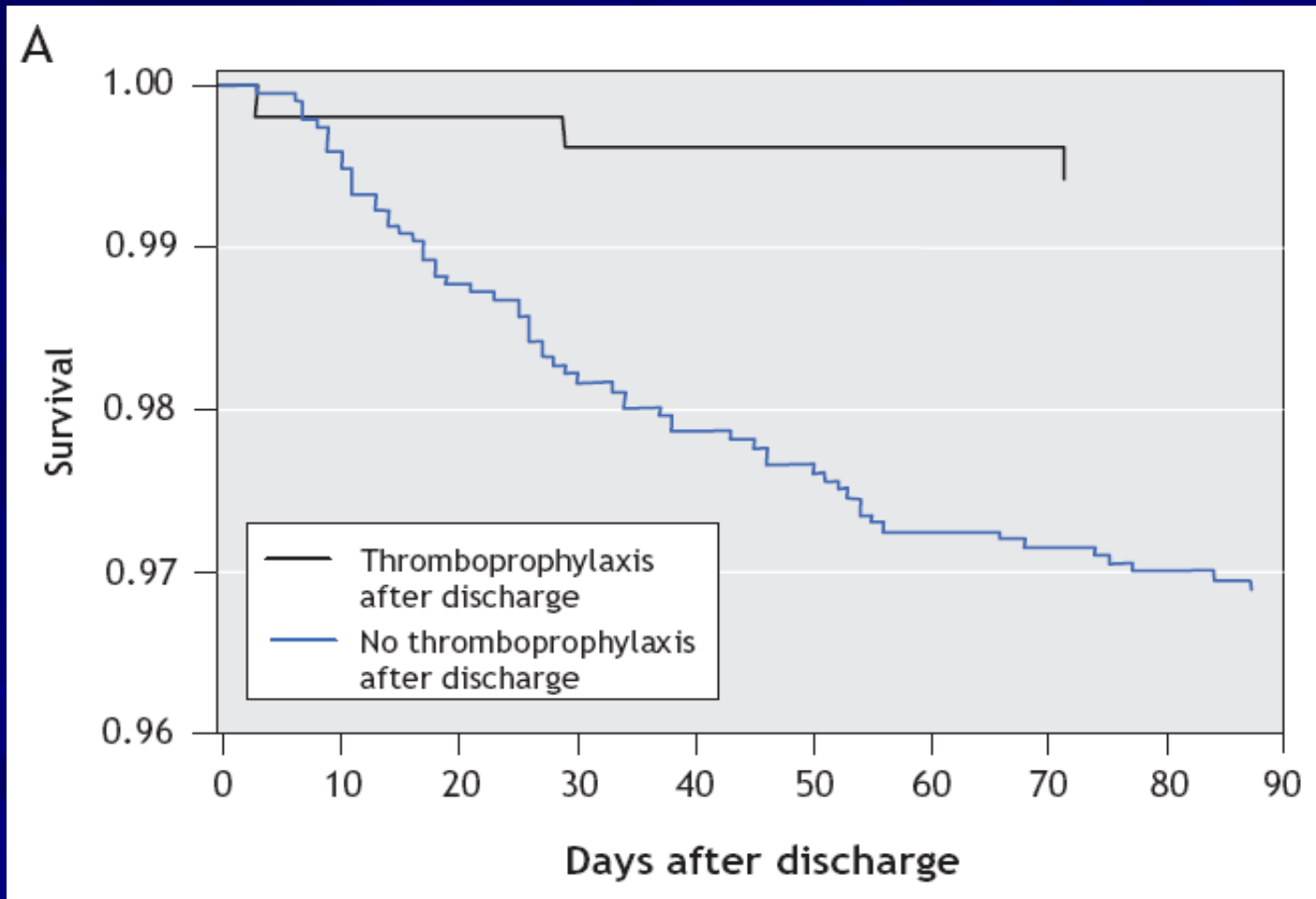
Est-ce que ces recommandations sont respectées actuellement?

- Analyse récente des données de la RAMQ de patients ayant eu un congé d'hôpital post remplacement de la hanche ou du genou entre janvier 1997 et décembre 2004
- Mesure du % d'utilisation de la thromboprophylaxie en milieu ambulatoire
- 64 hôpitaux québécois

Patients inclus



Survie chez les patients hospitalisés 1-7 jours



Nouveaux anticoagulants et chx ortho:

Études publiées à ce jour

- Contexte étudié: thromboprophylaxie post chx orthopédique de la hanche ou du genou
- Comparateur utilisé: énoxaparine (2 régimes)
- Études de non-infériorité (\pm supériorité)
- Objectifs semblables pour chaque molécule
- Aucune comparaison directe entre les deux molécules

Dabigatran (Pradax®)

- 3 études principales:
 - RE-NOVATE: chx de remplacement de la hanche
 - RE-MODEL et RE-MOBILIZE: chx de remplacement du genou
- Aussi publiée: l'étude BISTRO II
(relation dose-effet)

Sommaire des études

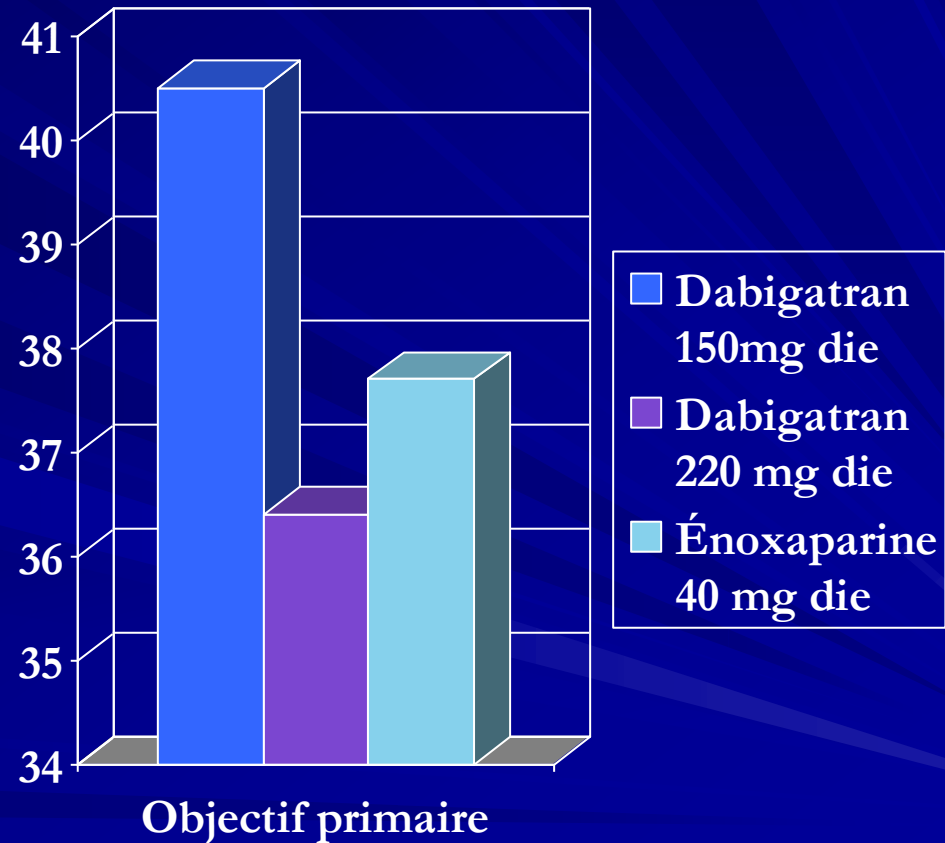
	Type de chirurgie	N	Dose et durée de traitement	Comparateur
RE-NOVATE	Hanche	3494	Dabi. 150 ou 220mg po die X 28-35 jours	Énoxaparine 40 mg sc die X 28-35 jours
<u>RE-MODEL</u>	Genou	2101	Dabi. 150 ou 220mg po die X 6-10 jours	Énoxaparine 40 mg sc die X 6-10 jours

Sommaire des études (suite)

	Type de chx	N	Dose et durée de traitement	Comparateur
<u>RE-MOBILIZE</u>	Genou	2615	Dabi. 150 ou 220mg po die X 12-15 jours	Énoxaparine 30 mg sc bid X 12-15 jours

Étude RE-MODEL (genou)

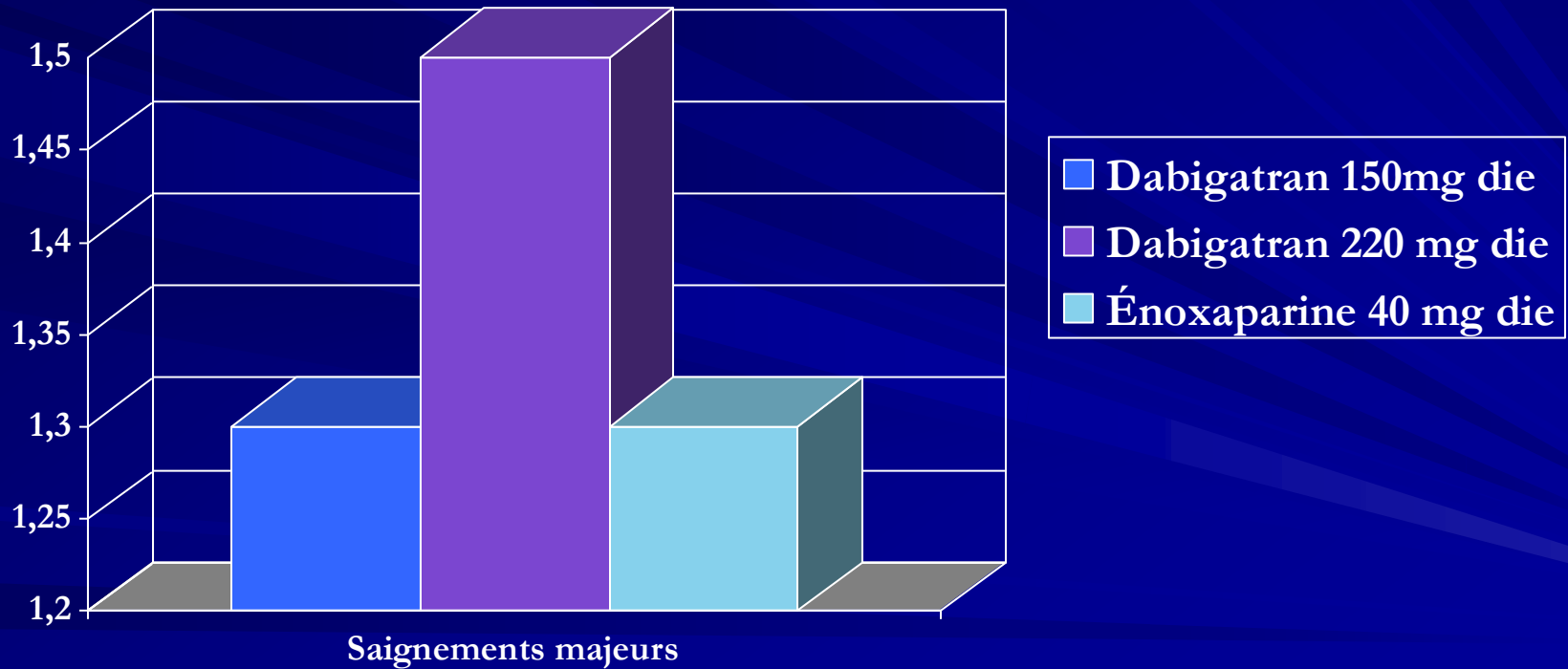
- Étude de non-infériorité
- Randomisée, contrôlée, double insu
- Objectif primaire
 - Composite TEV (TVP + EP symptomatique) et mortalité toute cause
- Dabigatran non inférieur à l'énoxaparine pour chaque dose étudiée
- Dabigatran non démontré supérieur



Étude RE-MODEL - Innocuité

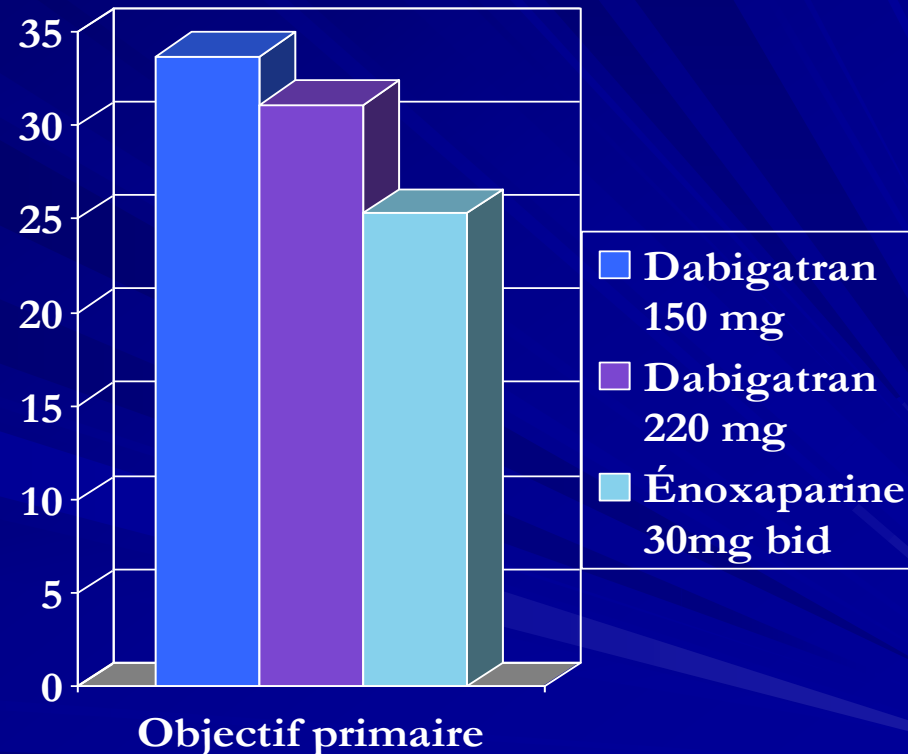
$P = 1$

$P = 0,82$

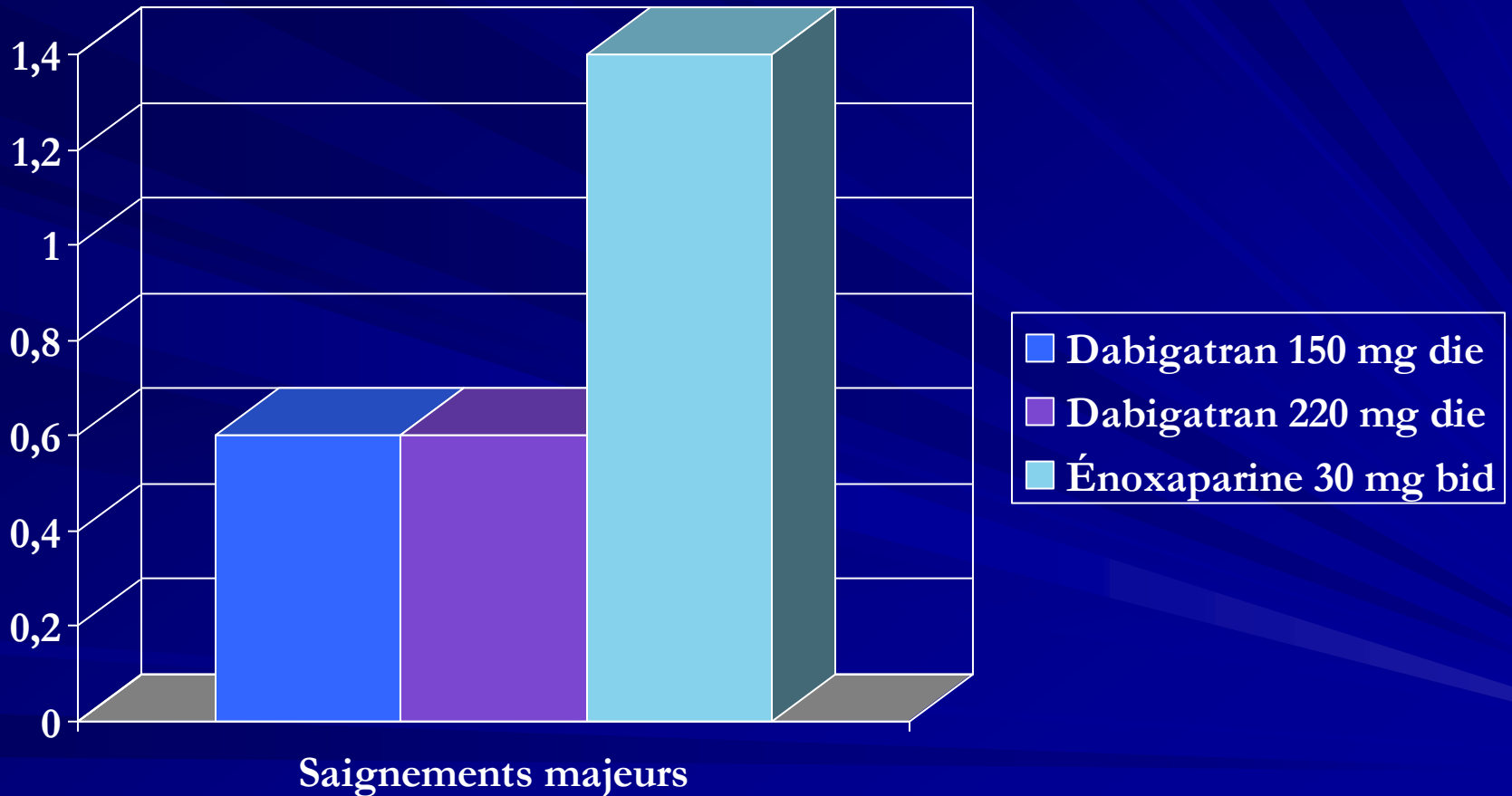


Étude RE-MOBILIZE (genou)

- Étude de non-infériorité
- Randomisée, contrôlée, double insu
- Objectif primaire
 - Composite TEV (TVP + EP symptomatique) et mortalité toute cause
- Dabigatran n'a pas été démontré non inférieur à l'énoxaparine



Étude RE-MOBILIZE - Innocuité



Rivaroxaban (Xarelto®)

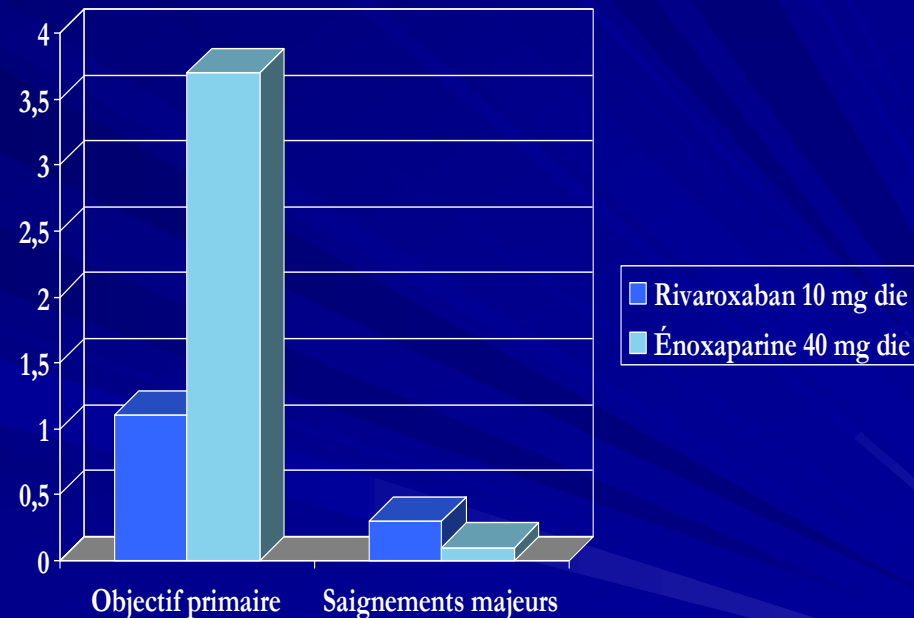
- 4 études principales:
- RECORD 1 et 2: chx de la hanche
- RECORD 3 et 4: chx du genou

Le programme RECORD

	Type de chirurgie	N	Dose et durée de tx	Comparateur
<u>RECORD 1</u>	Hanche	4541	Rivaroxaban 10 mg die X 35 jours	Énoxaparine 40 mg die X 35 jours
RECORD 2	Hanche	2509	Rivaroxaban 10 mg die X 31-39 jours	Énoxaparine 40 mg die X 10-14 jours
RECORD 3	Genou	2531	Rivaroxaban 10 mg die X 10-14 jours	Énoxaparine 40 mg die X 10-14 jours
<u>RECORD 4</u>	Genou	3148	Rivaroxaban 10 mg die X 10-14 jours	Énoxaparine 30 mg bid X 10-14 jours

RECORD 1

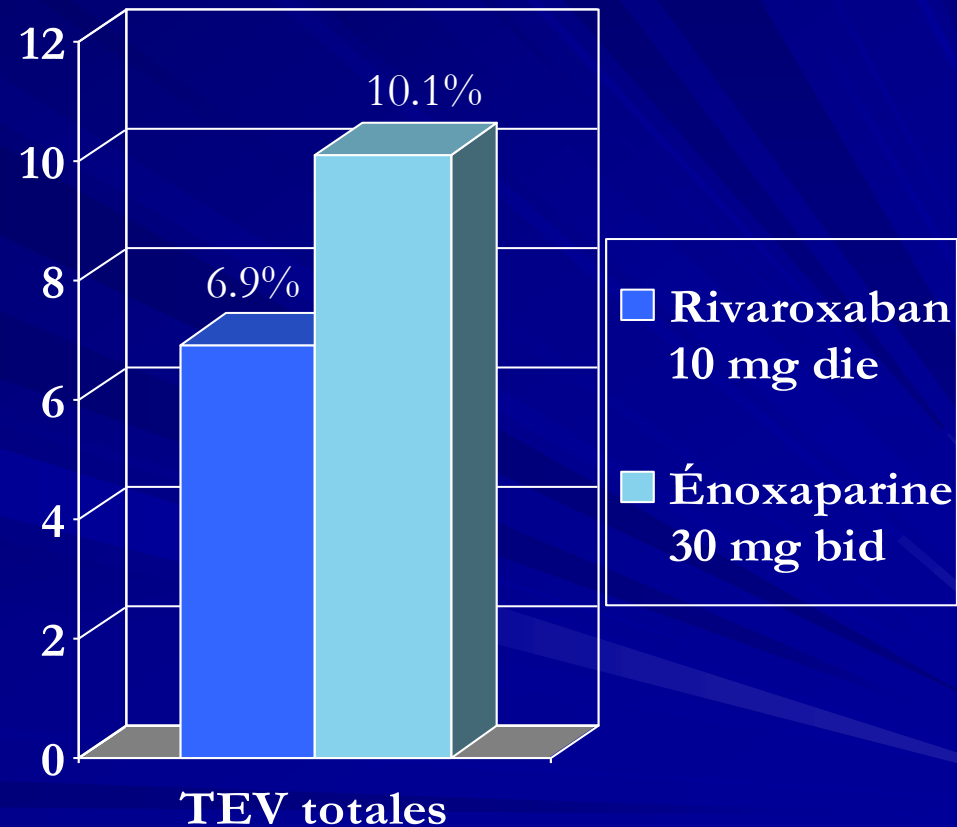
- Étude de non-infériorité
- Randomisée, contrôlée, double insu
- Objectif primaire
 - Composite toute TVP, EP non fatale et mortalité toute cause
- Rivaroxaban non inférieur à l'énoxaparine
- Rivaroxaban supérieur à l'énoxaparine
 - RRA 2.6% $p < 0.01$
- Pas de différence statistique pour les saignements majeurs
0,3% vs 0,1% ($p = 0,18$)



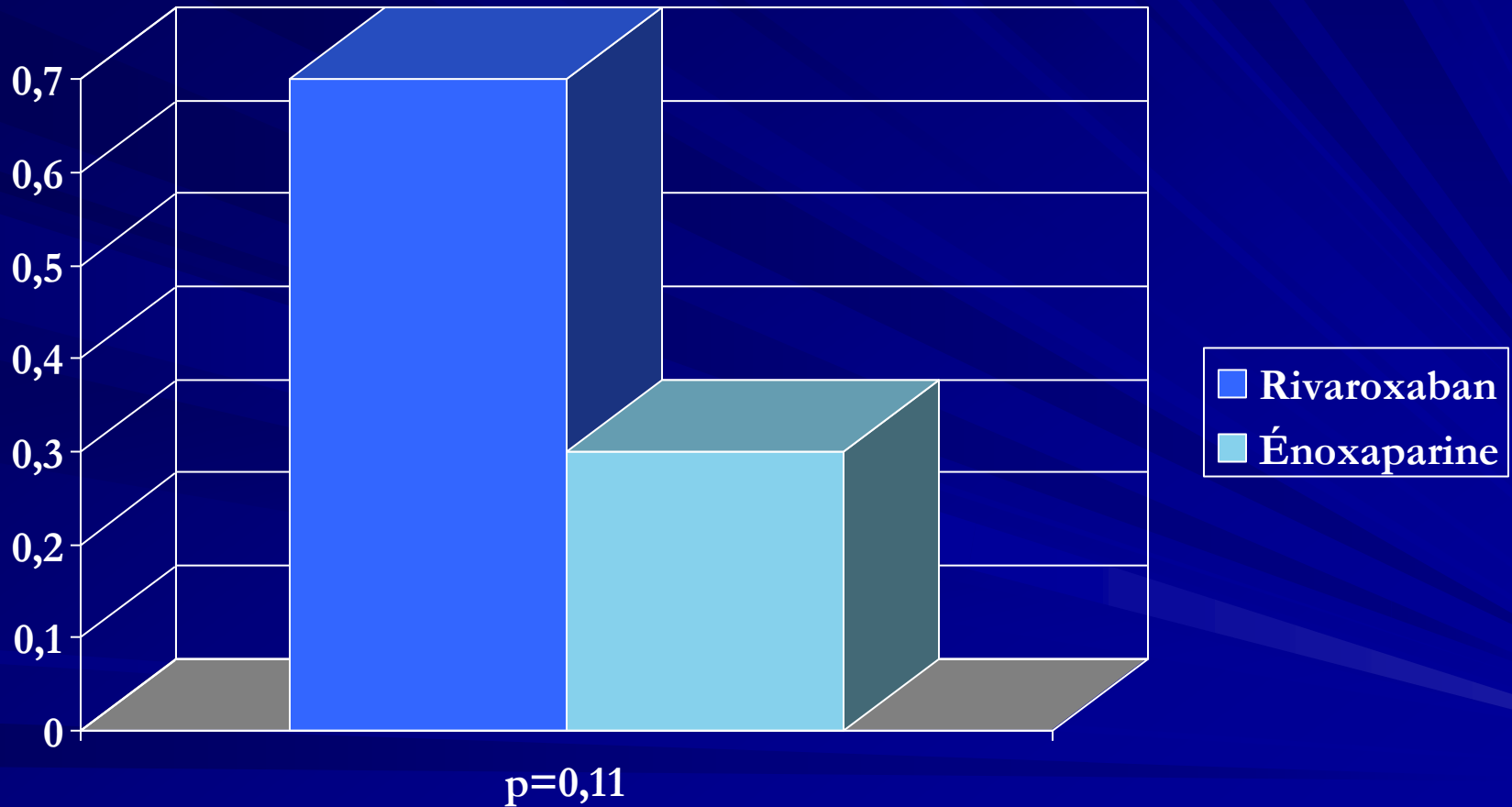
RECORD 4

Étude de non-infériorité

- Randomisée, contrôlée, double insu
- Objectif primaire
 - Composite toute TVP, EP non fatale et mortalité toute cause
- Rivaroxaban non inférieur à l'énoxaparine
- Rivaroxaban supérieur à l'énoxaparine (RRA 3,2% $p < 0,012$)

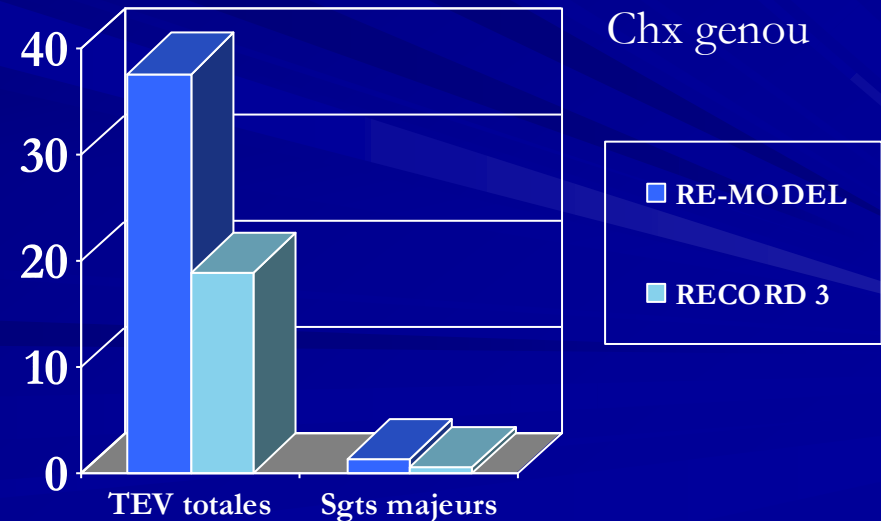
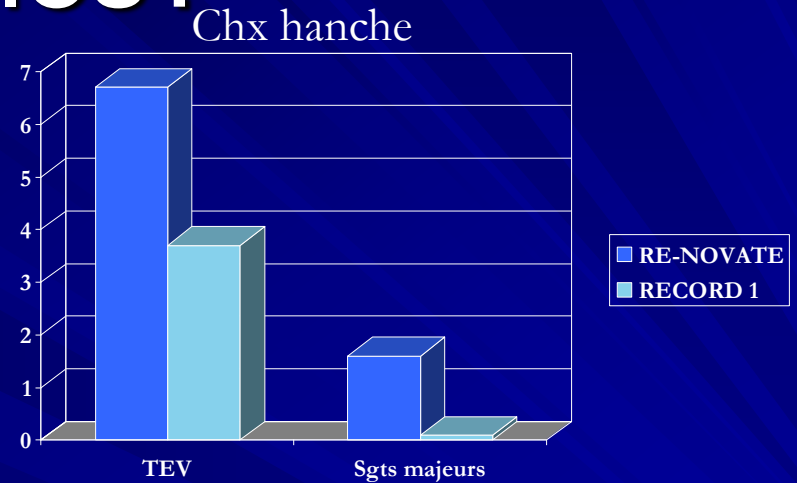


RECORD 4 – Hémorragies majeures



Peut-on comparer les molécules?

- Aucune étude comparant directement le dabigatran et le rivaroxaban
- Les incidences d'événements des groupes énoxaparine ne sont pas les mêmes pour la même chirurgie



Et ça coûte combien???

	Coût quotidien	Coût pour tx 10 jours	Coût pour tx 35 jours
Énoxaparine			
30 mg sc bid	12,32\$	123,20\$	431,20\$
40 mg sc die	8,16\$	81,60\$	285,60\$
Daltéparine	9,88\$	98,80\$	345,80\$
5000 Unités sc die			
Dabigatran 110 mg X 1 puis 220 mg PO die	8,04\$	84,42\$	285,42\$
Rivaroxaban	9,92\$	99,20\$	347,20\$
10 mg PO die			

Est-ce couvert???

- Dabigatran refusé pour valeur thérapeutique non satisfaisante pour l'édition de février 2009 de la liste des médicaments du Québec (RAMQ)
- Rivaroxaban: médicament d'exception
 - 14 jours arthroplastie genou
 - 35 jours arthroplastie hanche

Indication II

Fibrillation auriculaire

Pourquoi les anticoagulants dans ce contexte?

- FA touche environ 10% des gens âgés de 80 ans
- Facteur de risque majeur et important pour les AVC (environ 4-5 fois)
- Risque AVC moyen avec FA: 4,5% par an
- Chez pts haut risque, ad 18% par an
- Plusieurs facteurs de risque identifiés (CHADS)

Recommandations actuelles

- 2 agents utilisés couramment:
 - ASA (RRR AVC 21% vs placebo)
 - Warfarine (RRR AVC 68% vs placebo et 52% vs ASA)
- Selon le niveau de risque du patient
- Bénéfice warfarine nécessite de rester dans l'intervalle thérapeutique (2-3)

Nouveaux anticoagulants pour la FA

- Une seule étude publiée à ce jour: RELY avec le dabigatran
- Pas encore d'approbation de Santé Canada
- Étude ROCKET AF (rivaroxaban) devrait être présentée cet automne

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 17, 2009

VOL. 361 NO. 12

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*

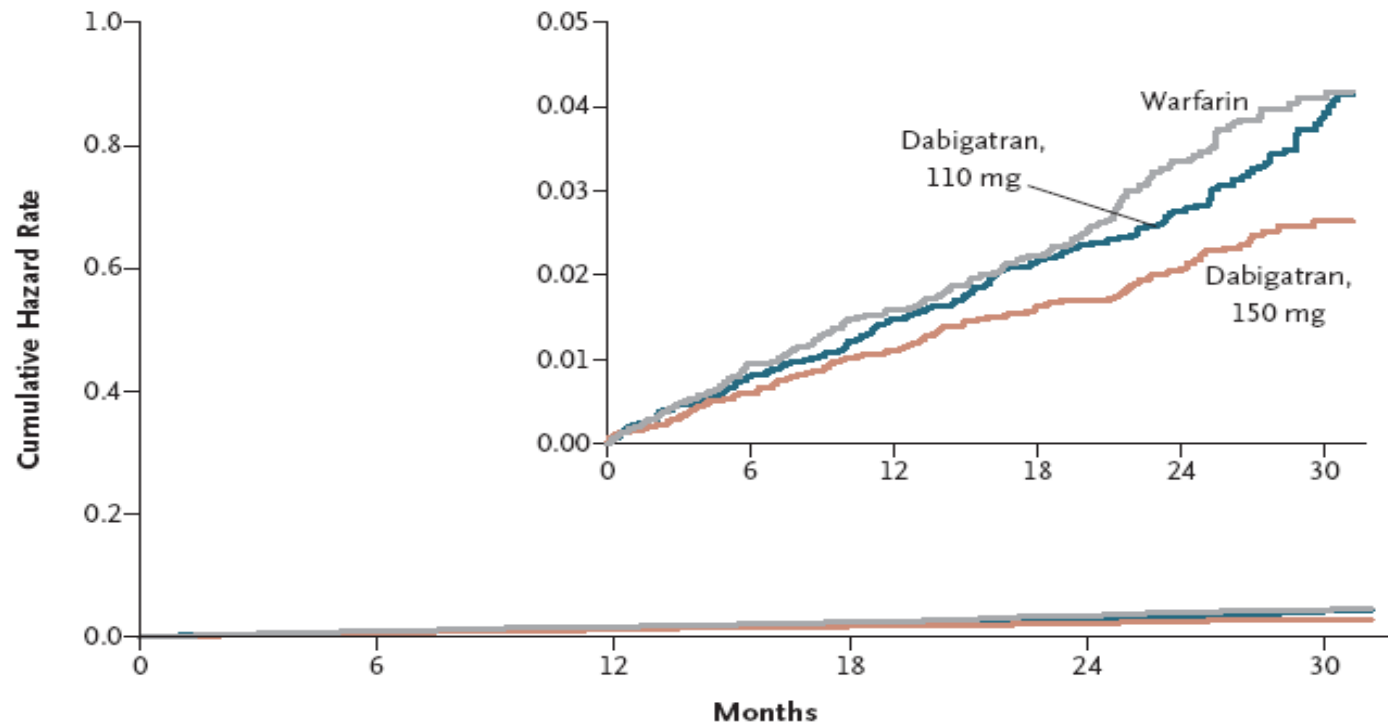
Étude RELY

- 18 113 pts avec FA non valvulaire
- Étude de non-infériorité
- Suivi sur 2 ans
- Dabigatran 110 mg bid ou 150 mg bid vs warfarine
- Objectif primaire AVC + embolie systémique

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants, According to Treatment Group.*

Characteristic	Dabigatran, 110 mg	Dabigatran, 150 mg	Warfarin
Age — yr	71.4±8.6	71.5±8.8	71.6±8.6
Weight — kg	82.9±19.9	82.5±19.4	82.7±19.7
Blood pressure — mm Hg			
Systolic	130.8±17.5	131.0±17.6	131.2±17.4
Diastolic	77.0±10.6	77.0±10.6	77.1±10.4
Male sex — no./total no. (%)	3865/6015 (64.3)	3840/6076 (63.2)	3809/6022 (63.3)
Type of atrial fibrillation — no./total no. (%)			
Persistent	1950/6011 (32.4)	1909/6075 (31.4)	1930/6021 (32.0)
Paroxysmal	1929/6011 (32.1)	1978/6075 (32.6)	2036/6021 (33.8)
Permanent	2132/6011 (35.4)	2188/6075 (36.0)	2055/6021 (34.1)
CHADS ₂ score†	2.1±1.1	2.2±1.2	2.1±1.1
0 or 1 — no./total no. (%)	1958/6014 (32.6)	1958/6076 (32.2)	1859/6022 (30.9)
2 — no./total no. (%)	2088/6014 (34.7)	2137/6076 (35.2)	2230/6022 (37.0)
3–6 — no./total no. (%)	1968/6014 (32.7)	1981/6076 (32.6)	1933/6022 (32.1)
Previous stroke or transient ischemic attack — no./total no. (%)	1195/6015 (19.9)	1233/6076 (20.3)	1195/6022 (19.8)

RELY – Objectif primaire



No. at Risk

Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

Figure 1. Cumulative Hazard Rates for the Primary Outcome of Stroke or Systemic Embolism, According to Treatment Group.

N Engl J Med 2009;361:1139-51.

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	
							Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
	<i>no. of patients</i>	<i>%/yr</i>	<i>no. of patients</i>	<i>%/yr</i>	<i>no. of patients</i>	<i>%/yr</i>						
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



NNT = 172

NNH = 476

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	
							Relative Risk (95% CI)		Relative Risk (95% CI)		Relative Risk (95% CI)	
	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr		P Value		P Value		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 out- come‡	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


 **NNT = 285**

Table 4. Discontinuation of the Study Drug, Adverse Events, and Liver Function According to Treatment Group.*

Variable	Dabigatran, 110 mg (N=6015)	Dabigatran, 150 mg (N=6076) <i>number of patients (percent)</i>	Warfarin (N=6022)
Study-drug discontinuation			
Discontinued at 1 yr†	862 (15)	935 (16)	608 (10)
Discontinued at 2 yr†	1161 (21)	1211 (21)	902 (17)
Reason for discontinuation			
Patient's decision	440 (7.3)	474 (7.8)	375 (6.2)
Outcome event	192 (3.2)	164 (2.7)	130 (2.2)
Serious adverse event‡	163 (2.7)	166 (2.7)	105 (1.7)
Gastrointestinal symptoms§	134 (2.2)	130 (2.1)	38 (0.6)
Gastrointestinal bleeding	58 (1.0)	80 (1.3)	54 (0.9)
Adverse events¶			
Dyspepsia‡	707 (11.8)	688 (11.3)	348 (5.8)

RELY en résumé

- Dabigatran 110 mg bid vs warfarine:
 - Moins de saignements
 - Efficacité similaire
- Dabigatran 150 mg bid vs warfarine:
 - Efficacité un peu supérieure
 - Pas moins de saignements

Le dabigatran peut-il remplacer la warfarine chez tous les pts avec FA?

■ Questions d'implantation

- Maladies valvulaires
- Nouveaux infarctus
- Coûts et couverture par la RAMQ
- Haut taux d'abandon
- Interaction avec les IPP???

La prochaine étude à surveiller: ROCKET AF

- Rivaroxaban 20 mg die vs warfarine
- Objectif primaire: AVC et embolies systémiques
- 14 000 pts déjà randomisés
- Population à plus haut risque que RELY
 - CHADS ≥ 2
 - Pas plus de 10% de score = 2
 - Le reste ≥ 3
- Maladie valvulaire aussi exclus
- Résultats attendus cet automne

Indication III

Traitement des évènements
thrombo-emboliques
(thrombophlébites et embolies pulmonaires)

ORIGINAL ARTICLE

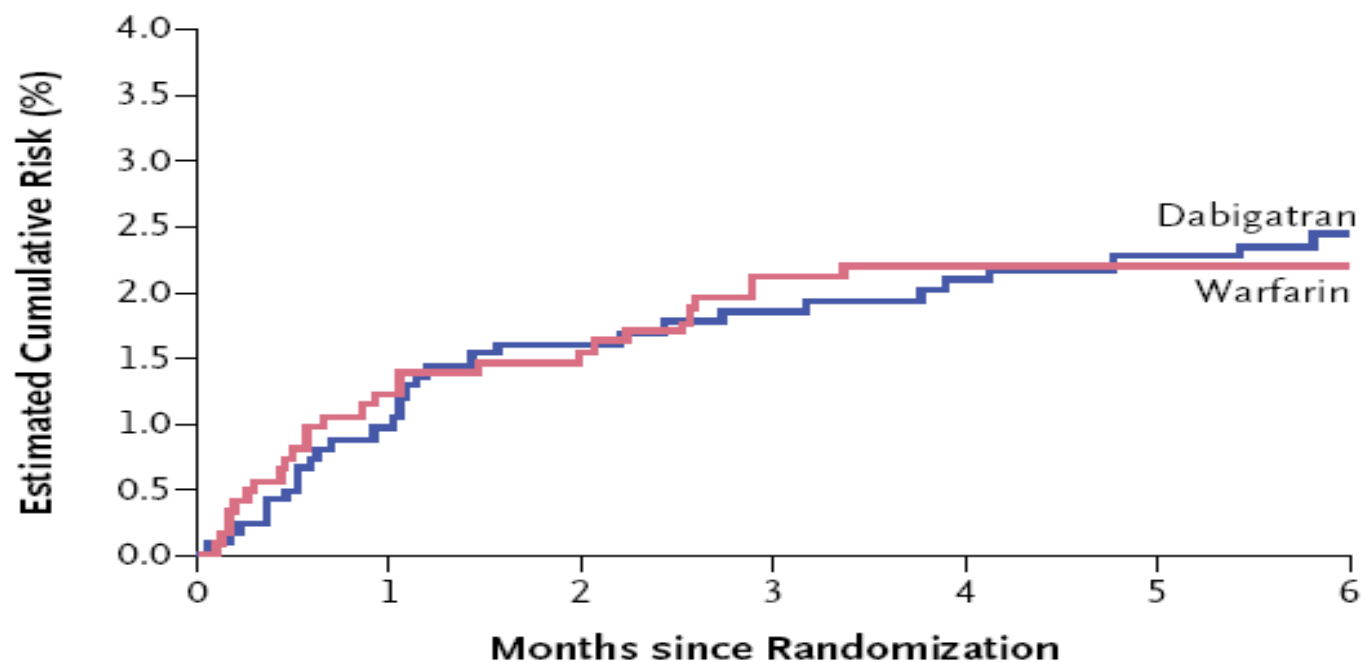
Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

Sam Schulman, M.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.D.,
Patrick Mismetti, M.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D.,
David Baanstra, M.Sc., Janet Schnee, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D.,
for the RE-COVER Study Group*

Étude RECOVER

- Étude de non-infériorité
- 2564 patients avec TEV récente randomisés
- Dabigatran 150 mg bid vs warfarine X 6 mois
 - (+ tx parentéral au départ)
- Objectif primaire: récurrences symptomatiques et décès à 6 mois

RECOVER: résultats objectif primaire



No. at Risk

Dabigatran	1274	1238	1221	1203	1192	1181	1024
Warfarin	1265	1215	1204	1194	1187	1174	998

Figure 1. Cumulative Risk of Recurrent Venous Thromboembolism or Related Death during 6 Months of Treatment among Patients Randomly Assigned to Dabigatran or Warfarin.

RECOVER: efficacité vs saignements

Table 2. Efficacy and Bleeding Outcomes.

Outcome	Dabigatran (N= 1274)	Warfarin (N= 1265)	Hazard Ratio (95% CI)*
Efficacy analysis†			
Primary end point of venous thromboembolism or related death — no. of subjects (%)			
During the study period	30 (2.4)	27 (2.1)	1.10 (0.65–1.84)
During the study period plus an additional 30-day follow-up‡	34 (2.7)	32 (2.5)	1.05 (0.65–1.70)
Secondary end point — no. of subjects (%)			
Symptomatic deep-vein thrombosis	16 (1.3)	18 (1.4)	0.87 (0.44–1.71)
Symptomatic nonfatal pulmonary embolism	13 (1.0)	7 (0.6)	1.85 (0.74–4.64)
Death related to venous thromboembolism	1 (0.1)	3 (0.2)	0.33 (0.03–3.15)
All deaths	21 (1.6)	21 (1.7)	0.98 (0.53–1.79)
Safety analysis§			
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)

RECOVER: effets secondaires

Table 3. Adverse Events during the Double-Dummy Phase and during the Total Period of Treatment.*

Event	Dabigatran		Warfarin		P Value†
	Double-Dummy Phase (N = 1226)	Total Period of Treatment (N = 1273)	Double-Dummy Phase (N = 1214)	Total Period of Treatment (N = 1266)	
Any event — no. of subjects (%)	770 (62.8)	844 (66.3)	792 (65.2)	856 (67.6)	0.51
Serious event — no. of subjects (%)	147 (12.0)	165 (13.0)	133 (11.0)	150 (11.8)	0.43
Event leading to discontinuation of study drug — no. of subjects (%)	97 (7.9)	115 (9.0)	79 (6.5)	86 (6.8)	0.05
Events with an incidence of at least 3% — no. of subjects (%)‡					
Headache	60 (4.9)	79 (6.2)	64 (5.3)	88 (7.0)	0.50
Pain in extremity	59 (4.8)	64 (5.0)	69 (5.7)	71 (5.6)	0.57
Nausea	43 (3.5)	49 (3.8)	43 (3.5)	58 (4.6)	0.41
Diarrhea	46 (3.8)	57 (4.5)	34 (2.8)	38 (3.0)	0.06
Nasopharyngitis	47 (3.8)	50 (3.9)	53 (4.4)	54 (4.3)	0.74
Dyspnea	33 (2.7)	41 (3.2)	47 (3.9)	53 (4.2)	0.24
Back pain	42 (3.4)	46 (3.6)	44 (3.6)	50 (3.9)	0.73
Arthralgia	45 (3.7)	48 (3.8)	30 (2.5)	33 (2.6)	0.12
Peripheral edema	41 (3.3)	43 (3.4)	45 (3.7)	48 (3.8)	0.65
Dyspepsia	36 (2.9)	39 (3.1)	7 (0.6)	9 (0.7)	<0.001
Acute coronary syndrome — no. of subjects (%)§					
Any	4 (0.3)	5 (0.4)	3 (0.2)	3 (0.2)	0.73
Myocardial infarction	3 (0.2)	4 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0.69

Prochaines études à surveiller: EINSTEIN PE et EINSTEIN DVT

- 4000 et 3465 pts
- EP ou TVP selon l'étude
- Rivaroxaban 15 mg bid vs warfarine (+ agent parentéral au départ)
- Objectif primaire: récurrence symptomatique
- Résultats cet automne???

En résumé

- 2 nouveaux anticoagulants approuvés:
 - Dabigatran
 - Rivaroxaban
- 1 indication officiellement reconnue:
thromboprophylaxie post chx orthopédique
 - Dabigatran 220 mg die (150 mg die)
 - Rivaroxaban 10 mg die

En résumé (suite)

- 2 indications potentielles à venir
 - Prévention des AVC en FA
 - Dabigatran 110 ou 150 mg bid
 - Rivaroxaban 20 mg die
 - Traitement des TVP et EP
 - Dabigatran 150 mg bid
 - Rivaroxaban 15 mg bid
- Il reste malgré tout plusieurs utilisations de la warfarine pour lesquelles on n'aura pas de données avec ces molécules dans un proche avenir

Bientôt à l'affiche...

- Autres molécules à l'étude actuellement:
 - Apixaban (BMS – Pfizer)
 - Edoxaban (Daiichi-Sankyo) phase III, 16 000 pts enrôlés en FA
 - Otamixaban (Sanofi-Aventis)
 - Betrixaban (Portola pharmaceuticals)
 - Idraparinux (Sanofi-Aventis)
 - ATI 5923 (ARYx therapeutics)
 - Plusieurs antiplaquettaires

Études cliniques en cours ou terminées

	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
Prévention TEV Orthopédie	RECORD 1-4	RECOVER RENOVATE REMOBILIZE	ADVANCE 1-2
Prévention TEV Pts médicaux	MAGELLAN	REMEDY RESONATE	ADOPT
FA	ROCKET AF	RELY	AVERROES ARISTOTLE
Traitement TEV	EINSTEIN DVT EINSTEIN PE EINSTEIN EXT	RECOVER RECOVER EXT	AMPLIFY DVT AMPLIFY PE
SCA	ATLAS	REDEEM	APPRAISE



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

Pour en savoir un peu plus...

www.pgtm.qc.ca

Conclusion

- Début d'une révolution?
- Plusieurs études et indications potentielles à venir
- L'incidence de saignements sera un point à vérifier lors de l'utilisation à long terme
- Plusieurs données ne sont pas encore connues
- Aucune comparaison directe entre les nouveaux agents
- La place exacte de chaque agent pour chacune des indications reste à définir clairement
- Le coût de ces tx sera un élément important à considérer
- Autres molécules per os à être commercialisées (apixaban entre autres)
- La warfarine restera encore nécessaire...

Questions?