

Les recommandations et les tests biologiques dans la MTEV

PE Morange
Inserm U1062 – Département d'Hématologie
CHU Timone
Marseille

Disclosure Statement of Financial Interest

- Speaker Honoraria :

Sanofi, Leo Pharma, Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Daiichi Sankyo

- Consulting:

Sanofi, Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer

- Research Grants:

Stago, Novo Nordisk, Sanofi, CSL Behring

Traitement par AVK

Un monitoring indispensable

Fenetre therapeutique
étroite (INR 2-3)

- Risque d'AVC
- Risque de saignement

Variabilité dose-réponse
considérable
(variants génétiques)

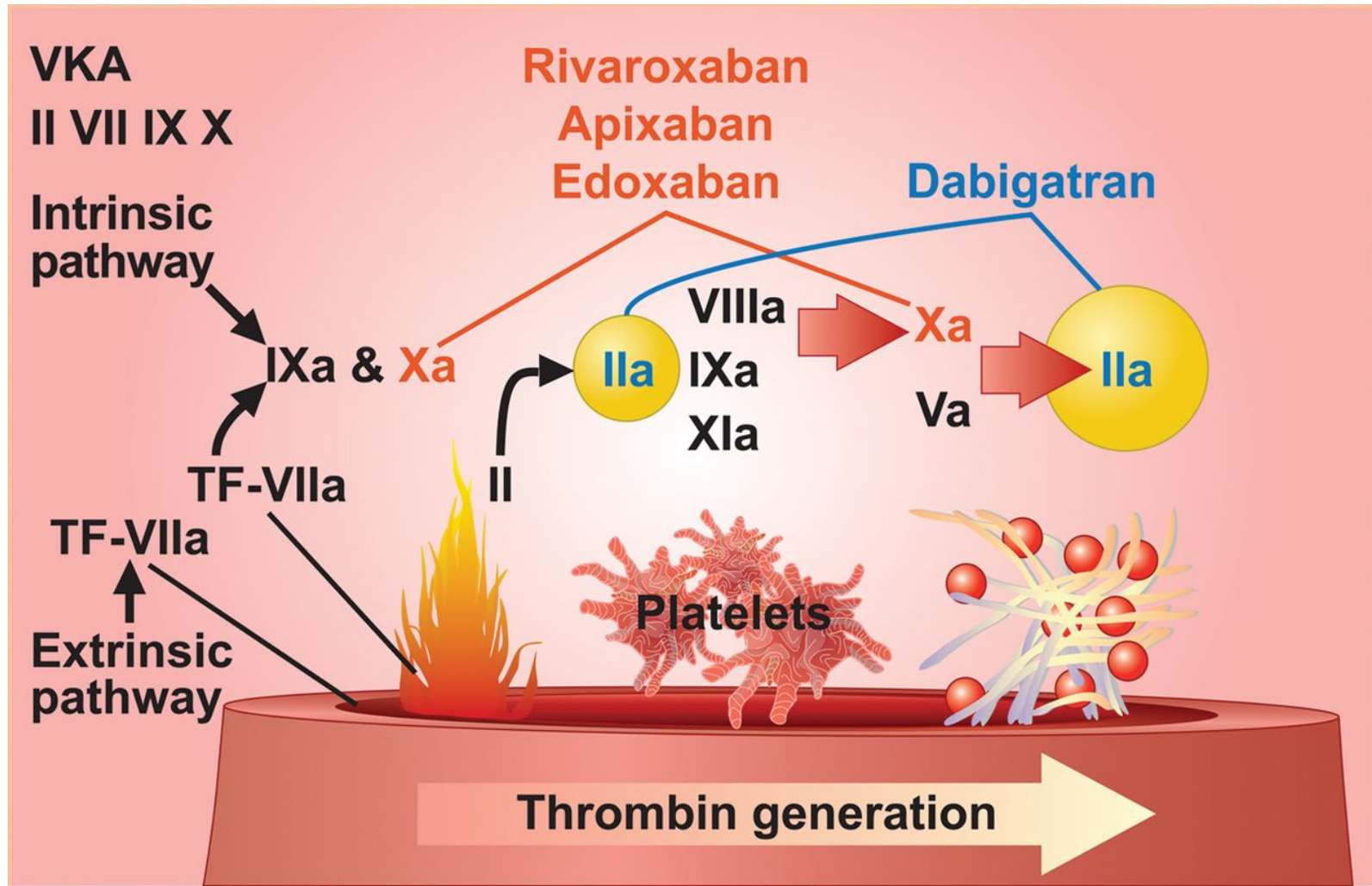
- Monitoring de la coagulation nécessaire
- Fréquence de l'ajustement des doses

Interactions
médicamenteuses et
avec l'alimentation

Demi-vie longue
Effet anticoagulant
retardé
Réversion lente

- Faible maniabilité
- Problème dans la gestion de
l'anticoagulation péri-opératoire

Coagulation process and targets of direct oral anticoagulants (DOACs)



	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
Target	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factor IIa
T max (h)	3-4	2-4	1-2	0.5-2
T ½ (h)	12	11-13 (elderly)	10-14	12-14
Daily intake	2	1	1	2
Renal elimination (% of administered dose)	27	33	35	85
Plasma protein binding	87	95	55	35
Food interaction	none	increases mean AUC	modest but clinically insignificant food effect	prolongs Tmax
Drugs interaction	Strong inhibitors/inducers of P-gp and CYP3A4	Strong inhibitors/inducers of P-gp and CYP3A4	Strong P-gp inhibitors	Strong P-gp inhibitors and inducers

	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
Target	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factor IIa
T max (h)	3-4	2-4	1-2	0.5-2
T ½ (h)	Immediate onset of action Half-life≈ 12 hours Renal function and dabigatran Drugs interaction			14
Daily intake				
Renal elimination (% of administrated dose)				
Plasma protein binding				
Food interaction	none	increases mean AUC	modest but clinically insignificant food effect	prolongs Tmax
Drugs interaction	Strong inhibitors/inducers of P-gp and CYP3A4	Strong inhibitors/inducers of P-gp and CYP3A4	Strong P-gp inhibitors	Strong P-gp inhibitors and inducers

Various treatment approaches with NOACs

Standard of care

Parenteral ≥ 5 days

Bridging with VKA INR 2–3 (*slow onset of action*)

NOAC: Switching approach

Dabigatran (RECOVER I, II), **Edoxaban** (HOKUSAI-VTE)

Parenteral ≥ 5 days

Switching to NOAC maintenance dose

NOAC: Single-drug approach

Apixaban (AMPLIFY) **Rivaroxaban** (EINSTEIN PE, DVT)

NOAC
intensive dose

NOAC maintenance dose

NOAC trial designs in acute VTE treatment

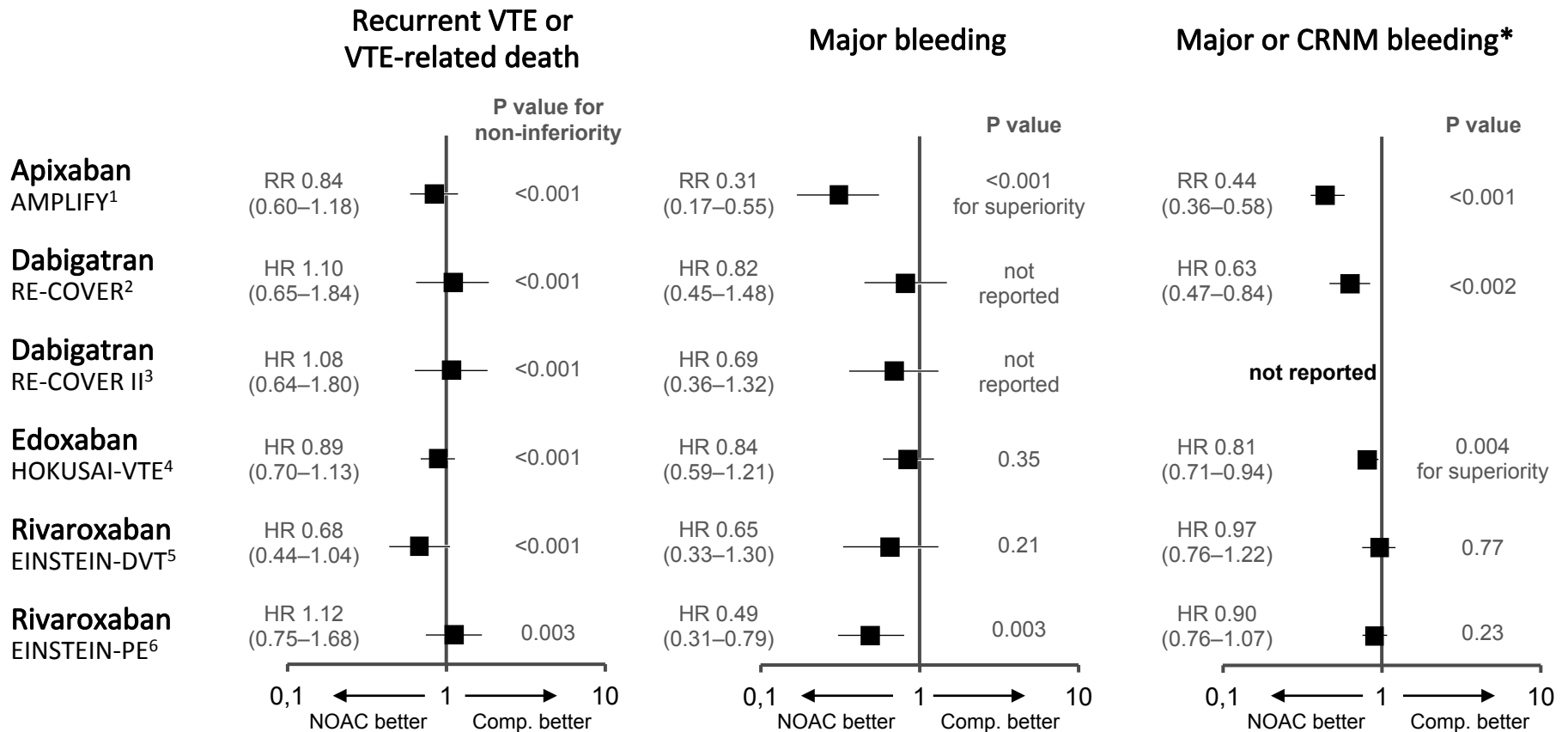
NOAC	Trial	Number of patients*	Design	Parenteral required before NOAC?	NOAC Dosing	Comparator	Treatment length (months)
Apixaban	AMPLIFY ¹	5395 DVT: 3532 PE: 1836	Double-blind	No	Apixaban 10 mg twice daily for 7d, then 5 mg twice daily	Enoxaparin bridge to warfarin	6
Dabigatran	RE-COVER ²	2539 DVT:1749 PE: 786	Double-blind	LMWH, UFH, or fondaparinux ≥5 days	Dabigatran 150 mg twice daily	Warfarin	6
	RE-COVER II ³	2568 DVT: 1750 PE: 816					
Edoxaban	Hokusai-VTE ⁴	8240 DVT: 4921 PE: 3319	Double-blind	Enoxaparin or UFH ≥5 days	Edoxaban 60 mg once daily [†]	Warfarin	3–12
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT ⁵	DVT: 3449	Open-label	No	Rivaroxaban 15 mg twice daily for 21d, then 20 mg once daily	Enoxaparin bridge to VKA	3, 6, or 12 [‡]
	EINSTEIN-PE ⁶	PE: 4832					

[†] 60 mg once-daily for most patients; 30 mg once-daily for select criteria (e.g., ≤60 kg, creatinine clearance=30–50 mL/min).

[‡] Duration of treatment was determined by the treating physician before randomisation. Most patients received 6 or 12 months of therapy.

1. Agnelli *et al. N Engl J Med* 2013;. 2. Schulman *et al. N Engl J Med* 2009; 3. Schulman *et al. Circulation* 2014;
4. Büller *et al. N Engl J Med* 2013; 5. Bauersachs *et al. N Engl J Med* 2010; 6. Büller *et al. N Engl J Med.* 2012

Efficacy and safety of NOACs for the treatment of VTE



* Major or CNMR bleeding form 4.3 to 10.3%

ACCP 2016 – résumé

Traitement prolongé = pas de date d'arrêt planifiée

- Chez les patients ayant une **TVP des MI ou une EP sans cancer**, nous suggérons (3 premiers mois) dabigatran, rivaroxaban, apixaban ou edoxaban plutôt que les antivitamines K (grade 2B).
- Chez les patients ayant une **TVP des MI ou une EP sans cancer** non traités par un AOD, nous suggérons les AVK plutôt que les HBM (grade 2C).
- Chez les patients ayant une **TVP des MI ou une EP avec cancer**, nous suggérons (3 premiers mois) les HBPM plutôt que les AVK, le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban ou l'edoxaban (tous grade 2C).
- Chez les patients ayant une TVP des MI ou une EP qui sont sous anticoagulants, nous suggérons qu'il n'est pas nécessaire de changer de traitement après les 3 premiers mois (grade 2C).

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} avril 2015

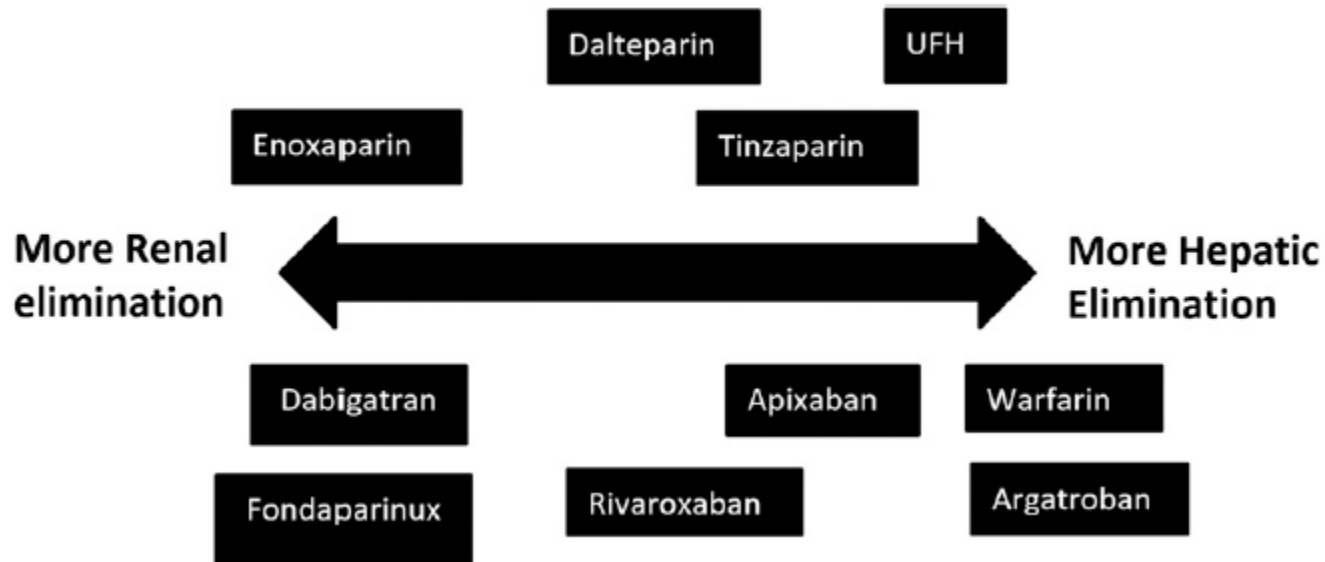
SMR	Important
ASMR	ELIQUIS n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription d'ELIQUIS dans le traitement des ETEV et la prévention de leurs récurrences, n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants • chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; • chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014

Drug class	2005-2006	2013-2014
Anticoagulants	7.3 %	17.6%
Antiplatelets	3.7 %	6.6 %
Diabetes agents	10.9 %	13.3 %
Oncological agents	1.8 %	3 %
Antibiotics	19.2 %	16.1 %
NSAIDs	4.1 %	2.8 %

Le rivaroxaban et le dabigatran sont désormais respectivement les 5ème et 10ème médicaments les plus fréquemment impliqués dans les passages aux urgences liés aux effets secondaires chez les personnes âgées (≥ 65 ans)

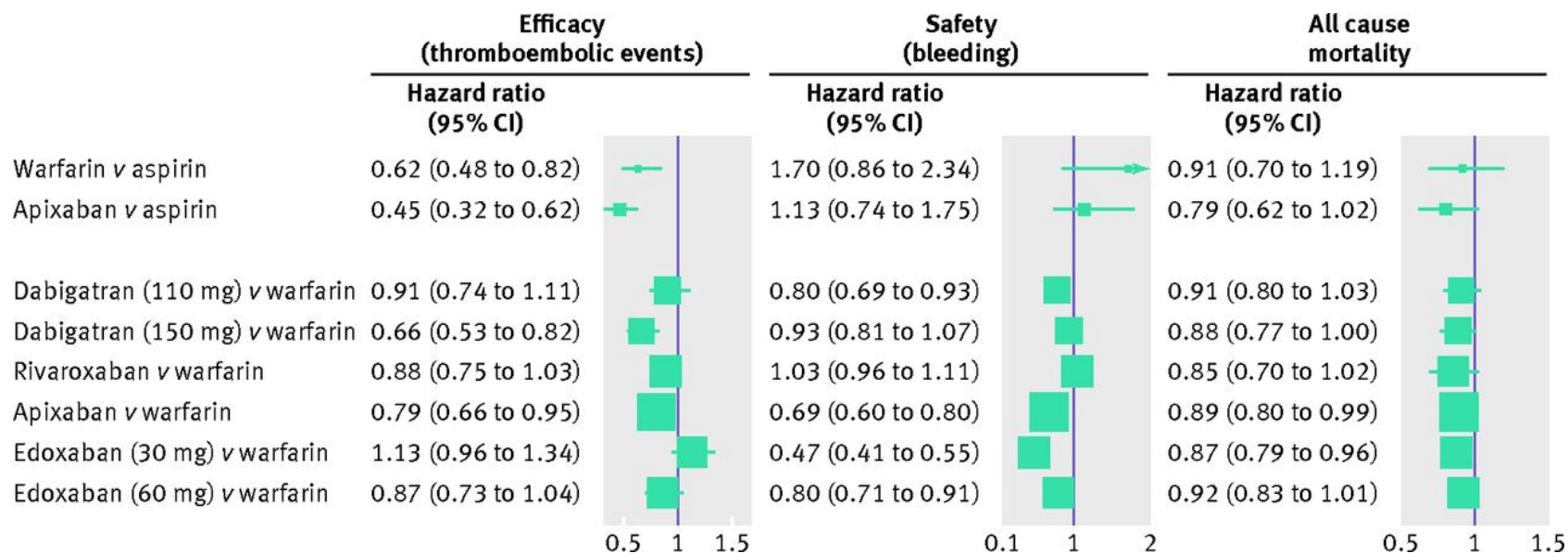
Renal and Hepatic dependency of anticoagulants



Seul paramètre à monitorer sous AOD :

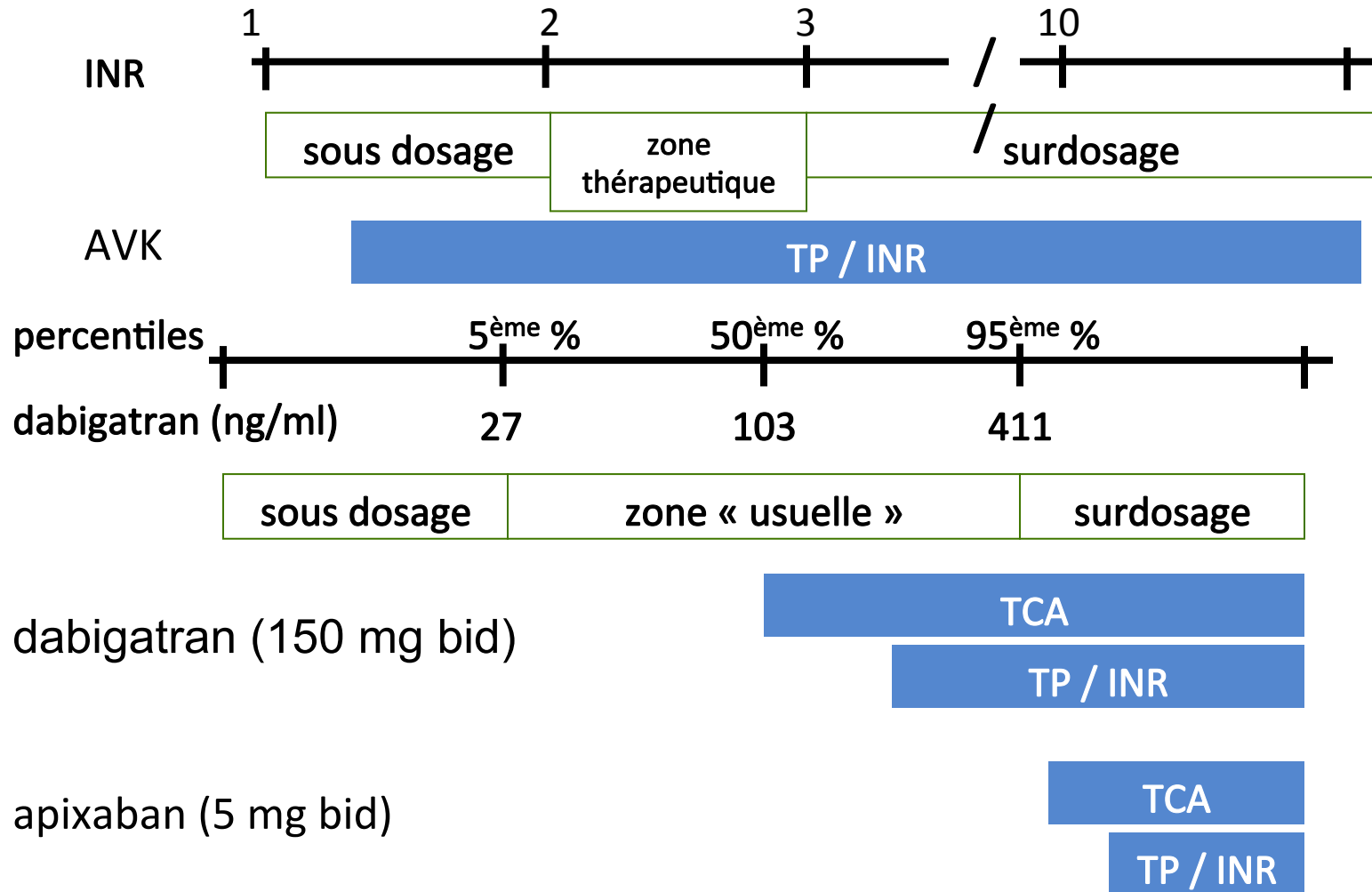
- La fonction rénale (formule de Cockcroft)
- Règle des 10 : 560 mL:Min = tous les 6 mois)

Un développement sans monitoring biologique



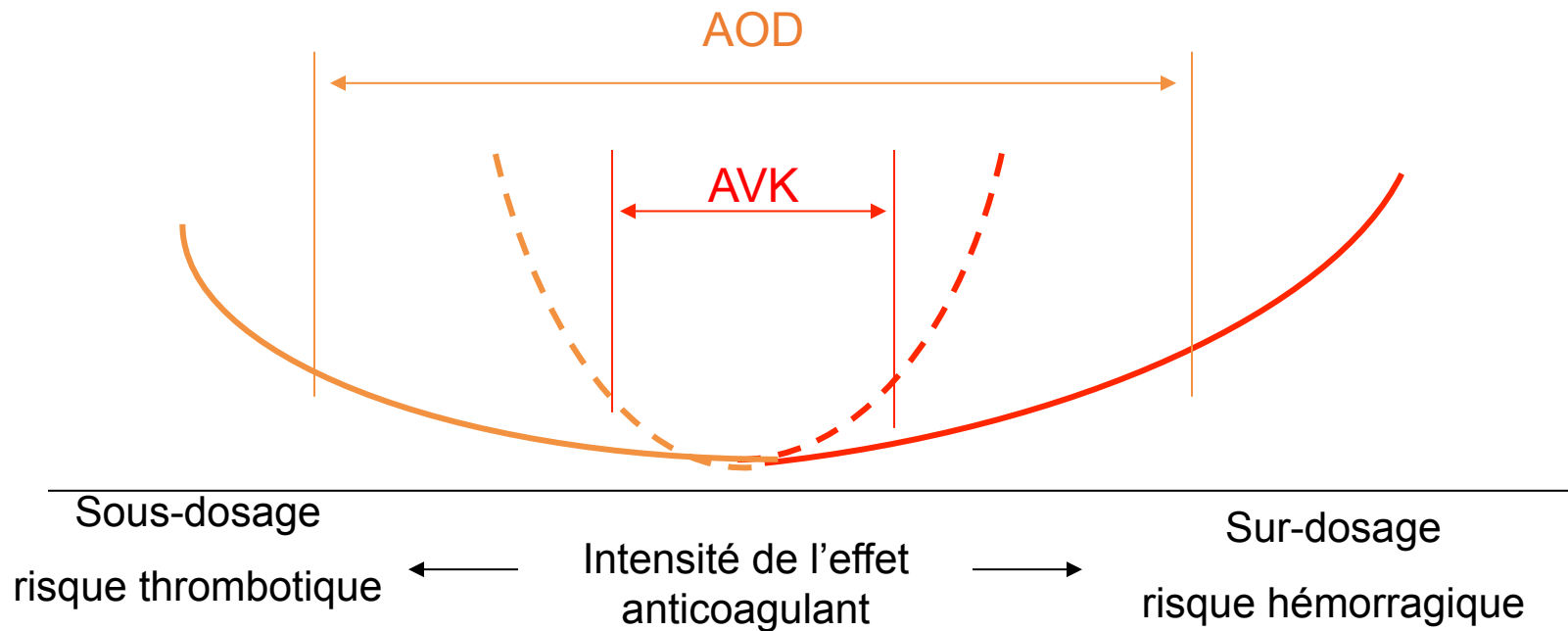
Steinberg, BMJ 2014

Domaines de réponse des tests de coagulation usuels (TCA/ TP-INR)



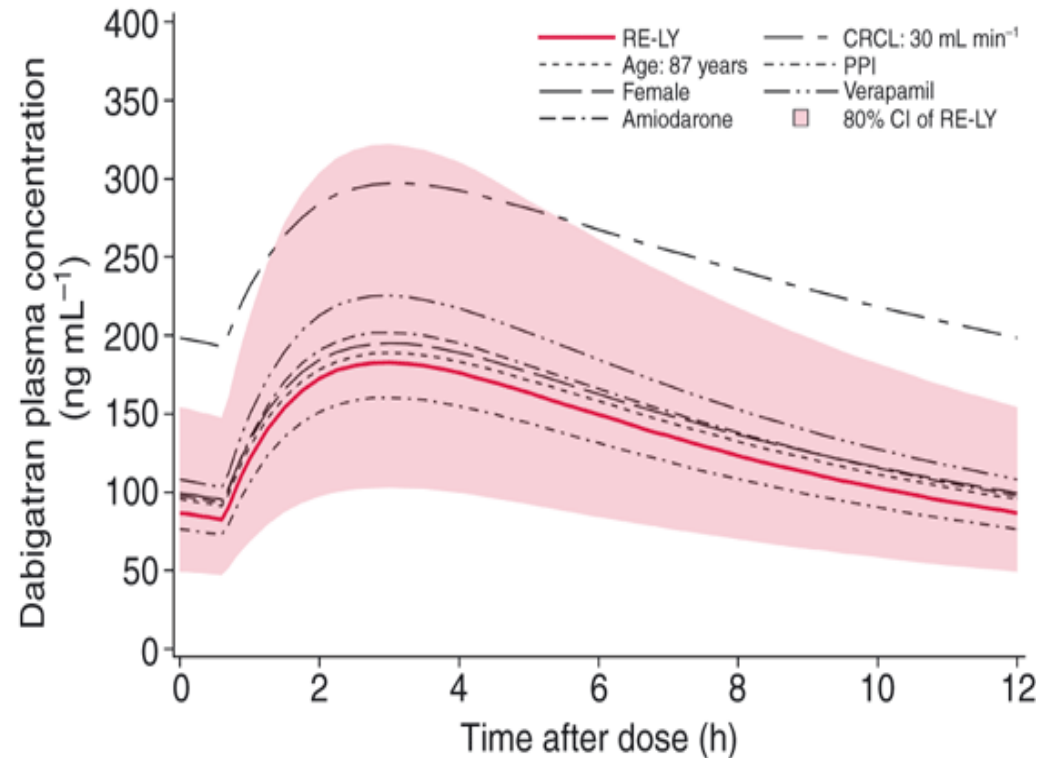
Les AOD : une fourchette thérapeutique large

AOD	Test	C max	C résiduelle
dabigatran (150 mg x 2)	Temps de thrombine dilué (Hémoclot)	64-443 ng/ml	30-200 ng/ml
Rivaroxaban (20 mg/j)	Anti-Xa	184-343 ng/ml	12-137 ng/ml
Apixaban (5 mg x 2)	Anti-Xa	91-381 ng/mL	41-230 ng/mL



Pharmacocinétique du Dabigatran

dabigatran (150 mg, étude RELY)



Pradaxa

150 mg bid:

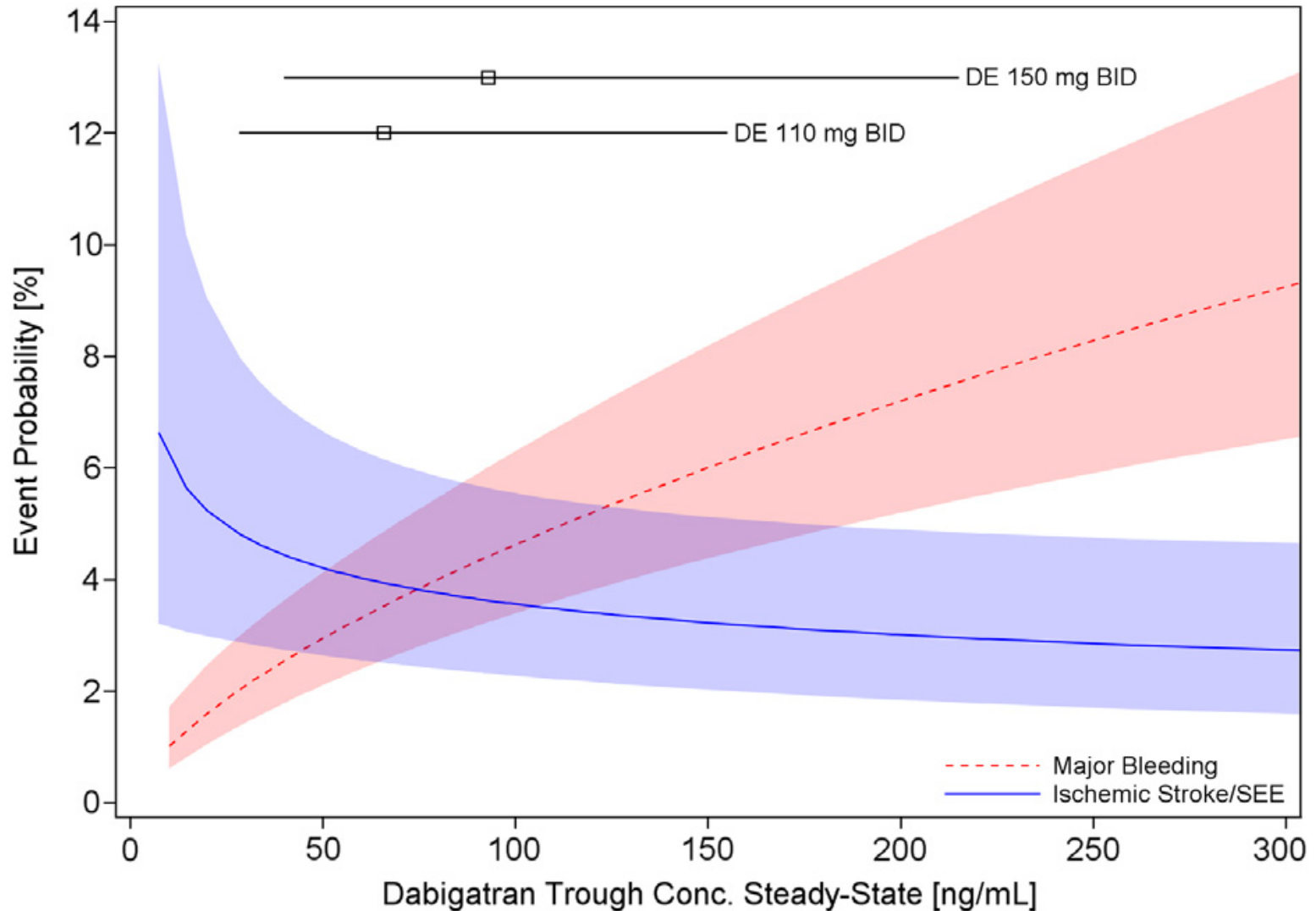
Cmax 175 (117-**275**) ng/mL

Cres 91 (**61**-143) ng/mL

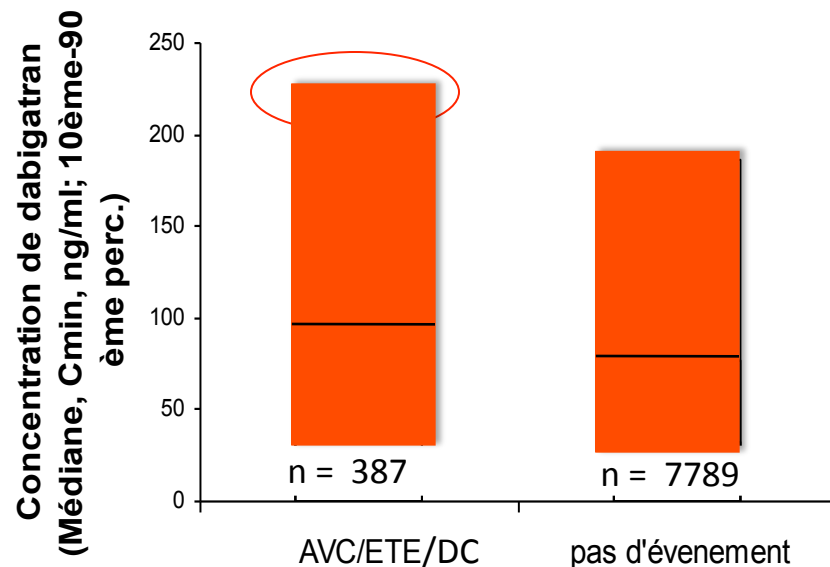
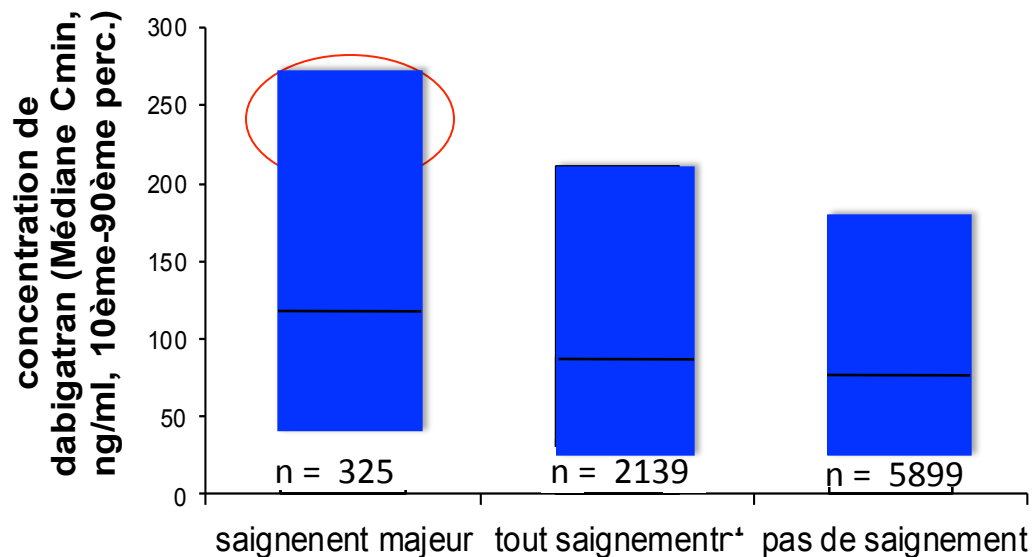
Pradaxa ng/ml		TCA		INR	TP	TT	Anti IIA	
		Sec	R		%	Sec	Sec	ng/ml
Calibrant	35	48,9	1,58	1,34	65	> 60	35,7	30
P1		51.7	1.67		72	> 60		60
Calibrant	240	76,8	2,48	1,94	42	> 60	59,4	250
P2		82	2,7	2,10	38	>60		270
P3		63	1,93	2,70	34	>60		360
Calibrant	470	95	3,06	3,11	25	> 60	79,8	430

Données personnelles

Bénéfice-risque selon le taux résiduel de dabigatran



Concentration de dabigatran en fonction des évènements cliniques



	Major Bleed (n = 323)	Any Bleed (n = 2,319)	No Bleed (n = 5,899)	Stroke/SEE/Death (+) (n = 387)	No Stroke/SEE/Death (-) (n = 7,789)
gMean	113	86.9	72.8	88.5	75.4
gCV, %	79.8	81.4	84	84.7	83.3
Median	116	88.2	75.3	91.4	77.6
P10	46.7	35.7	30.7	33.1	31.8
P90	269	211	175	226	181

AOD - Gestion péri-opératoire

		Risque hémorragique faible		Risque hémorragique élevé	
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	rivaroxaban apixaban edoxaban	Cockcroft ≥ 30 ml/mn	Dernière prise à J-3	
		dabigatran	Cockcroft ≥ 50 ml/mn	Dernière prise à J-4	
			Cockcroft 30-49 ml/mn	Dernière prise à J-5	
	Pas de relai Pas de dosage				
Après le geste	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6 h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée			
		Anticoagulant à dose « curative » dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures)			

Specific antidotes for DOACs

	Ciraparantag ¹	Idarucizumab ²	Andexanet alfa ³
Anticoagulants indicated for reversal	Direct thrombin inhibitors, factor Xa inhibitors, heparins	Dabigatran	Factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, enoxaparin)
Mechanism of action	Reported to bind anticoagulants via noncovalent hydrogen bonds and charge-charge interactions	Monoclonal antibody fragment to bind dabigatran	Inactive form of factor Xa to bind inhibitors
Suggested administration	Phase 2 study used 100-300 mg single intravenous dose	Total of 5 g given as two 2.5-g 50 mL boluses within 15 minutes of each other	800 mg bolus and 960 mg infusion over 2 h; patients who take apixaban or rivaroxaban more than 7 hours before andexanet administration: 400 mg bolus and 480 mg infusion over 2 hours
Time to onset	Within 10-30 minutes	Within minutes (between vials in REVERSE-AD ³¹)	Within 2-5 minutes

1. Ansell, NEJM 2014
2. Pollack, NEJM 2015
3. Connolly, NEJM 2016

ORIGINAL ARTICLE

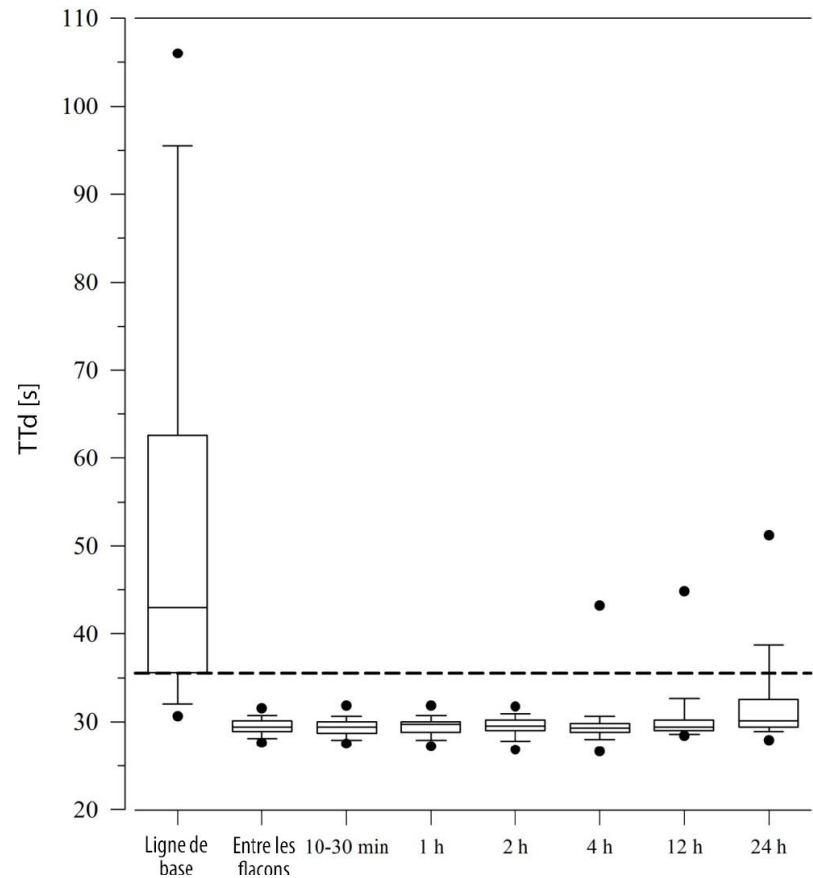
Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., John Eikelboom, M.B., B.S.,
Stephan Glund, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D.,
Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D.,
Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D.,
Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., M.M.E.,
Bushi Wang, Ph.D., Chak-Wah Kam, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

- Analyse intermédiaire
- 90 premiers patients présentant soit un saignement sérieux , soit la nécessité de reverser l'effet anticoagulant pour réaliser une intervention urgente
- Etude multicentrique observationnelle
- Une dose unique de 5g administrée selon des critères cliniques uniquement

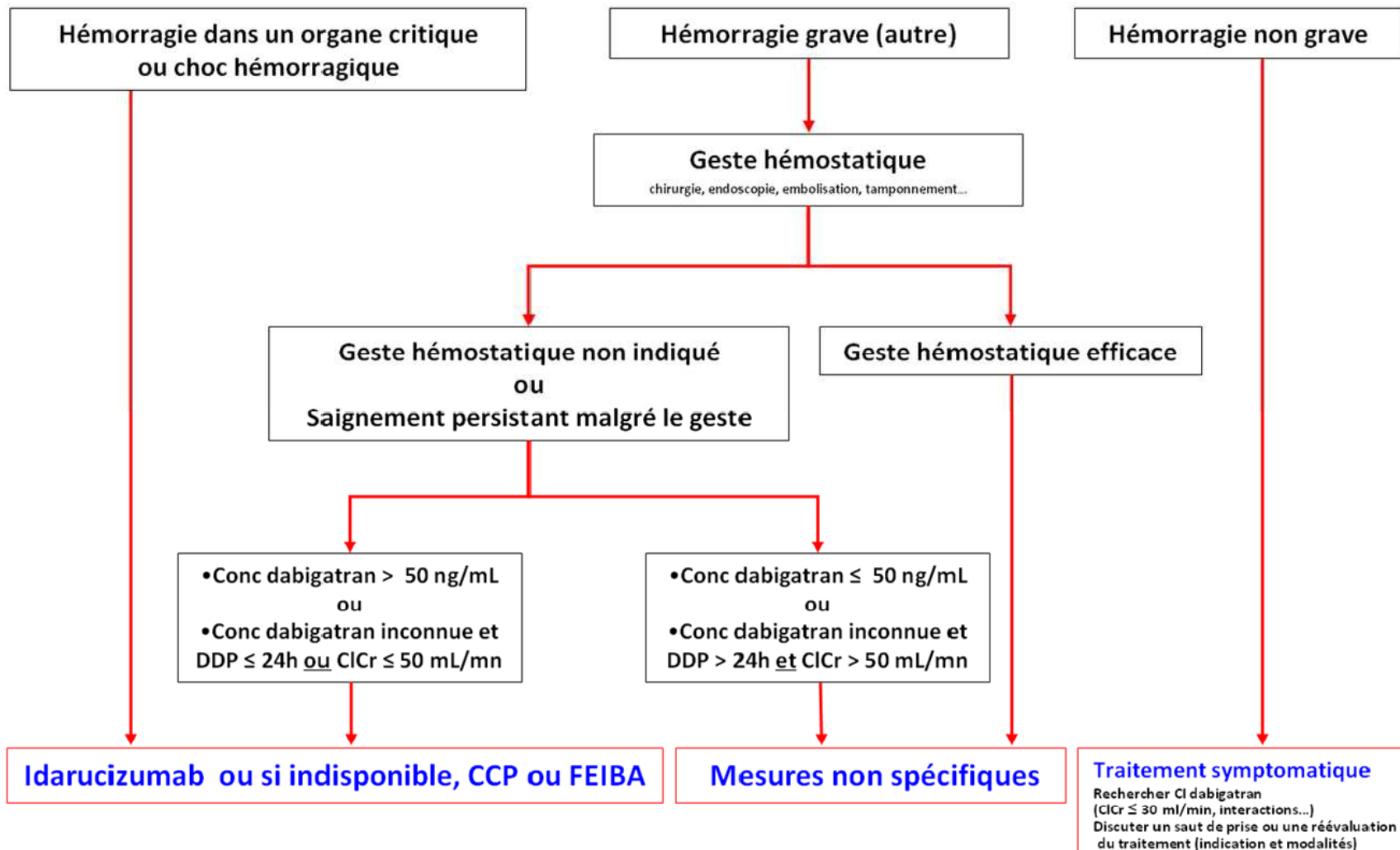
Table 1. Clinical Characteristics of the Patients.*			
Characteristic	Group A (N= 51)	Group B (N= 39)	Total (N= 90)
Age — yr			
Median	77.0	76.0	76.5
Range	48–93	56–93	48–93
Male sex — no. (%)	32 (63)	18 (46)	50 (56)
Race or ethnic group — no. (%)†			
Asian	5 (10)	1 (3)	6 (7)
Hawaiian or Pacific Islander	3 (6)	3 (8)	6 (7)
White	43 (84)	35 (90)	78 (87)
Weight — kg			
Median	70.5	73.0	71.9
Range	42.4–127.5	49.5–116.0	42.4–127.5
Creatinine clearance‡			
Value — ml/min			
Mean	59±33	65±36	62±35
Median	54	60	58
Range	16–187	11–171	11–187
Distribution — no. (%)			
<30 ml/min	5 (10)	7 (18)	12 (13)
30 to <50 ml/min	14 (27)	6 (15)	20 (22)
50 to <80 ml/min	16 (31)	11 (28)	27 (30)
≥80 ml/min	6 (12)	9 (23)	15 (17)
Missing data	10 (20)	6 (15)	16 (18)
Dose of dabigatran — no. (%)			
150 mg twice daily	14 (27)	15 (38)	29 (32)
110 mg twice daily	34 (67)	24 (62)	58 (64)
75 mg twice daily	1 (2)	0	1 (1)
Other	2 (4)	0	2 (2)
Indication for dabigatran — no. (%)			
Atrial fibrillation	47 (92)	39 (100)	86 (96)
Venous thromboembolism	1 (2)	0	1 (1)
Other	3 (6)	0	3 (3)
Time since last intake of dabigatran			
Median — hr	15.2	16.6	15.4
Distribution — no. (%)			
<12 hr	17 (33)	15 (38)	32 (36)
12 to <24 hr	21 (41)	10 (26)	31 (34)
24 to <48 hr	12 (24)	10 (26)	22 (24)
≥48 hr	1 (2)	4 (10)	5 (6)
Elevated dilute thrombin time at baseline — no. (%)	40 (78)	28 (72)	68 (76)
Elevated ecarin clotting time at baseline — no. (%)	47 (92)	34 (87)	81 (90)
Type of bleeding — no. (%)§			
Intracranial	18 (35)	—	18 (20)
Trauma-related	9 (18)	—	9 (10)
Gastrointestinal	20 (39)	—	20 (22)
Other	11 (22)	—	11 (12)

Réversion de l'allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran, déterminée par le TTd chez 90 patients de l'étude RE-VERSE AD

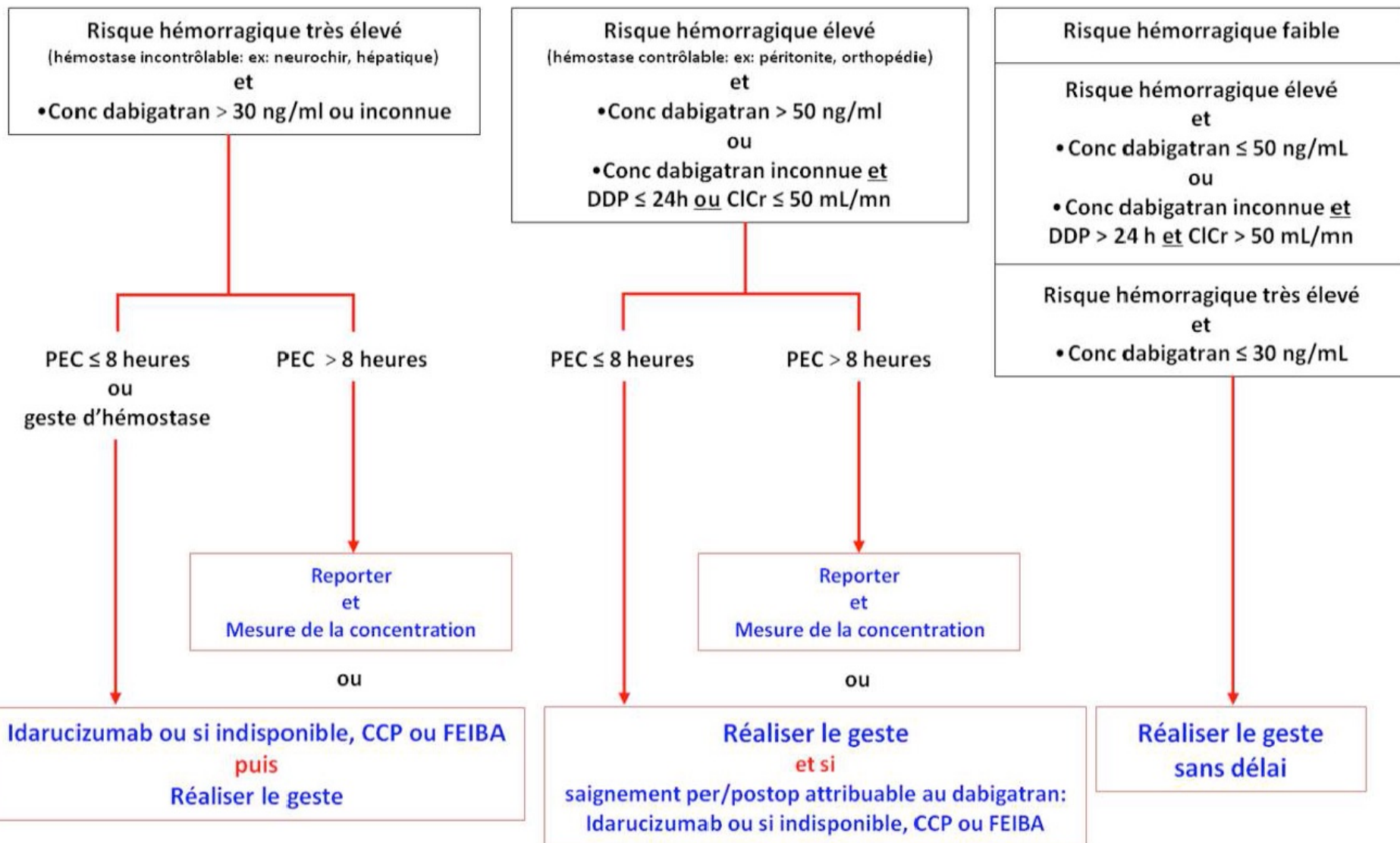


A 12 et 24H, le TTd est normal chez 90% du groupe A et 81% du groupe B

Hémorragie chez un patient traité par dabigatran



Geste invasif urgent sous dabigatran



Concernant la place de ces médicaments (AOD) dans la stratégie de prévention des événements vasculaires, la Commission de la Transparence considère qu'ils doivent, dans l'état actuel des connaissances, être prescrits en deuxième intention, compte tenu de l'absence d'antidote (avec néanmoins des produits en cours de développement) et de l'absence de possibilité de mesurer en pratique courante le niveau d'anticoagulation

HAS. Communiqué de Presse 26/01/2015

Dans le domaine des antithrombotiques, l'adaptation de la dose sur un test d'hémostase et la disponibilité d'un antidote sont l'exception.

	Adaptation biologique	Antidote/réversion
HNF	TCA/anti-Xa	Protamine sulfate
HBPM	non	non
fondaparinux	non	non
argatroban	TCA	non
danaparoïde	anti-Xa	non
aspirine	non	non (plaquettes)
thiénopyridines/ticagrelor	non	non (plaquettes)
AVK	INR	Vitamine K/ CCP
AOD	non	non (CCP/FEIBA)