

QUEL AOD POUR QUEL PATIENT?



Eliquis[®]
apixaban

Apixaban vs rivaroxaban : quels sont les résultats
des grandes analyses indépendantes en conditions réelles?^{1,10}

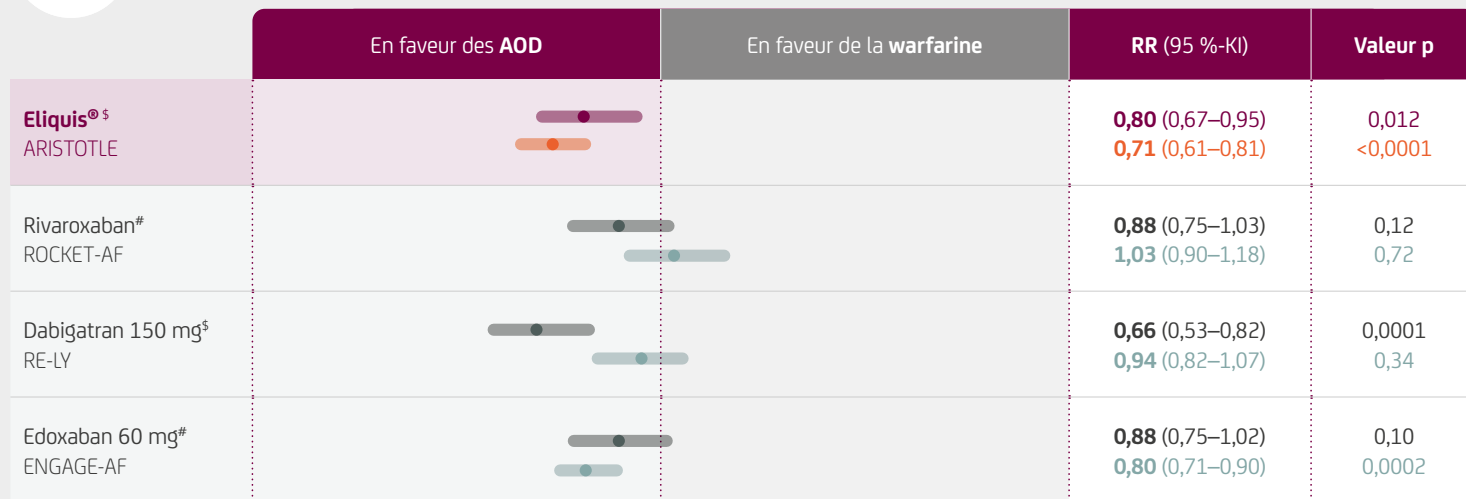
Eliquis®:

MEILLEURE EFFICACITÉ et MOINS D'HÉMORRAGIES SÉVÈRES[†] vs AVK en cas de FANV²⁻⁵



Méta-analyse de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des AOD vs AVK⁶

● ● AVC/ES
● ● Hémorragies sévères



Modifié d'après Ruff et al. 2014⁶

§ 2 x par jour; # 1 x par jour; † hémorragies sévères selon les critères de l'ISTH;

Il n'existe pas d'études directes entre les AOD, ce qui signifie que des comparaisons directes d'AOD ne sont pas possibles.



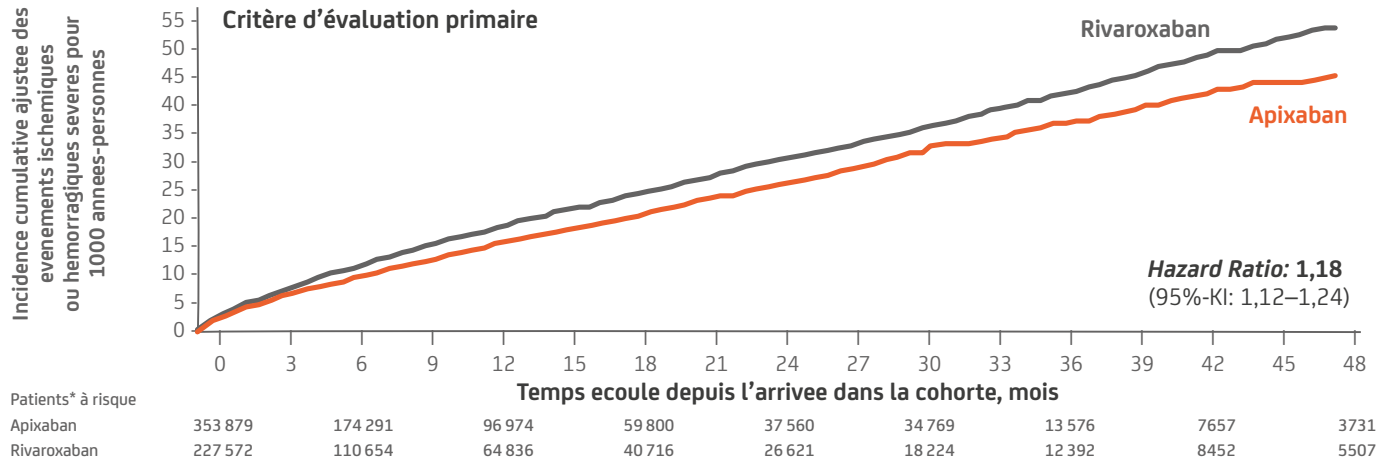
Analyse indépendante en conditions réelles : apixaban (Eliquis®) vs rivaroxaban (Xarelto®)

Ray W.A. et al. JAMA. 2021;326(23):2395-2404

Association of Rivaroxaban vs. Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation¹

Étude d'observation rétrospective sur 581 451 patients :

- Chez les patients ≥ 65 ans atteints de FANV
- Le traitement par **apixaban (Eliquis®)** était associé à un **risque significativement plus faible** d'événements ischémiques ou hémorragiques graves par rapport au rivaroxaban (Xarelto®).^{1,5}



⁵ Limitations : En raison de la nature des études d'observation de cohortes rétrospectives, il n'est pas possible de déduire des liens de causalité, seules des corrélations statistiques peuvent être évaluées. Malgré la pondération du traitement par probabilités inverses des cohortes, il existe la possibilité de facteurs de confusion résiduels. Cette restriction est importante pour l'interprétation de la comparaison AOD vs. AOD. est particulièrement importante. En l'absence d'études comparatives randomisées directes, ces données ne servent qu'à générer des hypothèses et doivent donc être interprétées avec prudence.

Il n'existe pas d'études comparatives randomisées entre AOD, c'est pourquoi les données ne permettent que la génération d'hypothèses.

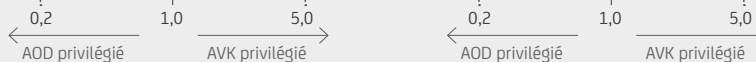
Eliquis® dans le traitement de la TVP et de l'EP chez les patients adultes



Méta-analyse des études pivots sur les AOD vs AVK dans le traitement de la TEV¹⁰

Étude	AOD	Durée de l'étude	Récidive de TEV ou décès lié à la TEV		Hémorragies sévères	
			RR (95 %-KI)	RR (95 %-KI)		
AMPLIFY (n=5395)	Apixaban ^π	6 mois		0,84 (0,60–1,18)		0,31 (0,17–0,55)
EINSTEIN-DVT (n=3449)	Rivaroxaban [≠]	3, 6 ou 12 mois		0,70 (0,46–1,07)		0,70 (0,35–1,38)
EINSTEIN-PE (n=4832)	Rivaroxaban [≠]	3, 6 ou 12 mois		1,13 (0,76–1,69)		0,50 (0,31–0,80)
HOKUSAI-VTE (n=8240)	Edoxaban ^α	3, 6 ou 12 mois		0,83 (0,60–1,14)		0,85 (0,60–1,21)
RE-COVER (n=2539)	Dabigatran ^β	6 mois		1,10 (0,66–1,84)		0,75 (0,44–1,31)
RE-COVER II (n=2568)	Dabigatran ^β	6 mois		1,08 (0,65–1,80)		0,69 (0,36–1,32)
AODS en association (étude randomisée)				0,90 (0,77–1,06)		0,61 (0,45–0,83)

Modifié d'après van Es et al. Blood, 2014¹⁰



π 10 mg 2 x/jour pendant 7 jours, puis 5 mg 2 x/jour;
 ≠ 15 mg pendant 21 jours, puis 20 mg à OD;

α NMH ou UFH pendant au moins 5 jours, puis 60 mg OD. Les patients avec un poids corporel ≤60 kg ou une CrCl de 30-50 mL/min, ou les patients ayant reçu simultanément des inhibiteurs puissants de la P-gp, ont reçu 30 mg d'edoxaban 1 x/jour (OD).

β NMH ou HNF pendant au moins 5 jours, puis dabigatran 150 mg BID.

Aucune comparaison entre les AODs ne peut être établie, il n'est donc pas possible de faire des comparaisons directes entre les AODs.



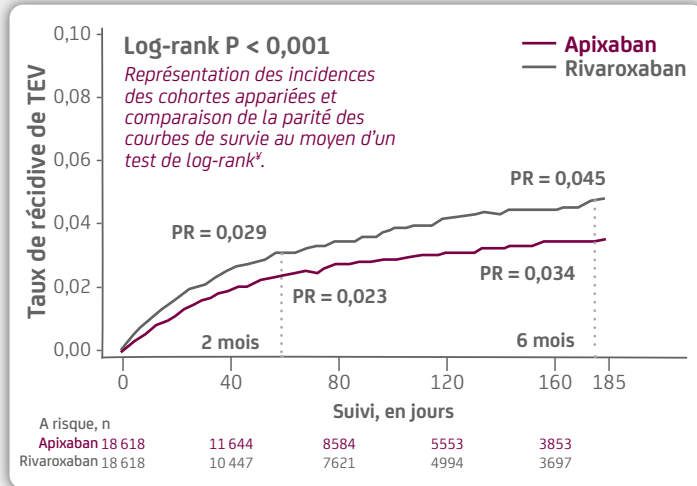
Analyse indépendante en conditions réelles sur l'apixaban et le rivaroxaban dans le traitement de la TEV ^{9,¥,±,Ω}

Dawwas G.K. et al. Ann Intern Med. 2022 Jan;175(1):20–28.

Résumé de l'étude d'observation rétrospective de Dawwas et al. :

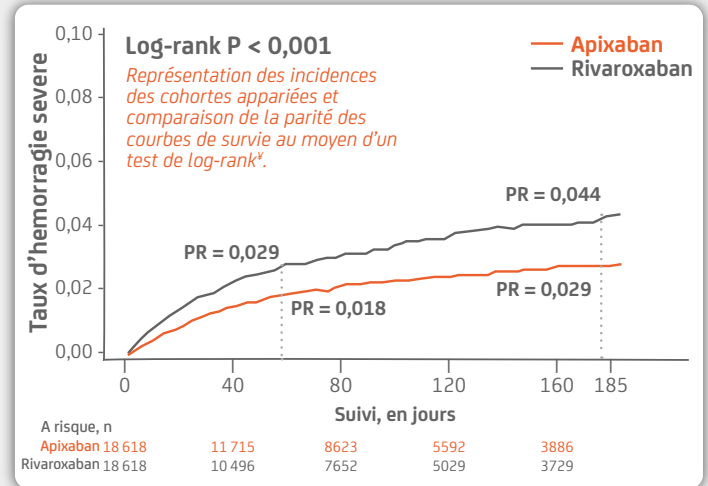
- 49 900 patients atteints de TEV, avec une prescription initiale ou un renouvellement de prescription d'apixaban ou de rivaroxaban
- Dans cette étude d'observation, les patients atteints de TEV qui prenaient l'apixaban pour la première fois, ont présenté des taux de récurrence de TEV et des taux d'hémorragies sévères inférieurs à ceux des patients nouvellement traités par rivaroxaban

Résultats principaux : ^{9,¥,±} Incidence cumulative et risque de récurrence de TEV (TVP et EP) sous apixaban vs rivaroxaban



Modifié d'après Dawwas et al. Ann Intern Med. 2022⁹

Incidence cumulative et risque d'hémorragie sévère (gastro-intestinale et intracrânienne) sous apixaban vs rivaroxaban



Modifié d'après Dawwas et al. Ann Intern Med. 2022⁹

Il n'existe pas d'études comparatives randomisées entre AOD, c'est pourquoi les données ne permettent que la génération d'hypothèses.

± Dans cette analyse, un nombre limité de patients avaient une valve cardiaque artificielle ou présentaient une insuffisance rénale au stade terminal. Eliquis n'est pas recommandé chez ces patients. Veuillez consulter l'information professionnelle à jour sur www.swissmedicinfo.ch pour de plus amples informations sur Eliquis.⁷

¥ Le test du log-rank est un test d'hypothèse non paramétrique utilisé pour comparer les distributions de survie de deux groupes de patients.

Abréviations

ISTH: International Society of Thrombosis and Hemostasis • **KI:** intervalle de confiance • **AOD:** Anticoagulants oraux directs • **NMH:** héparine de faible poids moléculaire • **FANV:** fibrillation auriculaire non valvulaire • **TVP:** thrombose veineuse profonde • **EP:** embolie pulmonaire • **BID:** deux fois par jour • **CrCl:** clairance de la créatinine • **TVP:** thrombose veineuse profonde • **OD:** une fois par jour • **P-gp:** glycoprotéine P • **RR:** Risk Ratio • **AVK:** antagoniste de la vitamine K • **TEV:** thromboembolie veineuse • **UFH:** héparine non fractionnée • **ES:** embolies systémiques

Ω Limitations de l'analyse en conditions réelles : bilan de l'étude par des facteurs non connus et non mesurés; arrêt fréquent du médicament en cas de traitement de longue durée: aucune information sur l'adhésion au traitement; le diagnostic d'AVC repose sur les données lors d'une décharge d'hôpital: sous-détermination du nombre d'AVC possible; aucune analyse des effets pharmacologiques: concentration plasmatique, rôle de la biodisponibilité des substances; composition de la cohorte d'étude: limitation aux participants du programme Medicare avec couverture d'assurance payante.

Les références sont disponibles sur demande.

1. Ray WA. et al. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. JAMA. 2021;326(23):2395-2404. **2.** Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-992. **3.** Patel MR et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. **4.** Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. **5.** Giugliano RP et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104. **6.** Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955-962. **7.** Eliquis® (apixaban) : Information professionnelle à jour sous www.swissmedicinfo.ch. **8.** Frost C. et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013 Nov; 76(5):776–786. **9.** Dawwas G.K. et al. Risk for Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding With Apixaban Compared With Rivaroxaban: An Analysis of Real-World Data. Ann Intern Med. 2022 Jan;175(1):20–28. **10.** Van Es N. et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. Blood (2014) 124 (12): 1968–1975.

Les aspects pratiques d'Eliquis®7:



Prise 2 x par jour pour un
**taux plasmatique aussi uniforme
que possible**^{7,8}







La prise d'Eliquis® peut avoir lieu
pendant ou en dehors des repas⁷

Eliquis® (apixaban). **I** : a) Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes après une opération programmée pour prothèse de la hanche ou du genou. b) Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. c) 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. **P** : a) 2,5 mg 2x/j. b) 5 mg 2x/j ; 2,5 mg 2x/j chez les patients présentant au moins 2 des critères suivants : âge ≥80 ans, poids corporel ≤60 kg, créatinine sérique ≥1,5 mg/dl (133 µmol/l). c) Traitement de la TVP et de l'EP : 10 mg 2x/j durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg 2x/j ; prévention de la récurrence de TVP et d'EP : 2,5 mg 2x/j après au minimum 6 mois de traitement par Eliquis 5 mg 2x/j ou par un autre anticoagulant. Non recommandé en cas de clairance de la créatinine <15 ml/min. **CI** : hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Maladies hépatiques associées à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). **MP** : situations où le risque d'hémorragie est augmenté. Anesthésie rachidienne/péridurale ou ponction lombaire/péridurale, ainsi qu'en cas d'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure (les cathéters périduraux ou intrathécaux à demeure sont à retirer au plus tard 5 heures avant la première administration d'Eliquis®). Utilisation concomitante de médicaments qui agissent sur l'hémostase. Insuffisance rénale sévère. Non recommandé après une intervention chirurgicale pour fracture de hanche, chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, chez les patients souffrant du syndrome des antiphospholipides, pendant la grossesse/l'allaitement, chez les patients présentant une embolie pulmonaire et qui sont hémodynamiquement instables ou susceptibles de subir une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire. Contient du lactose. **IA** : prudence en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, d'antiagrégants plaquettaires, d'AINS (y compris l'AAS), des inhibiteurs de P2Y12. Non recommandé en co-administration avec d'autres anticoagulants ou des substances associées aux saignements sévères. Les paramètres de coagulation sont influencés. **El fréquents** : anémie, hémorragie oculaire, hémorragie, hématome, épistaxis, nausée, hémorragie GI et rectale, saignements de gencives, hématurie, ménorragie, contusion. **Prés** : Comprimés filmés de 2,5 mg : 20, 56, 100, 168. Comprimés filmés de 5 mg : 56, 100, 168. Catégorie de vente B. **Titulaire de l'autorisation** : Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen. Pour des informations détaillées, voir l'information professionnelle, sous www.swissmedinfo.ch. (V024)

Eliquis®: indications et posologies⁷

Dans toutes les indications autorisées, Eliquis® se prend 2 x par jour dès le début.

Eliquis® peut se prendre au cours ou en dehors des repas.**

	Indications thérapeutiques d'Eliquis® chez les patients adultes ⁷	Schema posologique recommande ⁷		Duree de traitement recommandee
	Prevention des AVC/ES chez des patients atteints de FANV	Posologie standard:	5 mg 2 x/j	permanente
	Traitement de TVP et EP	Reduction du dosage:	2,5 mg 2 x/j [£]	personnalisée ^{7, ¥, \$\$}
		Pendant les 7 premiers jours :	10 mg 2 x/j	
	Prévention des TVP et EP récidivantes	Puis :	5 mg 2 x/j	personnalisée ^{7, \$\$}
		Après au moins 6 mois de traitement [‡] :	2,5 mg 2 x/j	
	Prévention de la TEV après <ul style="list-style-type: none"> • opération programmée pour prothèse de la hanche • opération programmée pour prothèse du genou 	La première dose sera prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale :	2,5 mg 2 x/j 2,5 mg 2 x/j	de 32 à 38 jours ⁷ de 10 à 14 jours ⁷

[£] La dose recommandée en cas de FANV est de 5 mg d'Eliquis® 2 x par jour. Une dose de 2,5 mg d'Eliquis® 2 x par jour doit être administrée aux patients atteints de FANV remplissant au moins 2 des critères suivants : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l).

** Lorsque le patient n'est pas en mesure d'avaler les comprimés entiers, ils peuvent être broyés et délayés dans un liquide pour une prise immédiate par voie orale. De l'eau ou une solution de dextrose à 5 % (D5W) sont appropriées à cet effet. Les comprimés écrasés et délayés dans 60 ml d'eau ou 60 ml de D5W peuvent également être administrés par sonde gastrique. Les comprimés écrasés et délayés dans de l'eau ou de la D5W restent stables pendant 4 heures.

‡ Selon les lignes directrices médicales en vigueur, une courte période de traitement (3 mois au moins) doit reposer sur des facteurs de risques transitoires (p. ex. intervention chirurgicale récente, traumatisme, immobilisation)

^{\$\$} La durée totale du traitement doit être fixée individuellement, après une évaluation soigneuse du bénéfice du traitement au regard du risque d'hémorragie. La prudence est de mise dans l'utilisation d'Eliquis® chez les patients présentant un risque élevé d'hémorragie.

[§] Avec Eliquis® 5 mg 2 x/j ou avec un autre anticoagulant