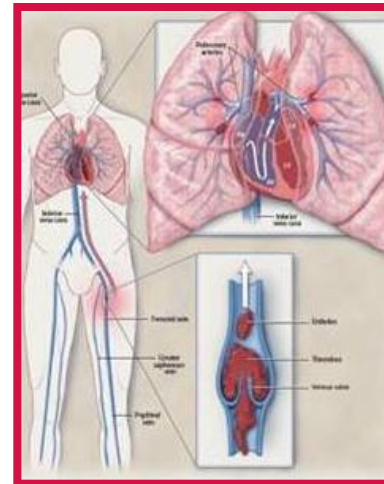
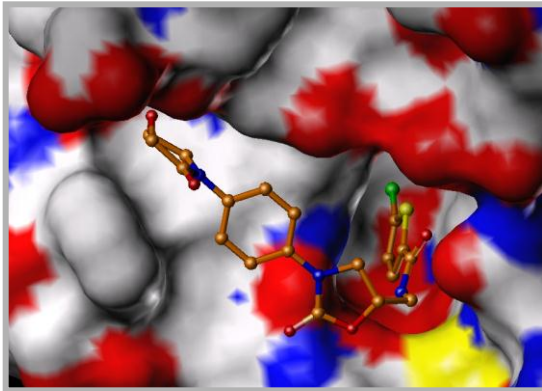


# Le RIVAROXABAN (XARELTO<sup>®</sup>) dans l'embolie pulmonaire



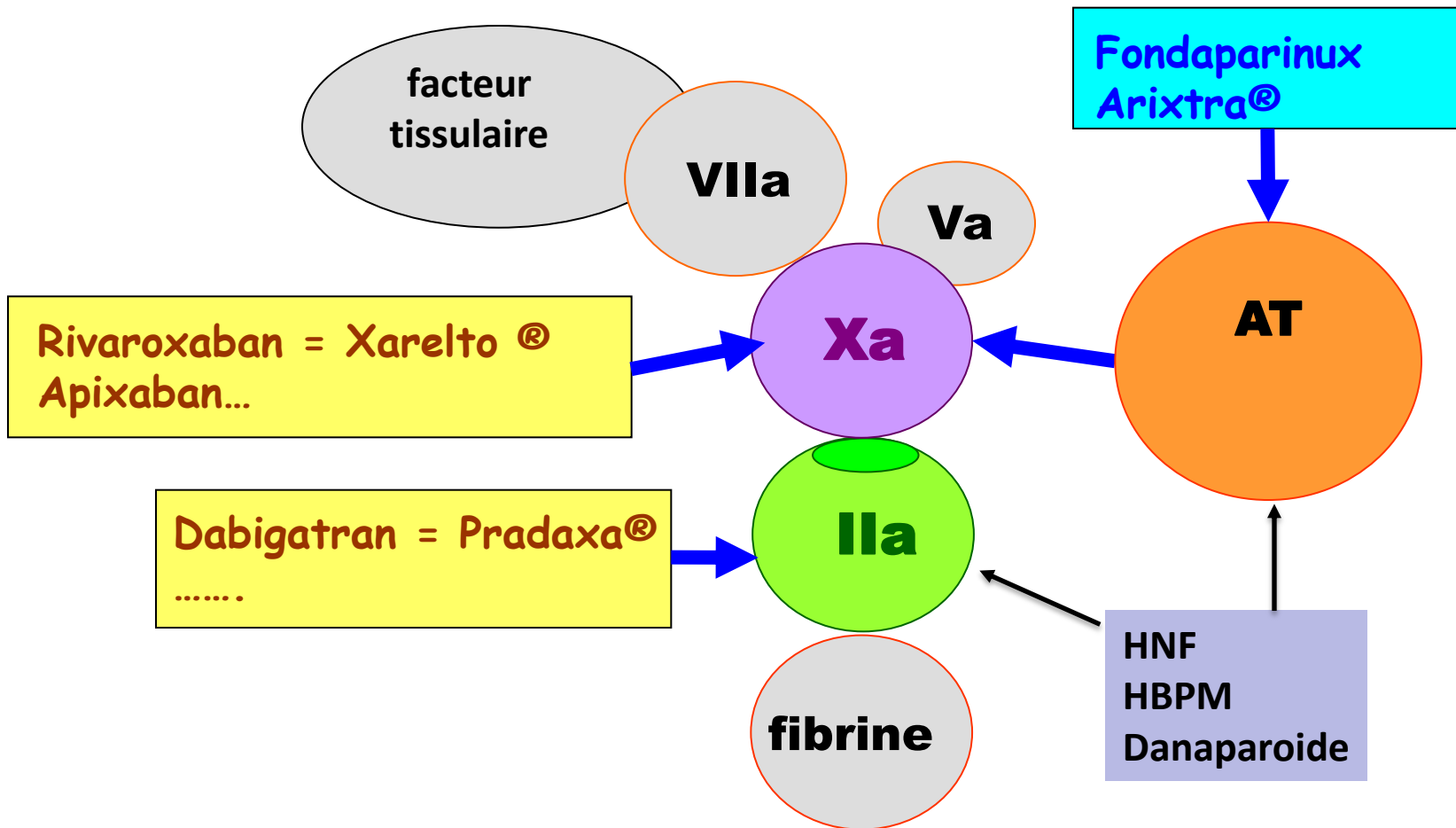
# Traitement anticoagulant initial conventionnel de l'EP

- Un traitement par **HNF, HBPM ou fondaparinux est recommandé** (Grade A)
- Les HBPM et le fondaparinux SC sont préférés à l'HNF (Grade A)
- Après confirmation du diagnostic, un **relais par les AVK** est recommandé (Grade A) et peut-être débuté dès le 1<sup>er</sup> jour de traitement (Grade A)
- L'HNF, l'HBPM ou le fondaparinux pourront être arrêtés au bout de **5 jours** si 2 INR consécutifs à 24h d'intervalle sont supérieurs à 2 (Grade B), INR cible 2.5 (entre 2 et 3) (Grade A)

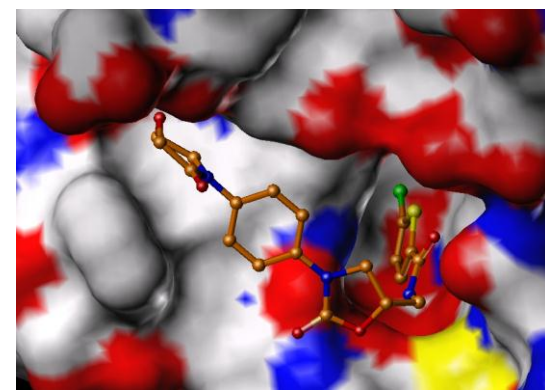
# Limitations des AVK

- Délai d'action retardé
  - ⇒ Prescription initiale d'un anticoagulant d'action immédiate et relais
- Variabilité interindividuelle de l'effet anticoagulant
  - ⇒ Posologie variable
- Index thérapeutique étroit
  - ⇒ Surveillance régulière de l'INR
- Interactions médicamenteuses et alimentaires
  - ⇒ Précautions et surveillance régulière de l'INR

# Nouveaux anticoagulants



# Rivaroxaban

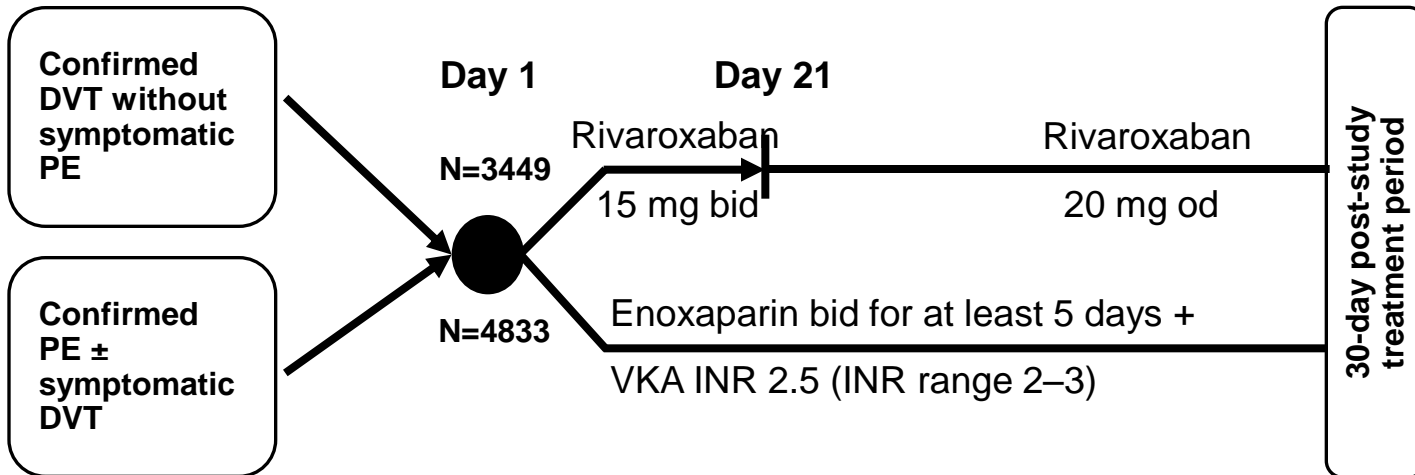


- Inhibiteur spécifique direct du facteur Xa
- Forte biodisponibilité par voie orale: 80 à 100%
- Rapidement absorbé: Cmax atteinte en 2-4h
- $\frac{1}{2}$  vie d'élimination: 5 à 13h
- Double voie d'élimination
  - 1/3 non métabolisé et excrété sous forme active par voie rénale
  - 2/3 métabolisé par le foie
    - 50% éliminé sous forme inactive par voie rénale
    - 50% éliminé par voie fécale

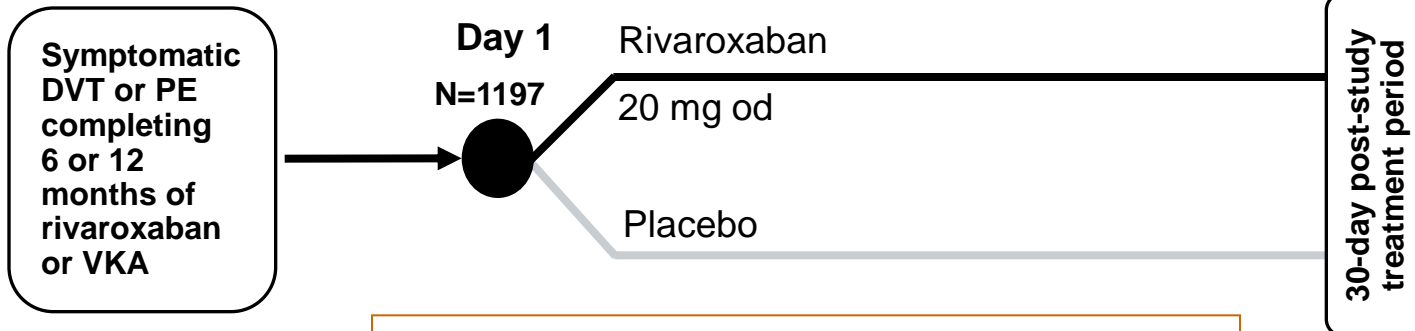
# Les études Einstein



Randomized, open-label, event-driven, non inferiority study  
Non inferiority margin: 2.0  
Predefined treatment period of 3, 6, or 12 months



Predefined treatment period of 6 or 12 months



*The Einstein Investigators NEJM 2010;363:2499-2510*  
*The Einstein-PE Investigators NEJM 2012;366:1287-97*

- Principal d'efficacité\*
  - Récidive thromboembolique symptomatique: TVP, EP mortelle ou non
- Principal de tolérance\*
  - Évènements hémorragiques majeurs et cliniquement significatifs
- Critères secondaires\*
  - Mortalité globale
  - Évènements cardio-vasculaires
  - Bénéfice clinique net: récurrence thromboembolique + hémorragie majeure

\* Comité d'adjudication en aveugle

# Rivaroxaban EINSTEIN PE

eINSTEIN PE 



Bayer HealthCare



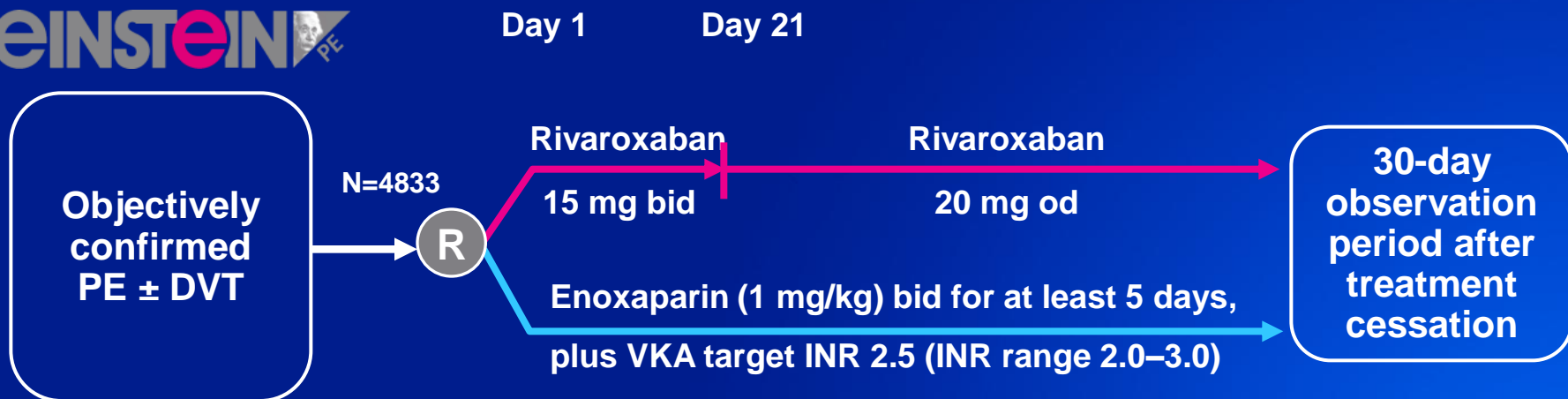
# EINSTEIN PE: study design

## Randomized, open-label, event-driven, non-inferiority study

- ◆ Up to 48 hours' heparins/fondaparinux treatment permitted before study entry
- ◆ 88 primary efficacy outcomes needed
- ◆ Non-inferiority margin: 2.0

## Predefined treatment period of 3, 6 or 12 months

**eINSTEIN** PE

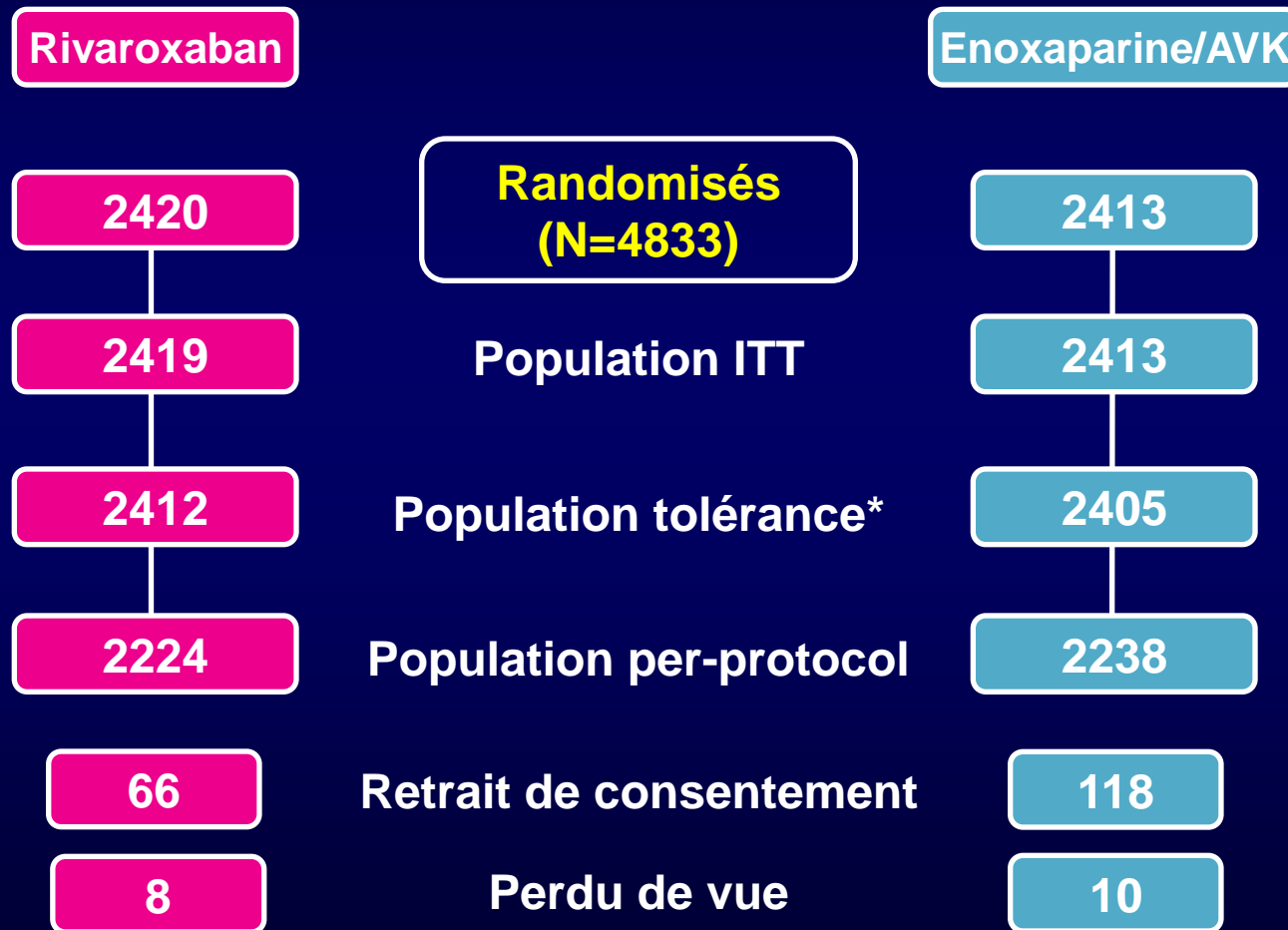


# Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism

N Engl J Med 2012;366:1287-97.



The EINSTEIN-PE Investigators\*



\*As treated

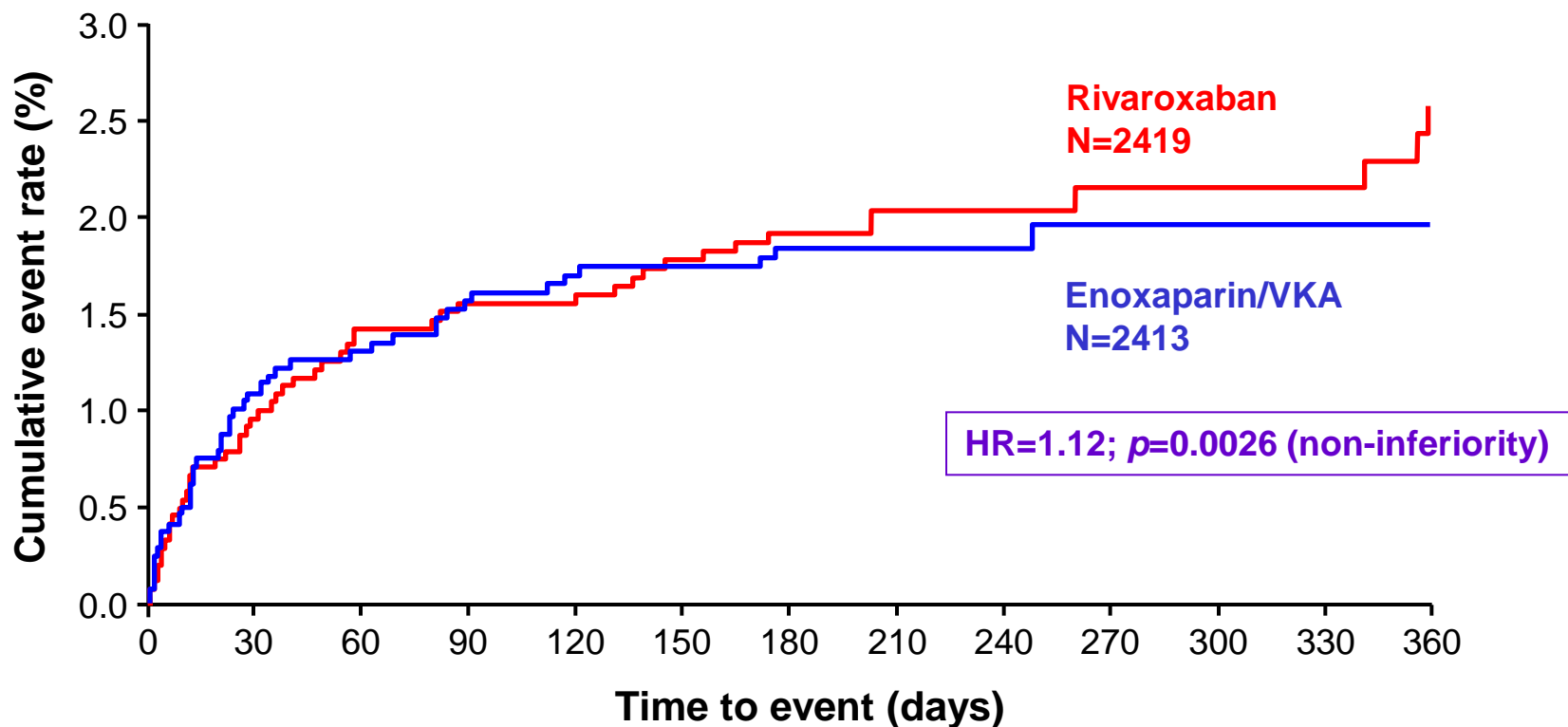
# EINSTEIN PE: patients

ITT population	Rivaroxaban (n=2419)	Enoxaparine/AVK (n=2413)
Hommes, %	54.1	51.7
Age, <i>moyenne, ans</i>	57.9	57.5
Indice masse corporelle, <i>moyenne, kg/m<sup>2</sup></i>	28.3	28.4
<b>Clairance creatinine, %</b>		
<30 ml/min	0.2	<0.1
30–49 ml/min	8.6	7.9
50–79 ml/min	26.3	24.6
≥80 ml/min	64.3	67.0
<b>Cancer actif, %</b>	4.7	4.5
<b>ATCD MTEV, %</b>	18.8	20.3
<b>Durée de traitement prévue, %</b>		
3 mois	5.3	5.1
6 mois	57.3	57.5
12 mois	37.4	37.5
<b>Extension anatomique de l'EP, %</b>		
Limitée (1 lobe, obstruction ≤ 25%)	12.8	12.4
Intermédiaire	57.5	59.0
Extensive (multi-lobaires, obstruction >25%)	24.7	23.9

# EINSTEIN PE: patients

ITT population	Rivaroxaban (n=2419)	Enoxaparine/AVK (n=2413)
Hommes, %	54.1	51.7
Age, <i>moyenne, ans</i>	57.9	57.5
Indice masse corporelle, <i>moyenne, kg/m<sup>2</sup></i>	28.3	28.4
<b>Clairance creatinine, %</b>		
<30 ml/min	0.2	<0.1
30–49 ml/min	8.6	7.9
50–79 ml/min	26.3	24.6
>80 ml/min	64.3	67.0
<b>Cancer actif, %</b>	4.7	4.5
<b>ATCD MTEV, %</b>	18.8	20.3
<b>Durée de traitement prévue, %</b>		
3 mois	5.3	5.1
6 mois	57.3	57.5
12 mois	37.4	37.5
<b>Extension anatomique de l'EP, %</b>		
Limitée (1 lobe, obstruction ≤ 25%)	12.8	12.4
Intermédiaire	57.5	59.0
Extensive (multi-lobaires, obstruction >25%)	24.7	23.9

# EINSTEIN PE: critère principal d'efficacité

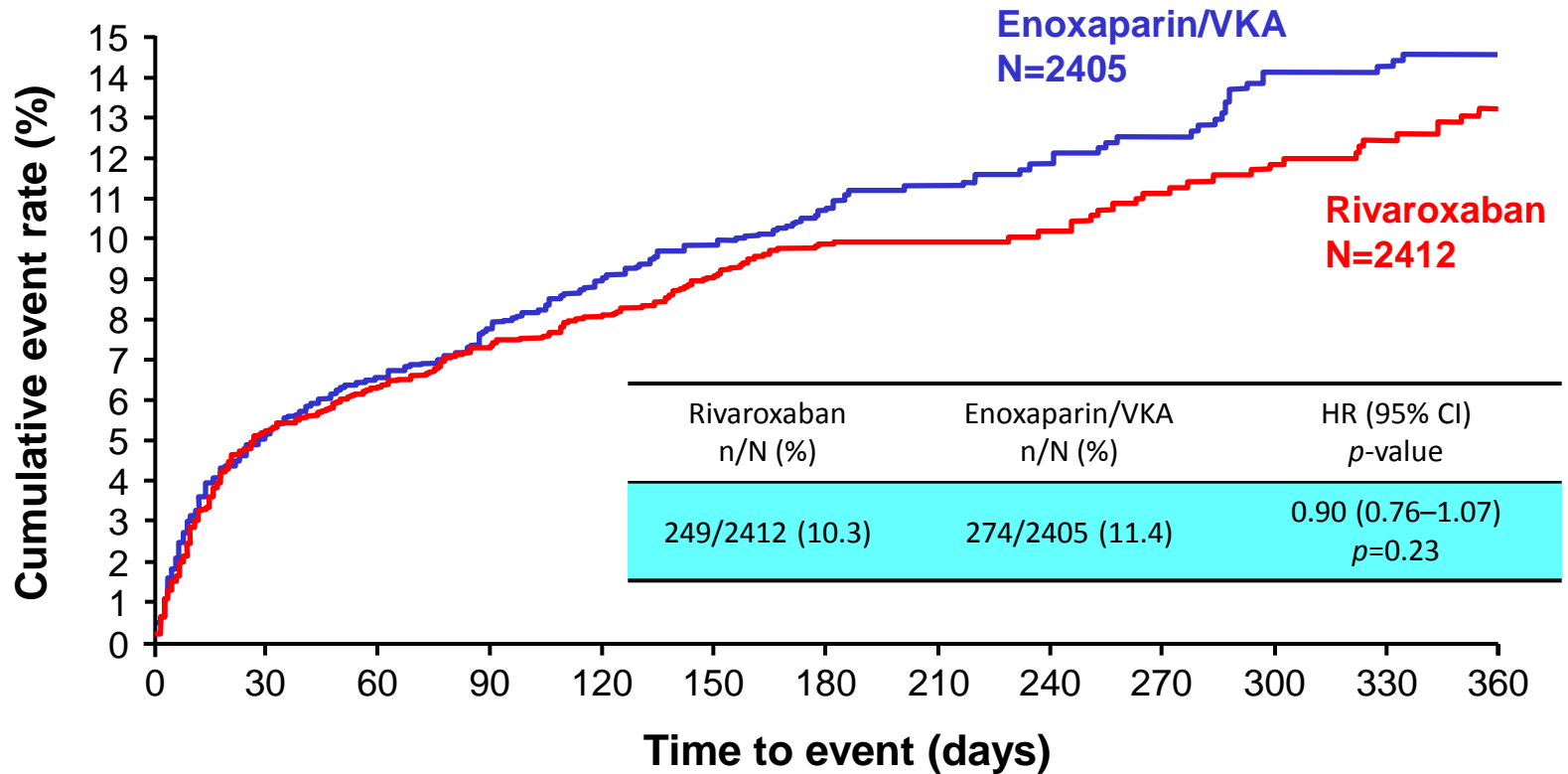


## Number of patients at risk

Rivaroxaban	2419	2350	2321	2303	2180	2167	2063	837	794	785	757	725	672
Enoxaparin/VKA	2413	2316	2295	2274	2155	2146	2050	835	787	772	746	722	675

ITT population

# EINSTEIN PE: critère principal de tolérance: saignements majeurs + cliniquement significatifs

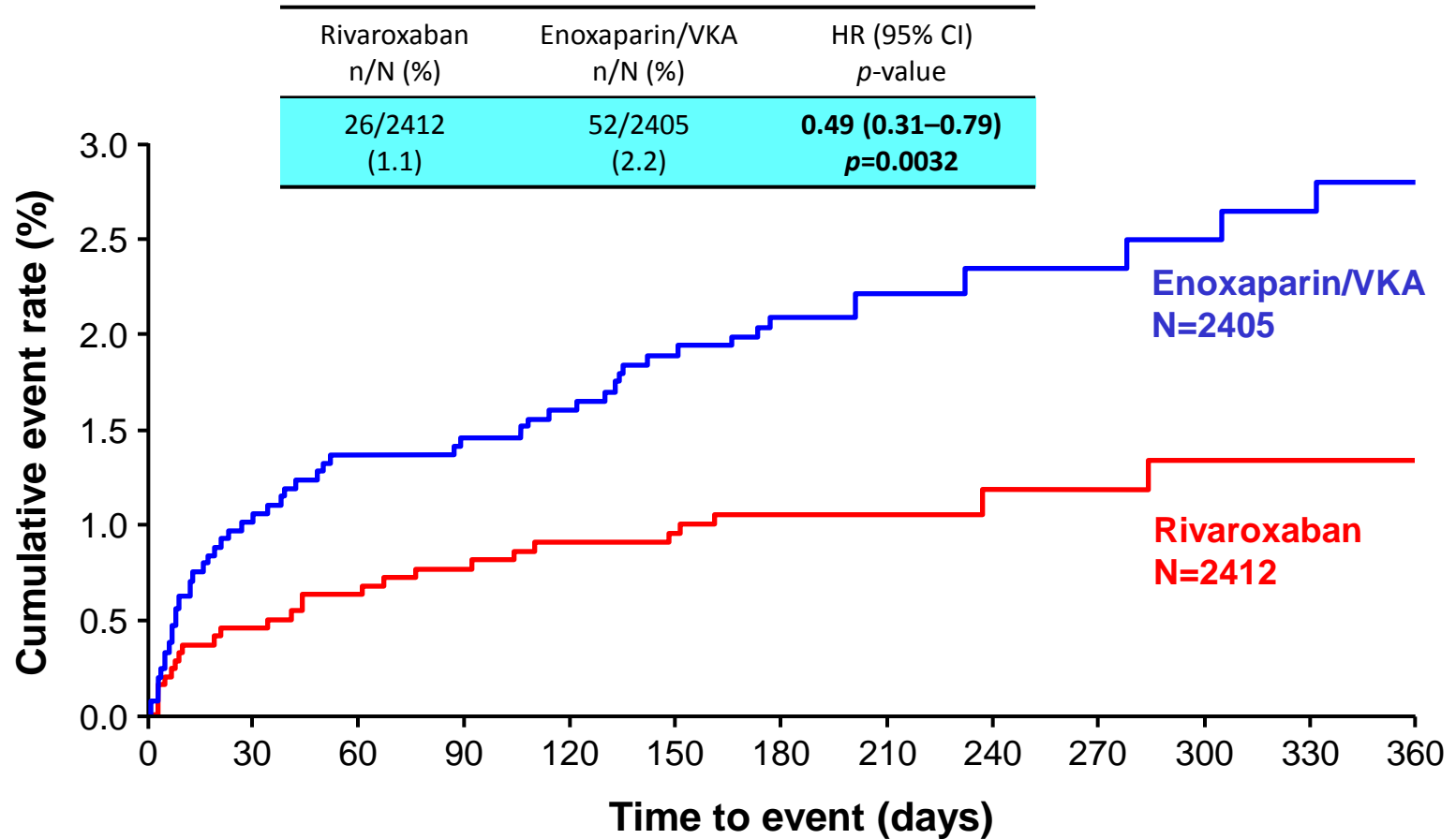


## Number of patients at risk

Rivaroxaban	2412	2183	2133	2024	1953	1913	1211	696	671	632	600	588	313
Enoxaparin/VKA	2405	2184	2115	1990	1923	1887	1092	687	660	620	589	574	251

Safety population

# EINSTEIN PE: saignements majeurs



## Number of patients at risk

Rivaroxaban	2412	2281	2248	2156	2091	2063	1317	761	735	700	669	659	350
Enoxaparin/VKA	2405	2270	2224	2116	2063	2036	1176	746	719	680	658	642	278

Safety population

# Extension anatomique de l'EP et récidive

	Rivaroxaban		Enoxaparin/VKA	
	n/N	(%)	n/N	(%)
Limitée (1 lobe , obstruction ≤ 25 %	5/309	(1.6)	4/299	(1.3)
Intermédiaire	35/1392	(2.5)	31/1424	(2.2)
Extensive (multi-lobaire et obstruction > 25%)	10/597	(1.7)	8/576	(1.4)

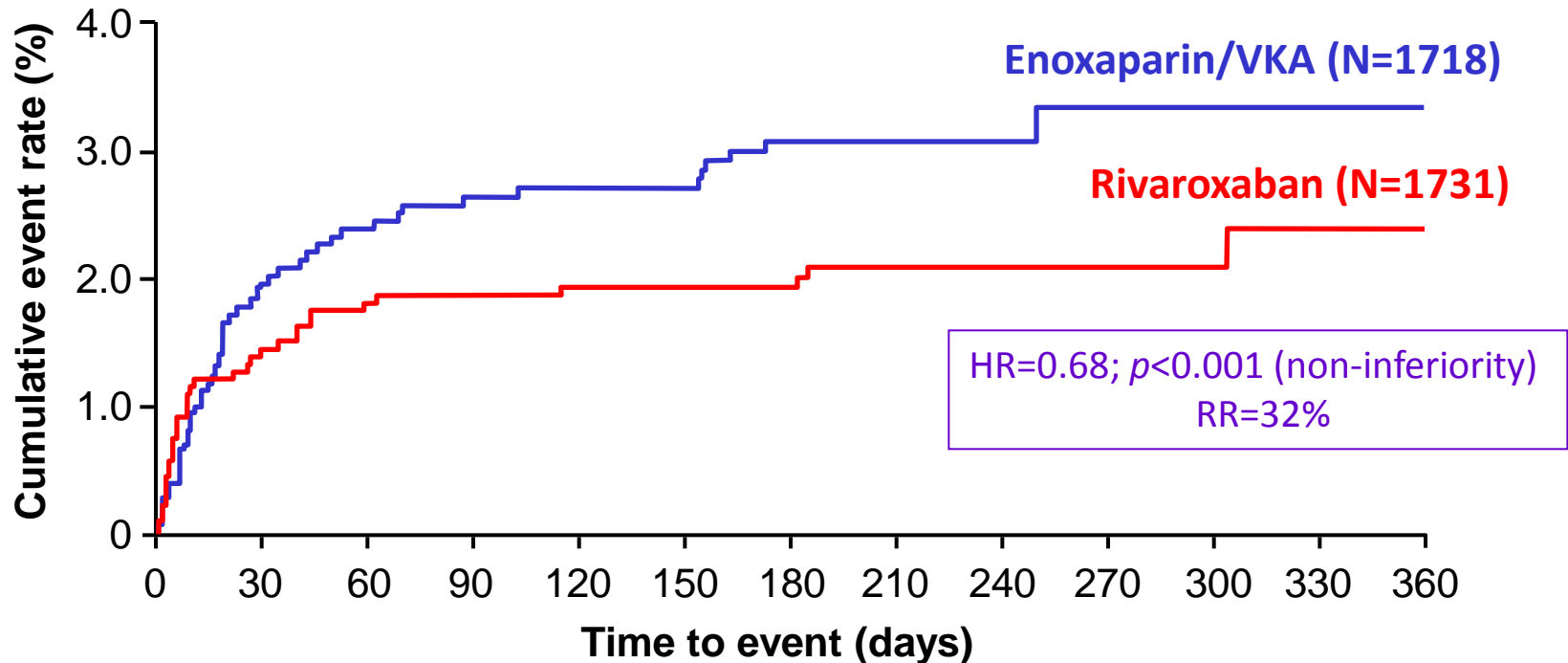


# EINSTEIN PE: critères secondaires

Critère	Rivaroxaban		Enoxaparin/VKA		HR (95% CI)
	n/N	(%)	n/N	(%)	
Bénéfice clinique net*	83/2419	(3.4)	96/2413	(4.0)	0.85 (0.63–1.14)
Mortalité totale	58/2419	(2.4)	50/2413	(2.1)	1.13 (0.77–1.65)
Syndrome coronarien	15/2412	(0.6)	21/2405	(0.9)	
ALT>3×ULN + bilirubin>2× ULN	5/2355	(0.2)	4/2327	(0.2)	

\*critère principal d'efficacité + saignement majeur

# EINSTEIN DVT: primary efficacy outcome – time to first event



## Number of subjects at risk

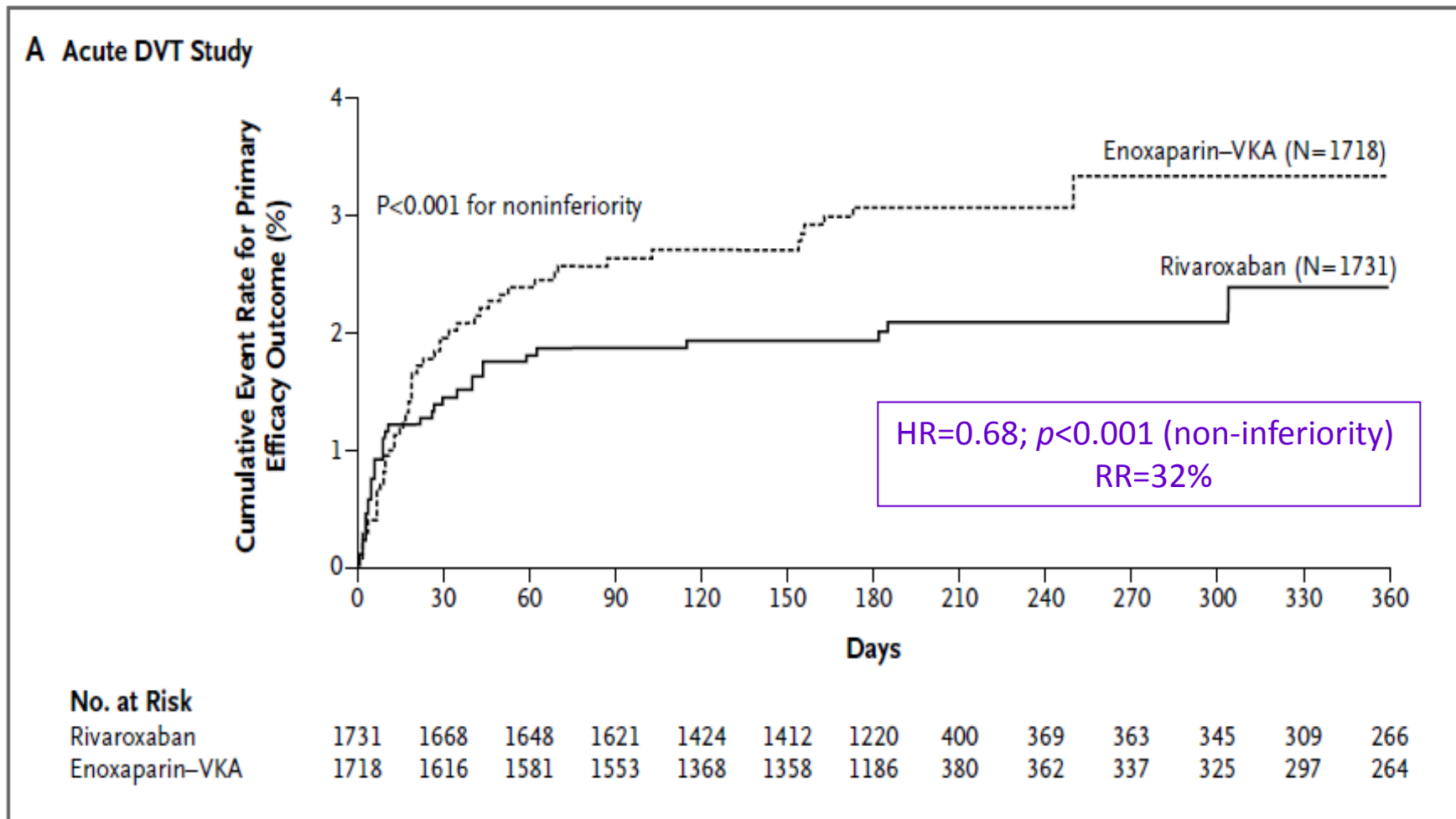
Rivaroxaban	1731	1668	1648	1621	1424	1412	1220	400	369	363	345	309	266
Enoxaparin/ VKA	1718	1616	1581	1553	1368	1358	1186	380	362	337	325	297	264

RR, relative risk

The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2499–2510

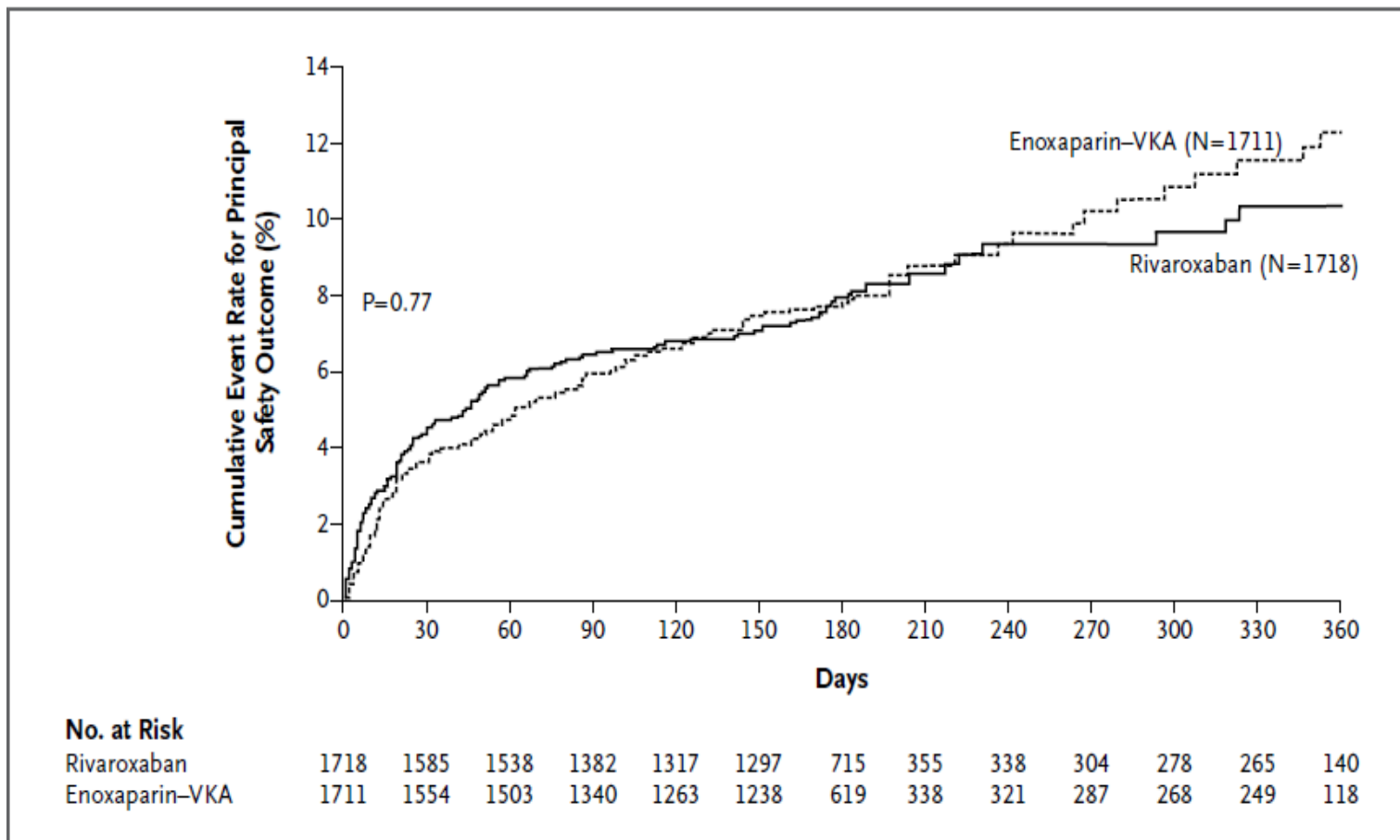
# Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism

## Symptomatic recurrent VTE



# Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism

## Major or clinically relevant non major bleedings



**Figure 3.** Kaplan–Meier Cumulative Event Rates for the Principal Safety Outcome in the Acute DVT Study.

VKA denotes vitamin K antagonist.

# EINSTEIN DVT: critère principal de tolérance: saignements majeurs + cliniquement significatifs

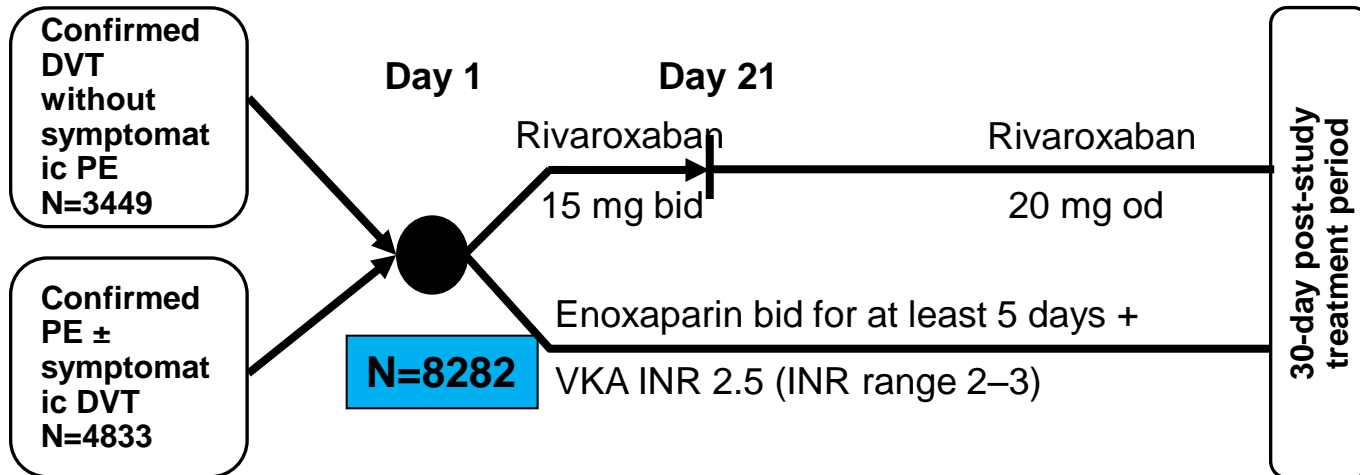
	Rivaroxaban (N=1718)		Enoxaparin/VKA (N=1711)		HR (IC95%) P
	n	(%)	n	(%)	
<b>Premier évènement hémorragique majeur ou non majeur cliniquement significatif</b>	<b>139</b>	<b>(8.1)</b>	<b>138</b>	<b>(8.1)</b>	<b>0.97 (0.76-1.22) P=0.77</b>
<b>Evènement hémorragique majeur</b>	<b>14</b>	<b>(0.8)</b>	<b>20</b>	<b>(1.2)</b>	
Ayant conduit au décès	1	(<0.1)	5	(0.3)	
Au niveau d'un site critique	3	(0.2)	3	(0.2)	
Associé à une baisse de l'Hb > 2g/dl et/ou ayant nécessité la transfusion > 2 culots globulaires	10	(0.6)	12	(0.7)	
<b>Saignements non majeurs cliniquement significatifs</b>	<b>126</b>	<b>(7.3)</b>	<b>119</b>	<b>(7.0)</b>	

# EINSTEIN DVT + PE: analyse poolée

Design et critères de jugement similaires

Analyses poolée et en sous-groupes définies *a priori*

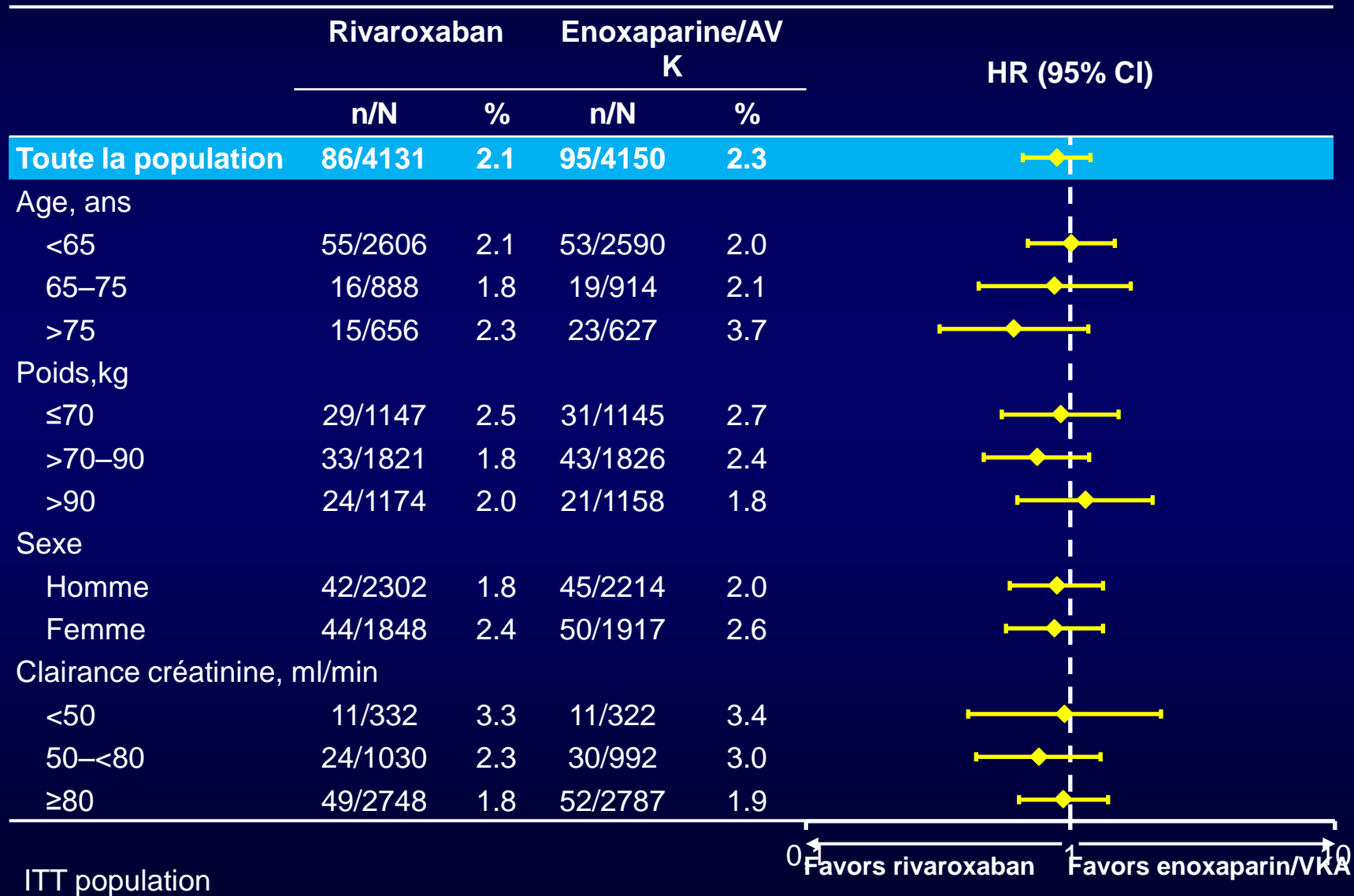
eINSTEIN<sub>DVT</sub>



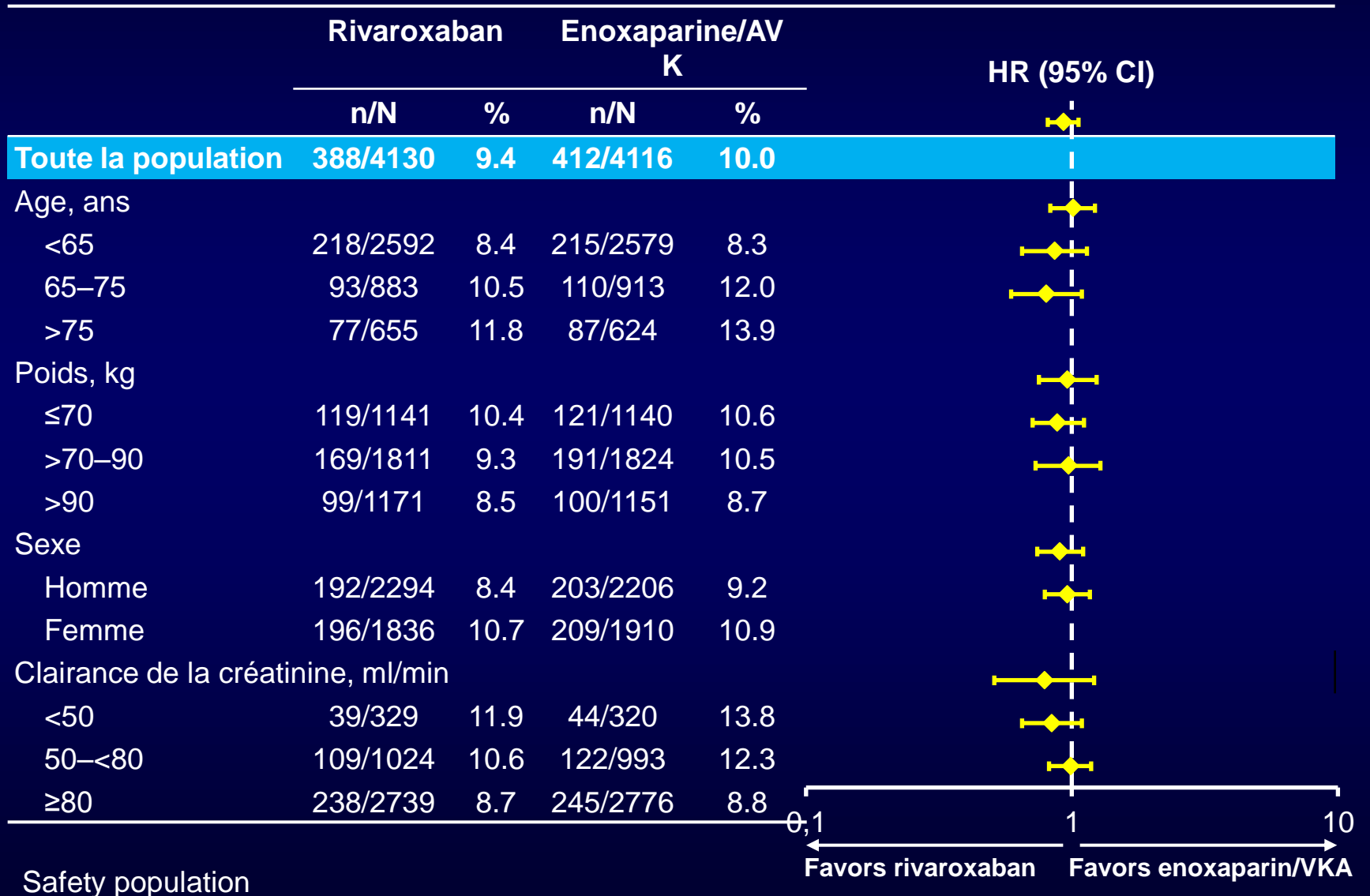
eINSTEIN<sub>PE</sub>

# EINSTEIN DVT et PE: analyse poolée par sous-groupe

## critère principal d'efficacité: récurrence thromboembolique



# EINSTEIN DVT et PE: analyse poolée par sous-groupe saignements majeurs + cliniquement significatifs





# EINSTEIN DVT et PE: analyse poolée

## saignements majeurs

Evènement	Rivaroxaban (N=4130)		Enoxaparin/VKA (N=4116)		HR (95% CI) <i>p-value</i>
	n	%	n	%	
<b>Saignement majeur*</b>	<b>40</b>	<b>1.0</b>	<b>72</b>	<b>1.7</b>	<b>0.54 (0.37–0.79)</b> <b>p=0.002</b>
<b>Fatal</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0.1</b>	<b>8</b>	<b>0.2</b>	
Retropéritonéal	0	0	1	<0.1	
Intracranien	2	<0.1	4	<0.1	
Gastrointestinal/thorax	1	<0.1	3	<0.1	
<b>Dans un site critique</b>	<b>10</b>	<b>0.2</b>	<b>29</b>	<b>0.7</b>	
Retropéritonéal	1	<0.1	8	0.2	
Intracranien	3	<0.1	10	0.2	
Intraoculaire	3	<0.1	3	<0.1	
Péricardique	0	0	2	<0.1	
Intra-articulaire	0	0	4	<0.1	
Surénal/pulmonaire/abdominal	3	<0.1	2	<0.1	
<b>Chute HB ≥2 g/dl et/ou transfusions ≥2 unités</b>	<b>27</b>	<b>0.7</b>	<b>37</b>	<b>0.9</b>	

certains patients avaient >1 évènement

# EINSTEIN DVT et PE: analyse poolée chez les patients “fragiles\*”

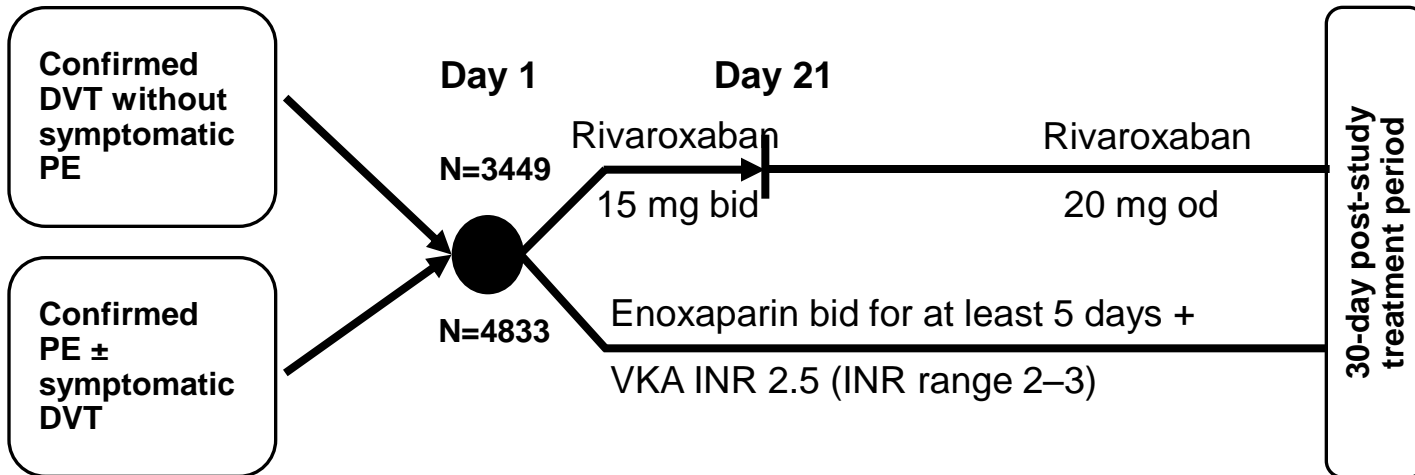
Evènement	Rivaroxaban		Enoxaparine/AVK		HR (95% CI)
	n/N	%	n/N	%	
<b>Récidive ETEV</b>					
Fragile	21/791	2.7	30/782	3.8	0.68 (0.39–1.18)
Non-fragile	65/3359	1.9	65/3349	1.9	0.98 (0.70–1.38)
<b>Saignement majeur</b>					
Fragile	10/788	1.3	35/779	4.5	0.27 (0.13–0.54)
Non-fragile	30/3342	0.9	37/3337	1.1	0.80 (0.49–1.29)

\*Age >75 ans ou CrCl <50 ml/min ou poids ≤50 kg

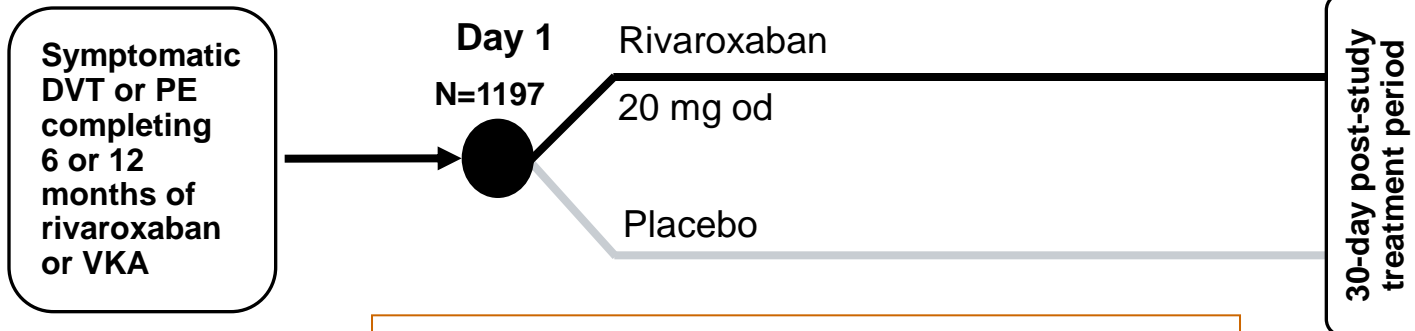
# Les études Einstein



Randomized, open-label, event-driven, non inferiority study  
Non inferiority margin: 2.0  
Predefined treatment period of 3, 6, or 12 months



Predefined treatment period of 6 or 12 months



*The Einstein Investigators NEJM 2010;363:2499-2510*  
*The Einstein-PE Investigators NEJM 2012;366:1287-97*

# MTEV et Rivaroxaban: Programme Einstein

## Phase III EINSTEIN-Extension Study :

- Rivaroxaban dans la prévention de récurrence après 1er épisode de MTEV
- Dose: 20 mg en 1 prise par jour vs placebo
- Après 6-12 mois de traitement pour MTEV aiguë
- Récurrence de MTEV: réduction de 82% [1.3% vs. 7.1%] ( $p < 0.0001$ ).

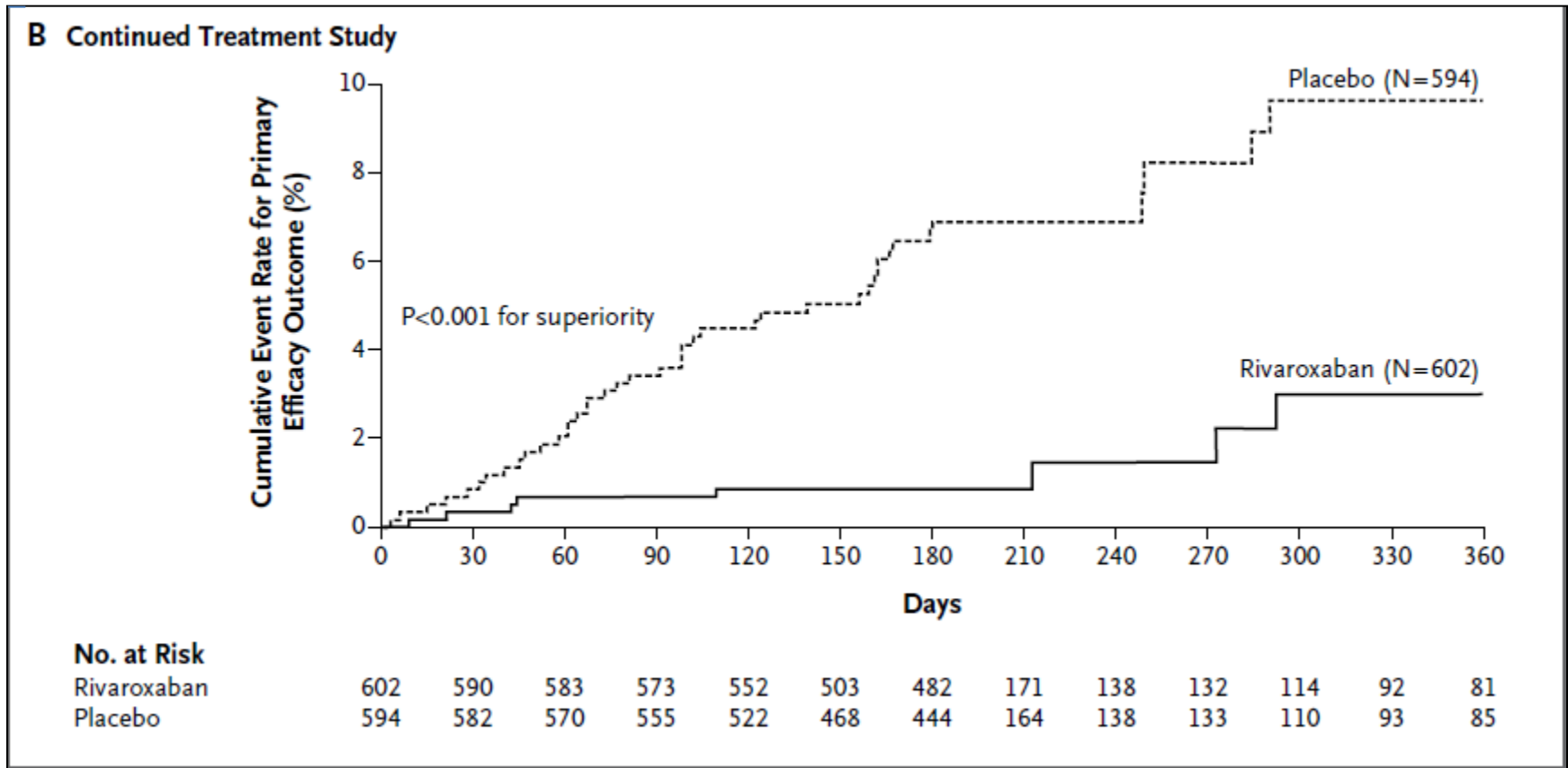
# MTEV et Rivaroxaban: Programme Einstein

## Phase III EINSTEIN-Extension Study :

- Saignements majeurs: 0.7% vs. 0.0% (p=0.11)
- Saignements majeurs et cliniquement significatifs : 6.0% vs. 1.2% (p<0.001)
- Evènements cardio-vasculaires: pas de différence
- Enzymes hépatiques:
  - ALT >3x ULN: 1.9% (rivaroxaban) vs 0.5% (placebo)
  - ALT >3x ULN + Total Bilirubin >2x ULN: n=0 dans les 2 groupes.

# Phase III EINSTEIN-Extension Study

## Symptomatic recurrent VTE



# Phase III EINSTEIN-Extension Study

## Major or clinically relevant non major bleedings

Outcome	Rivaroxaban <i>no. (%)</i>	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Safety</b>				
Safety population	598	590		
First major or clinically relevant nonmajor bleeding	36 (6.0)	7 (1.2)	5.19 (2.3–11.7)	<0.001
Major bleeding <sup>†</sup>	4 (0.7) <sup>‡</sup>	0	NA	0.11
Contributing to death	0	0		
In a critical site	0	0		
Associated with a fall in hemoglobin of $\geq 2$ g per deciliter, transfusion of $\geq 2$ units, or both	4	0		
Clinically relevant nonmajor bleeding <sup>†</sup>	32 (5.4) <sup>‡</sup>	7 (1.2)		

# Conclusions

- Chez les patients avec une TVP et/ou une EP symptomatique, le rivaroxaban est, comparativement à l'énoxaparine + AVK:
  - Au moins aussi efficace
  - Associé à un taux de complications hémorragiques (majeures + cliniquement significatives) similaire
  - Associé à un risque de saignement majeur moindre
- Ces résultats sont confirmés dans le sous-groupe des malades âgés et/ou à fonction rénale limite et/ou à faible poids
- Ces résultats permettent d'envisager une simplification du traitement anticoagulant chez les patients avec une TVP et/ou une EP



# Xarelto®

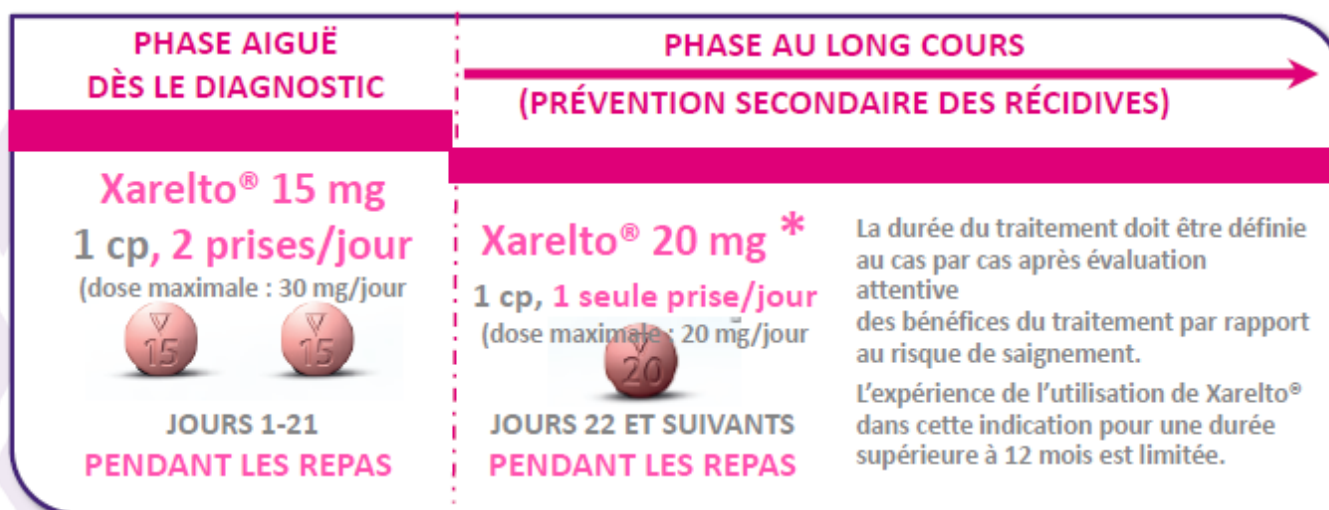
---

## Questions pratiques

## Bon usage

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP)  
et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte

# Quelle est la dose de Xarelto® recommandée dans le traitement des TVP et des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP ?



\*15mg /jour si cl creat 30-49 ml/mn

**Aucun ajustement posologique quelque soit âge, sexe, poids**

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit.

# Rivaroxaban= Xarelto®

- Contre-indications :
  - Femme enceinte et allaitement
  - I. hépatique sévère avec troubles de coagulation
  - I. Rénale sévère
- Interférences médicamenteuses:
  - Inhibiteurs : Ketokonazole, ritonavir, clarithromicine augmentent de 50% l'effet
  - Inducteurs : rifampicine, phenobarbital diminuent l'effet de 50%

# Traitement de la MTEV: Parcours de soins

- ***La simplification du traitement ne doit pas rendre moins exigeant pour le diagnostic***
- Relais avec le médecin traitant
- Changement de dose après 3 semaines
- Education du patient. Observance
- Education des personnels de santé
- Interactions médicamenteuses:
  - Inhibiteurs : Ketokonazole, ritonavir, clarithromicine augmentent de 50% l'effet
  - Inducteurs : rifampicine, phenobarbital diminuent l'effet de 50%

# Saignement sous Rivaroxaban

- PPSB
- Antidote: en cours de développement
- Einstein: le risque de décéder d'une hémorragie majeure est supérieur sous AVK que sous Rivaroxaban

# Rivaroxaban: non indications

- Insuffisant rénal sévère
- Cancer actif
- Grossesse

# Rivaroxaban: pas de surveillance biologique

- INR très variable selon la thromboplastine utilisée (standardisation pour les AVK)
- Tests de dosage spécifique en cours de validation, mais pas de seuil validé
- Utile dans des circonstances particulières
- PAS D'INDICATION EN ROUTINE CLINIQUE

Sujet âgé et traitement prolongé: fonction rénale??

# Que faire en cas d'insuffisance rénale ?

## ◆ Adaptation de doses en cas d'insuffisance rénale <sup>(1)</sup>

IR légère (ClCr 50–80 ml/min)	Aucun ajustement posologique nécessaire
IR modérée (ClCr 30–49 ml/min)	Jours 1-21 : 15mg, 2x/jour Jours 22 et suivants : 15mg en 1 seule prise/jour ****
IR sévère (ClCr 15–29 ml/min)	Utilisation avec prudence à la posologie décrite ci-dessus
ClCr ≤ 15 ml/min	Non recommandé

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit.

\*\*\*\* Dose recommandée selon le modèle pharmacocinétique.