

Actualización en nuevos anticoagulantes: ¿qué novedades se han producido este último año?



Dra. Carmen Suárez Fernández
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Potencial conflicto de intereses:

Colaboraciones retribuidas con Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS, Daiichi-Sankyo, Pfizer.

Anticoagulantes orales de acción directa (AAD) en FA: novedades del último año

- **Un nuevo anticoagulante para la FA: Edoxaban**

Ensayo clínico Fase III morbimortalidad. Estudio ENGAGE .

- **Información en subgrupos particulares**

Análisis de subgrupos

- **Información sobre práctica clínica.**

Registros.

- **Abordaje económico:**

Estudios de coste efectividad

- **Indicaciones aceptadas.**

Nuevas Recomendaciones del Ministerio

Anticoagulantes orales de acción directa en FA: novedades del último año

- Un nuevo anticoagulante para la FA: Edoxaban (Estudio ENGAGE) .
Ensayo clínico Fase III
- Información en subgrupos particulares: Anciano, IC, DM, IR etc....
Análisis de subgrupos
- Información sobre práctica clínica. *Registros.*
- Abordaje económico: *Estudios de coste efectividad*
- Indicaciones aceptadas. *Recomendaciones del Ministerio*

Features of novel oral anticoagulants

	Dabigatran ¹	Rivaroxaban ^{1,2}	Apixaban ^{1,3}	Edoxaban ⁴⁻⁶
Target	Ila (thrombin)	Xa	Xa	Xa
Hours to Cmax	1.25-3	2-4	3-4	1-2
CYP metabolism	None	32%	Yes	Minimal (<4%)
Bioavailability	6%	80%	60%	62%
Transporters	P-gp	P-gp/BCRP	P-gp/ BCRP	P-gp
Protein binding	35%	93%	87%	50%
Half-life	14-17 h	7-11 h	8-15 h	8-10 h
Renal elimination	80%	33%	25%	50%

BCRP, breast cancer resistance protein

CYP, cytochrome P450; P-gp, P-glycoprotein

NR, not reported

1. Eriksson et al. Clin Pharmacokinet 2009;48:1-22; 2. Xarelto [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2011; 3.

ELIQUIS Summary of Product Characteristics. Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, UK;

4. Ruff et al. Hot Topics in Cardiology 2009;18:1-32; 5. Matsushima et al. Am Assoc Pharm Sci 2011; abstract;

6. Ogata et al. J Clin Pharmacol 2010;50:743-53

Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation

*Anticoagulación efectiva con el factor Xa
de nueva generación en la fibrilación auricular*

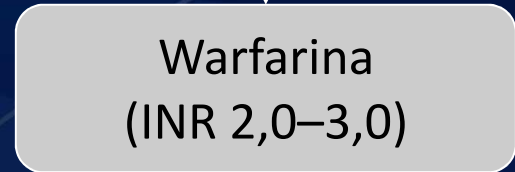
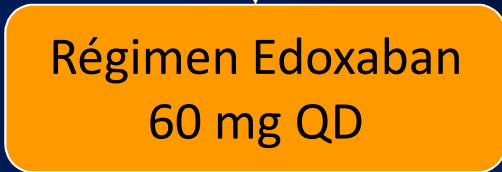
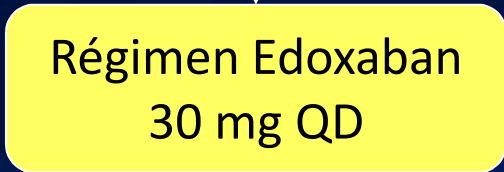
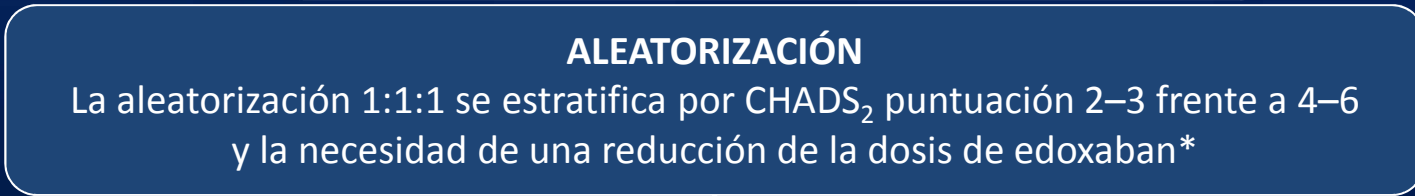


Diseño del estudio: ENGAGE AF-TIMI 48

Aleatorizado, doble ciego, doble simulación, dirigido por eventos



N=21.105

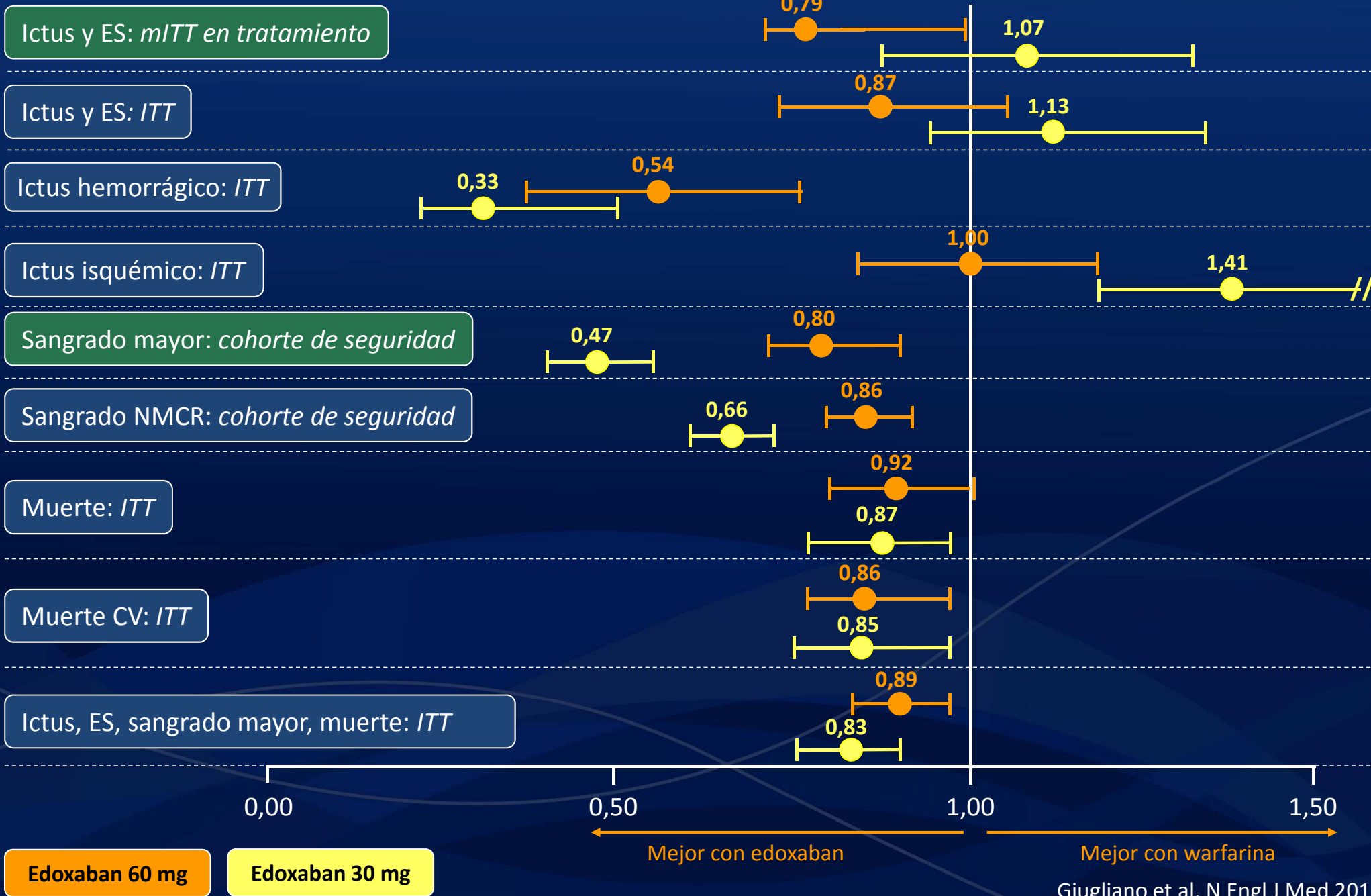


*Dosis reducida al 50% si CrCl 30–50 ml/min, peso corporal ≤60 kg o el paciente recibe verapamilo, quinidina o dronedarona.
FA=fibrilación auricular; CrCl=aclaramiento de creatinina
INR=razón normalizada internacional

Características únicas del estudio

- ▶ Estudio aleatorizado y controlado con mayor número de pacientes (n=21.105) para la prevención del ictus en la FA con un AAD
- ▶ el seguimiento más extenso (mediana de 2,8 años).
- ▶ Régimen de dosis una vez al día.
- ▶ Posibilidad de modificación de las dosis durante y después de la aleatorización,.
- ▶ Pérdida mínima de datos.
- ▶ Terapia con warfarina con buen manejo, mediana de TRT del 68,4%.

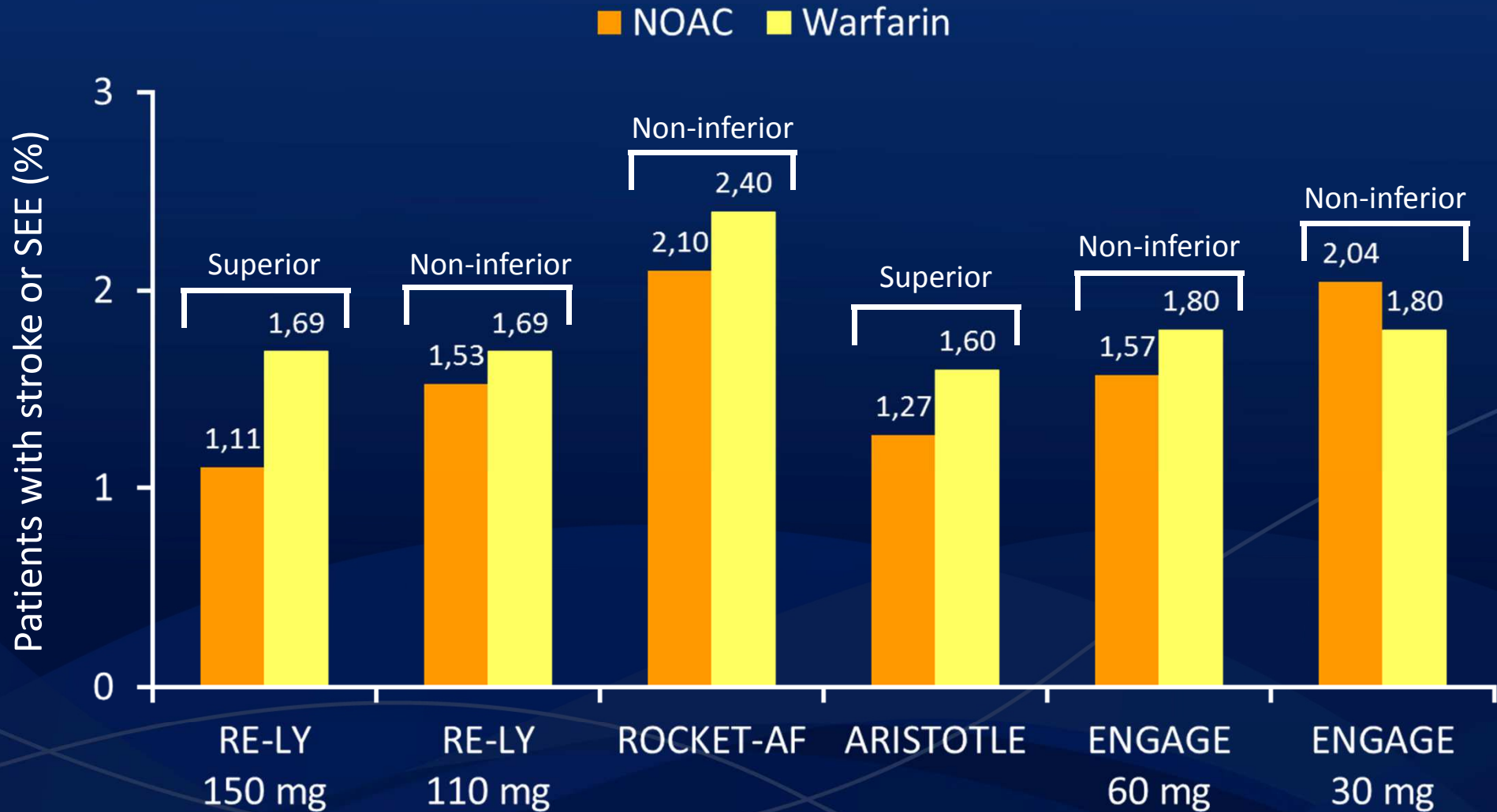
Resumen de los endpoints clave



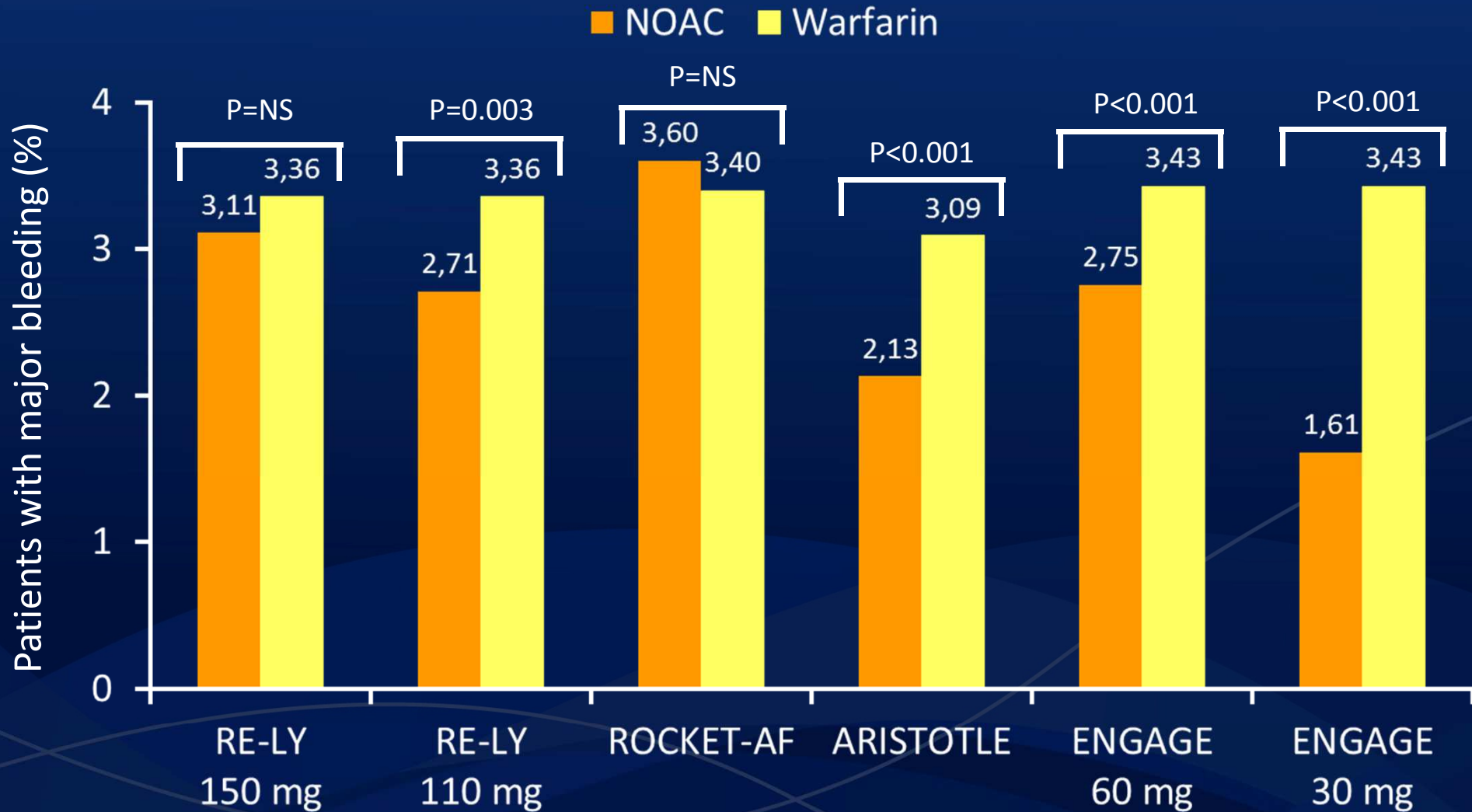
Conclusiones

- ▶ Tanto el régimen de 60 mg como el de 30 mg de edoxabán, administrados una vez al día, no fueron inferiores a la warfarina, bien manejada, para la prevención del ictus y el embolismo sistémico.
- ▶ En comparación con la warfarina, edoxabán se asoció con una reducción, más constante y relacionada con la dosis, del sangrado (por ejemplo : mayor, intracraneal o el sangrado con riesgo para la vida).
- ▶ Edoxabán una vez al día, con reducción de la dosis específica para cada paciente, es una opción terapéutica nueva, eficaz y más segura en comparación con la terapia estándar con warfarina.

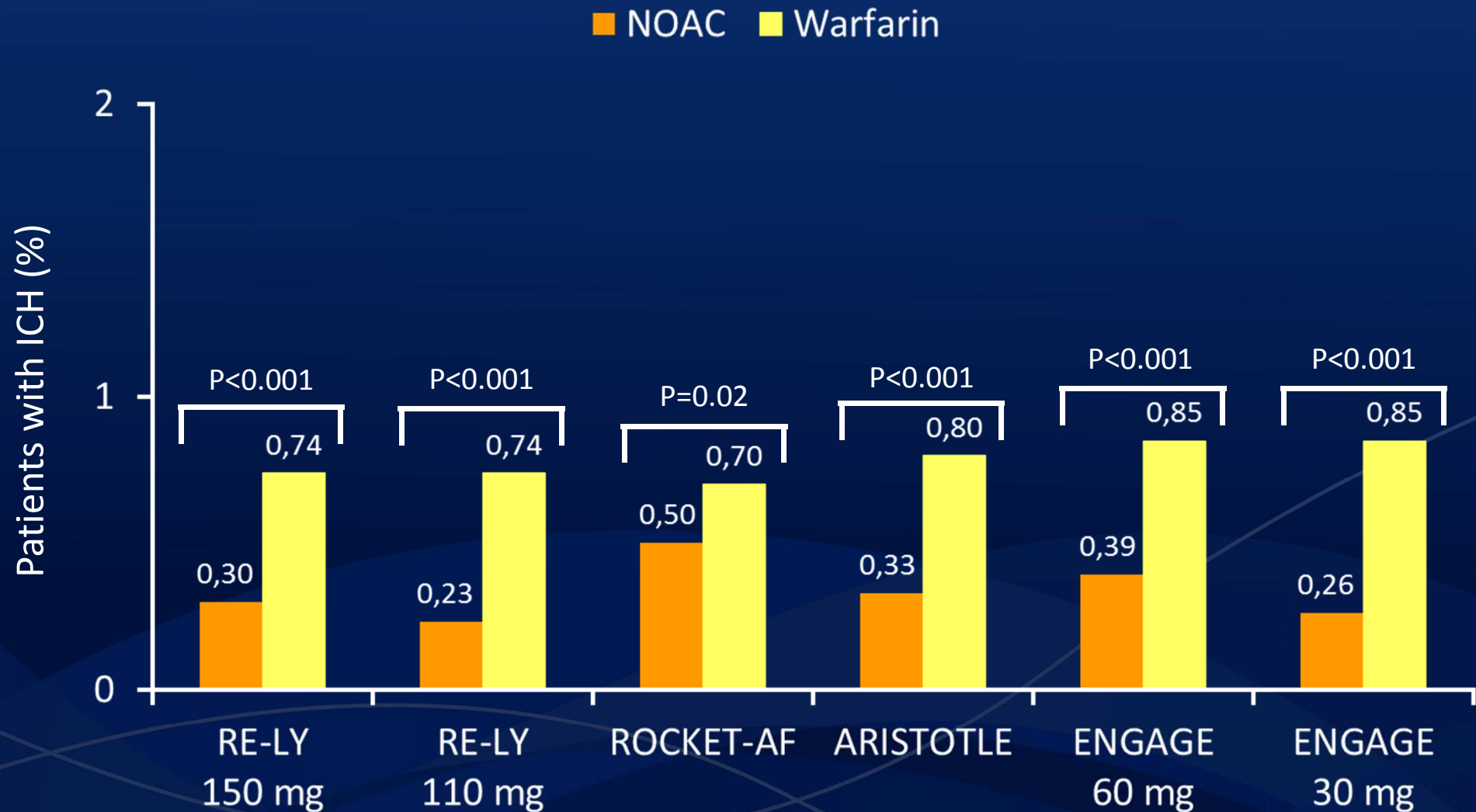
Phase III AF trials: ITT efficacy



Phase III AF trials: major bleeding



Phase III AF trials: intracranial hemorrhage



Anticoagulantes orales de acción directa en FA: novedades del último año

- Un nuevo anticoagulante para la FA: Edoxaban (Estudio ENGAGE) .
Ensayo clínico Fase III
- Información en subgrupos particulares: Anciano, IC, DM, IR etc....
Análisis de subgrupos
- Información sobre práctica clínica. *Registros.*
- Abordaje económico: *Estudios de coste efectividad*
- Indicaciones aceptadas. *Recomendaciones del Ministerio*

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials



Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

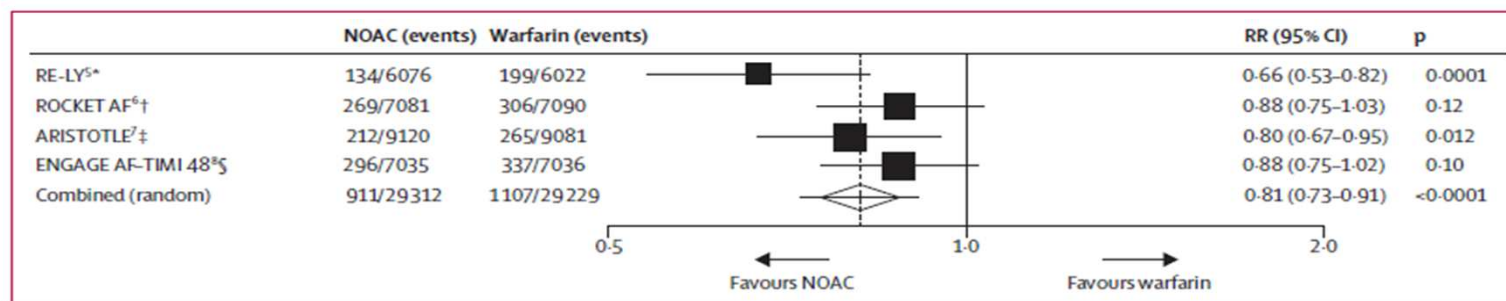


Figure 1: Stroke or systemic embolic events

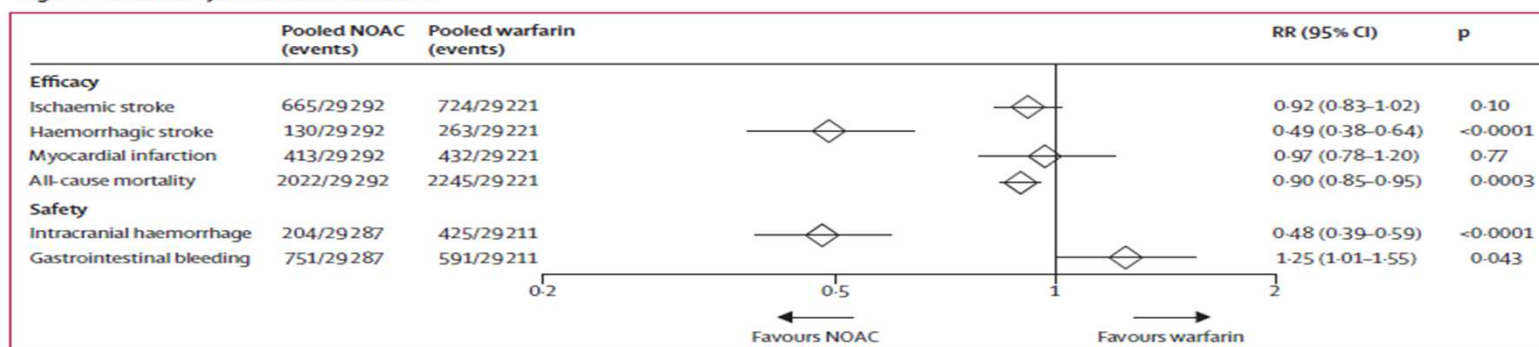


Figure 2: Secondary efficacy and safety outcomes

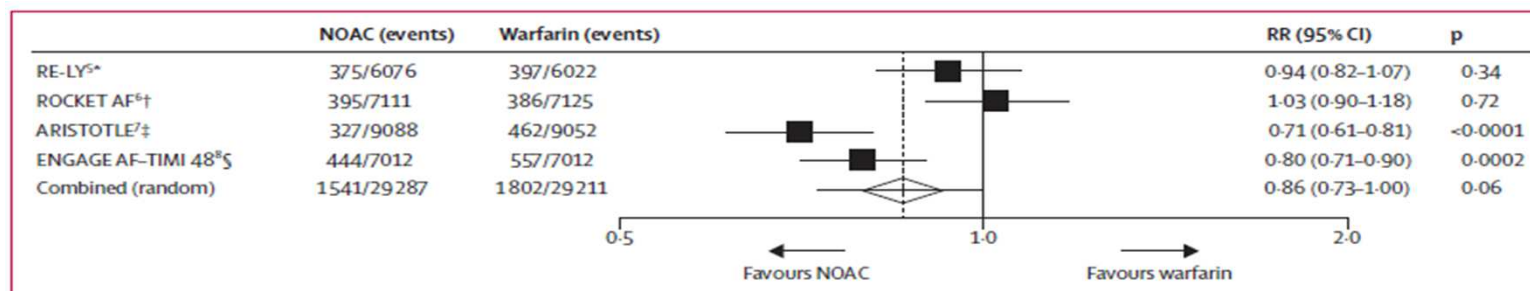


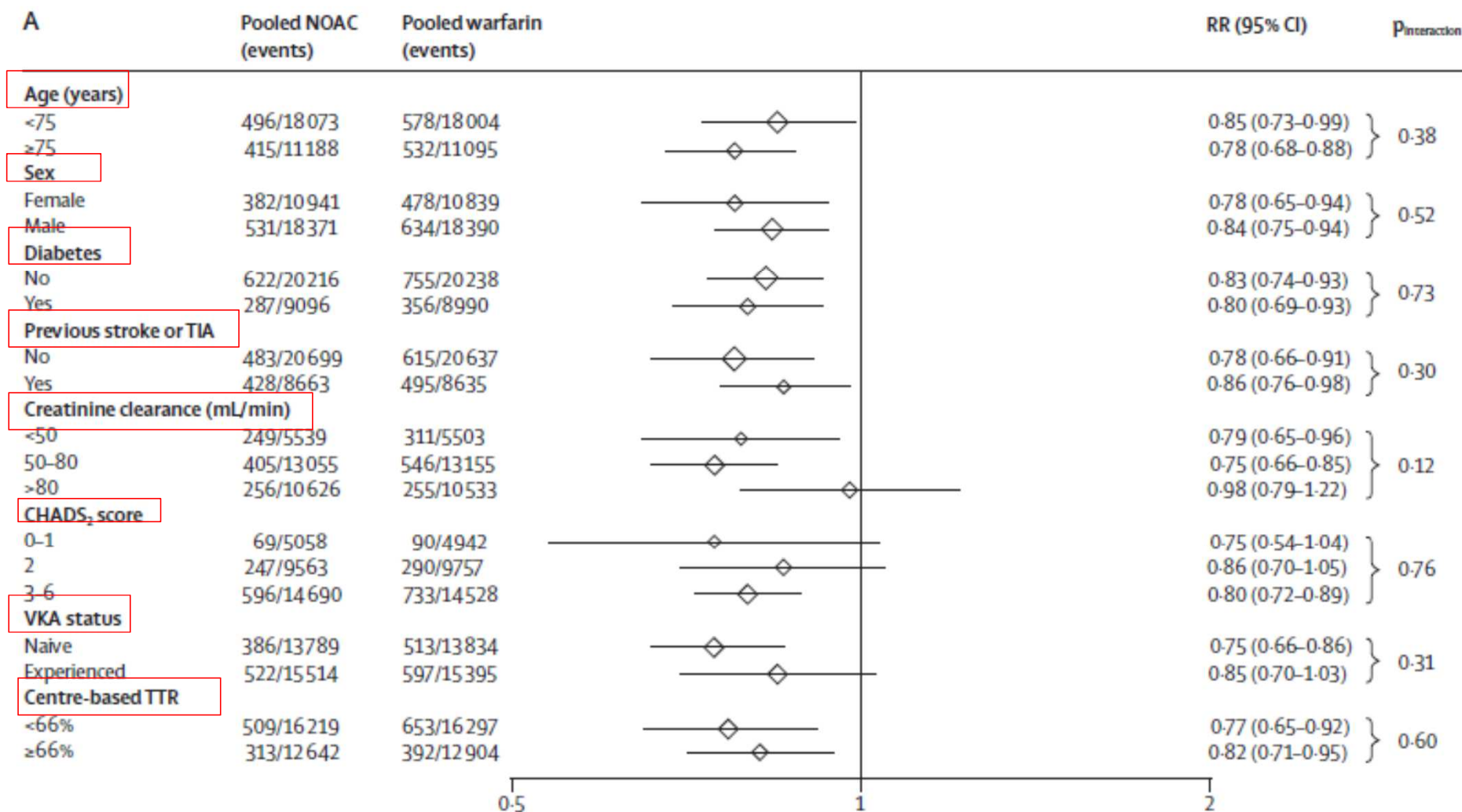
Figure 3: Major bleeding

Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials



Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

Ictus y embolismo sistémico



Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials



Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

Sangrado mayor

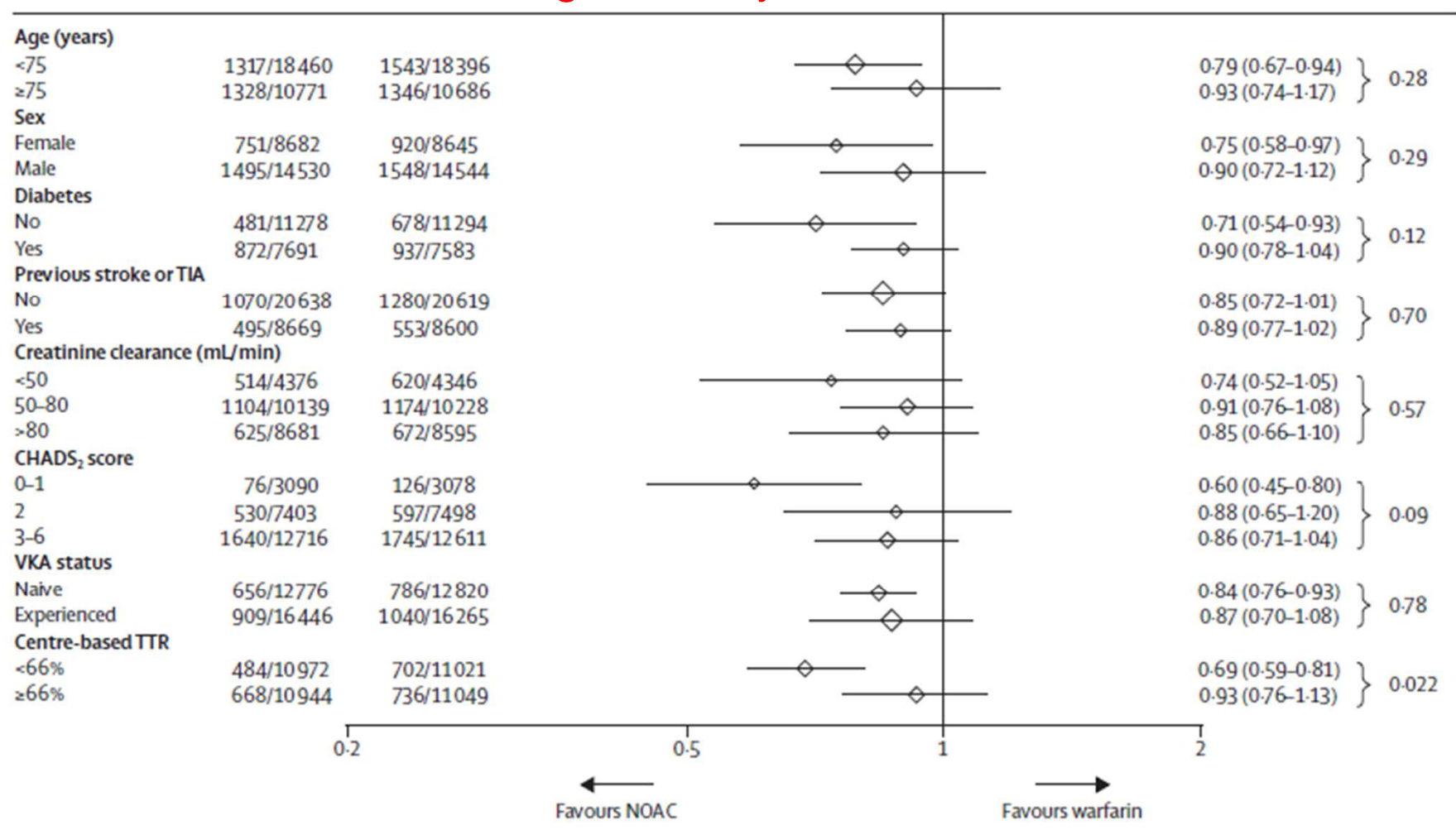


Figure 4: Stroke or systemic embolic events subgroups (A) and major bleeding subgroups (B)

Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups ((AEMPS)

5. Conclusion

The NOAC seem no more effective than warfarin in preventing nonhemorrhagic stroke and SEE in NVAF. However, they are generally associated with a lower risk of ICB than warfarin. The net benefit of the NOAC seems better than that of warfarin in situations in which quality of oral anticoagulation is poor, given that thromboembolic complications, major bleeding, and mortality may be decreased, as well as patients with prior stroke or transient ischemic attack, as the absolute risk reduction in ICB may be particularly significant. However, the absolute benefit of the NOAC tends to be of a lesser magnitude in Europe than in other regions, which might be due to regional differences in quality of oral anticoagulation and overall management of associated risk factors for thrombosis. These findings would deserve further investigation.

Anticoagulantes orales de acción directa en FA: novedades del último año

- Un nuevo anticoagulante para la FA: Edoxaban (Estudio ENGAGE) .
Ensayo clínico Fase III
- Información en subgrupos particulares: Anciano, IC, DM, IR etc....
Análisis de subgrupos
- **Información sobre práctica clínica. Registros.**
- Abordaje económico: *Estudios de coste efectividad*
- Indicaciones aceptadas. *Recomendaciones del Ministerio*

Seguridad en práctica clínica (Mundo real)

Consistente con la encontrada en
ensayos clínicos

RE-LY[®] and RELY-ABLE[™] Long-term Follow-up of Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation Receiving Dabigatran Etexilate for up to 6.7 Years

*Michael D Ezekowitz¹, Anthony P Kent¹, Janice Pogue², Paul A Reilly³,
Martina Brueckmann⁴, Christine Duffy³, Andreas Clemens⁴,
Salim Yusuf², Lars Wallentin⁵, and Stuart J Connolly²*

¹Jefferson Medical College, Philadelphia, PA, USA; ²McMaster University, Hamilton, ON, Canada; ³Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT, USA; ⁴Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Germany; ⁵University Hospital Uppsala, Uppsala, Sweden

AHA 2013, November 16–20 2013, Dallas, Texas

RE-LY[®] and RELY-ABLE[™] Long-term Follow-up of Patients with Non-valvular

- ▶ Los datos resultantes del análisis son consistentes con los observados en el RE-LY.
- ▶ No se han observado novedades en el perfil de seguridad de dabigatrán.
- ▶ Menor tasa de ictus/embolia sistémica con la dosis de 150 BID frente a 110 mg BID (1,25%/año vs. 1,54%/año; HR 0,81; IC95% 0,68-0,96).
- ▶ Datos de hemorragia mayor consistentes con los del RE-LY, tasa superior para la dosis de 150 mg BID frente a la de 110 mg BID (3,34%/año vs. 2,76%/año; HR 1,22; IC95% 1,08-1,37).
- ▶ Tasa de hemorragia gastrointestinal superior con la dosis de 150 mg BID (1,50%/año vs. 1,26%/año; HR 1,19; IC95% 1,01-1,42).
- ▶ Tasas bajas de ictus hemorrágico con ambas dosis (0,11%/año frente a 0,13%/año para 150 y 110 mg BD respectivamente).
- ▶ No diferencias en tasas de mortalidad entre las dos dosis

Estudios de cohortes presentados con dabigatrán

- ▶ *Comparative Effectiveness of Dabigatran versus Warfarin in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation .*

Álvaro Alonso et al. Univ of Minnesota, Minneapolis, MN

- In this large patient population, compared to warfarin, dabigatran was associated with lower risk of intracranial bleeding and similar risk of ischemic stroke and MI. These results are comparable to those reported in the RE-LY trial, suggesting that effectiveness of dabigatran in the 'real-world' is similar to that described in RE-LY.

- ▶ *Comparative Effectiveness and Safety of Dabigatran vs. Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation - Evidence From Real World Practice.*

Meytal Avgil Tsadok, Res Inst of the McGill Univ Health Ctr, Montreal, QC, Canada

- In the current population-based observational study comparing dabigatran to warfarin use, we found no difference in the risk of stroke, bleeding, or MI, however, dabigatran was associated with lower all-cause mortality.

- ▶ *Monitoring the Safety and Effectiveness of Dabigatran and Warfarin in Routine Care: An Interim Analysis Using U.S. Healthcare Utilization Data .*

John D. Seeger , Brigham and Women's Hosp

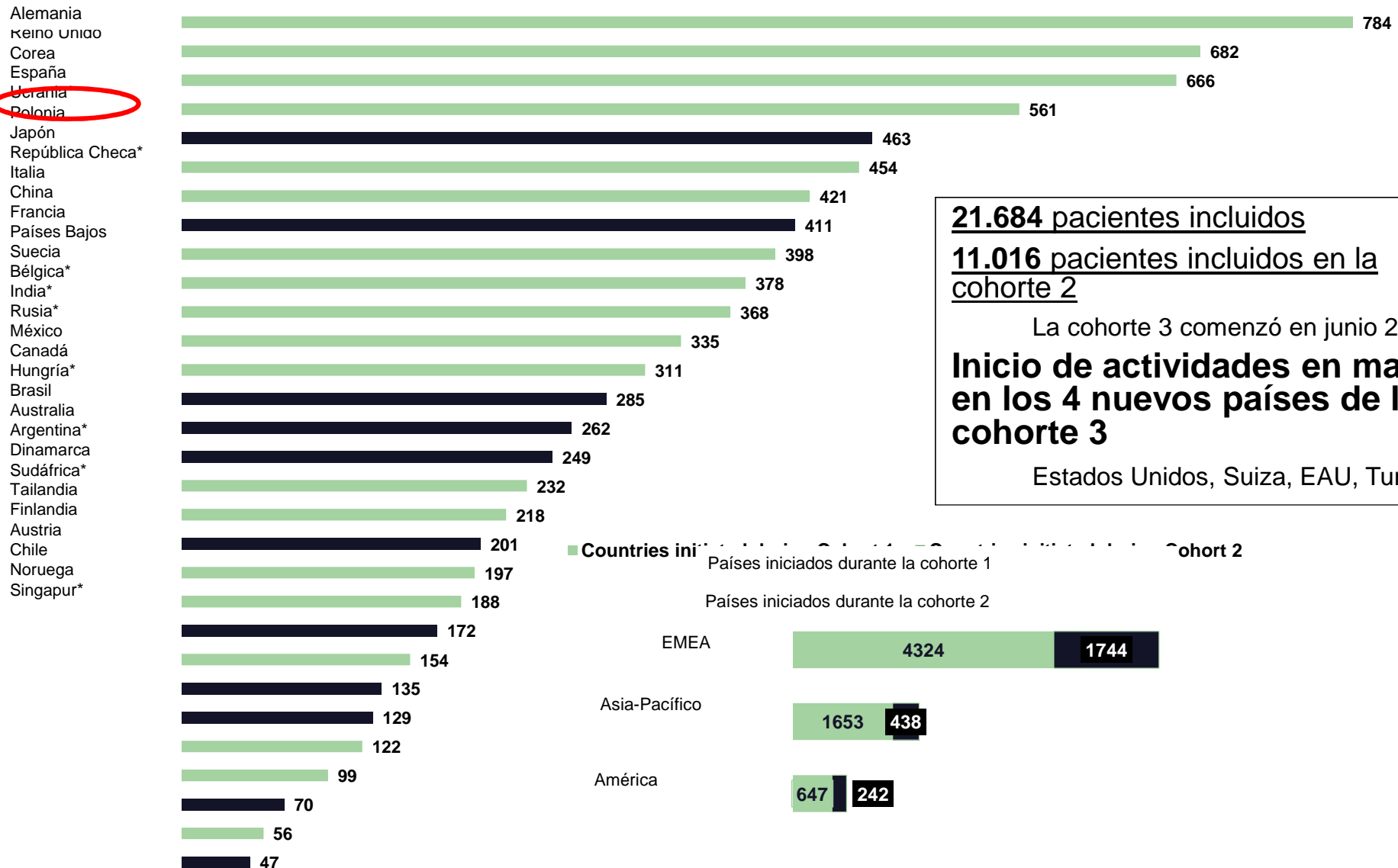
- Dabigatran has effectiveness and safety similar to warfarin. Interpretation of these first results is hampered by a limited cohort size and short follow-up.



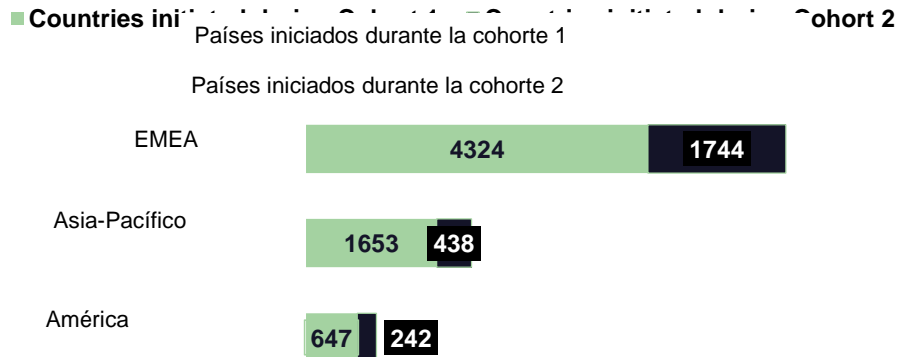
Registro internacional, multicéntrico y
prospectivo de pacientes de ambos sexos
con diagnóstico reciente de fibrilación
auricular

Beca para la investigación de Bayer a:
Thrombosis Research Institute

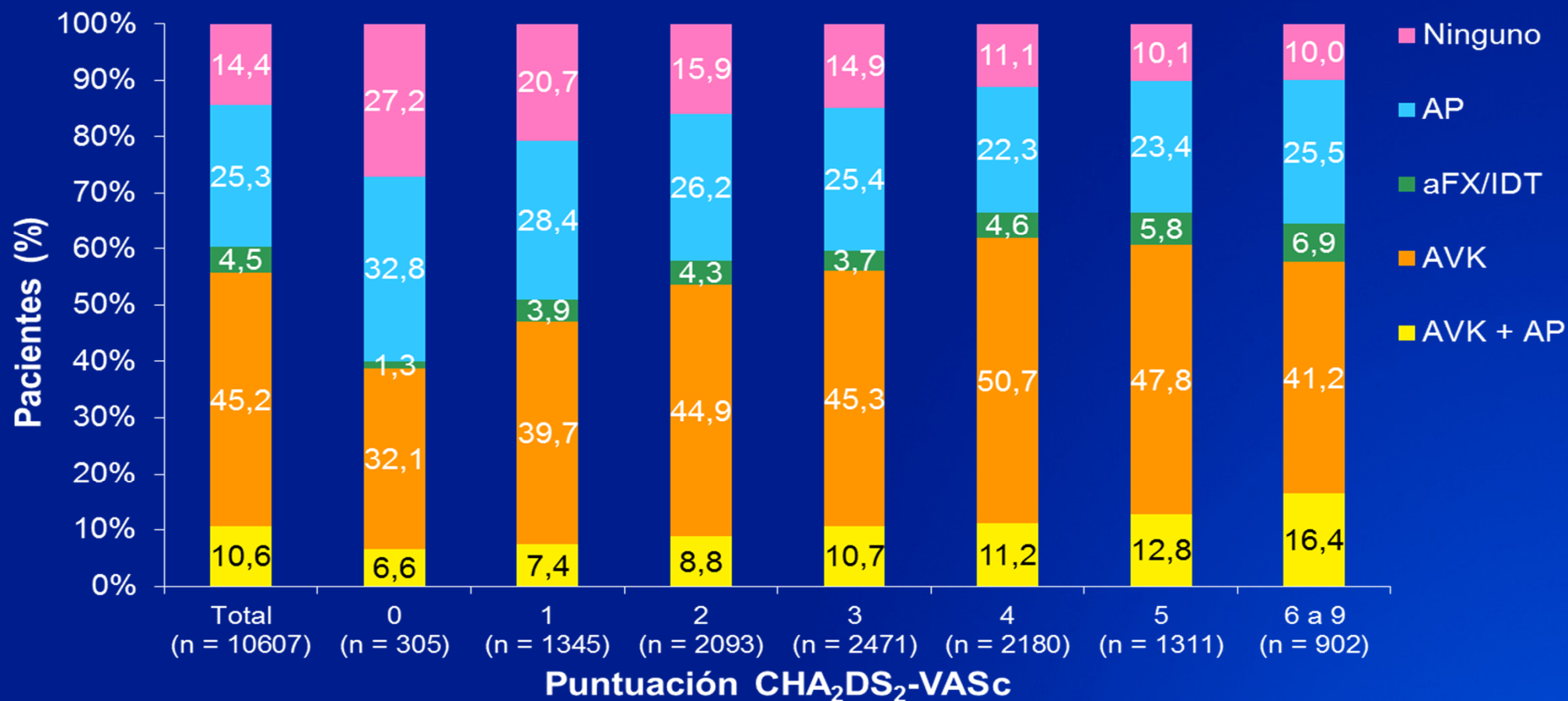
Estado de países de la cohorte 2 de GARFIELD - inicio de la cohorte 3 (junio de 2013)



21.684 pacientes incluidos
11.016 pacientes incluidos en la cohorte 2
 La cohorte 3 comenzó en junio 2013
Inicio de actividades en marcha en los 4 nuevos países de la cohorte 3
 Estados Unidos, Suiza, EAU, Turquía



Cohorte 1: uso de anticoagulantes por puntuación CHA₂DS₂-VASc



- Sin prescripción de anticoagulantes un importante % de los pacientes con puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2.

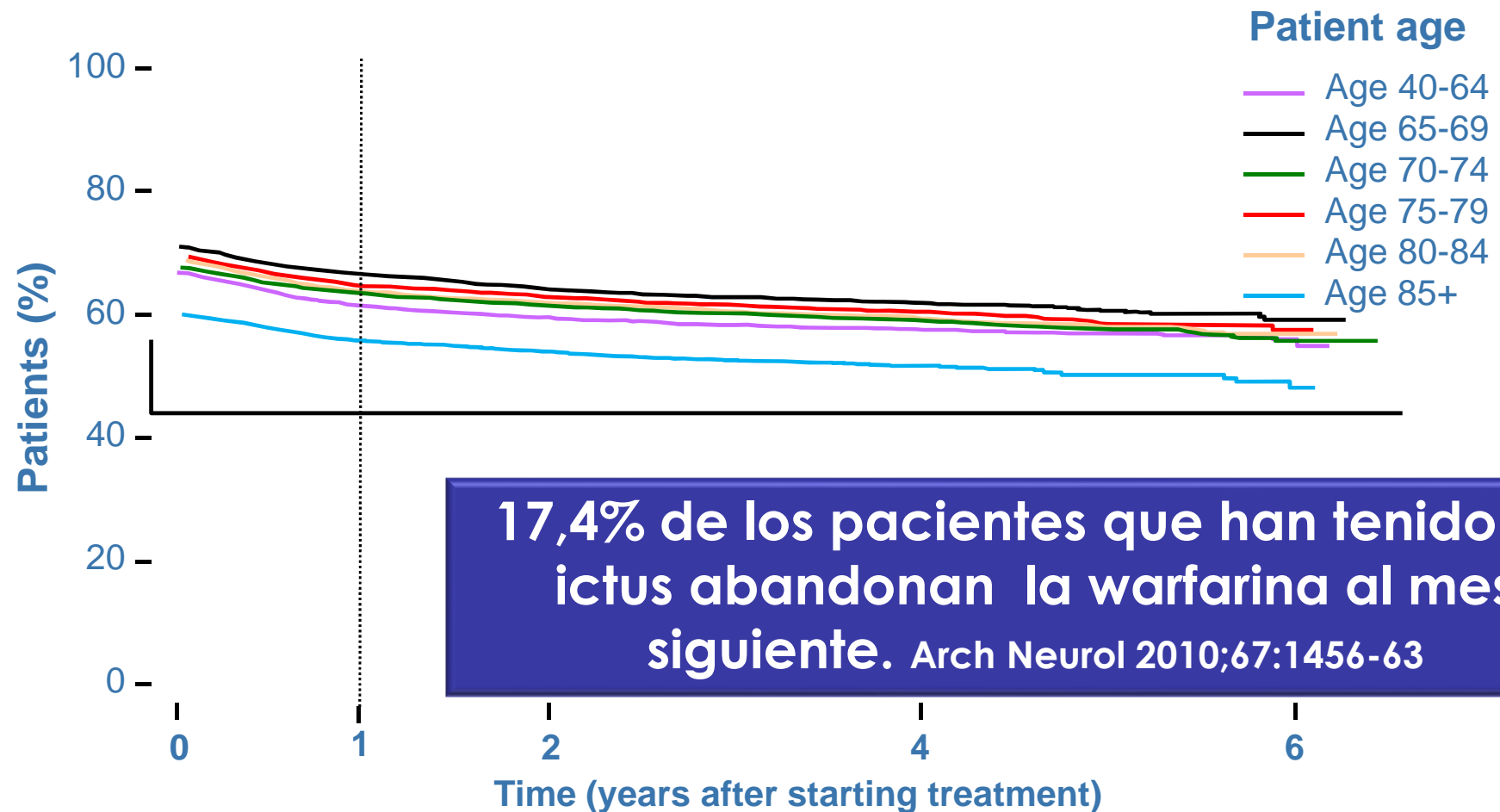
Adherencia.

Precaución con la
adherencia...

Patients stop taking warfarin over time

~30% of AF patients treated with warfarin discontinued within 1 year

(from a total population of 41,910 AF patients in the UK General Practice Research Database)



Adherence With Dabigatran Therapy in Patients With Atrial Fibrillation .

Cynthia Jackevicius et al. Montreal, QC, Canada

▶ Results:

- The cohort consisted of 10,644 dabigatran users, 5,922 patients taking 110mg bid and 4,722 taking 150mg bid.
- Median follow-up was 163 days.

▶ Conclusions:

- Approximately 1 in 4 patients discontinues dabigatran within 6 months, among whom, about a third switches to warfarin therapy. Dabigatran discontinuation rates in clinical practice are higher than those reported in the RE-LY clinical trial, and are higher in older patients and warfarin naïve patients.

Patterns of Adherence to Dabigatran and its Association With Outcomes

Supriya Shore et al, Univ of Colorado at Denver

- ▶ National cohort of AF patients (n=6,256)
- ▶ at least 1 new dabigatran prescription
- ▶ based on Veterans Affairs pharmacy records
- ▶ The average age was 71 years,
- ▶ 93% were males and comorbidities were common, including CHF (40%), diabetes (45%), hypertension (93%) and prior stroke (21%).
- ▶ Over three-quarters (81%) of patients had a gap in therapy with a median of 2 gap days.
- ▶ In multivariable analysis, lower adherence to dabigatran was associated with higher risk of death/stroke (HR 1.20 per 0.1 unit lower PDC, 95% CI 1.12 - 1.27)
- ▶ **Conclusion:**
 - In the year after starting therapy, dabigatran adherence was suboptimal. Further, lower levels of adherence were associated with adverse outcomes. These findings suggest that efforts to improve adherence to dabigatran are needed in routine clinical practice.

Analysis of persistence of OACs using evidence from two different observational studies.

US database and a German registry

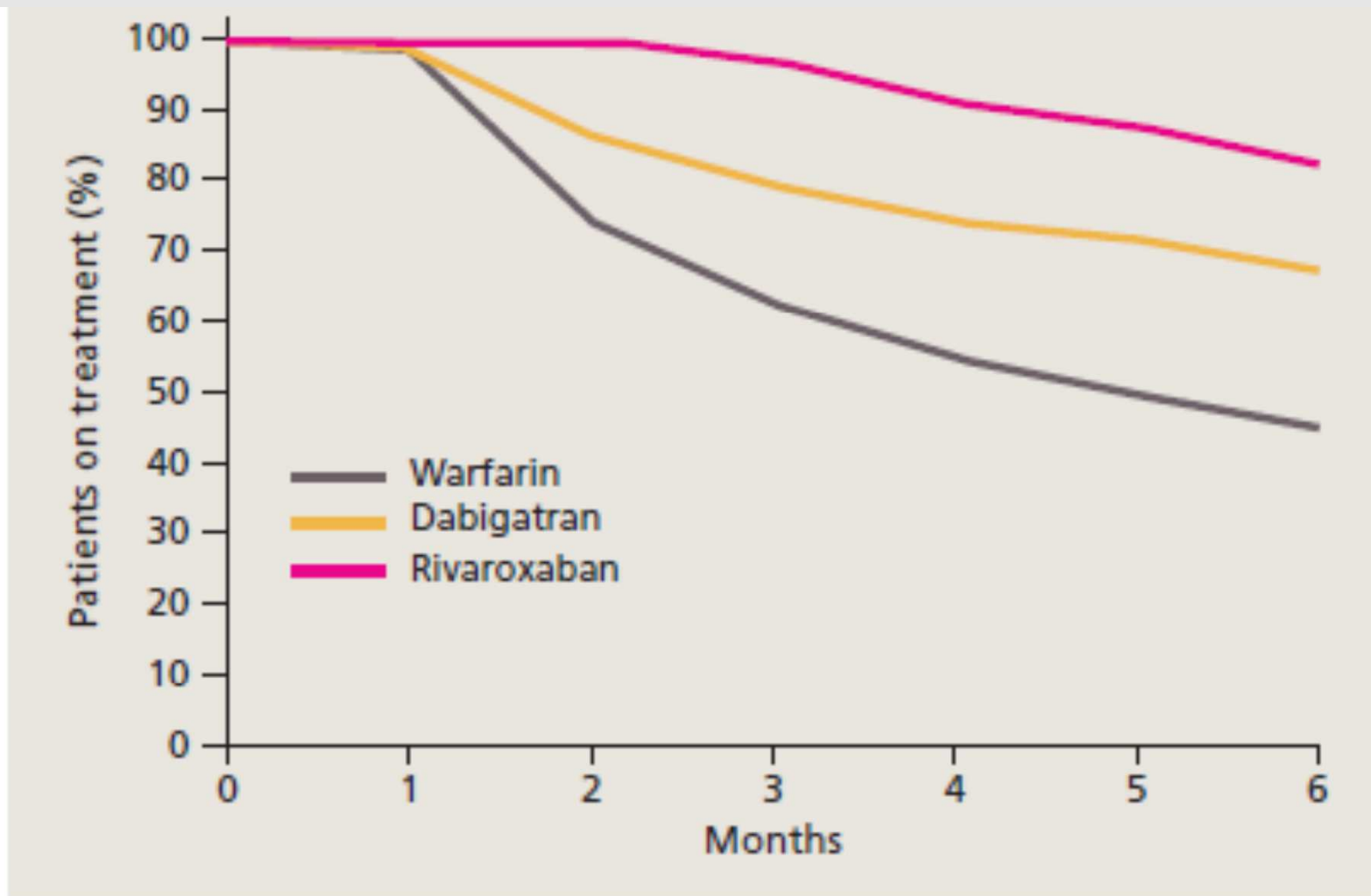


Figure 3. Estimated persistence on initial treatment over the first 6 months of therapy

Specific Antidotes in development

▶ Dabigatran:

- monoclonal antibody fragment. First human data AHA 2013.

▶ Factor X Inhibitors:

- A phase 2 randomized, double-blind, placebo controlled trial of PRT064446 (Adexanet alfa), a novel universal antidote for direct and indirect Factor Xa inhibitors

Casi disponible ya.....

Anticoagulantes orales de acción directa en FA: novedades del último año

- Un nuevo anticoagulante para la FA: Edoxaban (Estudio ENGAGE) .
Ensayo clínico Fase III
- Información en subgrupos particulares: Anciano, IC, DM, IR etc....
Análisis de subgrupos
- Información sobre práctica clínica. *Registros.*
- **Abordaje económico: *Estudios de coste efectividad***
- Indicaciones aceptadas. *Recomendaciones del Ministerio*

Estudios de coste-efectividad

CEAs of Newer Anticoagulants

- **18 models published**
 - ◆ 13 dabigatran
 - ◆ 4 rivaroxaban
 - ◆ 4 apixaban
- **Almost all found newer agent to be cost-effective compared with warfarin**

PLoS One 2013;8(4):1e62183

Mark Hlatky

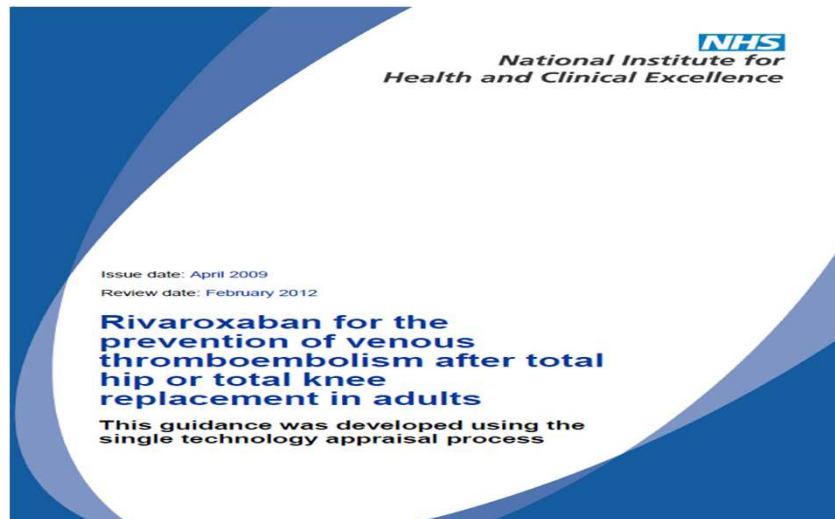


SCIENTIFIC
SESSIONS
20|13

Necesidad de realizar estudio en cada país.

Tanto más coste-efectivos cuanto peor el control con AVK

Informes farmacoeconómicos: evaluaciones positivas NICE



NHS
National Institute for
Health and Clinical Excellence

NHS
National Institute for
Health and Clinical Excellence

Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation

Issued: March 2012

NICE technology appraisal guidance 249
guidance.nice.org.uk/ta249

NHS
National Institute for
Health and Clinical Excellence

Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation

Issued: May 2012

NICE technology appraisal guidance 256
guidance.nice.org.uk/ta256

Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism

Issued: July 2012

NICE technology appraisal guidance 261
guidance.nice.org.uk/ta261

Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. [Lip GY et al.](#)

- **OBJECTIVE:**

The objective of this study was to evaluate the cost-effectiveness of apixaban against other NOACs from the perspective of the United Kingdom National Health Services.

- **METHODS:**

Markov model

- **RESULTS:**

The estimated incremental cost-effectiveness ratio was £9611, £4497, and £5305 per quality-adjusted life-year gained with apixaban compared with dabigatran 150 mg BID, dabigatran 110 mg BID, and rivaroxaban 20 mg once daily, respectively. Sensitivity analyses indicated that results were robust over a wide range of inputs.

- **CONCLUSIONS:**

Although our analysis was limited by the absence of head-to-head trials, based on the indirect comparison data available, our model projects that apixaban may be a cost-effective alternative to dabigatran 150 mg BID, dabigatran 110 mg BID, and rivaroxaban 20 mg once daily for stroke prevention in AF patients from the perspective of the United Kingdom National Health Services.

Anticoagulantes orales de acción directa en FA: novedades del último año

- Un nuevo anticoagulante para la FA: Edoxaban (Estudio ENGAGE) .
Ensayo clínico Fase III
- Información en subgrupos particulares: Anciano, IC, DM, IR etc....
Análisis de subgrupos
- Información sobre práctica clínica. *Registros.*
- Abordaje económico: *Estudios de coste efectividad*
- **Indicaciones aceptadas. *Recomendaciones del Ministerio***



4.2. Situaciones en pacientes con fibrilación auricular no valvular en las que los NACO pueden considerarse una opción terapéutica en el marco del SNS (excluyendo las contraindicaciones generales para la TAO; ver sección 4.3);

4.2.1. Situaciones clínicas:

- **Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina;**
- **Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) (excepto durante la fase aguda) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico;**
- **Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC, definido como la combinación de HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV [32] y/o microsangrados corticales múltiples [33]. Los NACO podrían representar un beneficio en comparación con AVK en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC [22,23; ANEXO I];**
- **Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR. Entre otras opciones terapéuticas, los NACO podrían representar una alternativa en estos pacientes;**

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
UT/V4/23122013**

**Criterios y recomendaciones
generales para el uso de nuevos
anticoagulantes orales (NACO) en
la prevención del ictus y la embolia
sistémica en pacientes con
fibrilación auricular no valvular**

Fecha de publicación 23 de diciembre de 2013



**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
UT/V4/23122013**

**Criterios y recomendaciones
generales para el uso de nuevos
anticoagulantes orales (NACO) en
la prevención del ictus y la embolia
sistémica en pacientes con
fibrilación auricular no valvular**

Fecha de publicación 23 de diciembre de 2013

4.2.2. Situaciones relacionadas con el control de INR:

- **Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 65% [34], calculado por el método de Rosendaal [35]. En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%. En cualquiera de los supuestos, el periodo de valoración es de al menos los últimos 6 meses, excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas o dentales u otros procedimientos invasivos, etc. que conlleven la modificación de la pauta de AVK.**
- **Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.**