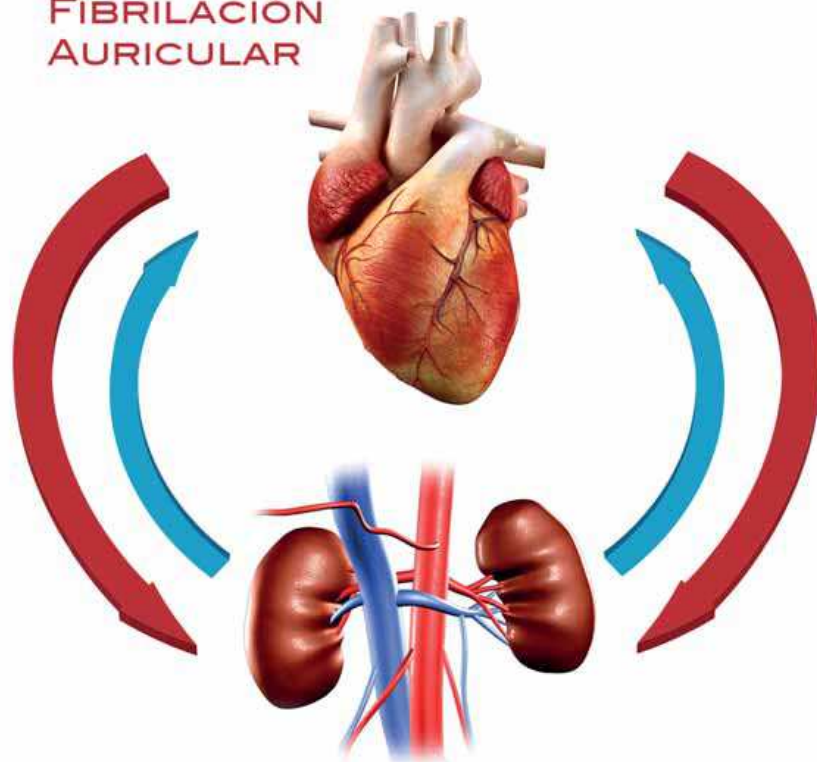




**XVI REUNIÓN DE  
INSUFICIENCIA  
CARDÍACA Y  
FIBRILACIÓN  
AURICULAR**



**ZARAGOZA**  
20 Y 21 DE MARZO DE 2014  
AUDITORIO-PALACIO DE CONGRESOS DE ZARAGOZA

**EN EL FOCO DEL DEBATE**

**NUEVOS ANTICOAGULANTES**

**VS**

**ANTIVITAMINA K**

**en**

**F.A. NO VALVULAR**

**A favor de los anti-VK**

**Oscar Aramburu Bodas**

**Medicina Interna**

**Hospital Universitario Virgen Macarena**

**Sevilla**

### Expertos abogan por generalizar el uso de los nuevos anticoagulantes

Más eficaces y seguros, podrían llegar a los 40.000 almerenses que hoy son tratados con Sintrom

CARMEN M. LÓPEZ / MADRID

viernes, 17 de mayo de 2013 / 16:00

Hace más de un año que se dispone en España de los nuevos anticoagulantes orales (NACO). Sin embargo, su acceso es desigual entre las CC.LL. Estas unificación con...

### Expertos denuncian desigualdades en el acceso a los anticoagulantes orales entre CC.AA.



REDACCIÓN 1

jueves, 28 de noviembre de 2013 / 14:00

José Ramón González

Juanatay ha lamentado "las restricciones que se

### ESPECIAL NÚMERO 500

### Los NACOs continúan siendo fuente de inequidades entre las CC.AA. tanto para pacientes como para médicos de AP

R.C. / MADRID

viernes, 14 de febrero de 2014 / 16:00

### Las reinterpretaciones de las recomendaciones de uso de los NACOs pueden generar inequidad

REDACCIÓN / BARCELONA

miércoles, 26 de junio de 2013 / 13:00

Durante la 4ª edición del Cardio Academy Meeting se ha ratificado la seguridad y eficacia a largo plazo de los nuevos anticoagulantes orales, que los expertos consideran fundamentales para mejorar la práctica clínica.

## EL PAÍS

### SOCIEDAD

VIDA & ARTES EDUCACIÓN SALUD CIENCIA MEDIO AMBIENTE IGUALDAD CONSUMO

ESTÁ PASANDO Aznalcóllar Caso Valdeluz Activismo lgtb Oscar Pistorius Cont

### Nuevas barreras en el acceso a los nuevos anticoagulantes

- Los pacientes anticoagulados lamentan las restricciones de acceso a los nuevos fármacos
- Piden a la Administración que garantice el cumplimiento de las recomendaciones de uso
- Los facultativos denuncian trabas para la prescripción en ocho comunidades

# Economía

### ESPECIALIZADA

### La falta de práctica clínica y el coste dejan a pacientes con FA sin acceso a los nuevos ACO

FRANCISCO ROSA / MADRID

viernes, 03 de mayo de 2013 / 13:00

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda el uso de las nuevas alternativas para prevenir el ictus en la mayoría de los pacientes con fibrilación auricular no valvular.

YAHOO! NOTICIAS ESPAÑA



### PRIMARIA

### Destacan la infratilización de los nuevos anticoagulantes orales en España

O.G. / BARCELONA

jueves, 31 de octubre de 2013 / 18:00

### POLÍTICA

### Ocho CC.AA. dificultan el acceso a los NACO

### POLÍTICA

### Ocho comunidades ponen trabas a la prescripción de



ALMUDE

viernes, 1

La Feder

Asociaci

(Feasan)

'Posición

relación

acceso a

anticoag

inequida

documen

participa

Español

## Noticias de Navarra

INICIO VECINOS POLÍTICA OCIO Y CULTURA SOCIEDAD OSASUNA OPINIÓN

Navarra Comunidad Autónoma Vasca España

Inicio > Sociedad

OPINIÓN

### Sintrom y los nuevos anticoagulantes

POR JUAN ERVITI LÓPEZ Y 71 FIRMAS MÁS. \* JEFE DE LA SECCIÓN DE INFORMACIÓN Y ASESORÍA DEL MEDICAMENTO, SNS-O. EN REPRESENTACIÓN DE 67 MÉDICOS DEL SNS-O. - Miércoles, 15 de Enero de 2014 - Actualizado a las 06:05h

# Política



Feasan

Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados

FEASAN y siete sociedades científicas establecen un posicionamiento para denunciar las restricciones de acceso a estos fármacos innovadores y la inequidad en su uso.

# Sociedad

# ¡LA CONTROVERSIDA EXISTE!...

THE LANCET

Volume 378 Number 9714 Pages 1-88 July 25, 2012

www.thelancet.com

\*Torben Bjerregaard Larsen, Gregory Y H Lip  
Department of Cardiology, Aalborg AF Study Group, Aalborg  
University Hospital, Aalborg DK-9000, Denmark (TBL); Aalborg  
Thrombosis Research Unit, Department of Clinical Medicine,  
Faculty of Health, Aalborg University, Aalborg, Denmark (TBL,  
GYHL); and Centre for Cardiovascular Sciences, University of  
Birmingham, City Hospital, Birmingham, UK (GYHL)  
tobl@rn.dk

Comment

www.thelancet.com Published online December 4, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62376-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62376-4)

Warfarin or novel oral anticoagulants for atrial fibrillation? 



© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

Should Warfarin and Heparins be Replaced by the New Oral Anticoagulants?

M. S. Farooq<sup>1</sup>, M. Z. Farooq<sup>1</sup>, S. Khan<sup>1</sup>

Hindawi Publishing Corporation  
Journal of Angiology  
Volume 2013, Article ID 874827, 7 pages

*Review Article*

**Anticoagulation for Atrial Fibrillation: Is This the End of Warfarin? Not Just Yet**



# ¿PERO COMO DISYUNTIVA O COMO OPCIONES?

# ELEMENTOS DE LA MBE PARA LA TOMA DE DECISIONES



# LAS EVIDENCIAS...



## LOS PACIENTES...



## EL COSTE...



## LOS MÉDICOS..



## LAS AGENCIAS SANITARIAS...



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Agencia Española de Medicamentos  
y Productos Sanitarios



## Warfarin



## LA EXPERIENCIA...



1941



1954

A.M.A. Arch Intern Med 1954 Aug; 94 (2): 213-20



1948

1951



1955

# LAS EVIDENCIAS...

## CLINICAL EXPERIENCE WITH COUMARIN ANTICOAGULANTS WARFARIN AND WARFARIN SODIUM

DALLAS V. CLATANOFF, M.D.

PERRY O. TRIGGS, M.D.  
AND

OVID O. MEYER, M.D.  
MADISON, WIS.

**S**YNTHESIS of the 3-substituted-4-hydroxycoumarin anticoagulant No. 42, 3-( $\alpha$  phenyl- $\beta$ -acetyllethyl)-4-hydroxycoumarin,\* was first accomplished and its action studied in Dr. Karl Paul Link's laboratory.† The compound has been generically termed "warfarin" and its sodium salt termed "warfarin sodium." The sodium derivative † is readily water-soluble, and the solutions are stable. Structural formulae of these compounds appear in Figure 1. Warfarin, when given orally, and warfarin sodium, when given orally or intravenously, produce hypoprothrombinemia, as do the other 3-substituted-4-hydroxycoumarin compounds.

Interesting experimental data regarding warfarin sodium and warfarin in the rat have been made available by Eble,‡ working in Link's laboratory. These workers believe the rat to be the preferred experimental animal in the study of 4-hydroxycoumarin anticoagulants, as the response of the rat is most closely parallel to that of the human. Eble found that when massive oral doses, of 100 mg. per kilogram, of warfarin were given the rat its presence in the plasma could be detected spectrophotometrically (Beckman, 308 m $\mu$ .) within four hours. The plasma concentration time curve was not affected by simultaneous doses of vitamin K<sub>1</sub> (250 mg. per kilogram). However, in adequate doses vitamin K<sub>1</sub> gave complete protection from the toxicity and anticoagulant activity of warfarin and was more effective in this respect against warfarin than against cyclocumarol.

Lower doses of warfarin resulted in proportionately lower concentrations of warfarin in the plasma. There was no difference between warfarin and its sodium salt in the rate of appearance in the blood stream or in the ultimate concentration when they were given orally.

It was found that warfarin sodium given intravenously rapidly diffused through the rat body and was found in maximum concentration in the muscle, plasma, and liver five minutes after the injection. When the gastric pyloric sphincter

From the Department of Medicine, University of Wisconsin Medical School.

This study was supported in part by the Research Committee of the Graduate School from funds supplied by the Wisconsin Alumni Research Foundation.

The warfarin (Coumadin) sodium was prepared in ampoules by Dr. Samuel Gordon, Endo Products, Inc., Richmond Hill, N. Y., from material supplied by Prof. Karl Paul Link.

\* The chemical name 3-( $\alpha$  acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin is the systematic name used by *Chemical Abstracts*.<sup>2</sup>

† References 1 and 2.

‡ Eble, J. N.: Doctoral Dissertation, University of Wisconsin, to be published. This material was obtained through personal communication from Prof. Karl Paul Link.



## LAS EVIDENCIAS...

**Entre 1989 y 1998 se publicaron varios ENSAYOS CLÍNICOS relevantes sobre la eficacia de la WARFARINA en la prevención de tromboembolia en pacientes con FA no valvular**

- **AFASAK study. Lancet 1989; 1: 175-9**
- **BAATAF: Boston Area Anticoagulation Trial in AF. NEJM 1990; 323: 1505-11**
- **SPAF: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Circulation 1991; 84: 527-39**
- **CAFA: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study. JACC 1991; 18: 349-55**
- **SPINAF: Stroke Prevention in Nonrheumatic AF. NEJM 1992; 327: 1406-12**
- **EAFT: European Atrial Fibrillation Trial. Lancet 1993; 342: 1255-62**
- **SPAF II: Lancet 1994; 343: 687-91**
- **SPAF III: Lancet 1996; 348: 633-8**
- **AFASAK II study: Arch Intern Med 1998; 158: 1513-21**



# LAS EVIDENCIAS...

**Entre 1999 y 2008 se publicaron varios META-ANÁLISIS sobre la eficacia de la WARFARINA en la prevención de tromboembolia en FA no valvular**

## **Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis**

*Ann Intern Med.* 1999;131:492-501

Robert G. Hart, MD; Oscar Benavente, MD; Ruth McBride, BS; and Lesly A. Pearce, MS

## **Prevention of Thromboembolism in Atrial Fibrillation**

### **A Meta-analysis of Trials of Anticoagulants and Antiplatelet Drugs**

Jodi B. Segal, MD, MPH, Robert L. McNamara, MD, MHS, Marlene R. Miller, MD, Nina Kim, MS, Steven N. Goodman, MD, PhD, Neil R. Powe, MD, MPH, MBA, Karen A. Robinson, MSc, Eric B. Bass, MD, MPH, for the Johns Hopkins Evidence-based Practice Center  
**J GEN INTERN MED 2000;15:56-67.**

## **Warfarin Anticoagulation and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation\***

### **A Systematic Review and Metaanalysis**

Matthew W. Reynolds, PhD; Kyle Fahrbach, PhD; Ole Hauch, MD; Gail Wygant, RN, MS; Rhonda Estok, RN, BSN; Catherine Cella; and Luba Nalysnyk, MD, MPH  
**CHEST 2004; 126: 1938-45**

## **Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis**

**Heart 2008;94:1607-13.**

L V Andersen,<sup>1</sup> P Vestergaard,<sup>2</sup> P Deichgraeber,<sup>1</sup> J S Lindholt,<sup>3</sup> L S Mortensen,<sup>4</sup> L Frost<sup>5,6</sup>



# LAS EVIDENCIAS...

## Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation

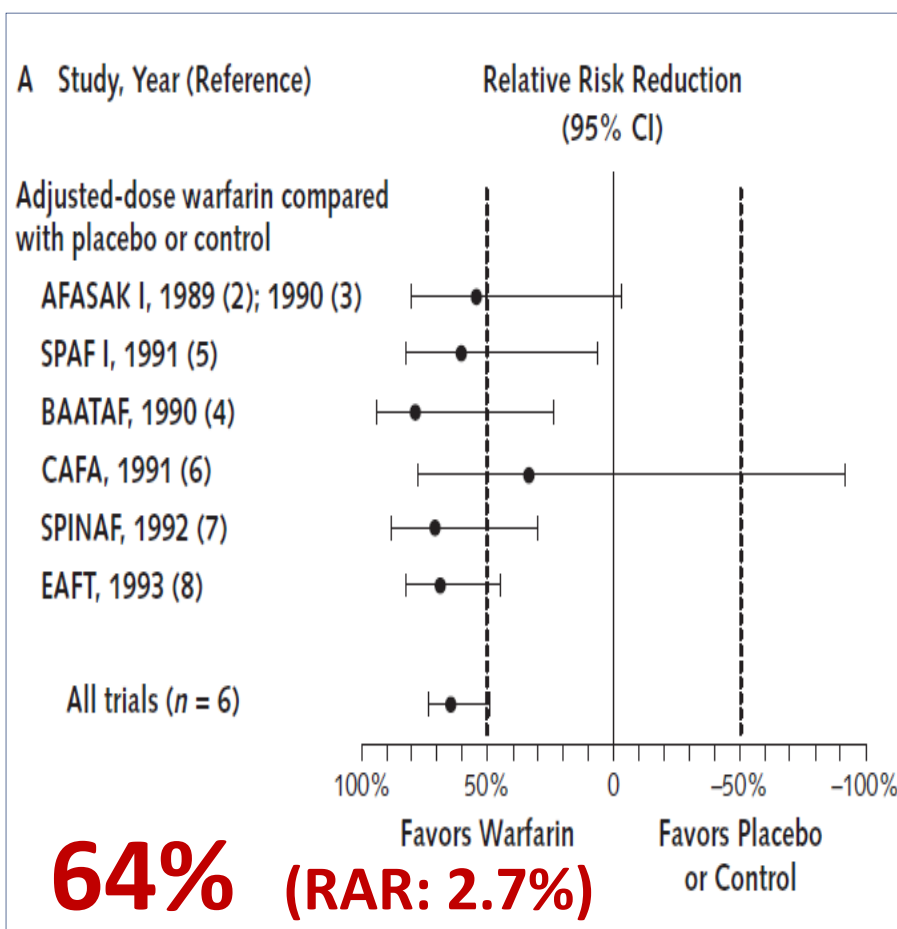
Robert G. Hart, MD; Lesly A. Pearce, MS; and Maria I. Aguilar, MD

*Ann Intern Med.* 2007;146:857-867.

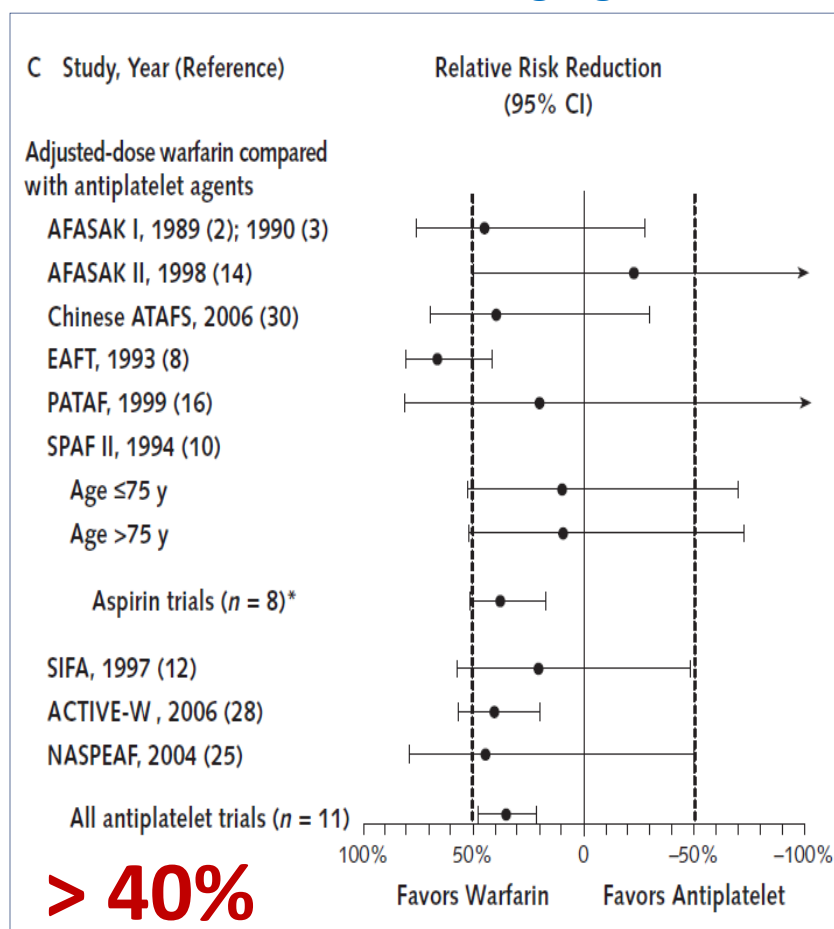
**29 Estudios**

**28.044 Pacientes**

### Warfarina vs Placebo



### Warfarina vs Antiagregantes





# LAS EVIDENCIAS...

## NACOs vs warfarina: ENSAYOS CLÍNICOS

### *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\*

### *The* NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 10

#### Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators\*

### *The* NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 15, 2011

VOL. 365 NO. 11

#### Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Gerales, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators\*

*The* NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

#### Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Albert L. Waldo, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey I. Weitz, M.D., Jindřich Špinar, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Yukihiro Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D., Laura T. Grip, A.B., Shirali P. Patel, B.S., Indravadan Patel, M.D., James J. Hanyok, Pharm.D., Michele Mercuri, M.D., and Elliott M. Antman, M.D., for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators\*



# LAS EVIDENCIAS...

## NACOs vs warfarina: META-ANÁLISIS

Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation:  
A meta-analysis of 50,578 patients

Davide Capodanno <sup>a,b,\*</sup>, Piera Capranzano <sup>a</sup>, Giuseppe Giacchi <sup>a</sup>, Valeria Calvi <sup>a</sup>, Corrado Tamburino

<sup>a</sup> Ferrarotto Hospital and University of Catania, Catania, Italy

<sup>b</sup> ETNA Foundation, Catania, Italy

Int J Cardiol 2012;110:453-60

### Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation

Corey S. Miller, BA<sup>a,c</sup>, Sonia M. Grandi, MSc<sup>a</sup>, Avi Shimony, MD<sup>a,b,d</sup>, Kristian B. Filion, PhD<sup>a</sup>, and  
Mark J. Eisenberg, MD, MPH<sup>a,b,c,\*</sup>

Am J Cardiol 2012;110:453-60

### Reviews

Clin Cardiol 2013;36:61-67

### Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Large, Randomized, Controlled Trials vs Warfarin

Ariel Dogliotti, MD; Ernesto Paolasso, MD; Robert P. Giugliano, MD, SM  
Clinical Epidemiology and Statistical Unit (Dogliotti), Orsini Group, Rosario, Argentina; Instituto  
de Investigaciones Clínicas (Paolasso), Rosario, Argentina; Instituto Cardiovascular de Rosario  
(Dogliotti, Paolasso), Rosario, Argentina; Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's  
Hospital (Giugliano), Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

### New Oral Anticoagulants Are Not Superior to Warfarin in Secondary Prevention of Stroke or Transient Ischemic Attacks, but Lower the Risk of Intracranial Bleeding: Insights from a Meta-Analysis and Indirect Treatment Comparisons

Partha Sardar<sup>1\*</sup>, Saurav Chatterjee<sup>2</sup>, Wen-Chih Wu<sup>2</sup>, Edgar Lichstein<sup>3</sup>, Joydeep Ghosh<sup>3</sup>, Shamik Aikat<sup>4</sup>,  
Debabrata Mukherjee<sup>4</sup>

### Nonvitamin-K-Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack

Stroke 2012;43:3298-304

### A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

George Ntaios, MD; Vasileios Papavasileiou, MD; Hans-Christoph Diener, MD;  
Konstantinos Makaritsis, MD; Patrik Michel, MD



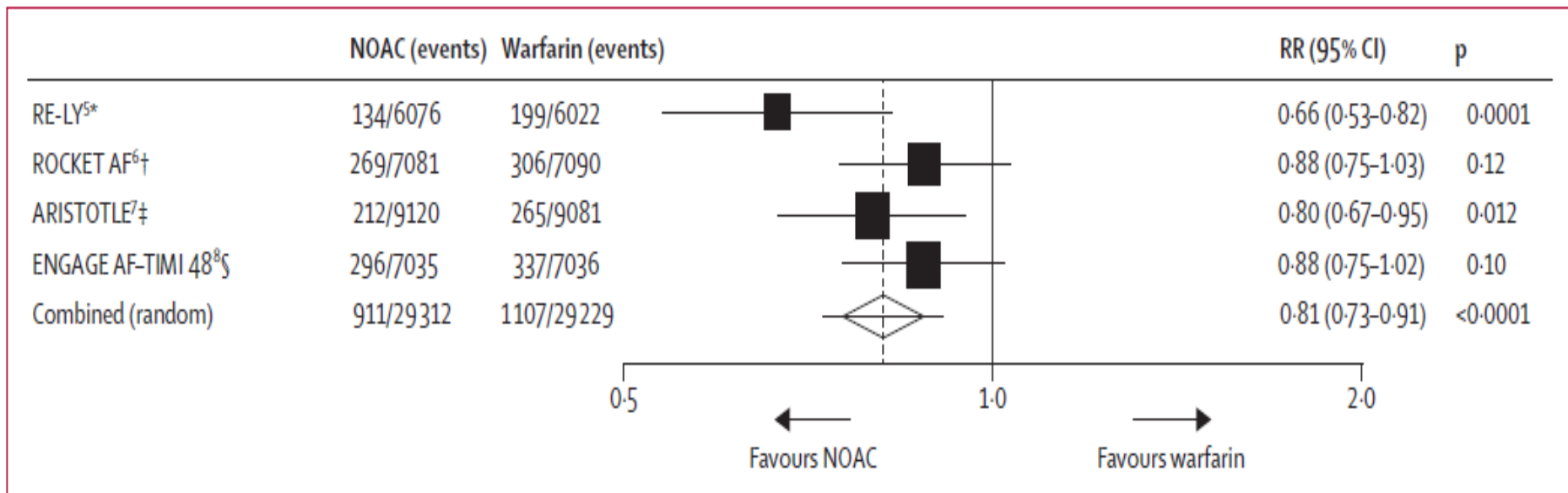
# LAS EVIDENCIAS...



## 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

### Stroke or systemic embolic events



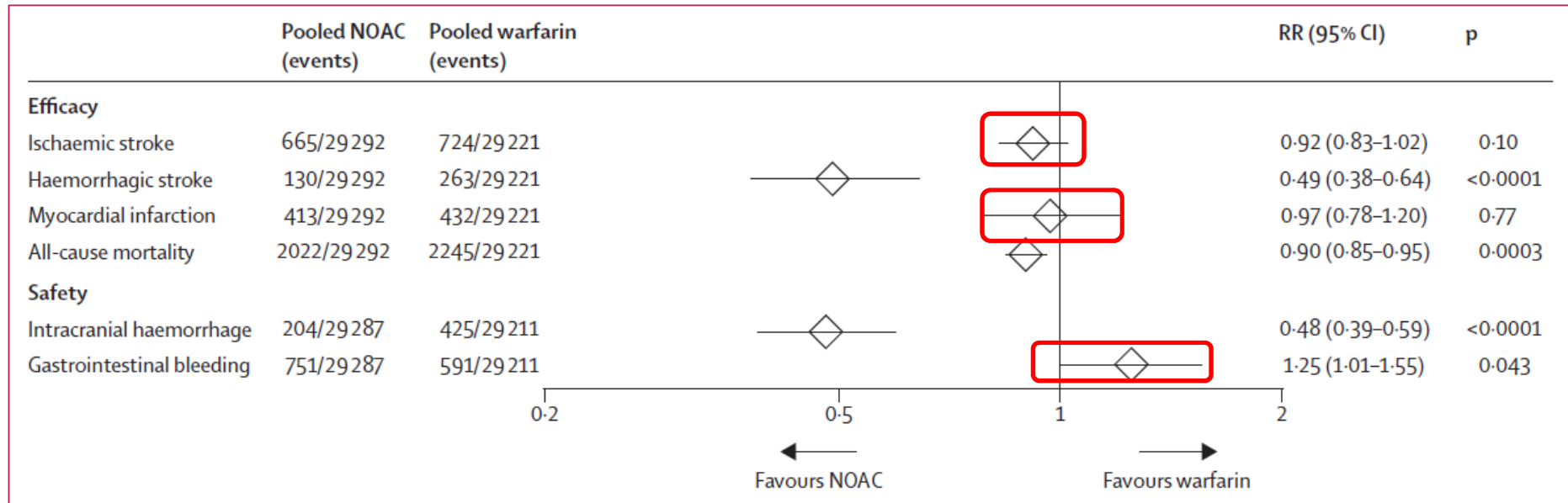
... subgrupos...



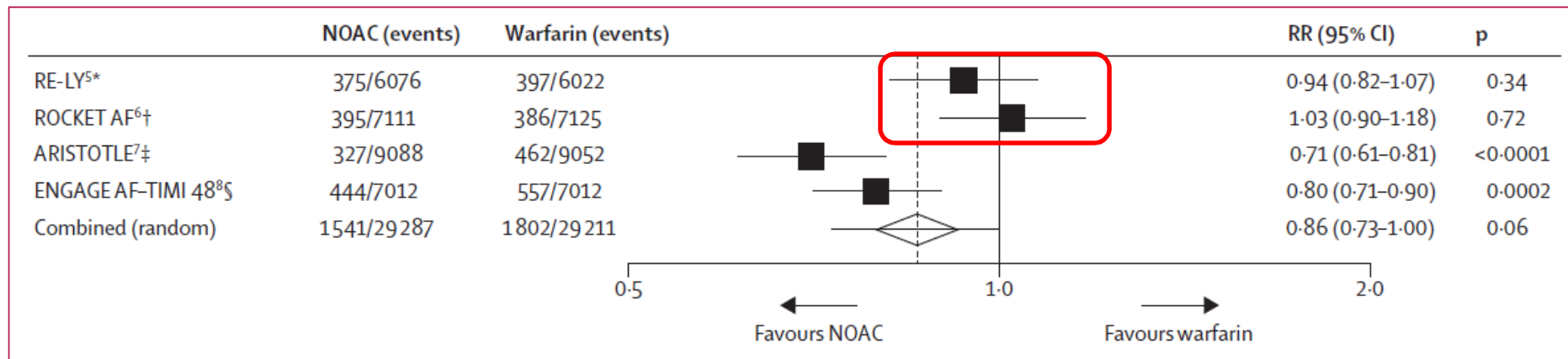
# LAS EVIDENCIAS...

Lancet 2014;383:955-62

## Secondary efficacy and safety outcomes



## Major bleeding

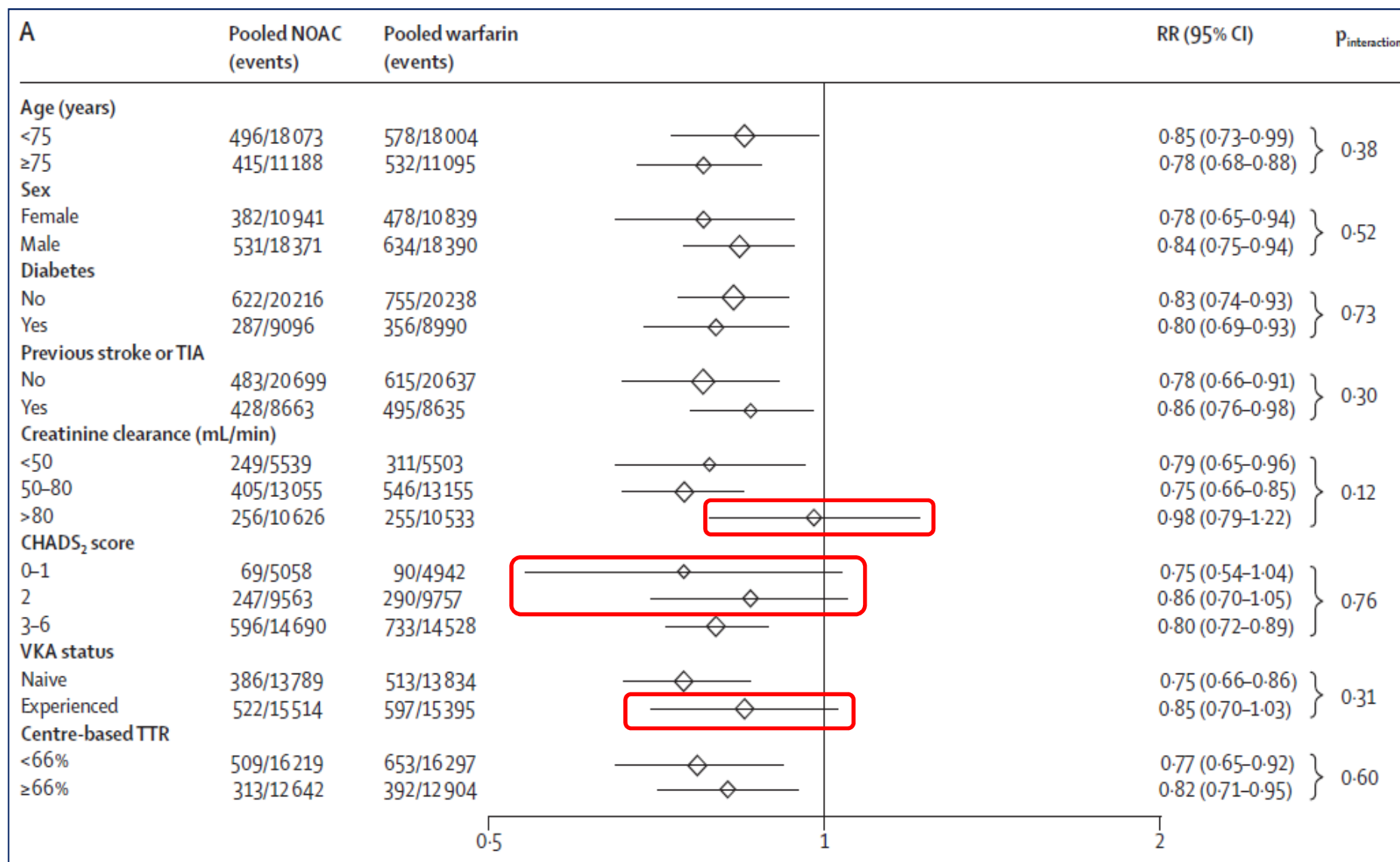




# LAS EVIDENCIAS...

Lancet 2014;383:955-62

## Stroke or systemic embolic events subgroups

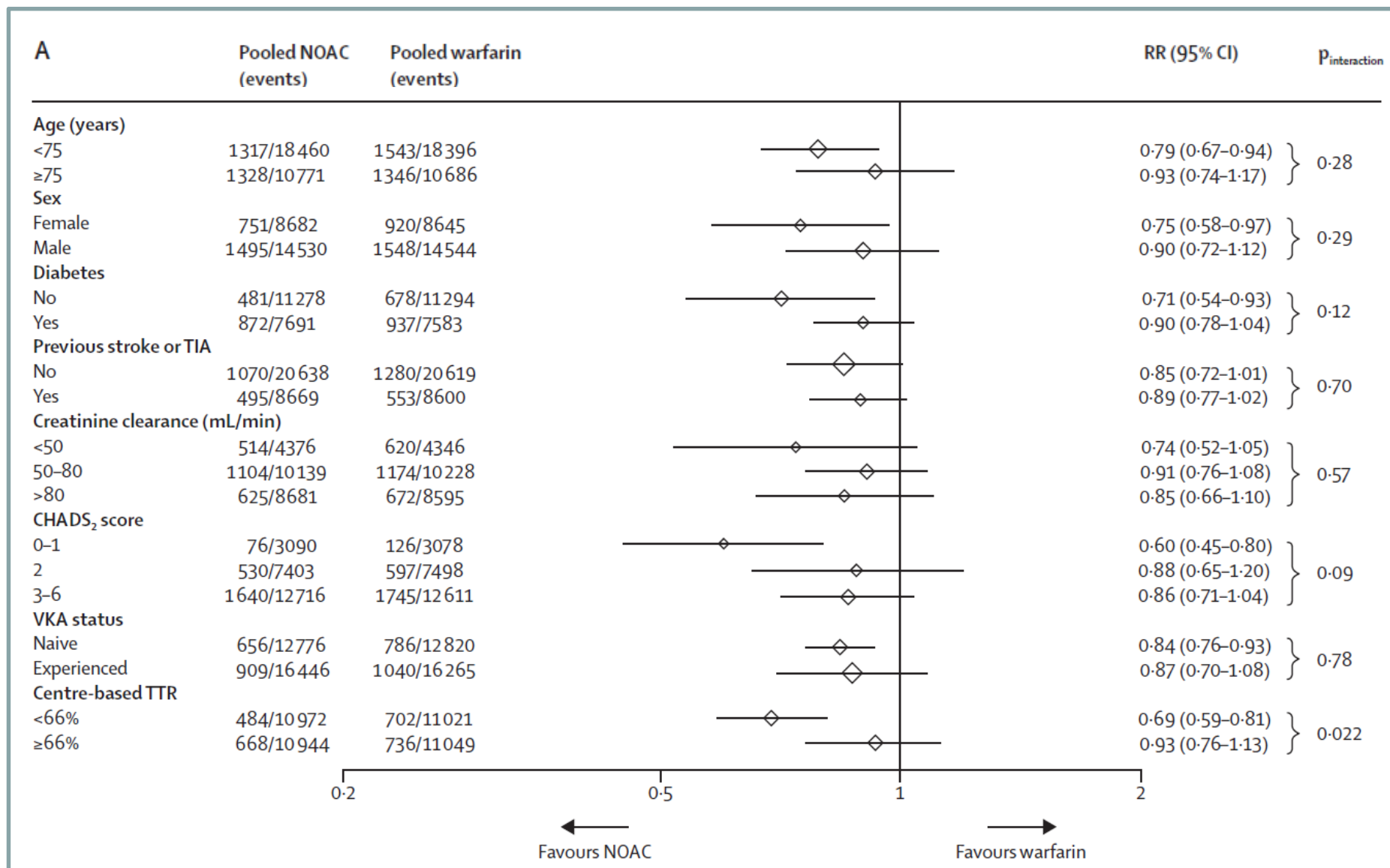




# LAS EVIDENCIAS...

Lancet 2014;383:955-62

## Major bleeding subgroups





## LAS EVIDENCIAS...

# Los meta-análisis: coinciden en su conclusiones...

Los NACOs tienen un **perfil favorable de riesgo-beneficio**, con **reducciones significativas** en el accidente cerebrovascular/embolismo (hasta 22%), la hemorragia intracraneal y la mortalidad, y con una tasa de hemorragia grave similar a warfarina, pero mayor de hemorragia gastrointestinal.

La **eficacia y la seguridad** relativa de los nuevos anticoagulantes orales parece **consistente** a través de una amplia tipología de pacientes.

Sus resultados ofrecen a los médicos una visión más completa de los NACOs como una **opción terapéutica** para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en la FA no valvular.



## LAS EVIDENCIAS...

### Meta-análisis: ¿Heterogeneidad?

|                          | RE-LY <sup>[2]</sup><br>Dabigatran | ROCKET-AF <sup>[3]</sup><br>Rivaroxaban | ARISTOTLE <sup>[4]</sup><br>Apixaban | ENGAGE-AF <sup>[5]</sup><br>Edoxaban |
|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Median TTR, %            | 66                                 | 58                                      | 66                                   | 68                                   |
| CHADS <sub>2</sub> score |                                    |                                         |                                      |                                      |
| 0-1                      | 32                                 | 0                                       | 34                                   | <1                                   |
| 2                        | 35                                 | 13                                      | 36                                   | 46                                   |
| 3-6                      | 33                                 | 87                                      | 30                                   | 54                                   |

- **Diferentes fármacos** con diferentes mecanismos de acción: NO efecto de clase.
- Los 4 ensayos clínicos NO son homogéneos: **Diferentes poblaciones**.
- RE-LY y ARISTOTLE: **un tercio** de pacientes con dudosa indicación de ACO.
- ROCKET-AF y ENGAGE-AF: **NO superiores** a Warfarina, con **todos** los pacientes con indicación de ACO.



## LAS EVIDENCIAS...

### Meta-análisis: .. según criterios..

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

Hindawi Publishing Corporation  
Thrombosis  
Volume 2013, Article ID 640723, 18 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/640723>

**Antonio Gómez-Outes,<sup>1</sup> Ana Isabel Terleira-Fernández,<sup>2,3</sup> Gonzalo Calvo-Rojas,<sup>4</sup>  
M. Luisa Suárez-Gea,<sup>1</sup> and Emilio Vargas-Castrillón<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Division of Pharmacology and Clinical Evaluation, Medicines for Human Use, Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (AEMPS), c/Campezo 1, Edificio 8, 28022 Madrid, Spain

<sup>2</sup> Department of Clinical Pharmacology, Hospital Clínico San Carlos, c/Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, Spain

<sup>3</sup> Department of Pharmacology, Universidad Complutense, Plaza Ramón y Cajal s/n, Ciudad Universitaria, 28040 Madrid, Spain

<sup>4</sup> Department of Clinical Pharmacology, Hospital Clínic, University of Barcelona, c/Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

***Criterio principal de eficacia:  
AVC no hemorrágico (isquémico o no definido)***



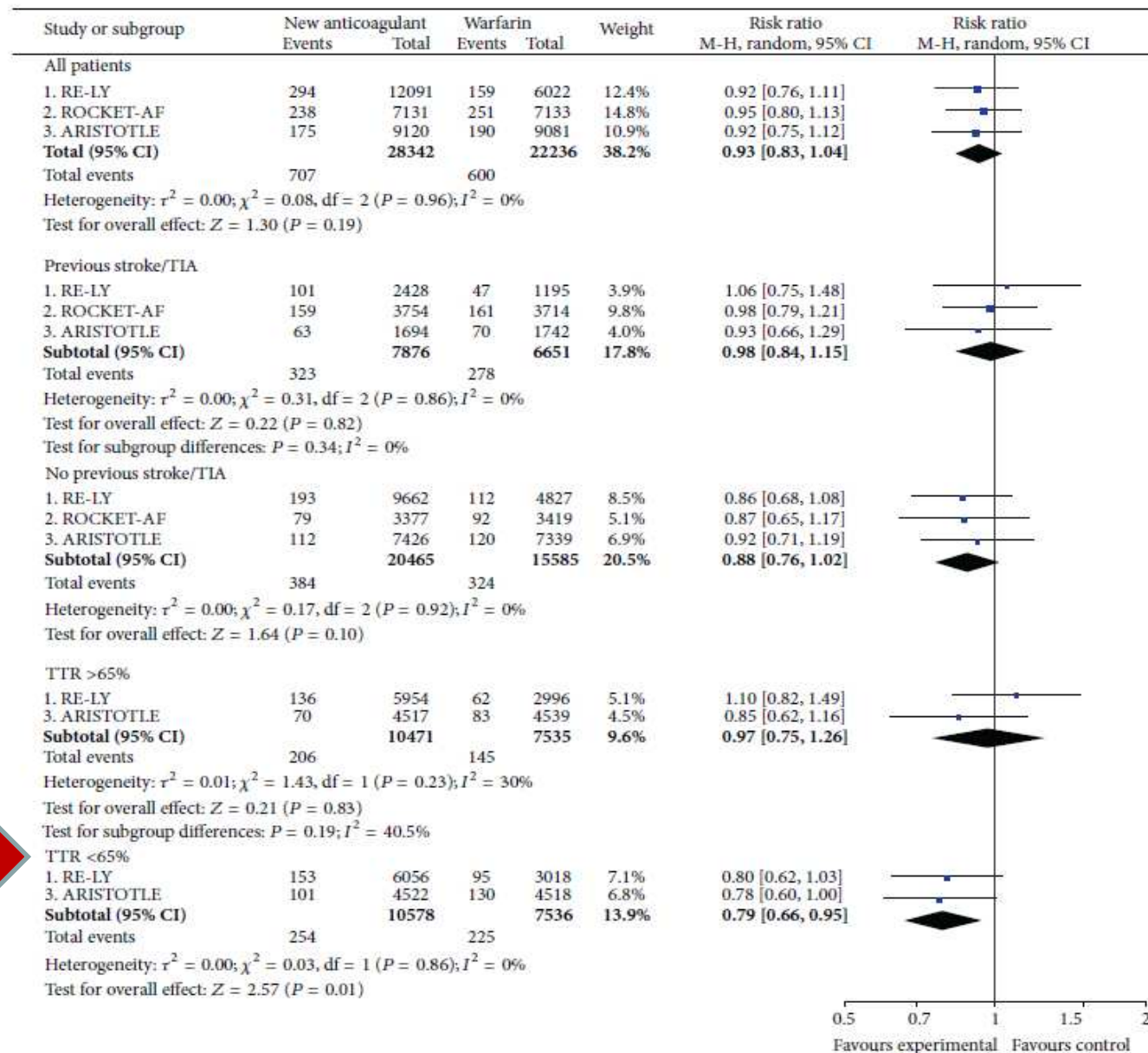
# LAS EVIDENCIAS...

## A. Gómez-Outes y cols.

Hindawi Publishing Corporation  
Thrombosis  
Volume 2013, Article ID 640723, 18 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/640723>

### Criterio:

**AVC no hemorrágico:  
isquémico o no definido**





## LAS EVIDENCIAS...

### New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions

doi:10.1160/TH13-11-0918  
Thromb Haemost 2014; 111: ■■■

Noel C. Chan<sup>1,3</sup>; Jeremy S. Paikin<sup>2</sup>; Jack Hirsh<sup>2,3</sup>; Mandy N. Lauw<sup>1,3,4</sup>; John W. Eikelboom<sup>1,2,3</sup>; Jeffrey S. Ginsberg<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Population Health Research Institute, Hamilton, Canada; <sup>2</sup>Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada; <sup>3</sup>Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Canada; <sup>4</sup>Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

1. Si se elimina la **HIC** del criterio principal de eficacia, solo Dabigatran es algo más eficaz que Warfarina en la prevención del ictus isquémico.
2. Rivaroxaban y Edoxaban 60 **no son superiores a Warfarina** en el análisis por intención de tratar (ITT), probablemente por una elevada tasa de discontinuación del estudio en los pacientes.
3. Dabigatran, Rivaroxaban y Edoxaban 60 se asocian a un **incremento en las hemorragias GI**.
4. La menor mortalidad con los NACOs se debe en gran medida a la reducción en los sangrados, **sobre todo cuando se usan las dosis bajas**.



# LAS EVIDENCIAS...

## Guías y Consensos

| GUÍAS                                         | AÑO          | RECOMENDACIÓN                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACCF/AHA/HRS<br>Dabigatran                    | 2011         | <b>Alternativa:</b> Dabigatran o Warfarina.<br>Si control excelente de INR no hay beneficio con NACO. (I-B)                              |
| NICE<br>Dabigatran<br>Apixaban<br>Rivaroxaban | 2011<br>2012 | <b>Alternativa:</b> AVK o NACO.<br>Consensuar con el paciente tras adecuada información<br>Importante: valorar grado de control del INR. |
| ACCP: CHEST                                   | 2012         | <b>Preferible</b> Dabigatran a AVK (II-B)                                                                                                |
| CCS - CANADÁ                                  | 2012         | <b>Preferible un NACO</b> para la mayoría de los pacientes.<br>Menor fuerza de recomendación si INR bien controlado y estable            |
| AHA/ASA                                       | 2012         | <b>Alternativa:</b> Warfarina (I-A); Dabigatran (I-B); Apixaban (I-B);<br>Rivaroxaban (IIa-B)                                            |
| SEC/SEMES                                     | 2012         | <b>Alternativa:</b> AVK o NACO                                                                                                           |
| SEHT/SEHH                                     | 2012         | <b>Alternativa:</b> según paciente                                                                                                       |
| ESC                                           | 2012         | <b>Preferible NACO</b> - Warfarina alternativa (IIa-A)                                                                                   |
| SIGN                                          | 2013         | <b>Alternativa:</b> AVK o NACO                                                                                                           |
| AAN                                           | 2014         | <b>Alternativa:</b> AVK o NACO. Si buen control de INR: Warfarina                                                                        |



## LAS EVIDENCIAS...

### Magnitud del efecto

| COMPARACIÓN                        | Reducción Absoluta de Riesgo de Ictus / año | NNT        |
|------------------------------------|---------------------------------------------|------------|
| <b>Warfarina vs Placebo</b>        | <b>2,70</b>                                 | <b>37</b>  |
| <b>Dabigatran 150 vs Warfarina</b> | <b>0,58</b>                                 | <b>172</b> |
| <b>Dabigatran 110 vs Warfarina</b> | <b>0,16</b>                                 | <b>278</b> |
| <b>Rivaroxaban vs Warfarina</b>    | <b>0,30</b>                                 | <b>333</b> |
| <b>Apixaban vs Warfarina</b>       | <b>0,33</b>                                 | <b>303</b> |
| <b>Edoxaban 60 vs Warfarina</b>    | <b>0,32</b>                                 | <b>313</b> |
| <b>Edoxaban 30 vs Warfarina</b>    | <b>- 0,11</b>                               | <b>---</b> |

Con 1000 pacientes tratados con Apixaban vs Warfarina durante 2 años se prevendrían:  
6 ictus, 15 sangrados mayores y 8 fallecimientos



## LAS EVIDENCIAS...

### Warfarina: la importancia del Tiempo en Rango Terapéutico (TTR)

| Resultado (%/año)   | TTR < 60% | TTR 60-75% | TTR > 75% | NNT |
|---------------------|-----------|------------|-----------|-----|
| Mortalidad          | 4,20      | 1,84       | 1,69      | 39  |
| Ictus/embolismo     | 2,10      | 1,34       | 1,07      | 97  |
| Hemorragias mayores | 3,85      | 1,96       | 1,58      | 44  |

Con 1000 pacientes tratados con Warfarina con un TTR > 75% durante 2 años se previenen:  
20 ictus/embolismos, 40 hemorragias mayores y 60 fallecimientos



## LAS EVIDENCIAS...

### Comparación Anti-VK con NACOs

|                                     | Anti-VK                            | NACOs                              |
|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Administración                      | Una al día                         | Una o dos al día                   |
| Dosis                               | Variable                           | Fija                               |
| Comienzo de acción                  | Lento                              | Rápido                             |
| Vida media                          | Larga                              | Corta                              |
| Respuesta predecible                | No                                 | Sí                                 |
| Monitorización efecto<br>-Controles | INR<br>Frecuentes                  | Difícil y costosa<br>No necesarios |
| Adherencia/Abandonos                | Similar en EC. Dudas a largo plazo |                                    |
| Antídoto                            | Vitamina K o PFC                   | En investigación                   |
| Interacción alimentos               | Si                                 | No                                 |
| Interacción fármacos                | Muchas                             | Pocas                              |



# LAS EVIDENCIAS...

## Comparación Anti-VK con NACOs

|                                | Anti-VK       | NACOs                      |
|--------------------------------|---------------|----------------------------|
| Experiencia                    | Extensa       | Escasa                     |
| Insuficiencia renal            | Se puede usar | Ajustar dosis o no usar    |
| Insuficiencia hepática         | Se puede usar | No usar                    |
| Tolerancia gastrointestinal    | Buena         | Peor ( <i>Dabigatran</i> ) |
| Cardiopatía isquémica          | Adecuado      | Dudas                      |
| Indicaciones como ACO          | Amplias       | Limitadas                  |
| Precio                         | Muy bajo      | Elevado                    |
| Efectos adversos a largo plazo | Conocidos     | Desconocidos               |
| Valvulopatías                  | Indicada      | No indicados               |



## LAS EVIDENCIAS...

# A favor de Anti-VK...

**Con un buen control de INR  
la eficacia y seguridad de los Anti-VK aumenta  
y las ventajas de los NACOs pueden desaparecer**

**Hay herramientas para mejorar la indicación de AVK y el control del INR:**

- SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score
- Auto-monitorización en domicilio
- Terapia guiada por genotipo



# LAS EVIDENCIAS...



CHEST

Original Research

CARDIOVASCULAR DISEASE

## Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients With Atrial Fibrillation on Warfarin

The SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> Score

*CHEST 2013; 144(5):1555–1563*

Stavros Apostolakis, MD, PhD; Renee M. Sullivan, MD; Brian Olshansky, MD; and Gregory Y. H. Lip, MD

### SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> Score

| Variables                                           | Puntos |
|-----------------------------------------------------|--------|
| <b>S</b> ex female                                  | 1      |
| <b>A</b> ge < 60 years                              | 1      |
| <b>M</b> edical history (more than 2 comorbidities) | 1      |
| <b>T</b> reatment (interacting drugs: amiodarone)   | 1      |
| <b>T</b> obacco use                                 | 2      |
| <b>R</b> ace (non-white)                            | 2      |

Esta escala puede predecir mal control de INR y ayudar a identificar:

pacientes con FA que se controlarán bien con AVK  
(0-1 puntos)

y aquellos que precisarán mayor vigilancia y control  
(≥ 2 puntos)



# LAS EVIDENCIAS...

REVIEW

Annals of Internal Medicine

## Meta-analysis: Effect of Patient Self-testing and Self-management of Long-Term Anticoagulation on Major Clinical Outcomes

Hanna E. Bloomfield, MD, MPH; Ange Krause, MD; Nancy Greer, PhD; Brent C. Taylor, PhD, MPH; Roderick MacDonald, MS; Indulis Rutks, BS; Preetham Reddy, MD; and Timothy J. Wilt, MD, MPH

*Ann Intern Med.* 2011;154:472-482.

**El auto-control del INR comparado con el control usual muestra:**

- ✓ Reducción significativa de mortalidad
- ✓ Reducción significativa del riesgo de tromboembolismo
- ✓ No incremento en el riesgo de sangrado





# LAS EVIDENCIAS...

## Home-monitoring of oral anticoagulation vs. dabigatran

### An indirect comparison

Pablo Alonso-Coello<sup>1</sup>; Qi Zhou<sup>2</sup>; Gordon Guyatt<sup>2</sup>

Thromb Haemost 2012;108:647-53

| Outcomes        | Direct comparison<br>(RR, 95%CI)     |                                 | Indirect comparison<br>(RR, 95%CI, p-value) |                                |
|-----------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|
|                 | Home-monitoring vs. Usual management | Dabigatran vs. Usual management | Home-monitoring vs. Dabigatran              | Self-management vs. Dabigatran |
| Thromboembolism | 0.59 (0.46–0.77)                     | 0.66 (0.53–0.82)                | 0.89 (0.64–1.24)                            | 0.73 (0.48–1.10)               |
| Mortality       | 0.76 (0.58–0.99)                     | 0.88 (0.77–1.00)                | 0.99 (0.79–1.23)                            | 0.64 (0.40–1.01)               |
| Major bleeding  | 0.96 (0.81–1.13)                     | 0.93 (0.81–1.07)                | 1.02 (0.82–1.27)                            | 1.15 (0.83–1.60)               |

- ✓ Auto-control vs usual reduce el riesgo de tromboembolismo en un 41%
- ✓ Auto-control vs usual reduce el riesgo de muerte en un 24%
- ✓ La comparación indirecta de Auto-control con Dabigatran 150 **sugiere** que el auto-control sería favorable, disminuyendo tromboembolismo y mortalidad

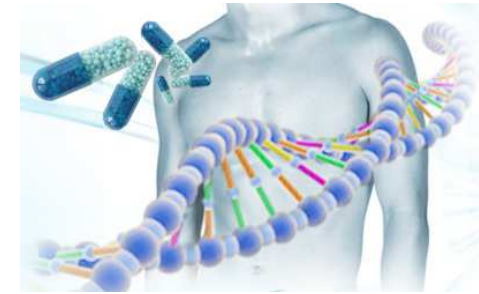


## LAS EVIDENCIAS...

### Implementing genotype-guided antithrombotic therapy

*Future Cardiol.* 2010 May ; 6(3): 409–424.

Richard L Seip<sup>1,2,3</sup>, Jorge Duconge<sup>4</sup>, and Gualberto Ruaño<sup>†,1,3</sup>



La FDA reconoce la relevancia del estudio del genotipo para indicar y dosificar warfarina

### Pharmacogenetic-guided selection of warfarin versus novel oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis

Joyce H.S. You

*Pharmacogenetics and Genomics* 2014, 24:6–14

Usar el genotipo para elegir AVK o NACOs parece ser altamente costo-efectivo

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

### A Randomized Trial of Genotype-Guided Dosing of Warfarin

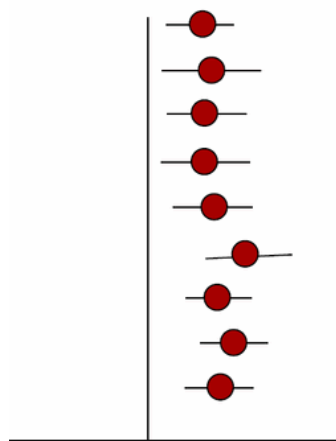
M. Pirmohamed et al. EU-PACT Group. *NEJM* 2013;369:2294-303

Dosificar warfarina en base a la farmacogenética mejora el TTR



## LAS EVIDENCIAS...

**¡Diferencias significativas!**



$$p < 0,05$$

## ¿Relevancia clínica?

**SI EL ICTUS QUIERES PREVENIR ESTOS CONSEJOS DEBES SEGUIR**

- 1** UNA DIETA EQUILIBRADA ES DE LO MÁS INDICADA...
- 2** EJERCICIO MODERADO, POR EJEMPLO: CAMINAR, ESTÁ MUY ACOSEJADO
- 3** POCO ALCOHOL Y NO AL TABACO COMO 2 Y 2 SON CUATRO...
- 4** ...Y CONTROLAR OTROS MALES QUE CON EL ICTUS SON FATALES
- 5** LO QUE RECETE EL DOCTOR HAY QUE TOMAR CON RIGOR



## LA EXPERIENCIA...

### Anti-Vitamina K

- 60 años de uso terapéutico
- Múltiples patologías
- Diferentes escenarios clínicos
- Eficaz y segura a largo plazo
- Experiencia del médico con su uso
- Familiaridad de la población
- Herramientas y sistemas de control



LA EXPERIENCIA...

NACOs....

La regla de los 7 años

Australian Prescriber

VOLUME 35 : NUMBER 5 : OCTOBER 2012

EDITORIAL

## The seven-year rule for safer prescribing

Sidney M Wolfe

Public Citizen is a national research-based advocacy

of these changes occurred within seven years of the drug's introduction. Of the 16 drug safety withdrawals studied, 94% had occurred within seven years.<sup>2</sup>

Our initial assumption, that five years was a safe enough time to wait after the approval of a non-breakthrough drug before considering its use, turned out to be inadequately conservative. We thus started using a seven-year rule (see Box). Our reasoning was that since one-half of all new safety actions, including almost all safety withdrawals, had occurred within seven years, these drugs should be in a DO NOT USE for seven years category. This change was reflected in the most recent edition of the book Worst Pills, Best Pills<sup>3</sup> and in articles in our monthly publication Worst Pills, Best Pills News.

### The Health Research Group's seven-year rule<sup>3</sup>

You should wait at least seven years from the date of release to take any new drug unless it is one of those rare 'breakthrough' drugs that offers you a documented therapeutic advantage over older drugs. New drugs are tested in a relatively small number of people before being released, and serious adverse effects or life-threatening drug interactions may not be detected until the new drug has been taken by hundreds of thousands of people. A number of new drugs have been withdrawn within their first seven years after release. Also, warnings about serious new adverse reactions have been added to the labelling of a number of drugs, or new drug interactions have been detected, usually within the first seven years after a drug's release.

## Timing of New Black Box Warnings and Withdrawals for Prescription Medications

Karen E. Lasser, MD, MPH

Paul D. Allen, MD, MPH

Steffie J. Woolhandler, MD, MPH

David U. Himmelstein, MD

Sidney M. Wolfe, MD

David H. Bor, MD

**A**DVERSE DRUG REACTIONS (ADRs) are believed to be a leading cause of death in the United States.<sup>1</sup> Prior to approval, drugs are studied in selected populations<sup>2,3</sup> for limited periods, possibly contributing to an increased risk of ADRs after approval. Pharmaceutical companies frequently market new drugs heavily to both patients and clinicians before the full range of ADRs is ascertained. Inadequate clinician reporting may delay detection of post-marketing ADRs; less than 10% of all ADRs are estimated to be reported to MEDWATCH,<sup>4</sup> the Food and Drug Administration's (FDA) adverse event reporting system.

**Context** Recently approved drugs may be more likely to have unrecognized adverse drug reactions (ADRs) than established drugs, but no recent studies have examined how frequently postmarketing surveillance identifies new ADRs.

**Objective** To determine the frequency and timing of discovery of new ADRs described in black box warnings or necessitating withdrawal of the drug from the market.

**Design and Setting** Examination of the FDA's Drug Defect and Recall database for all new drugs approved by the US Food and Drug Administration between 1975 and 1999, and all drugs withdrawn from the market between 1975 and 2000 (with or without a prior black box warning).

**Main Outcome Measures** Frequency of and time to a new black box warning or drug withdrawal.

**Results** At least 5,800 new drugs were approved between 1975 and 1999. Forty-five drugs (8.2%) acquired a new black box warning or were withdrawn. Forty-five drugs (8.2%) acquired 1 or more black box warnings and 16 (2.9%) were withdrawn from the market. Kaplan-Meier analyses showed that the median time to a new black box warning or being withdrawn from the market over 25 years was 20%. Eighty-one percent of changes to drug labeling in the Physicians' Desk Reference occurred including the addition of 1 or more black box warnings per drug, or drug withdrawal. In Kaplan-Meier analyses, half of these changes occurred within 7 years of drug introduction; half of the withdrawals occurred within 2 years.

**Conclusions** Serious ADRs commonly emerge after Food and Drug Administration approval. The safety of new agents cannot be known with certainty until a drug has been on the market for many years.

**JAMA.** 2002;287:2215-2220

www.jama.com

1975-1999  
548 nuevos fármacos  
Se añadió alerta importante al 8%  
Se retiraron del mercado el 2%  
94% de alertas/retiradas en 7 primeros años

market withdrawal was 20%. We also found that half



LA EXPERIENCIA...

## Fármacos retirados en los últimos años

| FÁRMACO                 | AÑO  | PAÍS             | MOTIVO                |
|-------------------------|------|------------------|-----------------------|
| <b>Ximelagatran</b>     | 2006 | Alemania         | Hepatotoxicidad       |
| <b>Clobutinol</b>       | 2007 | Alemania         | Arritmias             |
| <b>Lumiracoxib</b>      | 2007 | Mundial          | Daño hepático         |
| <b>Nefazodona</b>       | 2007 | Varios países    | Hepatotoxicidad       |
| <b>Pergolide</b>        | 2007 | US               | Daño valvular         |
| <b>Aprotinin</b>        | 2008 | US               | Riesgo de muerte      |
| <b>Rimonabant</b>       | 2008 | Mundial          | Depresión y suicidios |
| <b>Efalizumab</b>       | 2009 | Alemania         | Leucoencefalopatía    |
| <b>Propoxyfeno</b>      | 2010 | Mundial          | Riesgo IAM e Ictus    |
| <b>Gemtuzumab</b>       | 2010 | US               | Riesgo muerte         |
| <b>Rosiglitazona</b>    | 2010 | Europa           | Riesgo IAM y muerte   |
| <b>Sibutramina</b>      | 2010 | Múltiples países | Riesgo IAM e Ictus    |
| <b>Sitaxentan</b>       | 2010 | Alemania         | Hepatotoxicidad       |
| <b>Drotrecogin alfa</b> | 2011 | Mundial          | Falta de eficacia     |
| <b>Tetrazepam</b>       | 2013 | UE               | Reacciones cutáneas   |



# LAS AGENCIAS SANITARIAS...

## Regulación del uso de fármacos

- ☐ Indicaciones aprobadas: *en base a evidencias*
- ☐ Recomendaciones de uso: *otros aspectos*
- ☐ Visados: *control y restricción*
- ☐ Vigilancia post-comercialización: *efectos adversos*
  
- Novedad terapéutica: *experiencia y retirada de fármacos por efectos adversos detectados en su uso clínico*
- Impacto económico:
  - *Precio*
  - *Coste-efectividad*
  - *Sistema de control de AVK no suprimible por seguir existiendo pacientes que se tratarán con AVK*
  - *Patentes - Genéricos*



#### EN ESTE NÚMERO ...

##### 1 • Utilización de medicamentos

#### Nuevos anticoagulantes orales en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular

La incorporación de los nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y otros episodios tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular, ha ampliado las posibilidades de selección y en consecuencia las recomendaciones de uso en este tratamiento.

##### 1 • Utilización de medicamentos

#### Nuevos anticoagulantes orales en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular

### CONCLUSIONES:

Existe una **gran variabilidad individual** e **incertidumbre** en cuanto a valores y preferencias de los pacientes en relación con los diferentes ACO.

El **coste** directo del tratamiento con los nuevos ACO es **muy superior** al tratamiento con AVK. **Incluso si se consideran los costes derivados de la monitorización del INR.**

El Boletín Terapéutico Andaluz (BT) es una publicación bimensual, que tiene como objetivo principal proporcionar a los médicos de Andalucía con el fin de mejorar y contribuir a proporcionar el uso racional de los medicamentos. Este Boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (S.I.B.I.M.).

## LAS AGENCIAS SANITARIAS...

Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos

### Dabigatran (DCI)



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

### Apixabán



APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS

### Rivaroxabán



APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS

- En pacientes con FA y alto riesgo de ictus, **los AVK constituyen el tratamiento de elección.**
- Los pacientes en tratamiento con AVK y un **INR adecuado, no se beneficiarían** del cambio a un NACO.
- Los NACOs pueden **aportar en:** situaciones en las no se pueda utilizar un AVK, si el AVK no consigue control adecuado del INR; o cuando no se puede monitorizar el INR.



# LAS AGENCIAS SANITARIAS...



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

## Situaciones en las que los AVK continúan siendo la opción terapéutica recomendada en el SNS:

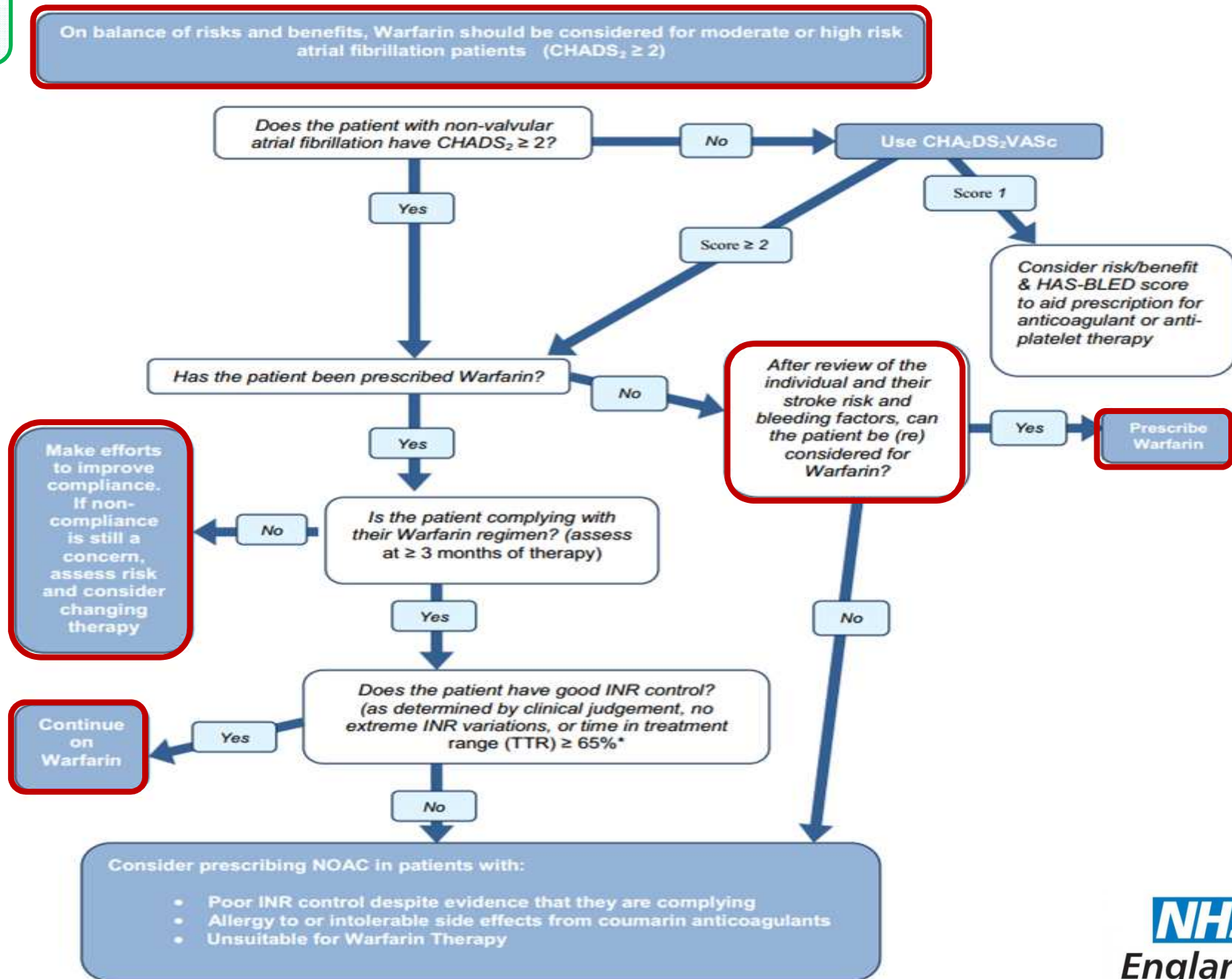
- Pacientes ya **en tratamiento con AVK y buen control de INR.**
- **Nuevos pacientes** con fibrilación auricular no valvular en los que esté indicada la ACO.
- Fibrilación auricular con **afectación valvular** significativa que requiera tratamiento específico programado o efectuado (*prótesis, valvuloplastia*).

## Situaciones en las que los NACO pueden considerarse una opción terapéutica en el SNS:

- Pacientes con hipersensibilidad o contraindicación a los AVK .
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC).
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios de alto riesgo de HIC (*HAS-BLED  $\geq 3$  y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples*).
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.
- Pacientes en 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.
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.



# LAS AGENCIAS SANITARIAS...





- Coste PVP
- Costes directos
- Costes indirectos
- Costes asociados
- Coste-efectividad
- AVAC (QALY)
- ICER

## EL COSTE...

- Muchos estudios coste-efectividad
  - Aparición nuevos NACOs
  - Diferentes costes por países
  - Precios cambiantes
  - Diferentes métodos de análisis
- ..... Conclusiones diversas





## EL COSTE...



## Costes – Marzo 2014

|                                             | Dabigatran                    | Rivaroxaban | Apixaban | Warfarina |
|---------------------------------------------|-------------------------------|-------------|----------|-----------|
| Coste/día                                   | 3,03                          | 3,03        | 3,03     | 0,08      |
| Coste/año                                   | 1.106                         | 1.106       | 1.106    | 29        |
| Costes asociados:                           |                               |             |          |           |
| • Control INR                               | No                            | No          | No       | 320-750   |
| • Otros controles                           | ?                             | ?           | ?        | ?         |
| Coste global/año                            | 1.106                         |             |          | 350-780   |
| Coste incremental / año sobre Warfarina     | 326-756 - Promedio: 541       |             |          | 0         |
| Coste para prevenir 1 ictus/año (según NNT) | (150) 93.052<br>(110) 150.398 | 180.153     | 163.923  | 0         |



## Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation

**EL COSTE...**

VALUE IN HEALTH 16 (2013) 498–506

Doug Coyle, PhD<sup>1,2</sup>, Kathryn Coyle, BScPharm, MSc<sup>2</sup>, Chris Cameron, MSc<sup>1,3</sup>, Karen Lee, MSc<sup>4</sup>, Shannon Kelly, BA(Hons)<sup>1,3</sup>, Sabine Steiner, MD, MSc<sup>5</sup>, George A. Wells, PhD<sup>1,3,\*</sup>

|                     | Cost (\$) | QALYs | Incremental cost per QALY gained (ICER) (\$) |                                             |
|---------------------|-----------|-------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                     |           |       | vs. warfarin                                 | Sequential ICER                             |
| Warfarin            | 18,620    | 6.480 |                                              |                                             |
| Dabigatran 150 mg   | 21,486    | 6.617 | 20,797                                       | 20,797                                      |
| Dominated therapies |           |       |                                              |                                             |
| Apixaban            | 21,966    | 6.617 | 24,312                                       | Dominated by dabigatran 150 mg              |
| Rivaroxaban         | 22,016    | 6.541 | 55,757                                       | Dominated by dabigatran 150 mg and apixaban |
| Dabigatran 110 mg   | 22,804    | 6.543 | 66,354                                       | Dominated by dabigatran 150 mg and apixaban |

Note. Dominated = more costly and equal or fewer QALYs; Extended dominance = the combination of two other alternatives dominates the treatment.  
ICER, incremental cost-effectiveness ratio; QALY, quality-adjusted life-year.

- ✓ Los resultados fueron muy sensibles a las características del paciente.
- ✓ Rivaroxaban y Dabigatrán 110 mg: es poco probable que sean rentables.
- ✓ Por características diferentes, Apixaban o Dabigatrán 150 mg fueron óptimos.
- ✓ La posibilidad de elegir entre ellos dependerá de precios y de más evidencias sobre el impacto de hemorragias graves con Dabigatran.



## Cost-Effectiveness of Oral Anticoagulants for Treatment of Atrial Fibrillation

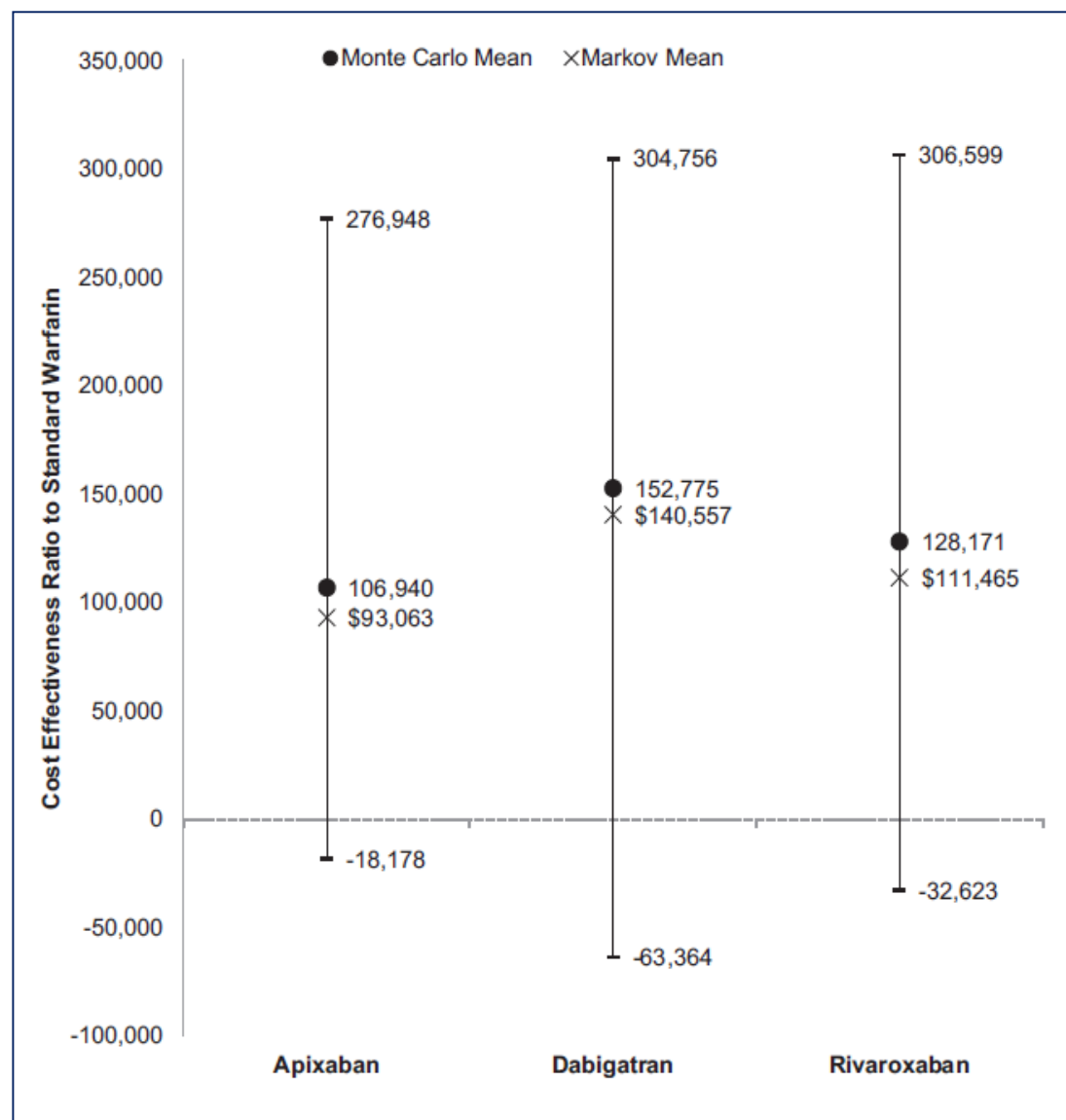
EL COSTE...

William J. Canestaro, MSc; Amanda R. Patrick, MS; Jerry Avorn, MD; Kouta Ito, MD, MS;  
Olga S. Matlin, PhD; Troyen A. Brennan, MD, JD, MPH; William H. Shrank, MD, MSHS;  
Niteesh K. Choudhry, MD, PhD

Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6:724-31

- Umbral de rentabilidad: 100.000 \$ / AVAC
- Apixaban parece la estrategia óptima; pero es **sensible a supuestos** de eficacia y costo.
- En el análisis de sensibilidad, **la warfarina parece ser la opción óptima** en un número igual de simulaciones.
- A pesar de que todos los NACOs producen mayor AVAC que la warfarina, **pueden no tener una buena relación calidad-precio.**

**Incertidumbre**





## LOS MÉDICOS...

- o Qué sabemos de los NACOs...
- o Qué hacemos...
- o Qué opinamos...
- o *...Internistas, Cardiólogos, Neurólogos, Hematólogos*



## LOS MÉDICOS...

Letter to the Editor

There is a need for independent studies about new oral anticoagulants in atrial fibrillation patients

Claudia Stöllberger<sup>a,\*</sup>, Birke Schneider<sup>b</sup>, Josef Finsterer<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Krankenanstalt Rudolfstiftung, Juchgasse 25, A-1030 Wien, Austria

<sup>b</sup> Sana Kliniken Lübeck GmbH, Kronsfordter Allee 71–73, 23560 Lübeck, Germany

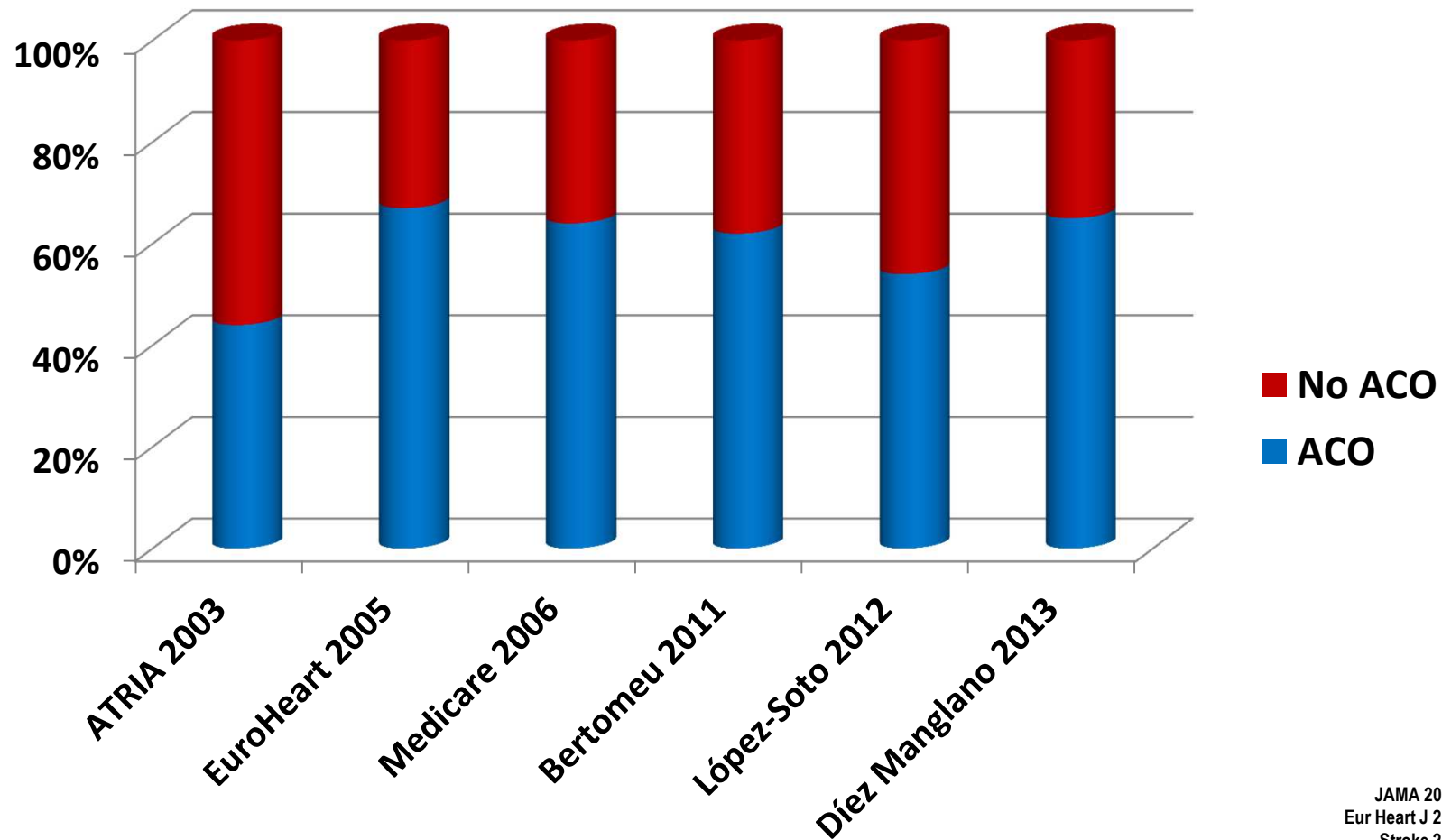
International Journal of Cardiology 2014

- Estudios con **AVK**: investigadores **independientes** de la industria.
- Estudios con **NACOs**: fueron **patrocinados por el fabricante**.
- Además, **la mayoría de autores** tenían relación o eran empleados del fabricante.
- Ya que los NACOs son caros y es preciso economizar gastos en salud, es necesario **hacer estudios independientes** sobre los NACOs.



# LOS MÉDICOS...

## Prescripción de Anticoagulantes Orales en F.A. en el “mundo real”

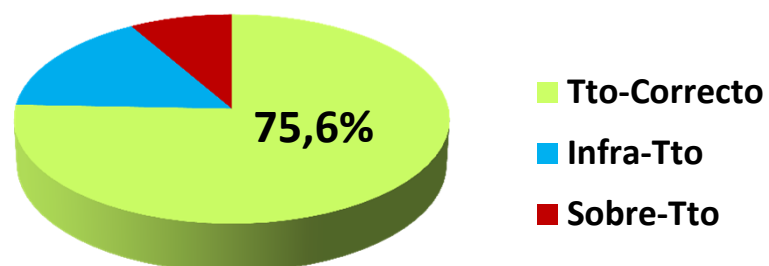


JAMA 2003;290:2685-92  
Eur Heart J 2005;26:2422-34  
Stroke 2006;37:1070-74  
Expert Opin Pharmacother 2011;12:1473-9  
Med Clin (Barc) 2012;138:231-7  
Med Clin (Barc) 2013;140:97-103



## Adecuación del Tratamiento ACO en F.A. en el “mundo real”

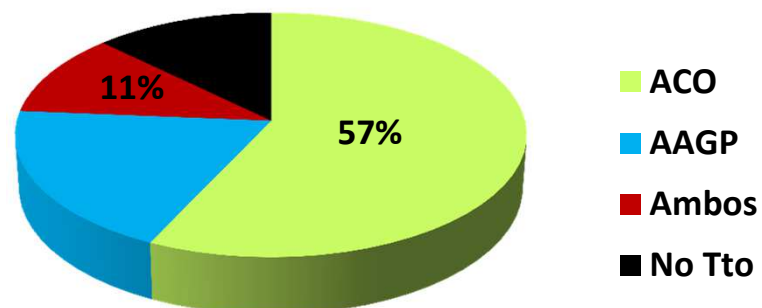
### DINAMARCA



Tratamiento de acuerdo con las GPC

Clin Cardiol 2013;36:427-32

### ESPAÑA



CHADS<sub>2</sub> ≥ 2

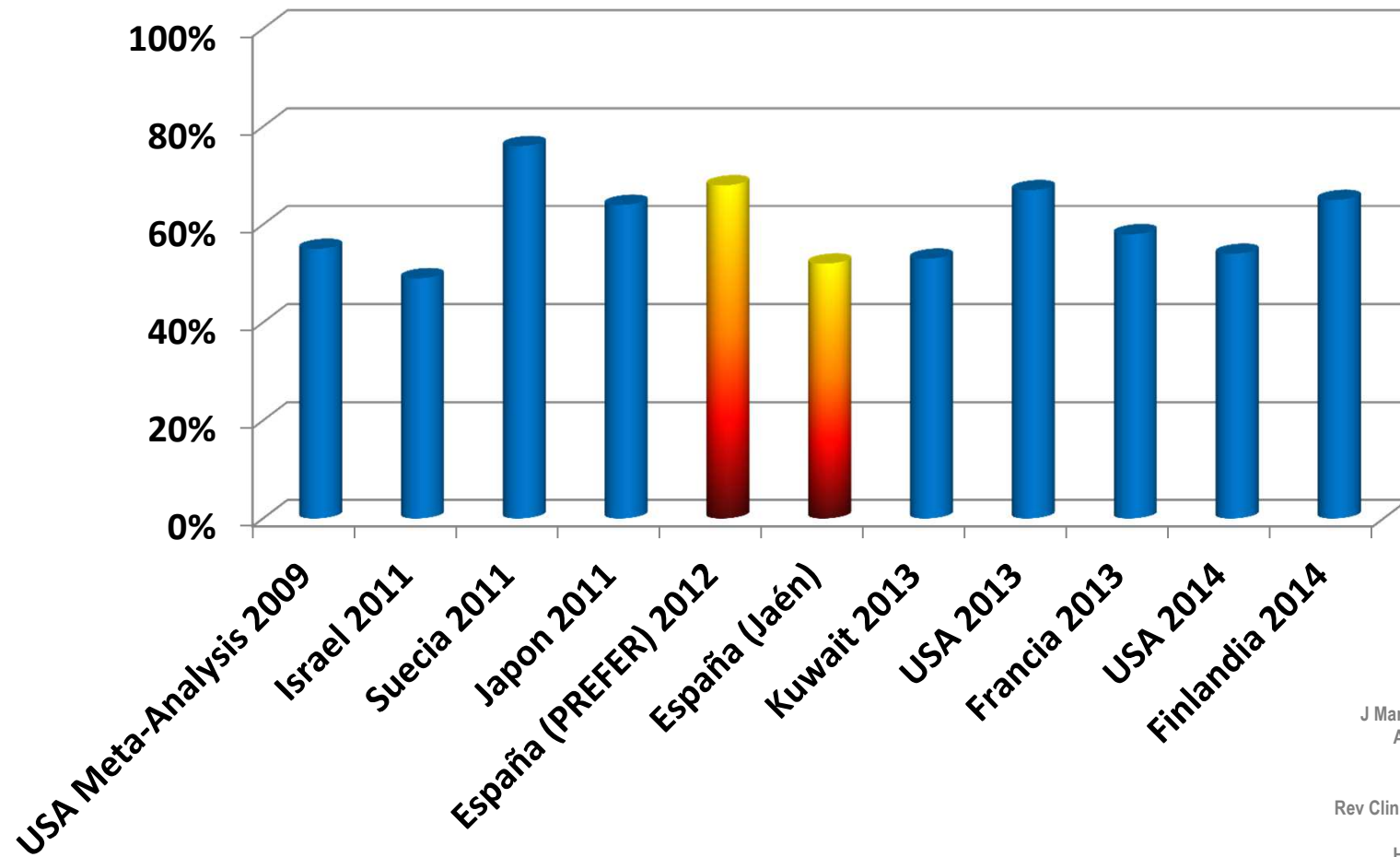
**Total ACO: 68%**

Rev Esp Cardiol 2014;67:150-1



# LOS MÉDICOS...

## TTR en el “mundo real”

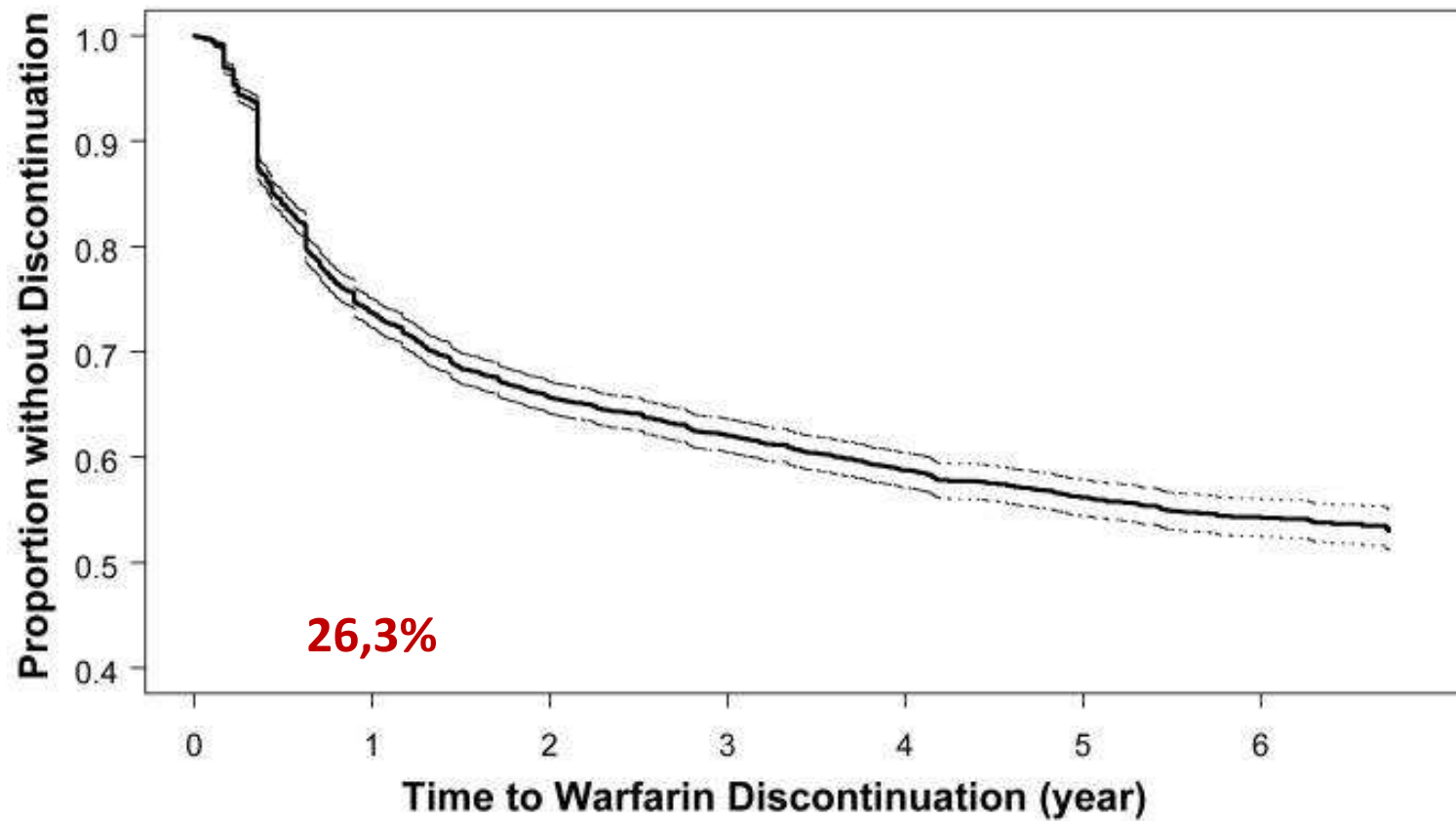


J Manag Care Pharm 2009;15:244-52  
Am J Manag Care 2011;17:232-7  
Eur Heart J 2011;32:2282-9  
Circ J 2011;75:2087-94  
Rev Clin Esp 2013;213(Espec Congr):83  
Cardiocore 2013;48:158-161  
Hellenic J Cardiol 2013;54:102-6  
Am J Cardiol 2013;112:509-12  
Drugs Aging 2013;30:1019-28  
Circulation 2014 Feb 3. [Epub ahead of print]  
BMJ Open 2014;4:e004071



## LOS MÉDICOS...

### Abandono del tratamiento con warfarina en el “mundo real”



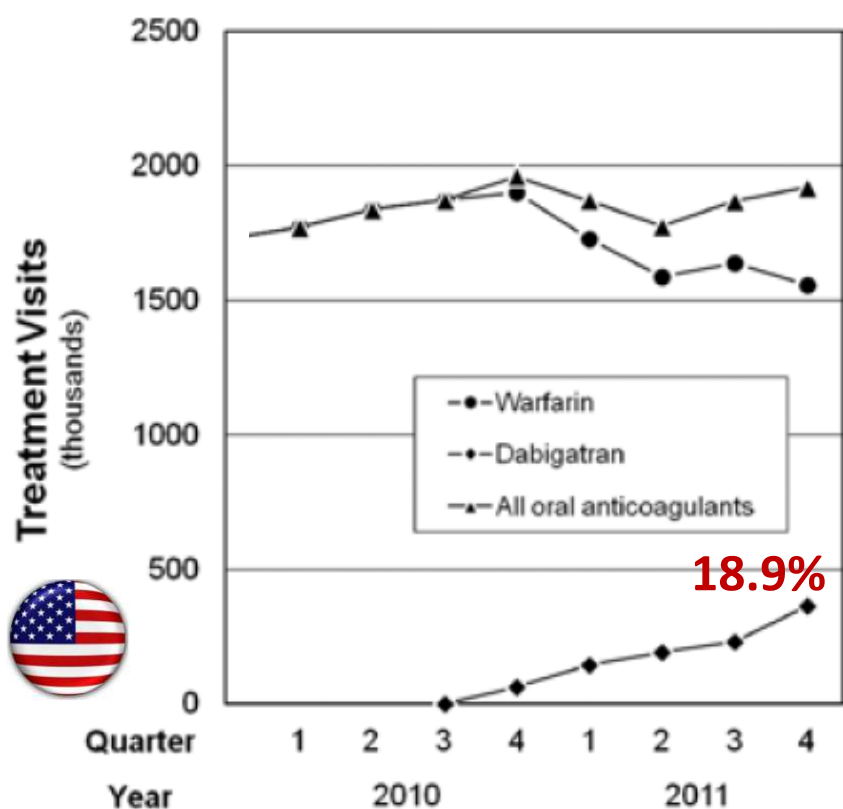


# LOS MÉDICOS...

## Prescripción de AVK vs NACOs en el “mundo real”

### National Trends in Oral Anticoagulant Use in the United States, 2007 to 2011

Kate Kirley, MD; Dima M. Qato, PharmD, MPH, PhD; Rachel Kornfield MA; Randall S. Stafford, MD, PhD; G. Caleb Alexander, MD, MS



### ‘Real-world’ antithrombotic treatment in AF: EURObservational Research Programme AF

Gregory Y.H. Lip, et al.

Am J Med 2014 Jan 28.

2012 - 2013

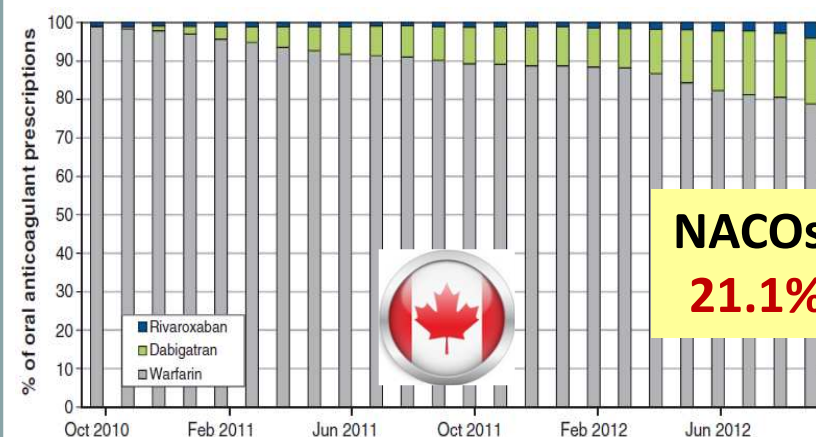
AVK: 72.2%



NACOs: 7.7%

### Prescribing patterns of NOAC Ontario, Canada

Yan Xu, et al. CMAJ Open 2013.DOI:10.9778/cmajo.20130032



NACOs: 21.1%



### El “riesgo” de no usar bien los NACOs



Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study

BMJ Open 2013;3:e002758.

- Prescripción de acuerdo a recomendaciones de la EMA:
  - ➔ D-110: 90.3%      ➔ **D-150: 55.5%**
- Comparado con AVK, el Riesgo Tromboembólico con D-110 y D-150 fue **mayor en los pacientes con tratamiento previo con AVK**, y similar en los AVK “naïve”.
  - ✓ *Hubo desviaciones importantes respecto a las recomendaciones en la prescripción de D-150.*
  - ✓ *Los malos resultados en los pacientes tratados previamente con AVK pueden reflejar inadecuada selección o práctica de cambio en el tratamiento.*



# LOS MÉDICOS...

## Opiniones...

**Warfarin: An Inconvenient Truth**  
Melina Gattellari, John Worthington and Nicholas Zwar  
*Stroke*. 2009;40:5-7;

La warfarina es barata, muy eficaz, segura, monitorizable y la dosis es individualizada.

La prioridad de los investigadores: **implementar el uso correcto** de la **warfarina** en la FA no valvular

*Review Article*

**Anticoagulation for Atrial Fibrillation: Is This the End of Warfarin? Not Just Yet**

Journal of Angiology  
Volume 2013, Article ID 874827, 7 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/874827>

En base a las evidencias actuales **no** se pueden recomendar los NACOs como primera línea para cualquier paciente.

**Warfarina seguirá usándose de forma mayoritaria** en los próximos años y es probable que pueda celebrar su centenario.

¿Existe la verdad absoluta o la verdad relativa?

Es una verdad absoluta que la verdad es relativa



theheart.org has merged with Medscape Cardiology. [Learn more >](#)

theheart.org | Medscape CARDIOLOGY ▾

Search News

[theheart.org on Medscape](#) > [Trials and Fibrillations with Dr John Mandrola](#)

## Novel Oral Anticoagulants vs Warfarin: The Truth is Relative

PTINR.com  
Your Trusted Anticoagulation Resource

WARFARIN & YOU

General Information →

Print RSS Feed Bookmark A A A Submit INR Results

Vitamin K Finder GO

The "Absolute Truth" about warfarin replacement drugs  
By: Alere Staff

Análisis publicado en *TheHeart.org* - Medscape por J. Mandrola (cardiólogo, electro-fisiólogo e internista): la **warfarina** y cualquiera de los **NACOs** son **clínicamente equivalentes**.

Hay una probabilidad **mayor del 99%** de **NO obtener** beneficio adicional al cambiar la warfarina por un NACO.

Se estará **pagando hasta 50 veces más** que el costo de la warfarina.

**Pagar hasta 50 veces más por comodidad, ya que la diferencia clínica absoluta es < 1%**



## LOS PACIENTES...

## INDICACIÓN

- CHADS<sub>2</sub>
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc
- Q-Stroke
- HAS-BLED
- SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>

## INFORMACIÓN

**eGFR**

**TTR Warfarina**

**Cumplimiento**

**PREFERENCIAS**

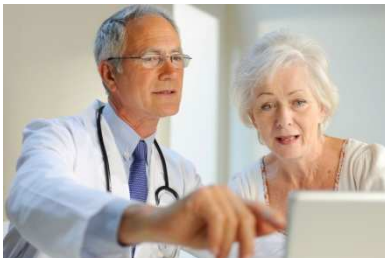
**Dosis**

**Tomas: 1 ó 2 al día**

**Tasas abandono**

**Antídotos**

## CONSENSO

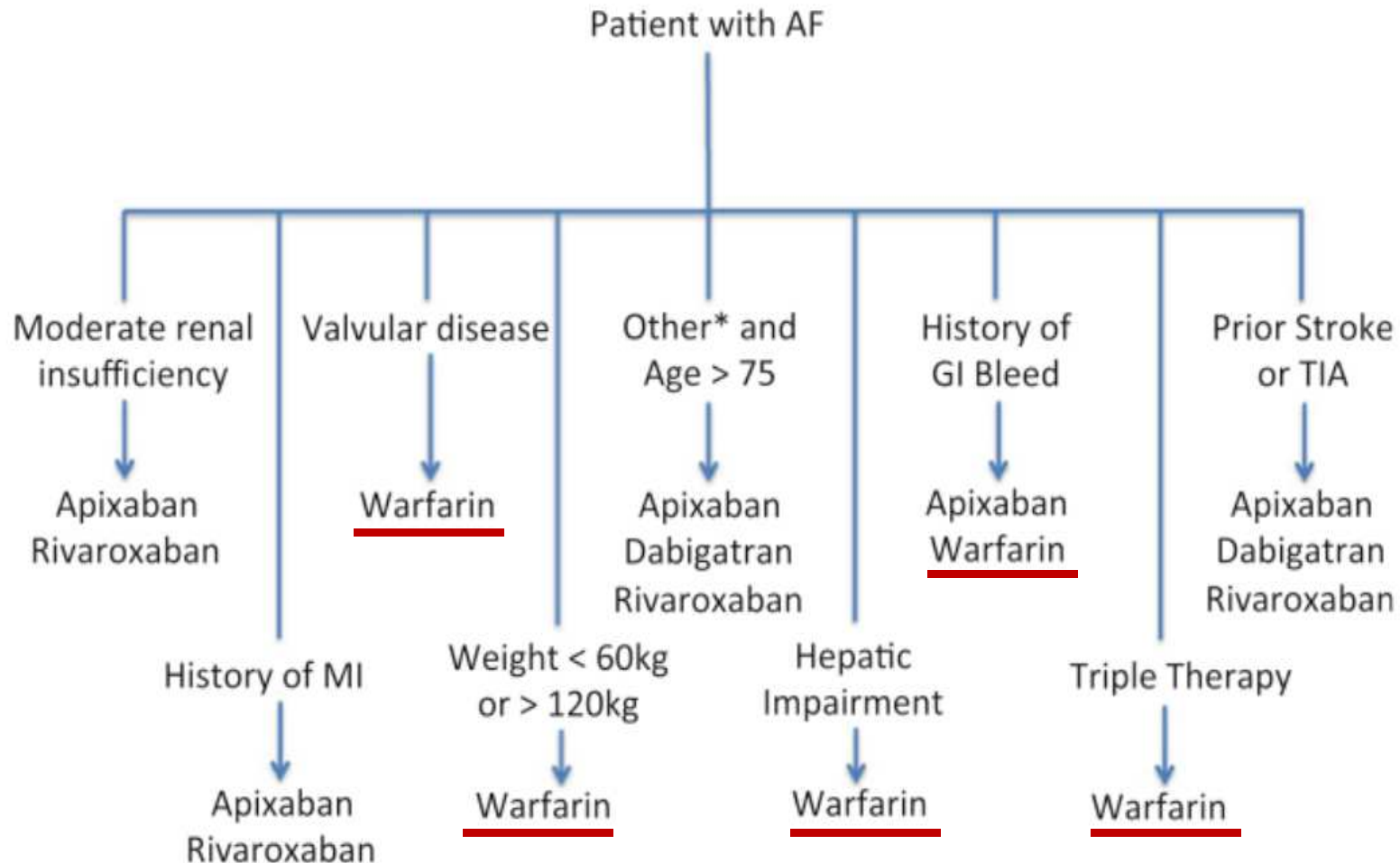


| ENFERMEDAD COMÚN O ACCIDENTE NO LABORAL                                                                                                                                       |  | Sistema Nacional de Salud                               |                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PRESCRIPCIÓN:</b> (Consigne el producto. En caso de medicamento: DCI o marca, forma farmacéutica, vía de administración, dosis por unidad, número de unidades por envase). |  | Duración tratamiento                                    | <b>PACIENTE</b> (Nombre, apellidos, año nacimiento, número de identificación). |
| D.P.S. N.º                                                                                                                                                                    |  | Posología:                                              | <b>MÉDICO</b> (Datos de identificación, fecha prescripción y firma).           |
|                                                                                                                                                                               |  | FARMACIA (Datos de identificación, fecha dispensación). |                                                                                |
| FARMACIA (Datos de identificación, fecha dispensación).                                                                                                                       |  | Firma                                                   | <b>SELECCIÓN</b>                                                               |
| Servicio Navarro de Salud Osasunaketa                                                                                                                                         |  | RECETA ORDINARIA / ACTIVOS                              |                                                                                |
| F A 0 0 6 2 3 2 6 0 3 3                                                                                                                                                       |  | F A 0 0 6 2 3 2 6 0 3 3                                 |                                                                                |

# Clinical strategies for selecting oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

Sean D. Pokorney · Matthew W. Sherwood ·  
Richard C. Becker

J Thromb Thrombolysis 2013;36:163-74



\* Patients without renal insufficiency, history of MI, valvular disease, weight < 60kg, weight > 120kg, hepatic impairment, triple therapy, history of GI bleed, or prior stroke/TIA

# Conclusiones

1. Con un buen control de INR la eficacia y seguridad de los AVK aumenta y las ventajas de los NACOs desaparecen
2. La experiencia clínica con AVK es muy superior a la de los NACOs
3. Existen herramientas y margen de mejora para el tratamiento con AVK
4. Prudencia con los nuevos fármacos: ... La regla de los 7 años...
5. La mayoría de GPC y Consensos presentan a los NACOs como alternativa a los AVK
6. Las Agencias Sanitarias recomiendan los AVK como fármacos de primera elección
7. La eficacia clínica absoluta de los NACOs sobre AVK es  $< 1\%$ , el NNT es elevado, y el coste 40 veces superior
8. Coste-eficacia: Incertidumbre sobre los nuevos NACOs
9. Se necesitan estudios independientes AVK vs NACOs, y comparativo entre los NACOs
10. Nuestros esfuerzos deben dirigirse a aumentar la tasa de prescripción de ACO, mejorar los controles (TTR) y evitar abandonos de tratamiento.

***Por todo ello... a favor de los anti-VK***



Gracias por su atención

Autor fotografía: David Uche Rodriguez