

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

TROMBOEMBOLICA VENOSA CON LOS

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES.

# TRATAMIENTO DE LA ETV.

- RIVAROXABAN.
- APIXABAN.
- DABIGATRAN ETEXILATE.

# RIVAROXABAN.

- DOS ENSAYOS FASE II. PRUEBA DE EFICACIA Y BUSQUEDA DE DOSIS.
- ODIXa – DVT.
- EINSTEIN – DVT.

# ODIXa – DVT.

## Vascular Medicine

### **Treatment of Proximal Deep-Vein Thrombosis With the Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban (BAY 59-7939)**

#### **The ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) Study**

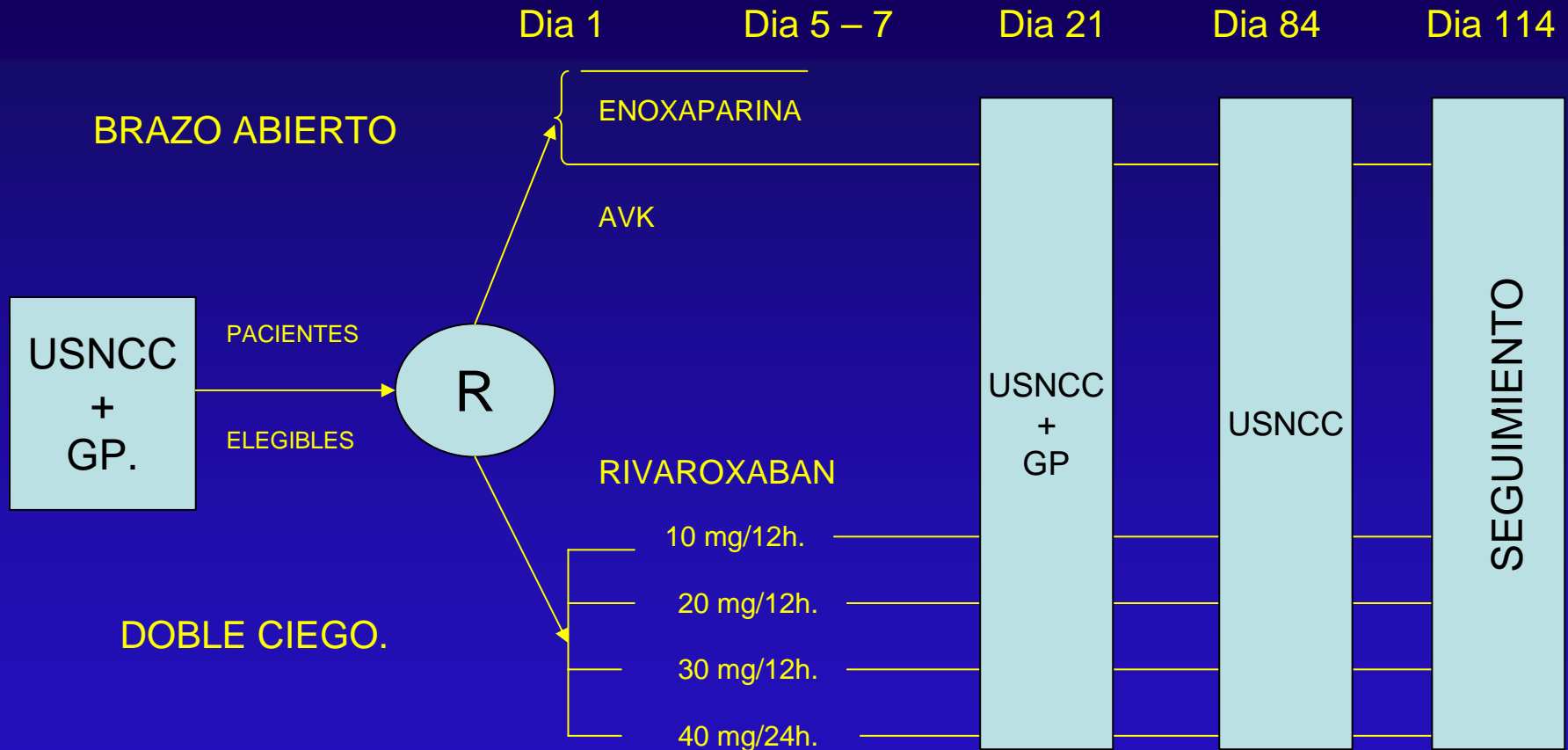
Giancarlo Agnelli, MD; Alexander Gallus, MB, FRACP; Samuel Z. Goldhaber, MD; Sylvia Haas, MD; Menno V. Huisman, MD, PhD; Russel D. Hull, MBBS, MSc; Ajay K. Kakkar, MD, PhD; Frank Misselwitz, MD, PhD; Sebastian Schellong, MD; for the ODIXa-DVT Study Investigators

# ODIXa – DVT.

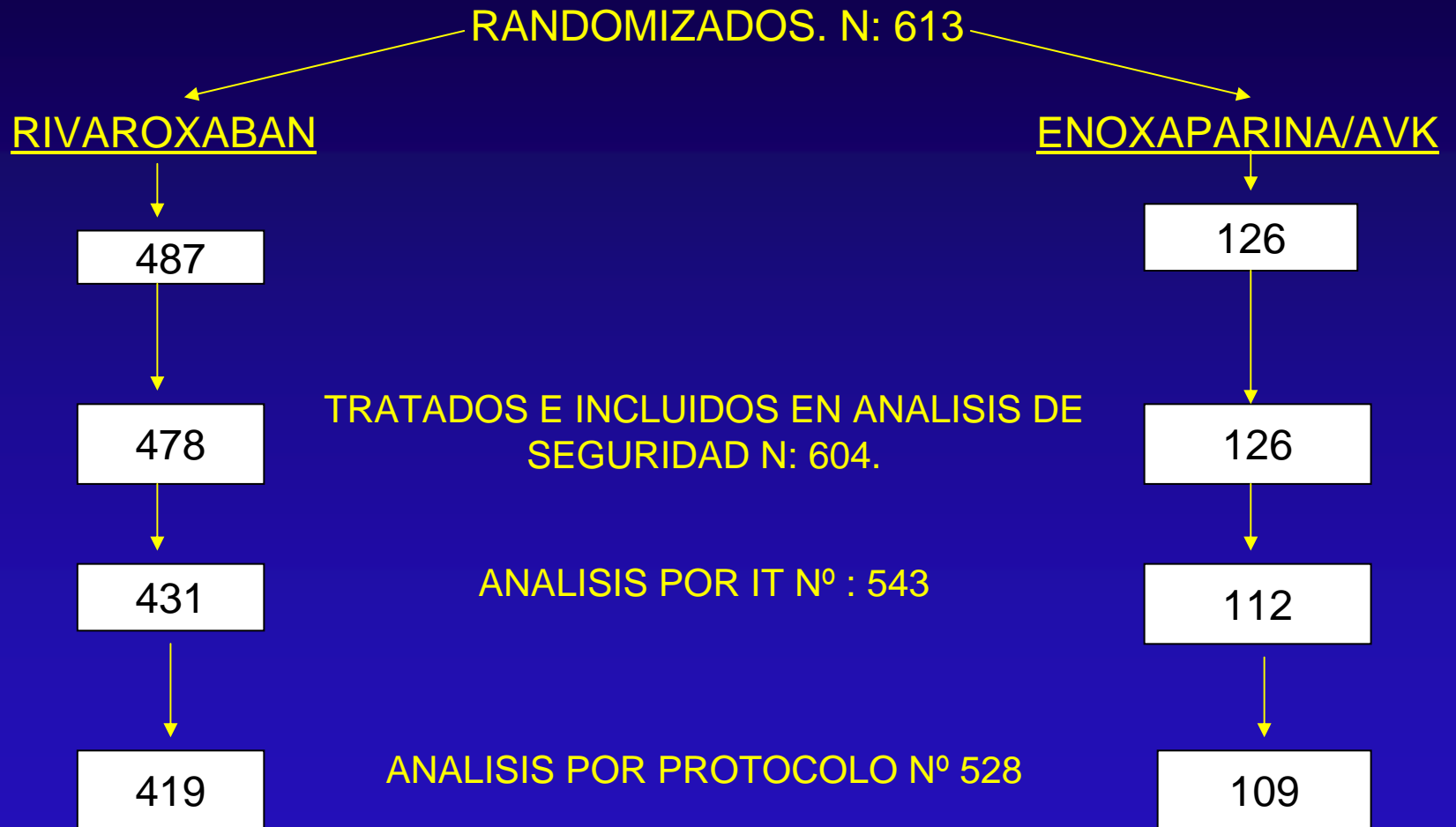
- PACIENTES CON TVP SINTOMATICA PROXIMAL.
- BUSQUEDA DOSIS.
- RANDOMIZADO, CONTROLADO.
- BRAZO ABIERTO: ENOXAPARINA/AVK/ 3 MESES.
- BRAZO DOBLE CIEGO: RIVAROXABAN 10, 20 30 mg/12h Y 40 mg/24h/3 MESES.

# ODIXa – DVT. DISEÑO.

## TVP PROXIMAL SINTOMATICA.



# ODIXa – DVT. DISTRIBUCION PACIENTES.



# ODIXa – DVT: OBJETIVOS.

## 1. EFICACIA.

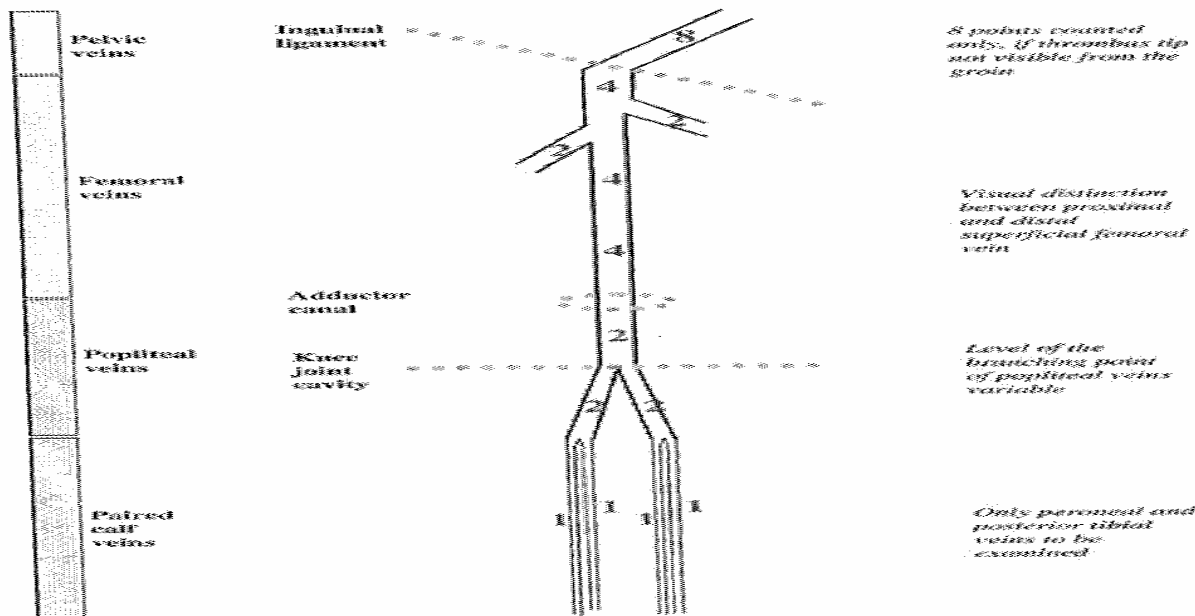
- VARIABLE PRINCIPAL: MEJORA CARGA TROMBOTICA A LAS 3 SEMANAS DE TRATAMIENTO.
  - \* VALORADA MEDIANTE USNCC CON > 4 PUNTO ESCALA.
  - \*AUSENCIA DE ETV RECURRENTE: RECURRENCIA O EXTENSION DE LA TVP CONFIRMADA OBJETIVAMENTE; EP SINTOMATICA O MUERTE RELACIONADA CON LA ETV A LOS 3 MESES.
- VARIABLE SECUNDARIA: COMPUESTO DE RECURRENCIA O EXTENSION SINTOMATICA DE LA TVP; EP NO FATAL SINTOMATICA O MUERTE RELACIONADA CON LA ETV A LOS 3 MESES.

## 2. SEGURIDAD:

VARIABLE: HEMORRAGIA MAYOR.



# ODIXa – DVT.



**Figure 2.** Method for calculating thrombus burden score. If a venous segment was not compressible, points were accumulated as indicated above. The segment score was increased 1.5-fold if its compressed diameter was  $\geq 1.5$  times the arterial diameter and reduced 0.5-fold if this was  $\leq 0.5$  times the arterial diameter.

# ODIXa – DVT: RESULTADOS.

TABLE 2. Incidence of Primary Efficacy End Point (Thrombus Regression at Day 21 [Days 18–26]) Without Recurrent Symptomatic VTE or VTE-Related Death: Per-Protocol Population (n=528)

	Rivaroxaban				Enoxaparin/VKA (n=109)
	10 mg BID (n=100)	20 mg BID (n=98)	30 mg BID (n=109)	40 mg OD (n=112)	
Improved, n (%)	53 (53.0)	58 (59.2)	62 (56.9)	49 (43.8)	50 (45.9)
95% CI, %	42.8–63.1	48.8–69.0	47.0–66.3	34.4–53.4	36.3–55.7
Deteriorated, n (%)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

OD indicates once daily.

# ODIXa – DVT: RESULTADOS.

**TABLE 4. Incidence of Bleeding Events Occurring  $\leq 2$  Days After Last Dose of Study Drug: Safety Population (n=604)**

	Rivaroxaban				Enoxaparin/VKA (n=126)
	10 mg BID (n=119)	20 mg BID (n=117)	30 mg BID (n=121)	40 mg OD (n=121)	
Any bleeding	6 (5.0)	11 (9.4)	13 (10.7)	14 (11.6)	8 (6.3)
Major bleeding	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.3)	2 (1.7)	0 (0)
95% CI, %	0.2–5.9	0.2–6.0	0.9–8.3	0.2–5.8	0.0–2.9
Fatal bleeding	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Overt bleeding associated with fall in Hb $\geq 2$ g/dL	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0)
Overt bleeding leading to transfusion of $\geq 2$ U	2 (1.7)	0 (0)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0)
Overt bleeding warranting treatment cessation	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (2.5)	1 (0.8)	0 (0)
Minor bleeding	4 (3.4)	9 (7.7)	11 (9.1)	12 (9.9)	8 (6.3)

OD indicates once daily; Hb, hemoglobin.

Values are n (%).

# ODIXa – DVT: RESULTADOS.

**TABLE 5. Incidence of Treatment-Emergent ALT Elevations >3×ULN**

Time Point	ALT >3×ULN, n/N (%)	
	Rivaroxaban* (All Doses)	Enoxaparin/VKA
<14 d 95% CI	6/446 (1.3) 0.5–2.9	22/116 (19) 12.3–27.3
14–21 d 95% CI	2/286 (0.7) 0.1–2.5	2/70 (2.9) 0.4–9.9
>21 d 95% CI	8/429 (1.9) 0.8–3.6	1/115 (0.9) 0.0–4.8

Values collected before or on the same day that study medication was initiated were considered baseline.

\*No dose-response relationship was shown; therefore, dosing groups were pooled.

# ODIXa – DVT: CONCLUSIONES.

- EFICACIA SIMILAR A LA DEL TRATAMIENTO ESTANDAR TANTO ADMINISTRADO UNA O DOS VECES AL DIA.
- RIVAROXABAN DOS VECES AL DIA ES EFICAZ REDUCIENDO LA CARGA TROMBOTICA EN LAS PRIMERAS TRES SEMANAS DE TRATAMIENTO.
- BAJA INCIDENCIA DE RECURRENCIAS SINTOMATICAS DESPUES DE TRES MESES DE TRATAMIENTO.
- NO RELACION DOSIS – RESPUESTA.
- BAJA INCIDENCIA DE HEMORRAGIAS MAYORES.
- NO DATOS DE TOXICIDAD HEPATICA.

# EINSTEIN – DVT.

blood

2008 112: 2242-2247  
Prepublished online Jul 11, 2008;  
doi:10.1182/blood-2008-05-160143

## **A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein DVT Dose-Ranging Study**

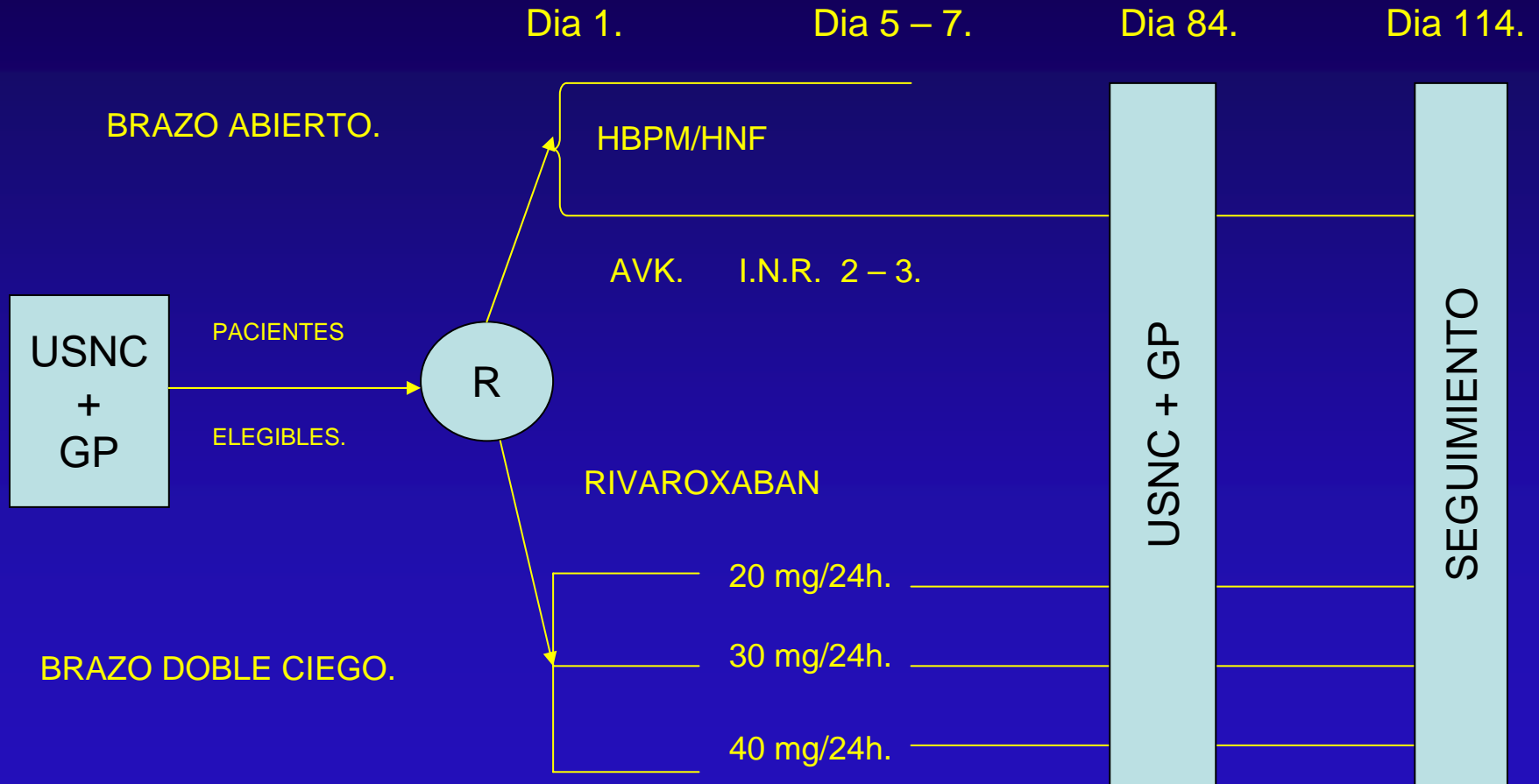
Harry R. Buller, Anthonie W. A. Lensing, Martin H. Prins, Giancarlo Agnelli, Alexander Cohen, Alexander S. Gallus, Frank Misselwitz, Gary Raskob, Sebastian Schellong, Annelise Segers and on behalf of the Einstein DVT Dose-Ranging Study investigators

# EINSTEIN – DVT.

- PACIENTES CON TVP PROXIMAL.
- BUSQUEDA DOSIS.
- RANDOMIZADO
- BRAZO ABIERTO: TINZAPARINA O HNF/AVK/ 3 MESES.
- BRAZO DOBLE CIEGO: 20, 30 O 40 mg DE RIBAROXABAN CADA 24h/3 MESES.

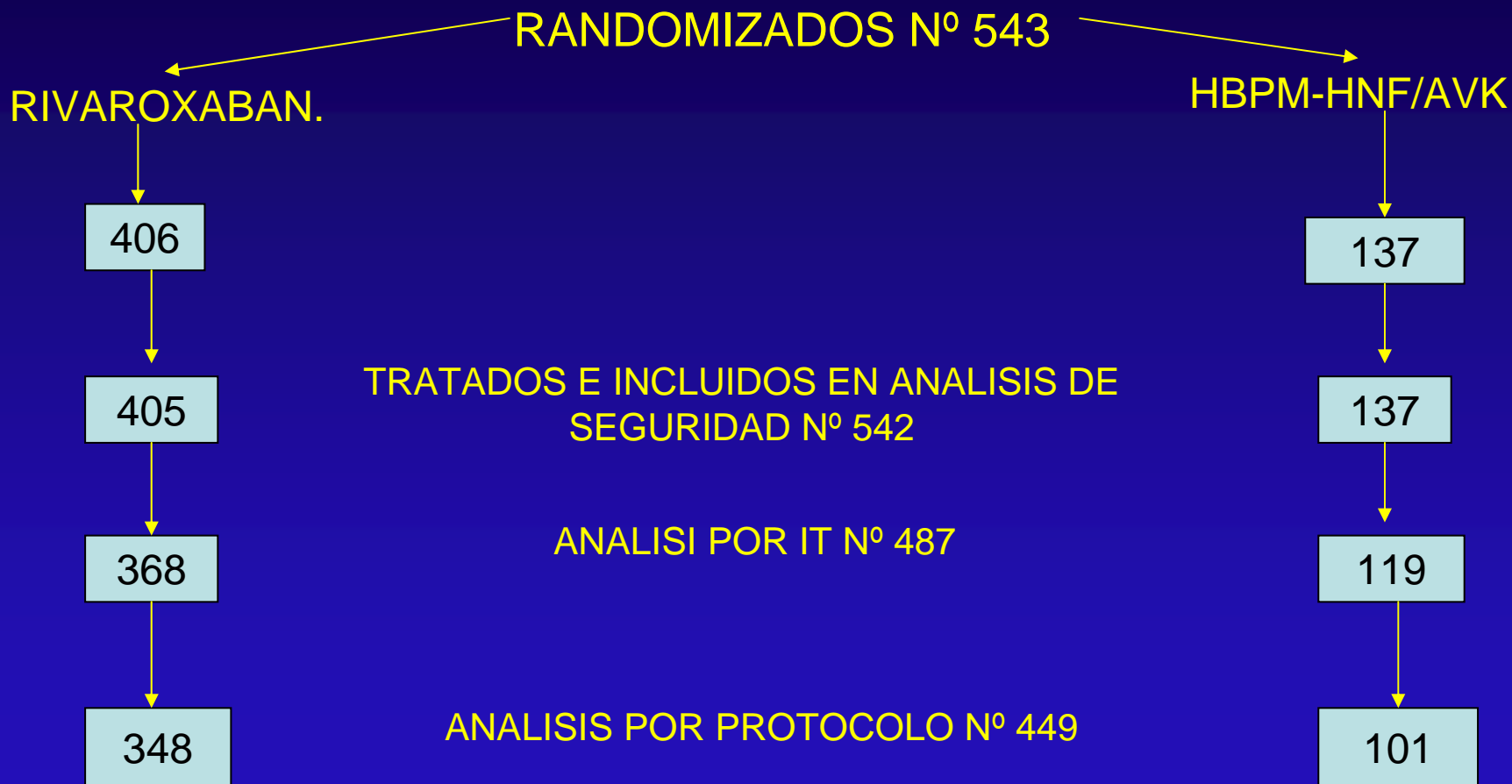
# EINSTEIN – DVT: DISEÑO.

## PACIENTES CON TVP PROXIMAL SINTOMATICA





# EINSTEIN – DVT: DISTRIBUCION PACIENTES.



# EINSTEIN – DVT: OBJETIVOS.

## EFICACIA:

- **PRIMARIO:** COMPUESTO DE RECURRENCIA SINTOMATICA DE TVP, EP SINTOMATICO (FATAL Y NO FATAL), MUERTE RELACIONADA CON LA ETV Y DETERIORO DE LA CARGA TROMBOTICA A LOS 3 MESES.
- **SECUNDARIOS:** COMPONENTES INDIVIDUALES DEL OBJETIVO PRIMARIO.

## SEGURIDAD:

- **HEMORRAGIAS CLINICAMENTE RELEVANTES (COMPUESTO DE HEMORRAGIAS MAYORES Y NO MAYORES CLINICAMENTE RELEVANTES; COMPONENTES INDIVIDUALES)**

# EINSTEIN – DVT: RESULTADOS.

Table 2. Efficacy outcomes in the per-protocol population, n = 449

	Rivaroxaban			LMWH/VKA n = 101
	20 mg, n = 115	30 mg, n = 112	40 mg, n = 121	
<b>Primary efficacy outcome</b>				
n (%)	7 (6.1)	6 (5.4)	8 (6.6)	10 (9.9)
95% CI*	2.5%-12.1%	2.0%-11.3%	2.9%-12.6%	4.9-17.5%
<b>Symptomatic events, n (%)</b>	3 (2.6)	4 (3.6)	2 (1.7)	7 (6.9)
Death (VTE-related)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
PE, nonfatal	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)
Recurrent DVT	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.8)	7 (6.9)†
Asymptomatic deterioration on ultrasound and/or perfusion lung scanning, n (%)	4 (3.5)	2 (1.8)	6 (5.0)	3 (3.0)

CI indicates confidence interval; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; and VTE, venous thromboembolism.

\*Two-sided 95% confidence intervals are presented.

†One patient presented with both DVT and PE.

# EINSTEIN – DVT : RESULTADOS.

Table 3. Safety outcomes in the safety population, n = 542

	Rivaroxaban			LMWM/VKA n = 137
	20 mg, n = 135	30 mg, n = 134	40 mg, n = 136	
Principal safety outcome, n (%)	8 (5.9)	8 (6.0)	3 (2.2)	12 (8.8)
5% CI*	2.6%-11.3%	2.6%-11.4%	0.5%-6.3%	4.6%-14.8%
Major bleeding, n (%)	1 (0.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.5)
Clinically relevant, nonmajor bleeding, n (%)	7 (5.2)	6 (4.5)	3 (2.2)	10 (7.3)
Any bleeding, n (%)	31 (23.0)	29 (21.6)	29 (21.3)	38 (27.7)
Death (any cause), n (%)	4 (3.0)	8 (6.0)	2 (1.5)	5 (3.6)
PE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unexplained, PE not excluded	0 (0)	2 (1.5)	1 (0.7)	0 (0)
Bleeding	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)
Malignancy	3 (2.2)	4 (3.0)	1 (0.7)	3 (2.2)
Other	1 (0.7)	2 (1.5)	0 (0)	1 (0.7)

# EINSTEIN – DVT: CONCLUSIONES.

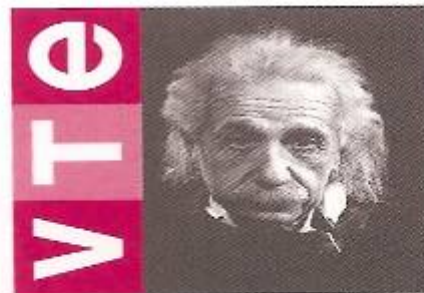
- EFICACIA SIMILAR AL TRATAMIENTO ESTANDAR.
- NO RELACION DOSIS – RESPUESTA.
- MENOR INCIDENCIA DE EVENTOS HEMORRAGICOS.
- NO EVIDENCIA DE HEPATOTOXICIDAD.

# CONCLUSIONES DE LOS ESTUDIOS CON RIVAROXABAN EN FASE II.

- EFICACIA SIMILAR AL TRATAMIENTO CLASICO TANTO CON UNA COMO CON DOS DOSIS AL DIA.
- REDUCCION EFECTIVA DE LA CARGA TROMBOTICA EN LAS TRES PRIMERAS SEMANAS ADMINISTRADO DOS VECES AL DIA.
- BAJA TASA DE HEMORRAGIAS CON TODAS LAS DOSIS UTILIZADAS.
- NO EVIDENCIA DE HEPATOTOXICIDAD A LOS LARGO DE LOS TRES MESES DE TRATAMIENTO.

# RIVAROXABAN: ENSAYO FASE III.

Oral direct factor Xa inhibitor  
rivaroxaban in patients with  
acute symptomatic deep-vein  
thrombosis or pulmonary  
embolism.



**PHASE III**

*Einstein.*

# EINSTEIN VTE – FASE III.

- ENSAYO MULTINACIONAL Y MULTICENTRICO.
- DOS SUBESTUDIOS: EINSTEIN – DVT  
EINSTEIN – PE.
- ESTUDIOS DE NO INFERIORIDAD
- ABIERTO, RANDOMIZADO 1:1
- CONTROLADO CON TRATAMIENTO CLASICO.



# EINSTEIN VTE: DISEÑO.

DURACION TRATAMIENTO PREDEFINIDO 3, 6 O 12 MESES.

TVP SINTOMATICA  
SIN EP  
SINTOMATICA

EP SINTOMATICA  
CON O SIN TVP  
SINTOMATICA. (\*)

RANDOMIZACION

## GRUPO RIVAROXABAN.

15 mg/12h. 3  
SEMANAS.

20 mg/24h.

## GRUPO COMPARADOR.

ENOXAPARINA/  
12/h/5-7 DIAS +  
AVK.

AVK.

SEGUIMIENTO 30 DIAS.

(\*) LOS PRIMEROS 400 CASOS DE EP SE REPITE TAC O GP PARA ANALISIS CONFIRMATORIO DE DOSIS.

# EINSTEIN VTE: OBJETIVOS PRINCIPALES.

## 1.- EFICACIA:

RECURRENCIA SINTOMATICA DE LA ETV  
(COMPUESTO DE TVP RECURRENTE Y  
EP FATAL Y NO FATAL).

## 2.- SEGURIDAD:

COMBINACION DE HEMORRAGIAS  
CLINICAMENTE RELEVANTES,  
MAYORES Y NO MAYORES.

# EINSTEIN VTE.

- CALCULO MUESTRA:

ESTUDIO NO INFERIORIDAD

88 EVENTOS - PODER ESTADISTICO 90%

2900 CASOS.

- PERIODO RECLUTAMIENTO TVP: CERRADO.
- PERIODO RECLUTAMIENTO EP: ABIERTO.

# APIXABAN.

ORIGINAL ARTICLE

## Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study

ON BEHALF OF THE BOTTICELLI INVESTIGATORS,<sup>1</sup> THE WRITING COMMITTEE, H. BULLER,\*  
D. DEITCHMAN,† M. PRINS‡ and A. SEGERS\*§

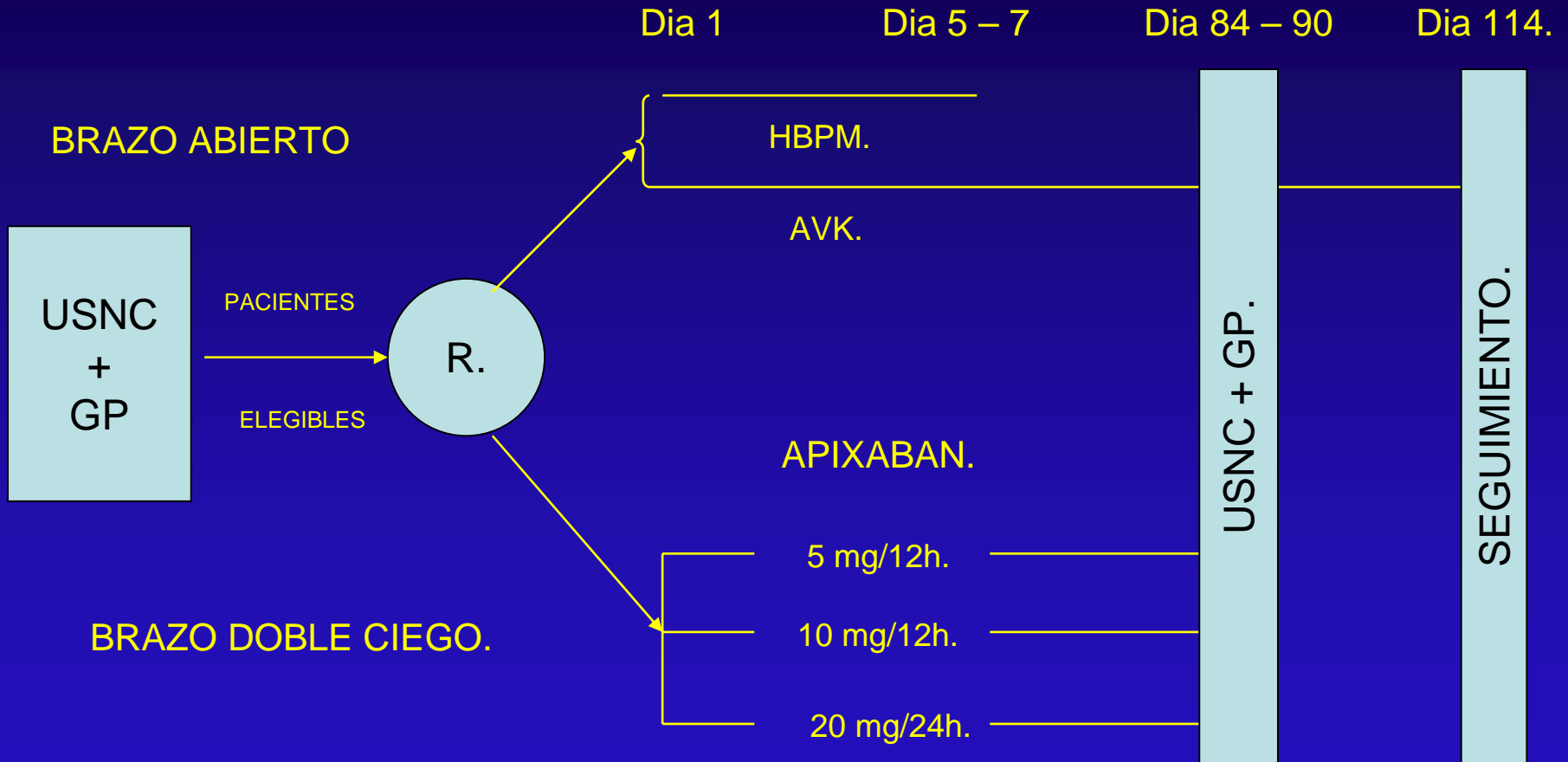
*\*Department of Vascular medicine, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; †Global Clinical Research, Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ‡Department of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, Academic Hospital, University of Maastricht, Maastricht; and §International Clinical Trial Organization and Management, Amsterdam, the Netherlands*

# BOTTICELLI DVT.

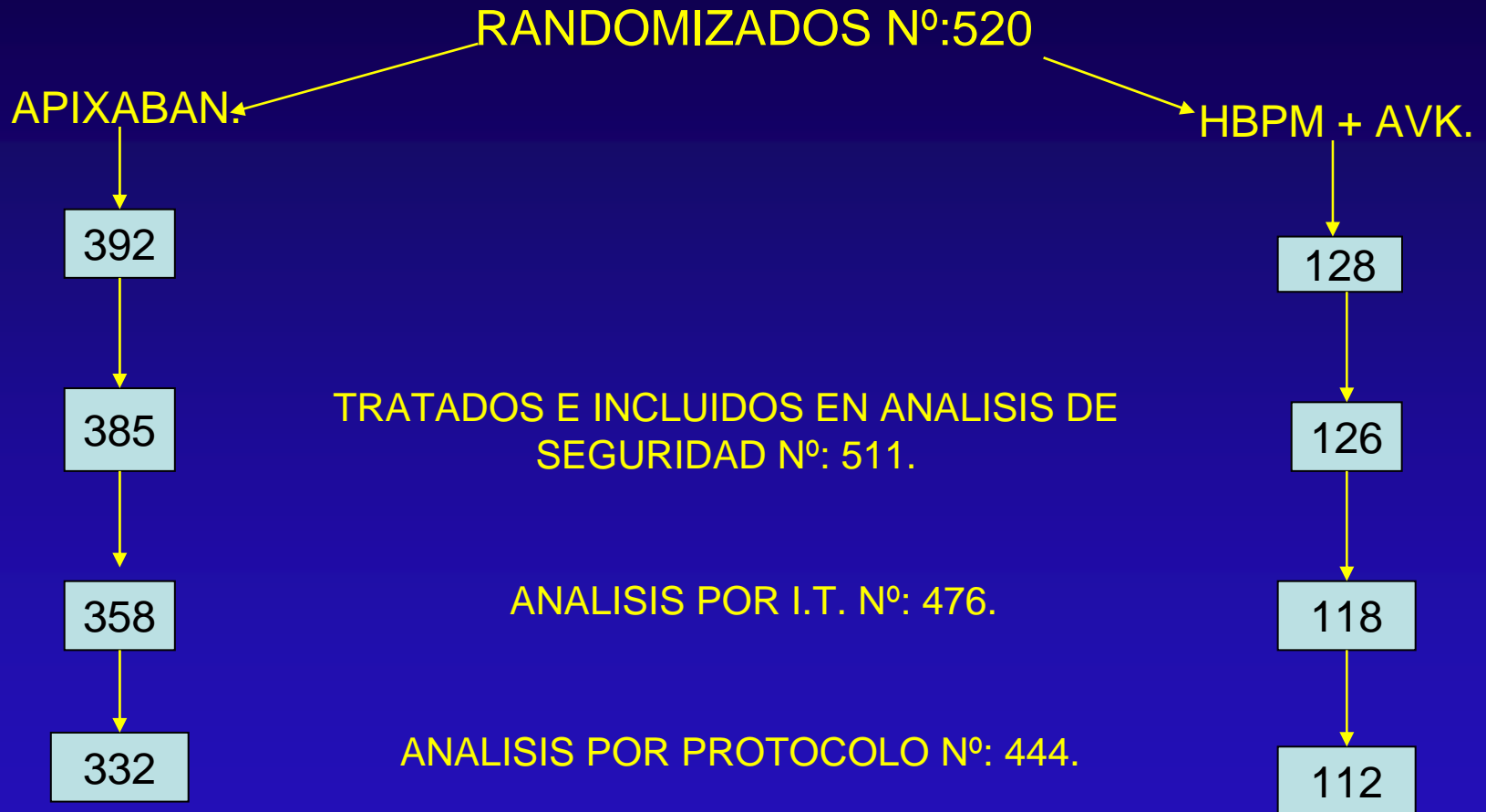
- ENSAYO FASE II.
- ESCALONAMIENTO Y BUSQUEDA DOSIS.
- RANDOMIZADO.
- CONTROLADO CON TRATAMIENTO ESTANDAR. (ABIERTO)
- BRAZO DOBLE CIEGO : APIXABAN 5 mg/12h; 10 mg/12h O 20 mg/24h.
- POBLACION: PACIENTES CON TVP SINTOMATICA.

# BOTTICELLI DVT: DISEÑO.

## PACIENTES CON TVP SINTOMÁTICA.



# BOTTICELLI DVT: DISTRIBUCION PACIENTES.



# BOTTICELLI DVT: OBJETIVOS PRINCIPALES.

## EFICACIA:

COMPUESTO DE ETV RECURRENTE SINTOMATICA (TVP, EP NO FATAL Y EP FATAL) Y DETERIORO ASINTOMATICO DE LA CARGA TROMBOTICA (VALORADA POR USNC + GP)

## SEGURIDAD:

COMPUESTO DE HEMORRAGIA MAYOR Y NO MAYOR CLINICAMENTE RELEVANTES.



# BOTTICELLI DVT: RESULTADOS DE EFICACIA.

RESULTADOS.	APIXABAN				HBPM + AVK
	5 mg/12h. n = 130	10 mg/12h. n = 134	20 mg/24h. n = 128	TODOS n = 392	n = 128
PACIENTES EVALUABLES	117	125	116	358	118
OBJETIVO PRIMARIO N (%)	7 (6)	7 (5,6)	3 (2,6)	17 (4,7)	5 (4,2)
I. C. 95%	2,4 – 11,9	2,3 – 11,2	0,5 – 7,4	2,8 – 7,5	1,4 – 9,6

# BOTTICELLI DVT: RESULTADOS DE SEGURIDAD.

RESULTADOS	APIXABAN.			HBPM + AVK	
	5 mg/12h. n = 130	10 mg/12h. n = 134	20 mg/24h. n = 128	TODOS n = 392	n = 128
INCLUIDOS EN ANALISIS DE SEGURIDAD	128	133	124	385	126
OBJETIVO PRIMARIO Nº (%)	11 (8,6)	6 (4,5)	11 (8,9)	28 (7,3)	10 (7,9)
I. C. 95%	4,4 – 14,9	1,7 – 9,6	4,5 – 15,3	4,9 – 10,3	3,9 – 14,1

# BOTTICELLI DVT: ALTERACION PRUEBAS HEPATICAS.

	<u>APIXABAN</u>	<u>HBPM/AVK</u>
ELEVACION TRANSAMINASAS > 3 LSN.	1,3%	1,6%
ELEVACION BILIRRUBINA > 2 LSN.	0,3%	0,8%

# BOTTICELLI DVT: CONCLUSIONES.

- EFICACIA SIMILAR AL TRATAMIENTO ESTANDAR.
- NO RELACION DOSIS – RESPUESTA.
- BAJA TASA DE HEMORRAGIAS CON TODAS LAS DOSIS DE APIXABAN.
- NO EVIDENCIA DE HEPATOTOXICIDAD.

# APIXABAN: ENSAYO CLINICO FASE III

**ClinicalTrials.gov**  
A service of the U.S. National Institutes of Health

[Home](#) [Search](#) [Study Topics](#) [Glossary](#)

Study 3 of 16 for search of: **APIXABAN**

[← Previous Study](#) [Return to Search Results](#) [Next Study →](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Related Studies](#)

## **Efficacy and Safety Study of Apixaban for the Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism**

**This study is currently recruiting participants.**  
Verified by Bristol-Myers Squibb, October 2009

**4816 CASOS.**

First Received: March 20, 2008 Last Updated: October 7, 2009 [History of Changes](#)

<b>Sponsors and Collaborators:</b>	<b>Bristol-Myers Squibb Pfizer</b>
<b>Information provided by:</b>	<b>Bristol-Myers Squibb</b>
<b>ClinicalTrials.gov Identifier:</b>	<b>NCT00643201</b>

# APIXABAN : ESTUDIO AMPLIFY.

- FASE III.
- MULTINACIONAL Y MULTICENTRICO.
- DOS SUBESTUDIOS: TVP SINTOMATICA  
E.P. SINTOMATICO.
- ESTUDIO DE NO INFERIORIDAD.
- RANDOMIZADO.
- DOBLE CIEGO, CON TRIPLE SIMULACION.
- CONTROLADO CON TRATAMIENTO ACTIVO.

# ESTUDIO AMPLIFY – DISEÑO.

DOBLE CIEGO

DURACION DEL TRATAMIENTO 6 MESES.

TVP  
SINTOMATICA  
SIN EP  
SINTOMATICA.

EP  
SINTOMATICA  
CON O SIN TVP  
SINTOMATICA.

RANDOMIZACION.

## GRUPO APIXABAN.

10 mg/12h/7 DIAS SEGUIDO DE 5 mg/12h.

PLACEBO DE ENOXAPARINA.

PLACEBO DE WARFARINA.

## GRUPO COMPARADOR.

ENOXAPARINA 1 mg/Kg/12h HASTA INR > 2

WARFARINA INR 2 -3.

PLACEBO DE APIXABAN.

SEGUIMIENTO 30 DIAS.

# ESTUDIO AMPLIFY – OBJETIVOS.

## 1. EFICACIA:

- VARIABLE PRINCIPAL COMPUESTO DE ETV RECURRENTE (TVP O EP NO MORTAL) CONFIRMADA POR METODOS OBJETIVOS O MUERTE RELACIONADA CON LA ETV DURANTE LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO.

## 2. SEGURIDAD:

- VARIABLE PRINCIPAL HEMORRAGIAS.



# DABIGATRAN ETEXILATE.

- NO ENSAYOS EN FASE II.
- DOS ENSAYOS FASE III.

# DABIGATRAN ETEXILATE

**ClinicalTrials.gov**  
A service of the U.S. National Institutes of Health

[Home](#) [Search](#) [Study Topics](#) [Glossary](#)

[Search](#)

Study 5 of 19 for search of: **DABIGATRAN**

[← Previous Study](#) [Return to Search Results](#) [Next Study →](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Related Studies](#)

## Phase III Study Testing Efficacy & Safety of Oral Dabigatran Etexilate vs Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symp VTE

**This study is currently recruiting participants.**

Verified by Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, October 2009

2554 casos.

First Received: May 16, 2008 Last Updated: October 12, 2009 [History of Changes](#)

Sponsored by:	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
Information provided by:	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00680186

# DABIGATRAN ETEXILATE.

**ClinicalTrials.gov**  
A service of the U.S. National Institutes of Health

[Home](#) [Search](#) [Study Topics](#) [Glossary](#)

[Search](#)

Study 4 of 19 for search of: **DABIGATRAN**

[← Previous Study](#) [Return to Search Results](#) [Next Study →](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Related Studies](#)

## Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism

**This study has been completed.**

**2564 casos.**

First Received: February 13, 2006 Last Updated: May 27, 2009 [History of Changes](#)

Sponsored by:	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
Information provided by:	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00291330

# ENSAYOS DABIGATRAN: DISEÑO.

DOBLE CIEGO.

DURACION TRATAMIENTO 6 MESES.

RANDOMIZACION

TVP SINTOMATICA  
SIN EP  
SINTOMATICO.

E.P.  
SINTOMATICO  
CON O SIN TVP.

5 – 10 DIAS DE  
TRATAMIENTO  
CON AGENTE  
PARENTERAL

GRUPO DABIGATRAN

DABIGATRAN 150 mg/12h.

PLACEBO WARFARINA.

COMPARADOR

WARFARINA INR 2 – 3-

PLACEBO DE  
DABIGATRAN.

SEGUIMIENTO 30 DIAS.

# ENSAYOS DABIGATRAN: OBJETIVOS.

## 1. - PRINCIPAL EFICACIA.

- VARIABLE: COMPUESTO DE ETV RECURRENTE (TVP Y EP) Y MUERTE RELACIONADA CON LA ETV EN LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO.

## 2.- SECUNDARIOS:

- 2.1. SEGURIDAD. VARIABLE: HEMORRAGIAS.
- 2.2. EFICACIA.