



SOCIETAT  
CATALANOBALEAR  
MEDICINA INTERNA

# XVI Congres de la Societat Catalano-Balear de Medicina Interna

2 i 3 de juny de 2016



Auditori AXA  
Carrer Deu i Mata  
BARCELONA

# NOUS ANTICOAGULANTS EN LA MTV.

**Dr. F. García-Bragado Dalmau.  
Servei de Medicina Interna.  
Hospital U. Dr. Josep Trueta. de Girona.**





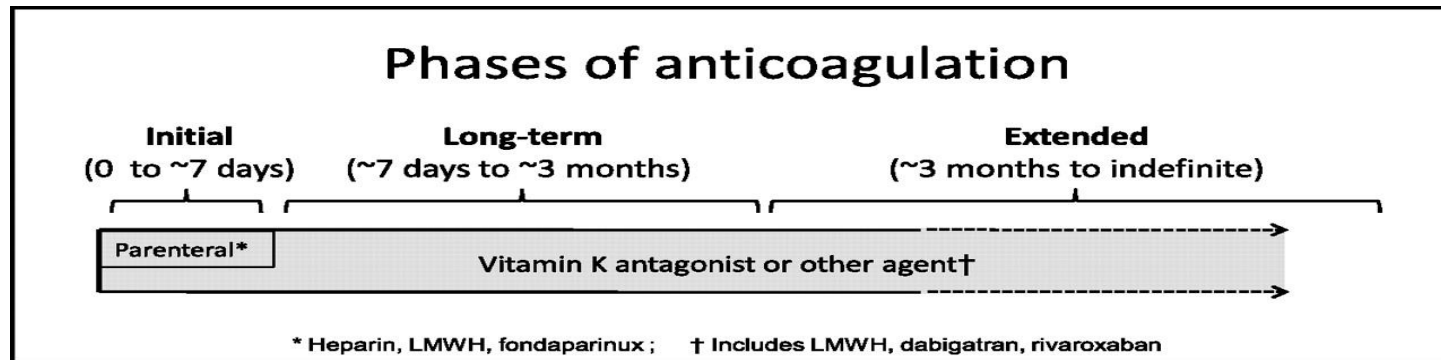


Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.



## TRACTAMENT CONVENCIONAL.

Phases of anticoagulation.



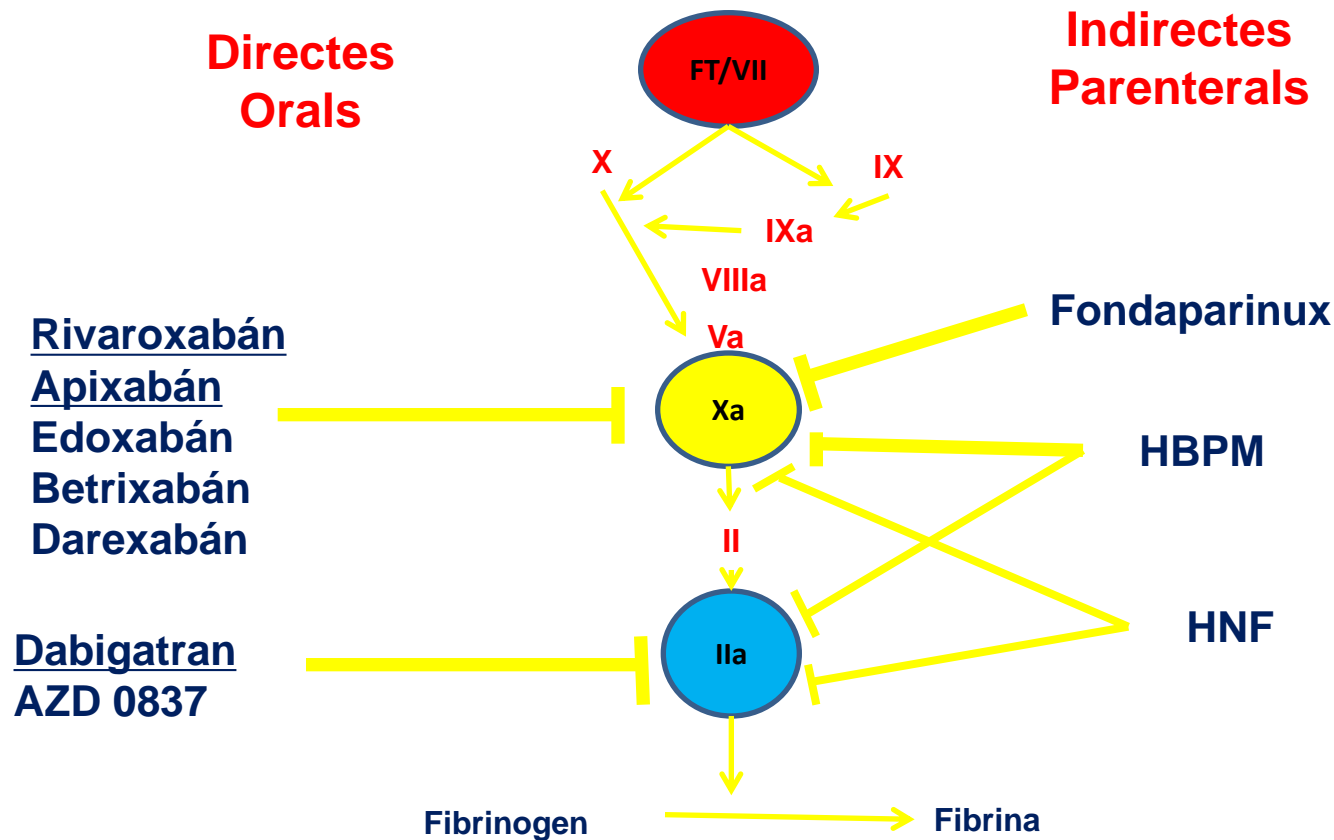
Kearon C et al. Chest 2012;141:e419S-e494S

## Diferències entre AVK i els NAOAD.

	AVK	NAOAD
* Mecanisme d'acció	Indirecte	Directe
* Inici i cessi d'acció	Lent	Ràpid
* Interacció con alimentos	Si	No
* Interacciones con fàrmacs	Nombroses	Escasses
* Farmacocinètica predecible	No	Si
* Necessitat de monitorització	Si	No
* Antídote	Si No útil en situacions urgents	Si per Dabigatran. Finalitzada recerca per anti-Xa. (Adexanet-Alfa)

- **AVK: antivitaminas K.**
- **NAOAD: nous anticoagulants orals d'acció directa.**

## Dianes dels nous anticoagulants.



## Fàrmacs anticoagulants que han completat el seu desenvolupament.

➤ **Dabigatran etexilato: inhibidor del factor II.**

➤ **Rivaroxabán**

➤ **Apixabán**

➤ **Edoxabán**



**Inhibidores factor Xa.**



## Característiques farmacocinètiques y farmacodinàmiques dels nous anticoagulants.

	Dabigatran	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Biodisponibilitat	3 – 7%	66%	50%	62%
Profàrmac	Si	No	No	No
C. Max.	1 – 2h.	2 – 4h	1 – 4 h	1 – 2h
Semivida	12 – 17 h.	5 – 13h	12h	9 – 11h
Absorció amb aliments	No efecte	+ 39%	No efecte	+ 6 a 22%
Eliminació renal	80%	35%	25%	50%
Metabolisme hepàtic CYP 3A4	No	Si	Si	Mínim (<4%)
Substrat gp-P	Si	Si	Si	Si

C. Max: concentració màxima.

gp-P: sistema transport glucoproteïna P



## Tractament i prevenció de recurrències en la MTV. Assajos clínics.

### Dabigatran

- RE – COVER I (n: 2.539)
- RE – COVER II (n: 2.568)

### Rivaroxabán

- EINSTEIN – DVT (n: 3.449)
- EINSTEIN – PE (n: 4.832)

### Apixabán

- AMPLIFY (n: 5.395)

### Edoxabán

- HOKUSAI - VTE (n: 8.292)

**Total: 27.075**

**Tots ells de no inferioritat.**

## Disseny assajos tractament de la MTV.

	RE – COVER I y II	EINSTEIN – DVT y PE.	AMPLIFY	HOKUSAI – VTE.
<b>Fàrmac</b>	Dabigatran 150 mg/12h	Rivaroxabán 15 mg/12h/ 3 s. 20 mg/24h.	Apixabán 10 mg/12h 1 s. 5 mg/12h	Edoxabán 60 mg/24h o 30 mg/24h
<b>Comparador</b>	Warfarina	AVK	Warfarina	Warfarina
<b>Disseny</b>	Doble ciego	PROBE	Doble ciego	Doble ciego
<b>Teràpia pont amb HBPM</b>	Si	No	No	Si
<b>Duració tto.</b>	6 meses	3,6 o 12 meses	6 meses	3,6 o 12 meses
<b>Variable P. eficàcia</b>	MTV recurrent o mort relacionada	MTV recurrent o mort relacionada	MTV recurrent o mort relacionada	MTV recurrent o mort relacionada
<b>Variable P. seguretat</b>	HM + HCR	HM + HCR	HM	HM + HCR

HM = hemorràgia major. HCR = hemorràgia clínicament rellevant

## EFICACIA en el tractament de la MTV.

- Variable principal eficàcia: MTV recurrent o mort relacionada.

	Fàrmac en investigació	Warfarina	HR o RR IC 95%
RE-COVER I y II Anàlisis agrupado Dabigatran.	2.3%	2.2%	HR: 1.08 (0.64 – 1.80)
EINSTEIN DVT y PE Anàlisis agrupado Rivaroxabán.	2.1%	2.3%	HR: 0.89 (0.66 – 1.19)
AMPLIFY. Apixabán	2.3%	2.7%	RR: 0.84 (0.60 – 1.1.8)
HOKUSAI Edoxabán	3.2%	3.5%	HR: 0.89 (0.70 – 1.13)

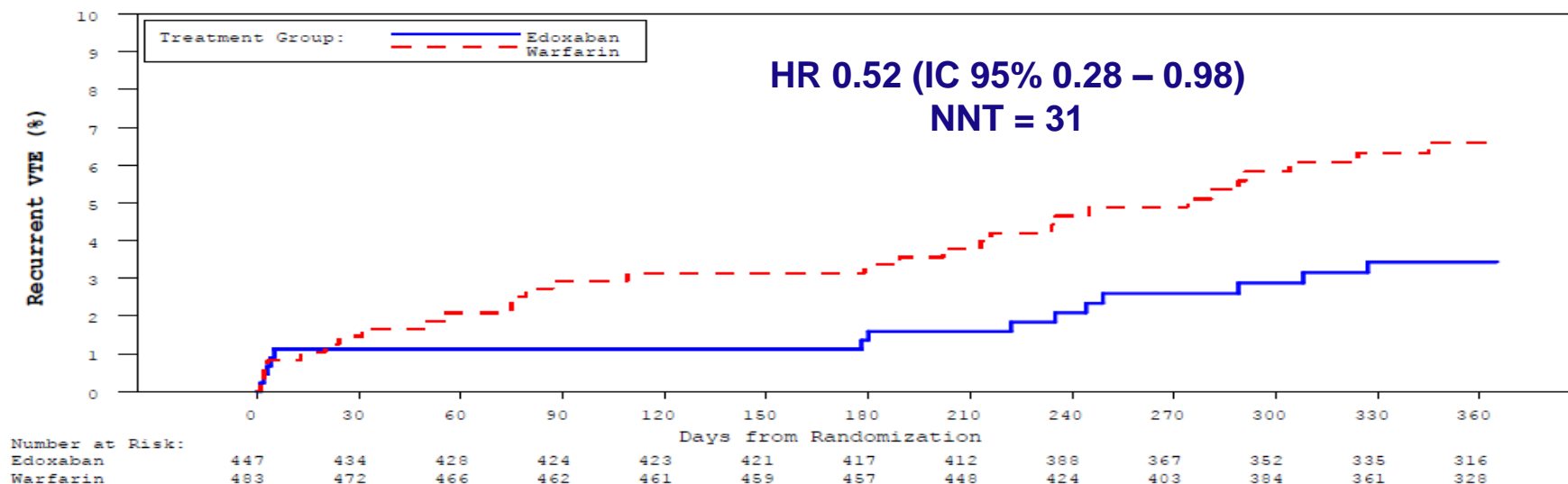


## Resultats eficàcia en el subgrup de pacients amb disfunció VD.

	Edoxabán	Warfarina	HR IC 95%
• Tots els pacients amb EP.	47/4118 (2,8%)	65/4122 (3,9%)	0.73 0.50 - 1.06
• NT-ProBNP > 500 pg/mL	15/454 (3,3%)	30/458 (6,2%)	0.52* 0.28 – 0.98
• VD/VI > 0.9 por TAC	5/172 (2.9%)	12/179 (6,7%)	0.42 0.15 – 1.20

\* NNT = 31 pacients.

## Resultats d'eficàcia en el subgrup de pacients amb disfunció VD definit per un NT-Pro BNP > 500 pg/mL.



## SEGURETAT en el tractament de la MTV.

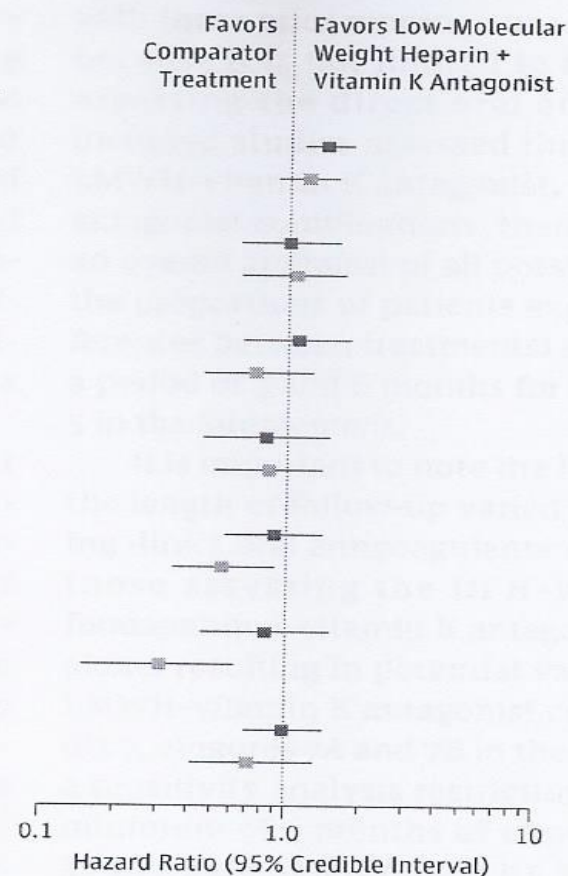
	<u>RECOVER I i II.</u> <u>Dabigatran</u>	<u>EINSTEIN DVT i PE.</u> <u>Rivaroxabán</u>	<u>AMPLIFY.</u> <u>Apixabán</u>	<u>HOKUSAI</u> <u>Edoxabán</u>
Hemorràgia major.	1.2% vs 1.7% HR: 0.69 (0.36 – 1.32)	1% vs 1.7% HR: 0.54 (0.37 – 0.79)	0.6% vs 1.8% RR: 0.31 (0.17 – 0.55)	1.4% vs 1.6% HR: 0.84 (0.59 – 1.21)
Hemorràgia major + H. clínicament rellevant.	4.4% vs 7.7% HR: 0.56 (0.45 – 0.71)	9.4% vs 10% HR: 0.93 (0.81 – 1.06)	4.3% vs 9.7% RR: 0.44 (0.36 – 0.54)	8.5%vs 10.3% HR: 0.81 (0.71 – 0.94)
Hemorràgia intracraneal.	0.1% vs 0.2%	0.1% vs 0.3% HR: 0.54 (0.37 – 0.79)	0.1% vs 0.2% RR: 0.50 (0.12 – 2)	0% vs 0.1%



## Tractament de la MTV: fase inicial o aguda. Eficàcia i seguretat comparativa de les diferents estratègies terapèutiques.

### A Recurrent venous thromboembolism and major bleeding

Comparator Treatment	Hazard Ratio (95% Credible Interval)
<b>Unfractionated heparin + vitamin K antagonist</b>	
Recurrent VTE	1.42 (1.15-1.80)
Major bleeding	1.19 (0.90-1.58)
<b>Fondaparinux + vitamin K antagonist</b>	
Recurrent VTE	1.01 (0.65-1.62)
Major bleeding	1.07 (0.65-1.70)
<b>Low-molecular-weight heparin + dabigatran</b>	
Recurrent VTE	1.11 (0.67-1.80)
Major bleeding	0.74 (0.46-1.26)
<b>Low-molecular-weight heparin + edoxaban</b>	
Recurrent VTE	0.83 (0.46-1.49)
Major bleeding	0.84 (0.51-1.39)
<b>Rivaroxaban</b>	
Recurrent VTE	0.90 (0.57-1.41)
Major bleeding	0.55 (0.35-0.89)
<b>Apixaban</b>	
Recurrent VTE	0.84 (0.46-1.51)
Major bleeding	0.31 (0.15-0.62)
<b>Low-molecular-weight heparin alone</b>	
Recurrent VTE	0.99 (0.70-1.42)
Major bleeding	0.71 (0.42-1.31)



### B Recurrent venous thromboembolism by index event

- Castellucci LA et al. JAMA 2014;312;1122-1135

## Tractament d'extensió de la MTV.

### Dabigatran:

- RE – SONATE (n: 1.343)
- RE – MEDY (n: 2.856)

### Rivaroxabán:

- EINSTEIN – EXT (n: 1.197)

### Apixabán:

- AMPLIFY – EXT (n: 2.482)

**Tots de superioritat excepte RE-MEDY no inferioritat.**

## Disseny assajos tractament d'extensió de la MTV.

	<b>EINSTEIN – EXT Rivaroxabán</b>	<b>AMPLIFY – EXT Apixabán</b>	<b>RE – SONATE Dabigatran</b>	<b>RE – MEDY Dabigatran</b>
<b>Disseny</b>	<b>Doble cec</b>	<b>Doble cec</b>	<b>Doble cec</b>	<b>Doble cec</b>
<b>Fàrmac/ Dosi</b>	<b>Rivaroxabán 20 mg/24h</b>	<b>Apixabán 5 mg/12h 2,5 mg/12h</b>	<b>Dabigatran 150 mg/12h</b>	<b>Dabigatran 150 mg/12h</b>
<b>Comparador</b>	<b>Placebo</b>	<b>Placebo</b>	<b>Placebo</b>	<b>Warfarina</b>
<b>Duració tractament</b>	<b>6 o 12 mesos</b>	<b>12 mesos</b>	<b>6 mesos</b>	<b>6 – 36 mesos</b>



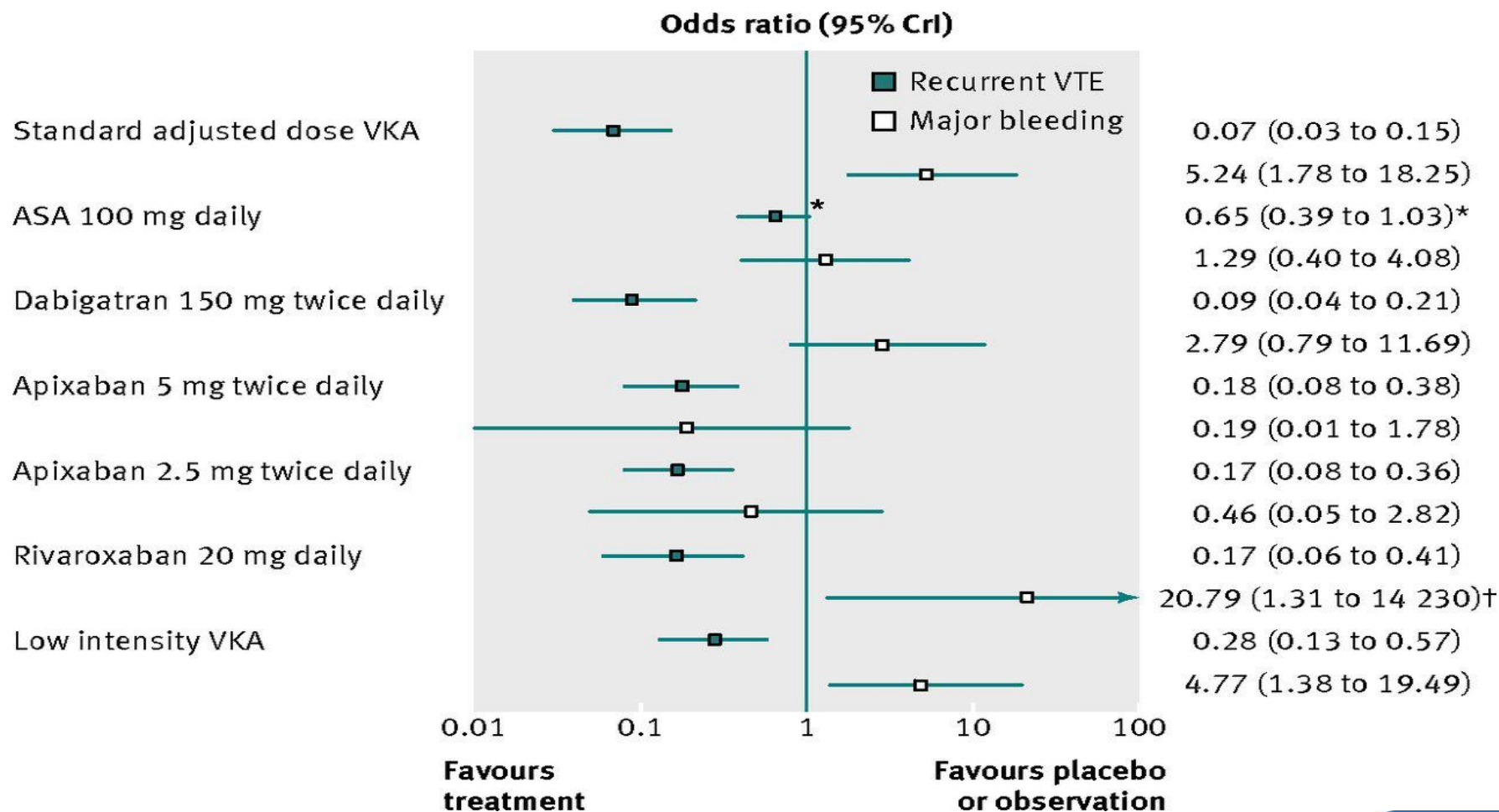
## EFICACIA en el tractament d'extensió de la MTV.

<u>ASSAIG.</u>	Comparador	Taxa de recurrències	HR o RR IC 95%	NNT
EINSTEIN – EXT. Rivaroxabán	Placebo	1.3% vs 7.1%	HR: 0.18 (0.09 – 0.39)	25
AMPLIFY – EXT. Apixabán	Placebo	2.5 mg 1.7% vs 8.8% 5 mg. 1.7% vs 8.8%	RR: 0.19 RR: 0.20 (0.11 – 0.34)	15
RE – SONATE Dabigatran	Placebo	0.4% vs 5.6%	HR: 0.08 (0.002 – 0.25)	20
RE – MEDY Dabigatran	Warfarina.	1.8% vs 1.3%	HR: 1.44 (0.78 – 2.64)	-

## SEGURETAT en el tractament d'extensió de la MTV.

<u>ASSAIG.</u>	<u>HM (1)</u>	<u>HR o RR</u> <u>IC 95%</u>	<u>HCR (2)</u> <u>HM + HCR(3)</u>	<u>HR o RR</u> <u>IC 95%</u>
<b>EINSTEIN – EXT.</b> <b>Rivaroxabán</b>	<b>0.7% vs 0%</b>	<b>P = 0.11</b> <b>NNH: 150</b>	<b>5.4% vs 1.2%</b> <b>(2)</b>	<b>HR: 4.51</b> <b>(2.0 – 10.7)</b> <b>NNH: 25</b>
<b>AMPLIFY – EXT.</b> <b>Apixabán</b>	<b>0.1% vs 0.5%</b> 5 mg/12h	<b>RR:0.25(0.03-2.24)</b> <b>NNH : 279</b>	<b>4.2% vs 2.3%</b> <b>(2)</b>	<b>1.82(1.05-3.18)</b> <b>NNH: 53</b>
	<b>0.2% vs 0.5%</b> 2,5 mg/12h	<b>RR: 0.49(0.09-2.6)</b> <b>NNH: 423</b>	<b>3% vs 2.3%</b> <b>(2)</b>	<b>1.29(0.72-2.33)</b> <b>NNH: 125</b>
<b>RE – SONATE</b> <b>Dabigatran</b>	<b>0.29% vs 0%</b>	<b>-</b> <b>NNH: 341</b>	<b>5.3% vs 1.8%</b> <b>(3)</b>	<b>HR: 2.92</b> <b>(1.52-5.60)</b> <b>NNH: 29</b>
<b>RE – MEDY</b> <b>Dabigatran</b>	<b>0.9% vs 1.8%</b>	<b>HR: 0,52</b> <b>(0.27-1.02)</b> <b>NNT: 119</b>	<b>5.6% vs 10.2%</b> <b>(3)</b>	<b>HR: 0.54</b> <b>(0.41-0.71)</b> <b>NNT: 22</b>

**Tractament de la MTV: fase de tractament d'extensió o ampliat.**  
**Eficàcia i seguretat dels fàrmacs utilitzats en la prevenció secundària.**



## Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report



Clive Kearon, MD, PhD; Elie A. Akl, MD, MPH, PhD; Joseph Ornelas, PhD; Allen Blaivas, DO, FCCP;  
David Jimenez, MD, PhD, FCCP; Henri Bounameaux, MD; Menno Huisman, MD, PhD;  
Christopher S. King, MD, FCCP; Timothy A. Morris, MD, FCCP; Namita Sood, MD, FCCP;  
Scott M. Stevens, MD; Janine R. E. Vintch, MD, FCCP; Philip Wells, MD; Scott C. Woller, MD;  
and COL Lisa Moores, MD, FCCP



### Summary of Recommendations

#### *Choice of Long-Term (First 3 Months) and Extended (No Scheduled Stop Date) Anticoagulant*

**1. In patients with proximal DVT or pulmonary embolism (PE), we recommend long-term (3 months) anticoagulant therapy over no such therapy (Grade 1B).**

**\*2. In patients with DVT of the leg or PE and no cancer, as long-term (first 3 months) anticoagulant therapy, we suggest dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban over vitamin K antagonist (VKA) therapy (all Grade 2B).**



## Dades del mon real..

- **ANECDOTICA.**
- **EMA ha aprovat l'ús en a la MTEV de rivaroxaban, apixaban i dabigatran i edoxabàn.**
- **El Ministeri de SSS va aprovar l'ús de rivaroxaban l'any 2012.**
- **Des de juny de 2012 pendents de fixar preu per incloure en a les prestacions farmacèutiques d'el SNS.**
- **Solament els pacients que s'ho poden pagar ho poden utilitzar.**
- **Actitud absolutament tancada i poc raonable de l'administració.**

## Dades del mon real.

- **Us de rivaroxaban en el mon real.**
  - **103 pacients en 2 anys.**
  - **64,1% amb TVP, 18,4% amb EP i 17,5% amb TVP + EP.**
  - **Hemorràgies majors: 1% (sense diferències amb les dades de els assajos).**
  - **HNMCRC: 4% ( en els assajos 8,4%)**
  - **Adherència 100%**
- 
- **Jara-Palomares L et al. Thromb. Res.2014;134:617 – 621.**

## Dades del mon real.

- Resultats del estudi XALIA.
- 5.142 pacients amb TVP i TVP + EP.
- Tractats en condicions de practica clinica habitual amb tractament convencional vs rivaroxabàn.
- Anàlisis ajustat per “propensity score”
- HM: 0.8% vs 2.1% HR: 0.77 (IC95% 0.40 – 1.50) p = 0.44
- Recurrencies: 1.4% vs 2.3% HR 0.91 (IC 95% 0.54 – 1.54) p = 0.72.
- Mort qualsevol motiu: 0.4% vs 3.4% HR: 0.51 (IC 95% 0.24 – 1.07)

\* Lancet Haematol. 2016: Jan 3 1: e12-21.

**Moltes gracies per la  
seva atenció.**

