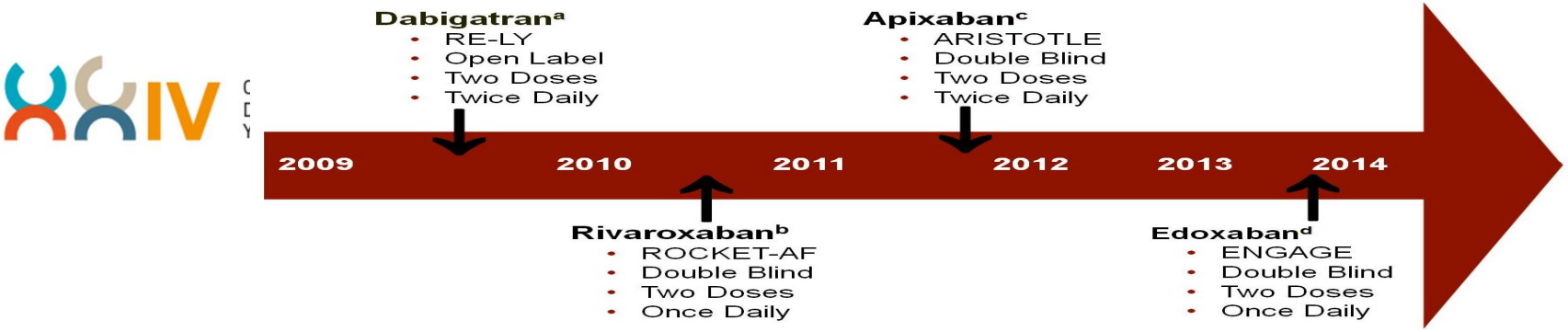
IV CONGRESO NACIONAL DE MEDICINA GENERAL Y DE FAMILIA
San Sebastián 2017
18-20 Mayo
SEMG Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

Anticoagulación en Atención Primaria: ¿cómo influyen los estudios de vida real?

Mª Isabel Egocheaga Cabello
Médico general y de Familia.
Madrid

	Dabigatran (RE-LY)			Rivaroxaban (ROCKET-AF)		Apixaban (ARISTOTLE)		Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)		
	Warfarin	Dabigatran 150	Dabigatran 110	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin	Apixaban	Warfarin	Edoxaban 60	Edoxaban 30
	n = 6022	*n* = 6076	*n* = 6015	*n* = 7133	*n* = 7131	*n* = 9081	*n* = 9120	*n* = 7036	n = 7035	*n* = 7034
	Event rate, %/year	Event rate, %/year (RR vs. warfarin)	Event rate, %/ year (RR vs. warfarin)	Event rate, %/year	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Event rate, %/year	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Event rate, %/year	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)	Event rate, %/year (HR vs. warfarin)
Stroke/systemic embolism	1.72	1.12 (0.65, 0.52–0.81; *P* for non-inferio[redacted] and superiority <0.001)	1.54 (0.89, 0.73[redacted] *P* fo[redacted] inferiority <0.001)	2.4	2.1 (0.88, [redacted] *P* for non-[redacted] <0.001, *P* for superiority = 0.12)	1.60	1.27 (0.79, 0.66–0.[redacted] *P* <0.001 for non-inferiority, *P* = 0.01 for superiority)	1.80	1.57 (0.87, 0.73–1[redacted] *P* <0.001 for non-[redacted] inferiority, *P* = 0.08 for superiority)	[redacted] (1.13, 0.96–1.34; [redacted] 0.005 for non-inferiority, *P* = 0.10 for superiority)
Ischaemic stroke	1.22	0.93 (0.76, 0.59–0.97; *P* = 0.03)	1.34 (1.10, 0.88–1.37; *P* = 0.42)	1.42	1.34 (0.94; 0.75–1.17; *P* = 0.581)	1.05	0.97 (0.92, 0.74–1.13; *P* = 0.42)	1.25	1.25 (1.00, 0.83–1.19; *P* = 0.97)	1.77 (1.41, 1.[redacted].67; *P* <0.001)
Haemorrhagic stroke **Todos**	[redacted].38	0.10 (0.26, 0.14–0.49; *P* <0.001)	0.12 (0.31, 0.17–0.56; *P* <0.001)	0.44	0.26 (0.59; 0.37–0.93; *P* = 0.024)	0.47	0.24 (0.51, 0.35–0.75; *P* <0.001)	0.47	0.26 (0.54, 0.38–0.77; *P* <0.001)	0.16 (0.33, 0.22–0.50; *P* <0.001)
Major bleeding	3.61	3.40 (0.94, 0.82–1.08; *P* = 0.41)	2.92 (0.80, 0.70–0.93; *P* = 0.003)	3.45	3.60 (1.04; 0.90-2.30; *P* = 0.58)	3.09	2.13 (0.69, 0.60–0.8[redacted] *P* <0.001)	3.43	2.75 (0.80, 0.71–0.91; [redacted] *P* <0.001)	[redacted].61 (0.47, 0.41–0.55; *P* <0.001)
Intracranial bleeding **Todos**	[redacted].77	0.32 (0.42, 0.29–0.61; *P* <0.001)	0.23 (0.29 0.19–0.45; *P* <0.001)	0.74	0.49 (0.67; 0.47–0.93; *P* = 0.02)	0.80	0.33 (0.42, 0.30–0.58; *P* <0.001)	0.85	0.39 (0.47, 0.34–0.63; *P* <0.001)	0.26 (0.30, 0.21–0.43; *P* <0.001)
Gastrointestinal major bleeding	1.09	1.60 (1.48, 1.19–1.86; *P* <0.001)	1.13 (1.04, 0.82–1.33; *P* = 0.74)	1.24	2.00 (1.61; 1.30-[redacted] *P* < 0.001)	0.86	0.76 (0.89, 0.70–1.15; *P* = 0.37)	1.23	1.51 (1.23, 1.02–[redacted] *P* = 0.03)	0.82 (0.67, 0.5[redacted].83; *P* <0.001)
Myocardial infarction	0.64	0.81 (1.27, 0.94-1.71; *P* = 0.12)	0.82 (1.29, 0.96-1.75; *P* = 0.09)	1.12	0.91 (0.81; 0.63–1.06; *P* = 0.12)	0.61	0.53 (0.88, 0.66–1.17; *P* = 0.37)	0.75	0.70 (0.94, 0.74–1.19; *P* = 0.60)	0.89 (1.19, 0.95–1.49; *P* = 0.13)
Death from any cause	4.13	3.64 (0.88, 0.77–1.00; *P* = 0.051)	3.75 (0.91, 0.80–1.03; *P* = 0.13)	2.21	1.87 (0.85; 0.70–1.02; *P* = 0.07)	3.94	3.52 (0.89, 0.80–0.[redacted] *P* = 0.047)	4.35	3.99 (0.92, 0.83–1.01; *P* = 0.08)	3.80 (0.87, 0.79-[redacted]96; *P* = 0.006)



	RE ï LY 18.113	ROCKET AF 14.266	ARISTOTLE 18.206	ENGAGE-AF **21,105**
DOSIS	110mg / 12h 150mg / 12h	20mg / 24h 15mg *	5mg / 12h 2,5mg **	60mg / 24h 30mg / 24h *** 15mg / 24h ***
Edad media	71	73	70	72
Seguimiento	2 años	2 años	1,8 años	**2,8 años**
INR en rango (TTR)	**64%**	**58%**	**66%**	**68,4%**
CHADS 2 medio	**2,1**	**3,5**	**2,1**	**2,8**
Ictus / embolia previo	19-20%	**55%**	19-20%	28%

Los ACODs mostraron un perfil riesgo-beneficio favorable frente a la warfarina

- Los metanálisis de los ensayos clínicos fase III sobre prevención de ictus y ES en pacientes con FA demostraron:

19 % de reducción de ictus y ES

52 % de reducción de HIC

14 % de reducción de hemorragias graves

25 % de aumento de hemorragias GI

La eficacia y la seguridad relativas de los ACOD fueron constantes en todo el espectro de pacientes con FA

Ruff et al. Lancet 2014 Mar 15;383(9921):955-62.

No es fácil tomar decisiones fundamentadas…
…Es importante en la práctica clínica diaria

¿Es toda la información similar?

Estudios de fase III

Estudios prospectivos no intervencionistas

Comparaciones indirectas

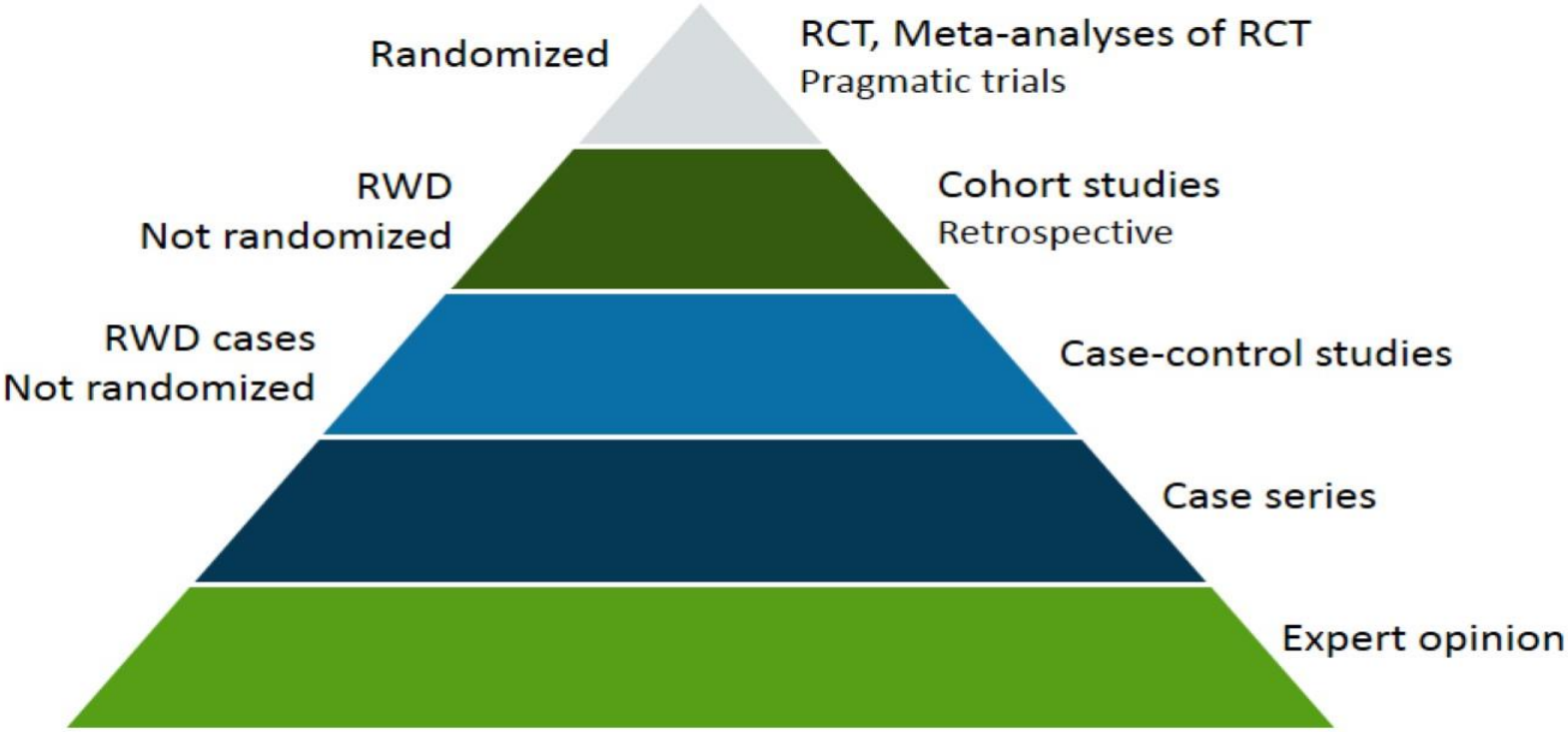
Registros

Análisis retrospectivos de bases de datos

Consensos/ recomendaciones de expertos

- Los estudios observacionales permiten evaluar la seguridad y la efectividad clínica de los ACOD en la práctica clínica diaria
- Los estudios observacionales, que tienen la capacidad de revelar problemas de seguridad no detectados en los ensayos clínicos, pueden realizarse a través de diversas fuentes: registros dirigidos por sociedades profesionales o patrocinados por la industria, registros administrativos de ámbito nacional o de las aseguradoras, que permiten obtener información prospectiva o retrospectiva.

Real-World Data: An Important Source of Evidence



Slide courtesy of Ander Cohen, MBBS, MSc, MD, FRACP.

REGISTROS EN FIBRILACIÓN AURICULAR

- ORBIT-AF: 10,098 patients in the United States[a]
  - Outpatients
- PINNACLE[b]
  - AF, CAD, hypertension, and HF in the outpatient setting
  - Part of National Cardiovascular Data Registry suite of clinical registries
- GLORIA-AF: 56,000 patients in nearly 50 countries[c]
  - Patients with newly diagnosed AF
- GARFIELD: 50,000 patients in 50 countries[d]
  - Patients with newly diagnosed AF

a. Cullen MW, et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:461-469; b. NCDR website; c. Huisman MV, et al. *Am Heart J.* 2014;167:329-334; d. Kakkar AK, et al. *Am Heart J.* 2012;163:13-19.

REGISTROS EN FIBRILACIÓN AURICULAR

- Euro Heart Survey: 5333 patients in 35 countries[a]
  - Outpatients and inpatients
- RELY-AF: 15,400 patients in 46 countries[b]
  - Patients presenting to the ED
- XANTUS: 6784 patients in 3 countries[c]
  - Newly started on rivaroxaban
- Dresden NOAC Registry[d]
  - 1776 patients on rivaroxaban

a. Nieuwlaat R, et al. *Eur Heart J.* 2005;26:2422-2434; b. Oldgren J, et al. *Circulation.* 2014;129:1568-1576; c. Camm AJ, et al. *Eur Heart J.* 2016;37:1145-1153; d. Beyer-Westendorf J, et al. *Blood*. 2014;124:955-962.

Puntos clave de los registros observacionales prospectivos internacionales

- El tratamiento anticoagulante para la prevención del ictus se ha incrementado en la última década. Actualmente, la utilización de anticoagulación oral oscila entre el 45% en los médicos generales de EEUUy el 50% en los médicos generales japoneses y el 82% en los cardiólogos europeos y el 87% en los especialistas en cardiovascular japoneses.

- Cardiólogos y electrofisiólogos prescriben ACO en todos los estratos de riesgo de ictus, en mayor proporción que internistas y médicos de atención primaria .

- La ACO se utiliza más en Europa y Japón que en EEUU.

- Los AVK son los anticoagulantes mayoritariamente utilizados en muchas regiones.

Ben Freedman, Tatjana S Potpara, Gregory Y H Lip. Lancet 2016; 388: 806–17

Puntos clave de los registros observacionales prospectivos internacionales

- La ACO está infrautilizada en pacientes candidatos a ella y sobreutilizada en sujetos con bajo riesgo de ictus.

- La percepción del clínico sobre el riesgo de hemorragia y de ictus difiere frecuentemente del riesgo real calculado mediante las herramientas recomendadas en las Guías de práctica Clínica.

- La razón más frecuente para la no utilización de ACO es la decisión del clínico (percepción de alto riesgo de sangrado, necesidad de tto concomitante con antiagregación, FA paroxística, FA asintomática, presencia de un único factor de riesgo), seguida de la negativa del paciente.

Ben Freedman, Tatjana S Potpara, Gregory Y H Lip. Lancet 2016; 388: 806–17

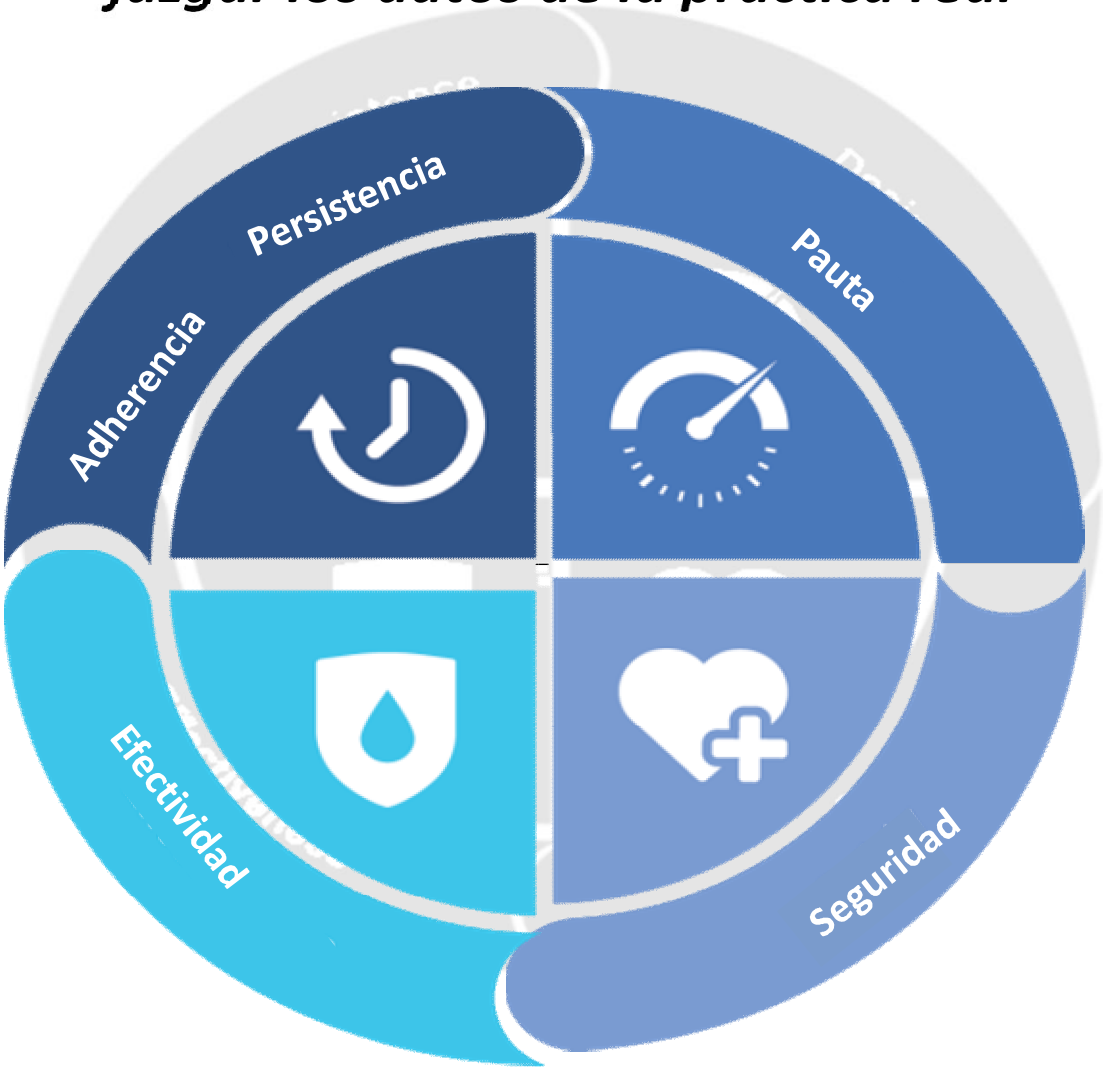
Puntos clave de los registros observacionales prospectivos internacionales

- La interrupción permanente del tratamiento con warfarina es frecuente entre los pacientes con FA (20% a >50%), especialmente en pacientes nuevos y en jóvenes. La discontinuación del tratamiento frecuentementemente se debe a preferencias del clínico, rechazo del paciente o eventos hemorrágicos.

- Los antiagregantes, en especial aspirina, se utilizan en un tercio de los pacientes con FA, fundamentalmente en ancianos.

Ben Freedman, Tatjana S Potpara, Gregory Y H Lip. Lancet 2016; 388: 806–17

Es necesario poner en perspectiva las cuatro dimensiones para juzgar los datos de la práctica real



Rivaroxaban proporciona un conjunto de datos que cubren el espectro completo de riesgo de los pacientes

Ensayo clínico aleatorizado

ROCKET AF

Estudio no intervencionista prospectivo[4]

XANTUS

Registro prospectivo[1]

Registro NOAC Dresden

Bases de datos[2,3]

Estudio FV (USA)

RELIEF

REVISIT-US

FV: farmacovigilancia

1 Beyer-Westendorf J *et al*, *Blood* 2014;124;955–962; 2. Tamayo S *et al*, *Clin Cardiol* 2015;38:63–68;
3. Coleman C *et al, Int J Card Med* 2015;203:882–884; 4. Camm AJ *et al*, *Eur Heart J* 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466

Efectividad y seguridad

Datos de la práctica real

Estudios en la práctica clínica con rivaroxaban en FANV

Características	XANTUS	Registro NOAC de Dresden	Estudio FV Dpt Defensa (USA)	RELIEF	REVIST-US
Nº pacientes con Rivaroxaban	6.784	1.204	44.793	1.039 (1.039 con AVK)	11.411 (11.411 con AVK)
Tipo de estudio	Prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo
Seguimiento (tratamiento)	329 días	698 días	2,5 años#	≥360 días	≤365 días
CHADS2 medio	2	2,4	å2,2*	1,7	1,9

Periodo de obervación de la BD

* Estimado a partir de los datos de CHADS2 medio de pacientes con y sin hemorragia grave

Heckert J et al. Thromb Haemost 2016; Peacock WF et al. Am J Cardiol. 2016; Camm AJ et al, Eur Heart J 2015 ; Coleman CI et al. Int J Cardiol 2016; Coleman CI et al. ESC 2016; P2570 ; Coleman CI et al. Curr Med Res Opin 2016

Objetivo y diseño del estudio XANTUS

- Obtener datos del mundo real sobre acontecimientos adversos en pacientes con FANV tratados con rivaroxaban para determinar el perfil de seguridad de rivaroxaban en una gran variedad de perfiles de riesgo de pacientes observados en la práctica clínica habitual.
  - Variables principales: hemorragia mayor (definición de la ISTH), mortalidad por cualquier causa, cualquier otro acontecimiento adverso

***N* = 6784**

Población:
Pacientes adultos con FANV que reciben rivaroxaban para la prevención del ictus/ES fuera del SNC

Rivaroxaban; duración del tratamiento y dosis a criterio del médico

Obtención de datos en la visita inicial, en el momento del alta hospitalaria (si procede) y cada tres meses*

1 año

Estudio prospectivo, observacional, no intervencionista, de un solo grupo y de fase IV. Análisis estadísticos descriptivos y exploratorios

Visita final: 1 año#

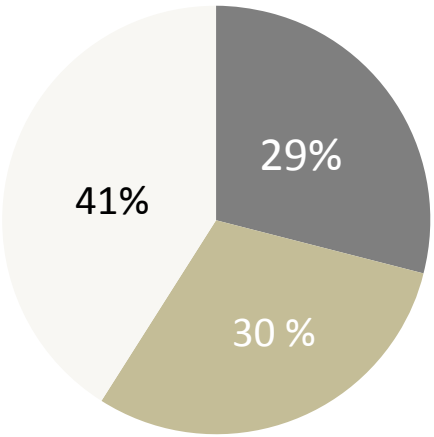
*Fechas exactas para las visitas de seguimiento no definidas (recomendación cada 3 meses); #En caso de suspensión de rivaroxaban ≤ 1 año, el periodo de observación finalizaba 30 días después de la última dosis. El diseño observacional implicaba que no se permitió ninguna interferencia en la práctica clínica.

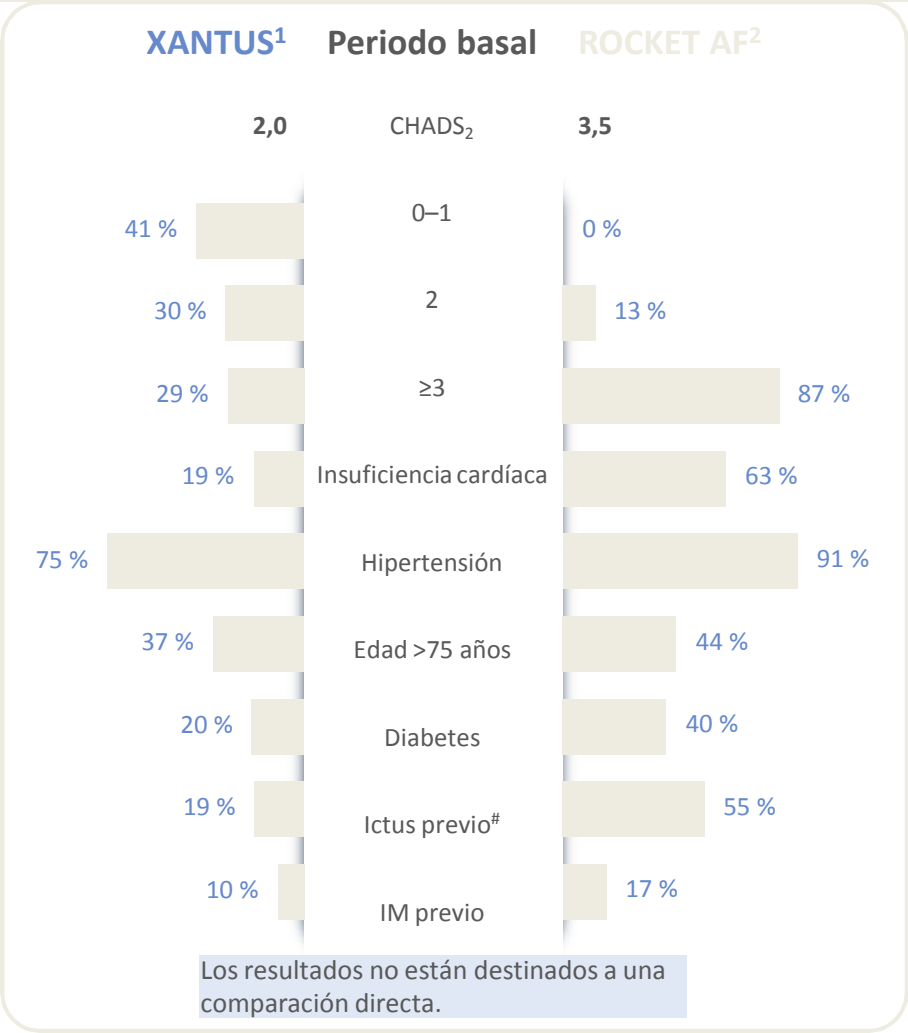
Camm AJ *et al*, *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:425–434; Camm AJ *et al*, *Eur Heart J* 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466

Rivaroxaban se ha analizado en poblaciones diferentes, en un ensayo clínico aleatorizado y en la práctica real

XANTUS

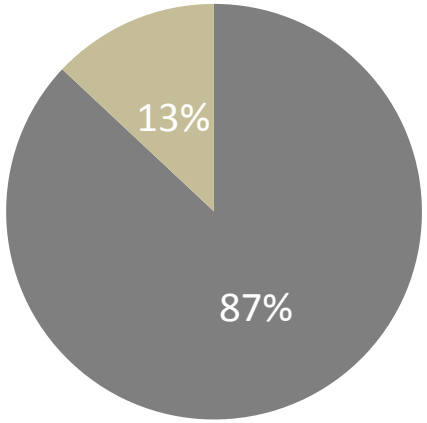
Rivaroxaban[2]





ROCKET AF

Rivaroxaban[2]



*Acontecimientos por 100 paciente-años; #incluye ictus previo, ES o AIT

Puntuación $CHADS_2$ ≤1 2 3–6

1 Camm AJ *et al*, *Eur Heart J* 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466;

2 Patel MR *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:883–891

Rivaroxaban es altamente efectivo y se confirma la seguridad en la práctica clínica real.

XANTUS

Eficacia

43 pac

0,8 %
Ictus/ES

118 pac

1,9 %
Muerte

Tasa de acontecimientos durante el tratamiento, %/año*

Periodo basal	XANTUS
$CHADS_2$	2,1
0–1	41 %
2	30 %
≥3	29 %
Insuficiencia cardíaca	19 %
Hipertensión	75 %
Edad >75 años	37 %
Diabetes	20 %
Ictus previo#	19 %
IM previo	10 %

6784 pacientes seguidos

XANTUS

Seguridad

128 pac

2,1 %
Hemorragia grave

0,4 %
HIC

0,9 %
Hemorragia GI

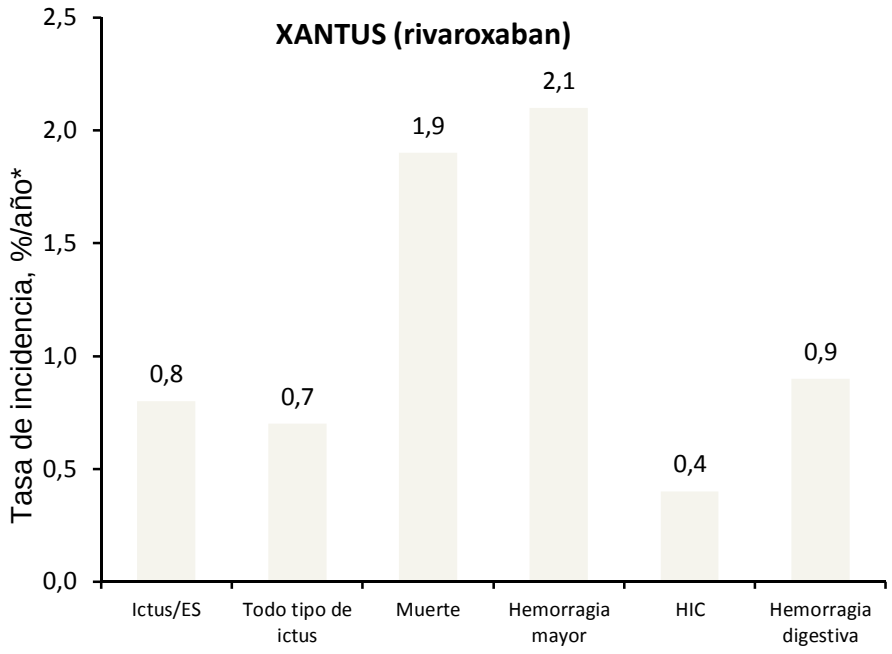
Tasa de acontecimientos durante el tratamiento, %/año*

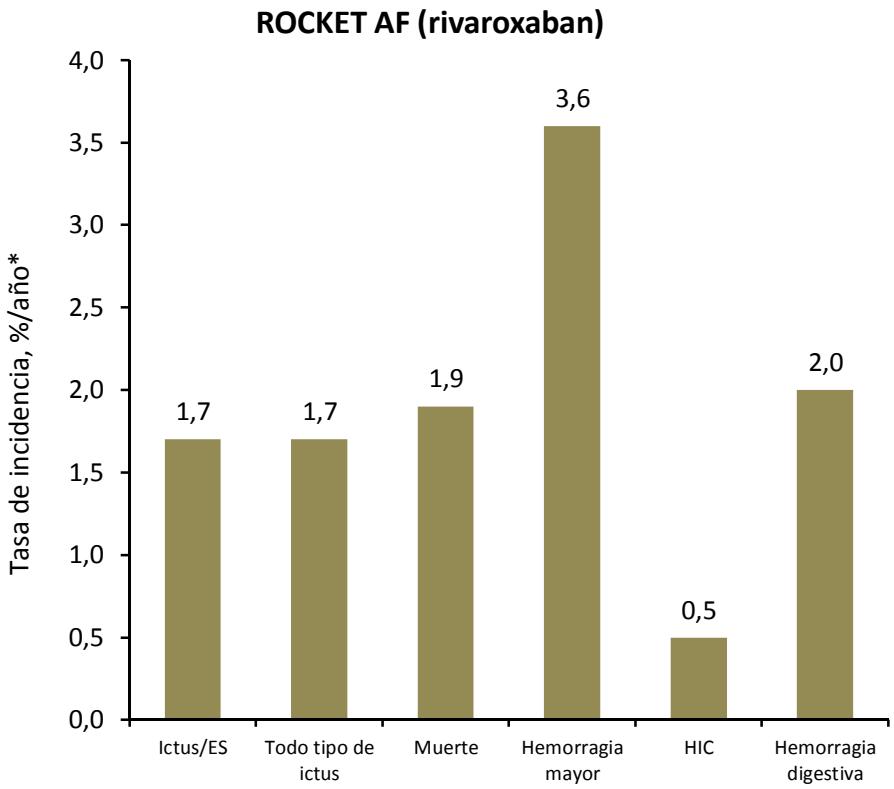
*Acontecimientos por 100 años-paciente; #incluye ictus previo, ES o AIT

Camm AJ *et al*, *Eur Heart J* 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466

Comparación de los resultados de las variables principales: XANTUS frente a ROCKET AF

	$CHADS_2$	Ictus previo#
XANTUS[2]	2,0	19 %





#Incluye ictus, ES o AIT previos; *Acontecimientos por 100 pacientes-año

1. Patel MR *et al, N Engl J Med* 2011;365:883–891; 2. Camm AJ *et al*, *Eur Heart J* 2015*;* doi: 10.1093/eurheartj/ehv466

XANTUS: Conclusiones

- XANTUS fue el primer estudio prospectivo e internacional a gran escala para describir el uso de rivaroxaban en una población amplia de pacientes con FANV.
  - Los pacientes presentaban *un riesgo general menor* que en el estudio de fase III ROCKET AF.
- Aproximadamente el 96 % de los pacientes que recibió rivaroxaban no experimentó ningún evento: ictus/ES, hemorragia mayor durante el tratamiento o muerte por cualquier causa.
- En el estudio XANTUS, rivaroxaban demostró tasas bajas de ictus/ES y hemorragia mayor, incluida hemorragia intracraneal y digestiva.
  - *La incidencia de estos eventos aumentó generalmente en pacientes con puntuaciones más elevadas en escalas de riesgo de ictus*.
  - La hemorragia mayor se trató principalmente de forma conservadora; raramente se utilizaron agentes para la reversión del efecto anticoagulante.

Camm AJ *et al*, *Eur Heart J* 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466

XANTUS: Conclusiones

- La persistencia en el tratamiento y la satisfacción de los pacientes fueron elevadas.
  - El 80 % de los pacientes permaneció en tratamiento con rivaroxaban.
  - El 75 % de los pacientes notificó que estaba muy satisfecho con el tratamiento al cabo de un año.

Clinical Investigations

Impact of Switching From a Vitamin K Antagonist to Rivaroxaban on Satisfaction With Anticoagulation Therapy: The XANTUS-ACTS Substudy

Craig I. Coleman, PharmD; Sylvia Haas, MD; Alexander G.G. Turpie, MD; Silvia Kuhls, PhD; Susanne Hess, MD; Thomas Evers, PhD, MA; Pierre Amarenco, MD; Paulus Kirchhof, MD; A. John Camm, MD; on behalf of the XANTUS Investigators
Department of Pharmacy Practice (Coleman), University of Connecticut School of Pharmacy,

Address for correspondence:
Craig I. Coleman, PharmD
School of Pharmacy
University of Connecticut
69 North Eagleville Road
Storrs, CT 06269
craig.coleman@hhchealth.org

XANTUS: subaanálisis de satisfacción al tratamiento

La diferencia media (mínima al cuadrado) en la puntuación de carga fue de 4,38 puntos y en el beneficio de 1,01 puntos, ambas estadísticamente significativas.
El 53,7% y 47,75% de los pacientes experimentaron, respectivamente, un cambio clínicamente relevante en la carga y el beneficio con rivaroxaban respecto al tratamiento previo con AVK

Coleman CI et al. Clin Cardiol. 2016 Oct;39(10):565-569

Registro NOAC de Dresden (estudio observacional prospectivo)

Coagulation and Fibrinolysis

Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation

Results from the Dresden NOAC Registry

Judith Hecker[1]; Sandra Marten[1]; Loretta Keller[1]; Sindy Helmert[1]; Franziska Michalski[1]; Sebastian Werth[1]; Kurtulus Sahin[2]; Luise Tittl[1]; Jan Beyer-Westendorf[1]

[1]Center for Vascular Medicine and Department of Medicine III, Division of Angiology, University Hospital "Carl Gustav Carus" Dresden, Dresden, Germany; [2]ClinStat GmbH, Institute for Clinical Research and Statistics, Cologne, Germany

LINICAL RESEARCH

Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry

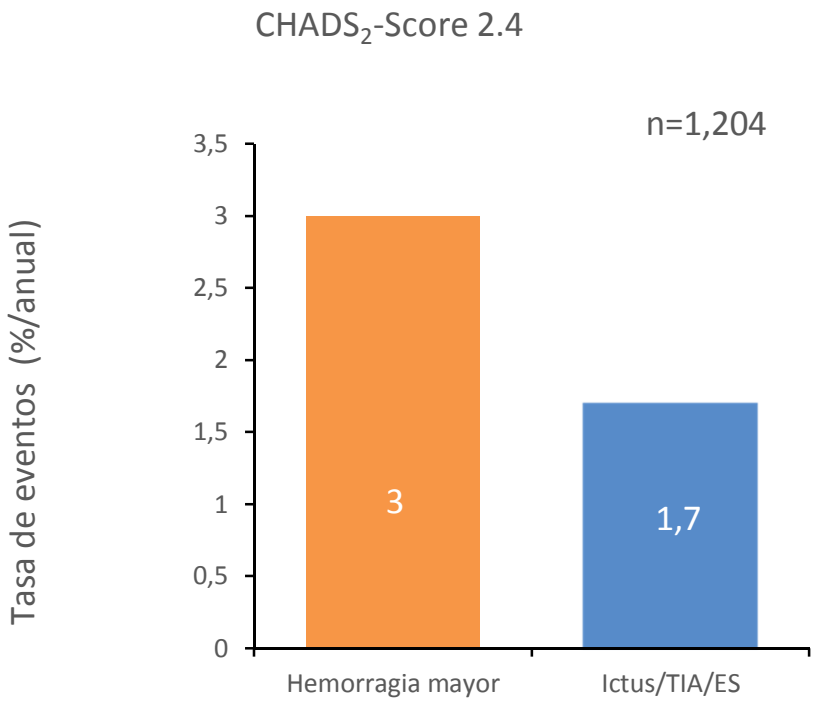
Jan Beyer-Westendorf[1]*, Kati Förster[1], Franziska Ebertz[1], Vera Gelbricht[1], Thomas Schreier[1], Maria Göbelt[1], Franziska Michalski[1], Heike Endig[1], Kurtulus Sahin[2], Luise Tittl[1], and Norbert Weiss[1]

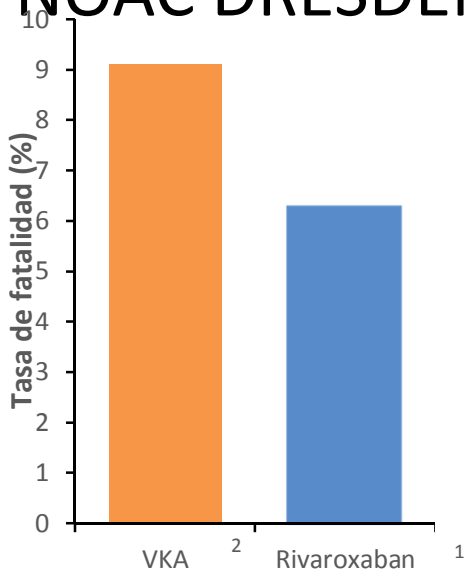
[1]Center for Vascular Medicine and Department of Medicine III, Division of Angiology, University Hospital 'Carl Gustav Carus' Dresden, Technical University Dresden, Fetscherstrasse 74, Dresden D-01307, Germany; and [2]ClinStat GmbH, Institute for Clinical Research and Statistics, Max-Planck-Str. 22a, Cologne D-50858, Germany

Received 18 September 2014; accepted after revision 14 October 2014

Heckert J et al. Thromb Haemost 2016; 115 dx.doi.org/10.1160/TH15-10-0840; Beyer-Westendorf et al. Europace 2015; 17(4):530-8

Tasa de ictus + ES y hemorragia mayor con rivaroxaban en pacientes con FA del Registro NOAC DRESDEN





- Con rivaroxaban la tasa de fatalidad fue de 6.3% a los 90 días después de una hospitalización por hemorragia comparado con 9.1% con AVK[1,2]
- Diferentes estudios han reportado tasas de fatalidad por hemorragia mayor con AVK del 13% - 18%[3-5]

** Definición ISTH (adicionalmente inclusión de revisión quirúrgica por hemorragia)

1. Heckert J et al. Thromb Haemost 2016; 115 dx.doi.org/10.1160/TH15-10-0840 ; 2. Michalski F et al. Thromb Haemostat 2015; 114(4) epub 3. Gomes et al., CMAJ. 2013;185(2):E121-E127: 4. Linkins et al. Ann Intern Med. 2003;139(11):893-900; 5. Halbritter et al. J Thromb Haemost. 2013;11(4):651-659

Resultados del estudio de Farmacovigilancia
Base Datos Dep Defensa (USA)

Quality and Outcomes

Characterizing Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban

Sally Tamayo, MD; W. Frank Peacock, MD; Manesh Patel, MD; Nicholas Sicignano, MPH;

ARTICLE IN PRESS

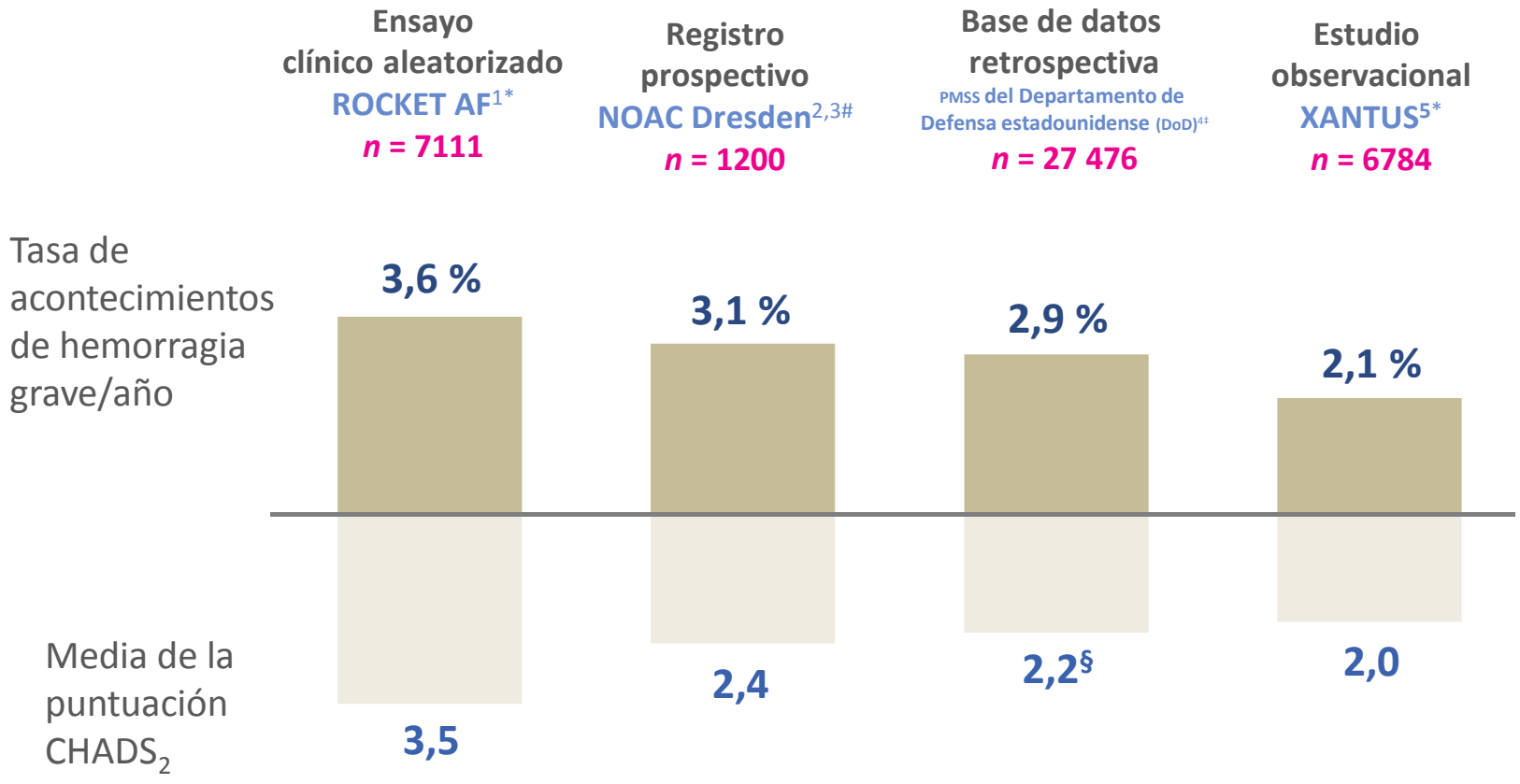
Comparison of the Incidence of Major Bleeding With Rivaroxaban Use Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Versus Without Diabetes Mellitus

W. Frank Peacock, MD[a,*], CAPT Sally Tamayo, MD[b], Nicholas Sicignano, MPH[c], Kathleen P. Hopf, MPH[c], Zhong Yuan, MD, PhD[d], and Manesh Patel, MD[e]

- Los pacientes con sangrado mayor tenían tasas más altas de hipertensión (95,6% vs 75,8%), enfermedad arterial coronaria (64,2% frente a 36,7%), insuficiencia cardíaca (48,5% frente a 23,7%) y enfermedad renal (38,7% frente a 16,7%).
- En este estudio retrospectivo observacional, la tasa de Hemorragia mayor fue generalmente consistente con los resultados de los ensayos de registro, y las hemorragias fatales eran raras

Tamayo S et al. Clin Cardiol 2015 Feb;38(2):63-8
Peacock WF et al. Am J Cardiol. 2016Dec 9. pii: S0002-9149(16)31892-6

Perfil de seguridad de rivaroxaban confirmado en práctica real independientemente del orígen de la base de datos



Los resultados no están destinados a una comparación directa.

*Definición de hemorragia grave según la ISTH; #definición de la ISTH modificada (revisión quirúrgica incluida adicionalmente debida a hemorragia; ‡hemorragia grave definida según el algoritmo de Cunningham[6]; §Cohorte sin hemorragia grave (representativa de >98 % de la población de pacientes)

1. Patel MR *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:883–891; 2. Beyer-Westendorf J *et al*, *Blood* 2014;124;955–962; 3. Beyer-Westendorf J *et al.* Presented at ESC 2013: abstract P4870; 4. Tamayo S *et al*, *Clin Cardiol* 2015;38:63–68; 5. Camm AJ *et al*, *Eur Heart J* 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466;
6. Cunningham A *et al*, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:560–566

REal-LIfe Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation The RELIEF study

Diseño del estudio

Pacientes ambulatorios alemanes en los que se acaba de iniciar tratamiento con rivaroxaban o AVK (enero de 2012-octubre de 2013) con un seguimiento mínimo de 360 días

Rivaroxaban

AVK

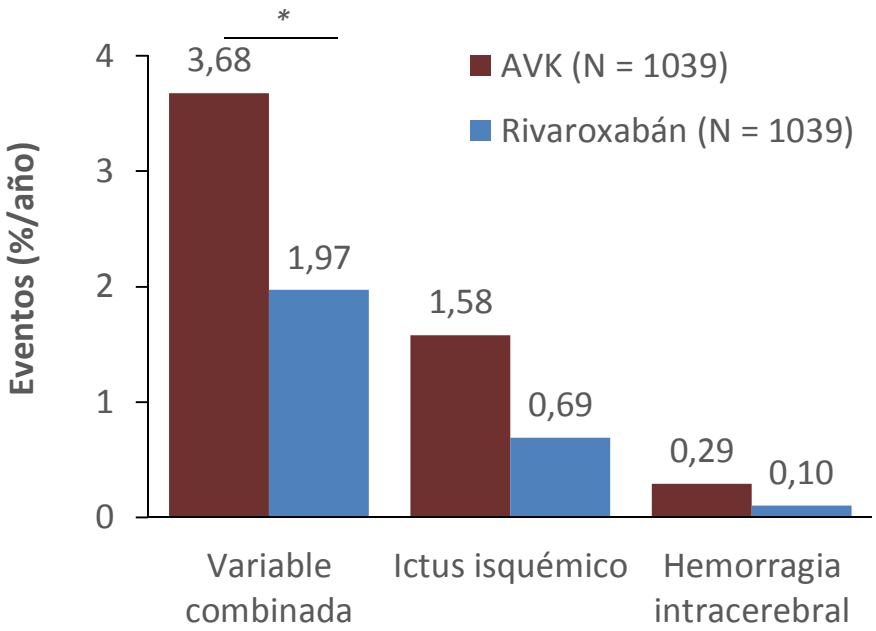
Después del emparejamiento por índice de propensión, se seleccionó a **1039 usuarios de AVK** y **1039 de rivaroxaban** para el análisis

*Se incluyeron a los pacientes con un seguimiento mínimo de 360 días en un re-análisis pre-especificado (se consideró relevante el se realizó el emparejamiento por índice de propensión solo para factores seleccionados que se consideraron relevantes [p. ej., edad, sexo, puntuación de CHA_2DS_2-VASc]). En el análisis principal (no presentado) se incluyó a todos los pacientes con criterios de valoración en un año.

1. Coleman CI *et al., Int J Cardiol* 2016;203:882–884;

RELIEF study

Resultados obtenidos un año después de iniciar el tratamiento; seguimiento mínimo de 360 días



*$p < 0,05$; #Combinación de ictus isquémico, AIT, IM, hemorragia intracerebral u otras HIC no traumáticas; ‡Reanálisis pre-especificado (pacientes con una duración mínima del seguimiento de 360 días)

1. Coleman CI *et al., Int J Cardiol* 2016;203:882–884;

Resumen y conclusiones:
El estudio RELIEF confirma el valor de rivaroxaban en la práctica clínica real

- En el estudio RELIEF, rivaroxaban sugiere una efectividad favorable con menos eventos CV clínicamente relevantes (ictus isquémico, AIT, HIC, IM) en comparación con el tratamiento con AVK (1,97 frente a 3,68 %/año, HR 0,54; p = 0,0245)[1]

- Rivaroxaban mostró un menor número de ictus isquémicos (0,69 frente a 1,58 %/año) y hemorragia intracerebral (0,1 frente a 0,29 %/año) en comparación con el tratamiento con AVK[1]

- Después de XANTUS, los resultados de RELIEF constituyen otro elemento de evidencia clínica que demuestra que rivaroxaban es altamente efectivo en la prevención del ictus en todo el intervalo de puntuaciones de riesgo de $CHADS_2$[a,1,2,3]

[a]Rivaroxabán solo está aprobado para la prevención del ictus en pacientes con FANV con uno o más factores de riesgo; puntuaciones medias de $CHADS_2$ para los usuarios de rivaroxabán: RELIEF 1,7, XANTUS 2,0, ROCKET AF 3,5

1. Coleman *et al., Int J Card Med* 2016; 203: 882–884;2. Patel *et al, N Engl J Med* 2011;365:883–891; 3. Camm AJ et al, *Eur Heart J* 2016;37:1145–1153

Real-world EVIdence on Stroke prevention In patients with aTrial Fibrillation in the United States

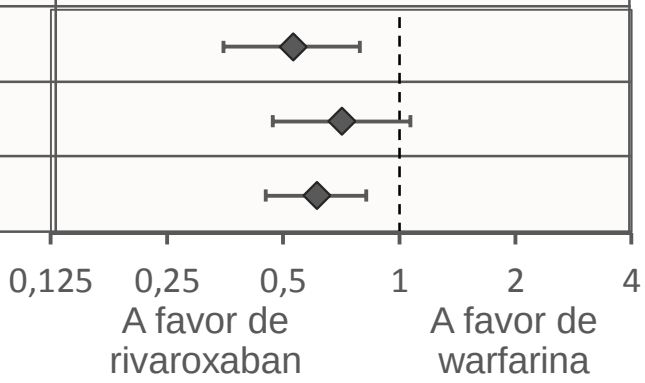
Análisis retrospectivo realizado utilizando la base de datos US MarketScan.

Datos de pacientes desde 1/1/2012 a 31/10/2014.

Seguimiento: Los pacientes fueron seguidos hasta un evento primario, discontinuación/ cambio de tratamiento, cancelación o fin del estudio.

- Rivaroxaban, frente a la warfarina, se asoció a
  - una reducción significativa del 47% de HIC
  - un descenso no significativo del 29 % del ictus isquémico
  - **una reducción significativa del 39 % en los de la variable compuesta de HIC e ictus isquémico**

	Rivaroxaban	Warfarina	CRI (IC 95 %) rivaroxaban frente a warfarina	CRI (IC 95 %) rivaroxaban frente a warfarina
	Tasa (%/año)	Tasa (%/año)		
HIC	0,49	0,96	0,53 (0,35-0,79)*	
Ictus isquémico	0,54	0,83	0,71 (0,47-1,07)	
Combinada	0,95	1,6	0,61 (0,45-0,82)*	



*p <0,05

Coleman CI et al. Curr Med Res Opin. 2016 Dec;32(12):2047-2053

Resumen: Efectividad y seguridad
Datos de práctica clínica real de NACOs de bases de datos

Prospectivo

XANTUS proporciona datos de la vida real prospectivos y únicos sobre Xarelto® en SPAF

XANTUS frente a ROCKET AF
La tasa de hemorragia grave parece depender de la población de pacientes (puntuación $CHADS_2$)

XANTUS frente a ARISTOTLE frente a RELY
Las poblaciones de pacientes similares (Puntuación $CHADS_2$) tienen resultados de seguridad y eficacia similares.

Conclusión: Es más bien la población de pacientes lo que determina el resultado en lugar del NACO utilizado

Retrospectivo

Es necesario realizar análisis de datos de la práctica real y revisarlos de forma adecuada

Conjuntos de datos de la competencia
Falta de definiciones de hemorragia
Falta de notificación de la efectividad
Falta de una metodología clara

Fortalezas de los análisis de rivaroxaban
Criterios de valoración claramente definidos
Investigar la efectividad y la seguridad
Notificación mediante códigos validados (p. ej. algoritmo de Cunningham)

Conclusión: Resultados consistentes para rivaroxaban en todas las distintas fuentes de datos

Adherencia y persistencia

Datos de la práctica clínica real

Definición: Adherencia y persistencia

Inicio del tratamiento o del periodo de observación

Adherencia

- Porcentaje de dosis administradas según la prescripción

Persistencia

- Días de administración del medicamento

Fin del tratamiento o del periodo de observación

Cramer JA et al. Value Health 2008;11(1):44-47

Importancia de la persistencia y adherencia: tratamiento a dosis fijas con anticoagulantes orales no vitamina K

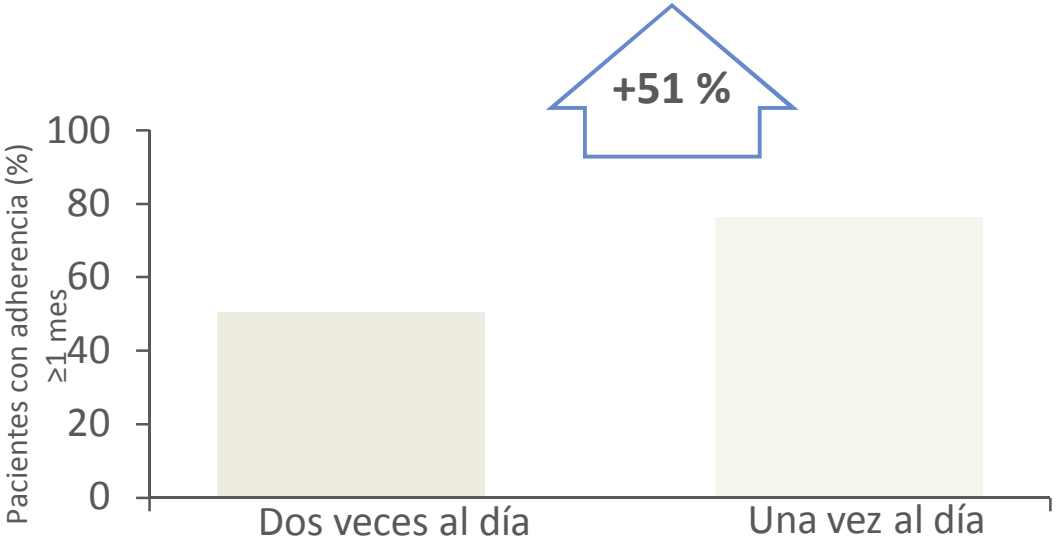
- La adherencia y la persistencia al tratamiento son críticas para evitar el ictus y mejorar los resultados de los pacientes.
- Se considera que los tratamientos a dosis fija con ACOD aumentan la adherencia; los tratamientos en dosis reducidas están indicados en ciertos pacientes.

Aprobación de la UE	Rivaroxaban[1]	Apixaban[2]	Dabigatran[3]	Edoxaban[4]
Ajuste de la dosis	15 mg 1 v/d si CrCl 30-49 ml/min	2,5 mg 2 v/d si son aplicables dos de los siguientes criterios: edad Ó80 años, peso Ò60 kg o creatinina Ó133 ε mol/l (1,5 mg/dl)	110 mg 2 v/d si edad Ó80 años o edad 75-80 años con un factor de riesgo de hemorragia o si está en tratamiento con verapamilo.	30 mg 1 v/d si CrCl 15-50 ml/min, peso ≤60 kg o uso concomitante con inhibidores de la gp-P.

1. RCP de rivaroxaban; 2. RCP de apixaban; 3. RCP de dabigatran; 4. RCP de edoxaban

- En un análisis de bases de datos estadounidenses publicado recientemente con una muestra de 10.000 pacientes con FA (Crivera et al), describieron una adherencia a rivaroxaban una vez al día significativamente mayor que la adherencia a apixaban dos veces al día después de un mínimo de seis meses.
- Como quedó ampliamente confirmado con fármacos CV, incluidos los anticoagulantes, los pacientes presentan una mayor adherencia al tratamiento administrado una vez al día frente a la administración dos veces al día.

La pauta de administración 1 v/d da lugar a una mayor adherencia al tratamiento



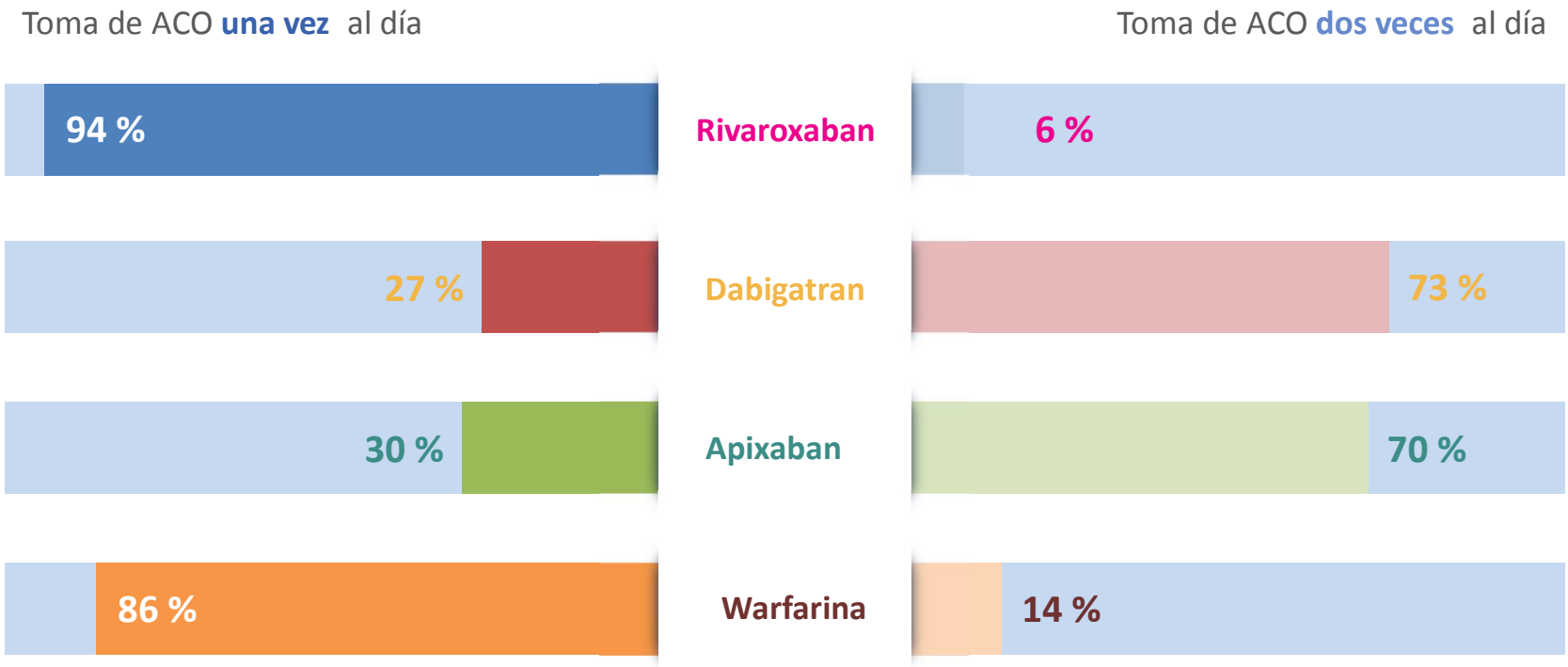
n = 3434
p <0,01

Metanálisis de la adherencia al tratamiento CV crónico incluida anticoagulación. Seguimiento de un año[a].

a. Medición de la adherencia mediante un dispositivo de control electrónico. Los pacientes tenían hipertensión (~48 %), hiperlipidemia, angina de pecho estable, insuficiencia cardiaca y anticoagulación (~10 % cada uno), arteriopatía coronaria (~7 %) y una cohorte combinada con varios estados cardiovasculares (~4 %).
Coleman CI et al. Curr Med Res Opin. 2012; 28(5):669–680. Crivera C et al. Curr Med Res Opin. 2015;31(10):1889-95.

Adherencia al tratamiento

Encuesta de pacientes autoadministrada (*N* = 266)

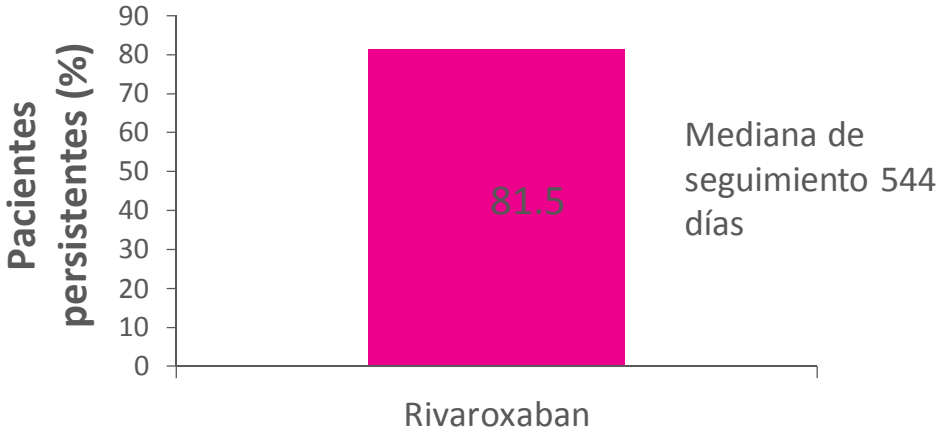


Una tercera parte de los medicamentos prescritos dos veces al día se acaban tomando una vez al día

Andrade JG *et al*, *Can J Cardiol* 2015;doi:0.1016/j.cjca.2015.09.023

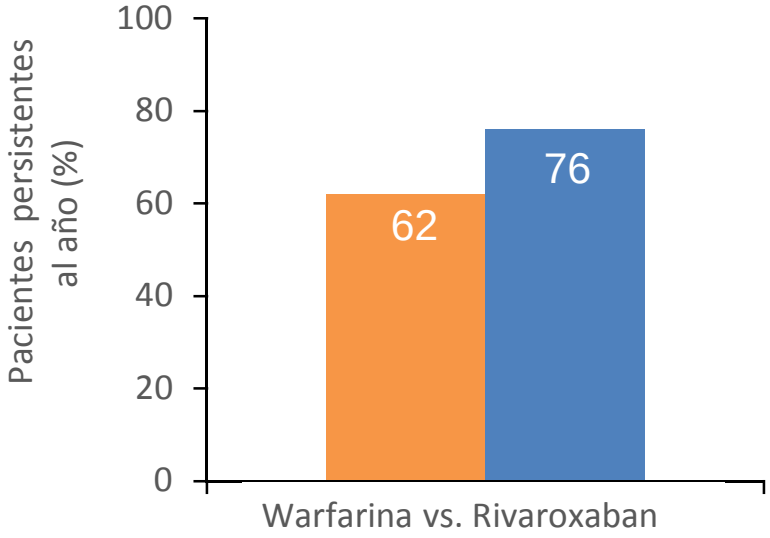
Persistencia con rivaroxaban en pacientes con FANV del Registro NOAC de Dresden y BBDD americana

Registro NOAC[1]: 1,204 pacientes tratados con rivaroxaban (39.3% con AVK previo y 60.7% naive)



Análisis retrospectivo BBDD[2]:

14.518 pacientes



Las tasas de persistencia fueron similares para los pacientes que iniciaban tratamiento con rivaroxaban y los pacientes que habían cambiado de AVK, con tasas de discontinuación del 14.1%/año y 12.7%/año, respectivamente

1.Beyer-Westendorf J et al. Europace 2015;17(4):530-538. 2. Nelson WW et al. Curr Med Res Opin. 2014;30(12):2461-2469

Pauta

Datos de la práctica clínica real

Patrones de prescripción de NACOs por dosis a nivel mundial

	Apixaban Q4 de 2014		Rivaroxaban Q4 de 2014			Dabigatran Q4 de 2014		
País	2,5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	75 mg	110 mg	150 mg
ESTADOS UNIDOS	24 %	76 %	6 %	21 %	73 %	16 %	0 %	84 %
JAPÓN	58 %	42 %	55 %	45 %	0 %	40 %	60 %	0 %
ALEMANIA	41 %	59 %	4 %	34 %	61 %	2 %	61 %	37 %
CANADÁ	38 %	62 %	6 %	26 %	68 %	1 %	52 %	47 %
AUSTRALIA	39 %	61 %	2 %	30 %	68 %	0 %	63 %	37 %
REINO UNIDO	42 %	58 %	6 %	22 %	71 %	3 %	51 %	46 %
ESPAÑA	37 %	63 %	5 %	33 %	63 %	3 %	60 %	38 %
FRANCIA	46 %	54 %	0 %	0%	0%	0%	0%	0 %
BÉLGICA	30 %	70 %	2 %	42 %	56 %	0 %	60 %	40 %
ITALIA	35 %	65 %	2 %	37 %	61 %	0 %	63 %	36 %

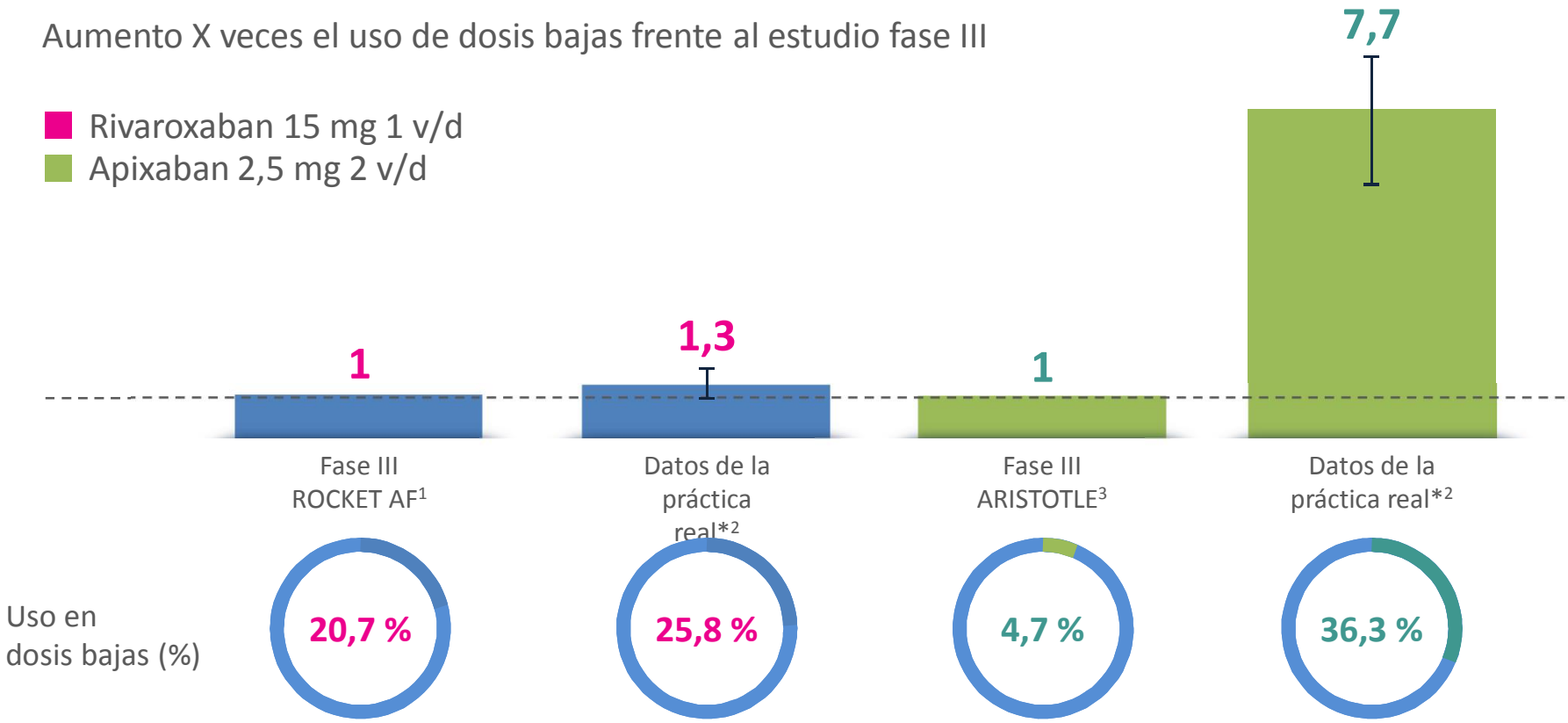
En la práctica, un porcentaje inesperadamente alto de prescripciones de apixaban corresponde a una dosis reducida de 2,5 mg. Se observan patrones similares aunque menos marcados con rivaroxaban y dabigatran.

Origen de los datos: Datos de IMS MIDAS y CSD GERS (Francia)

Q4: último trimestre del año

Uso de dosis bajas de rivaroxaban y apixaban en la práctica clínica real frente a ensayos clínicos

El uso de dosis bajas de rivaroxaban es consistente con el estudio fase IIII.



*Media e intervalo: datos de EE. UU., Alemania, Canadá y Reino Unido

1. Fox KA *et al*, *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394; 2.IMS MIDAS. Q4 2014;
3. Granger GB *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:981–992

Dosis

- Las dosis bajas parecen ser atractivas para una aparente mayor seguridad.
- En los estudios en vida real se utilizan en mayor proporción que en los EC.
- La tasa de ictus y de hemorragias fueron superiores en los pacientes con dosis bajas de ACOD vs las dosis estándar.
- Esta infradosificación condiciona la obtención de menor eficacia en el tratamiento con NACO

Tatjana S. Potpara y Gregory Y.H. Lip. JAMA 2017; 317: 1115-1116

Pacientes con FANV tratados con rivaroxaban en la práctica clínica real

- ✓ **Eficacia** - La efectividad de rivaroxaban en todos los datos de la práctica clínica real fue consistente con los resultados de eficacia descritos en ROCKET AF
- ✓ **Seguridad** - Las tasas de hemorragia grave en los datos de la práctica clínica real con rivaroxaban fueron menores que las descritas para AVK y fueron consistentes con los resultados de ROCKET AF.
- ✓ **Persistencia** - Rivaroxaban se asoció a unas tasas elevadas de persistencia en la práctica clínica real (superiores a warfarina o dabigatran).
- ✓ **Adherencia -** Los pacientes tratados con rivaroxaban 1 v/d mostraron mayor adherencia que los tratados con dos dosis diarias de otros fármacos.
- ✓ **Dosificación** - El uso de rivaroxaban en dosis bajas en la práctica clínica real es consistente con los resultados de la fase III.

Puntos clave de los datos de vida real con NACO

- La eficacia y la seguridad de dabigatran, rivaroxaban, y apixaban en los datos del mundo real son consistentes con los hallazgos de los EC pivotales; sin embargo, el ROCKET-AF study incluyó pacientes de mayor riesgo y con más eventos que los estudios de vida real.
- El sangrado gastrointestinal fue el evento hemorrágico mayor más frecuente.
- La HIC o el sangrado fatal fueron poco frecuentes.

Ben Freedman, Tatjana S Potpara, Gregory Y H Lip. Lancet 2016; 388: 806–17

Things to Consider When Starting/Choosing a NOAC . . . Think ABCDE

- A . . . Abnormally low weight (dose reduction may be needed for some patients)
- B . . . Bleeding risk (especially GI bleeding)
- C . . . CrCL (as a measure of renal function)
- D . . . Drug interactions (eg, reduce dose of verapamil with dabigatran)
- E . . . Elderly age (dose reduction may be necessary)

Lip GY, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16016.

Y las GPC

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
Europace (2015) **17**, 1467–1507
doi:10.1093/europace/euv309

EHRA PRACTICAL GUIDE

Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Hein Heidbuchel[1]*, Peter Verhamme[2], Marco Alings[3], Matthias Antz[4], Hans-Christoph Diener[5], Werner Hacke[6], Jonas Oldgren[7], Peter Sinnaeve[2], A. John Camm[8], and Paulus Kirchhof[9,10]

www.NOACforAF.eu

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw210

ESC GUIDELINES

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC

De los ensayos clínicos a la práctica clínica

E

s no
istas

Com
in

tros

os/
ciones
tos

retr
bas