



ACODS EN ETEV. OPINIÓ DE LOS HEMATOLOGOS Y REVISIÓ

Cristina Marzo.



Hospital Arnau i Vilanova

Reyes Aguinaco



Hospital Joan XXIII



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

***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).**

***4. In patients with DVT of the leg or PE who receive extended therapy, we suggest that there is no need to change the choice of anticoagulant after the first 3 months (Grade 2C).**

ACODS y ETV

- ¿Cuál es la eficacia de ACODS en la recurrencia comparado con tratamiento clásico?
- ¿Cuál es la seguridad de ACODs comparada con tratamiento clásico?
- ¿Cuál es la eficacia en subgrupos?
- ¿Todos los pacientes son candidatos a ACODs?
- **¿El tratamiento es más barato o más caro?**

Encuesta

Indique cuál es su orden de preferencia para el tratamiento de ETEV:

HBPM

HBPM seguida de AVKs

ACODS

Fondaparinux

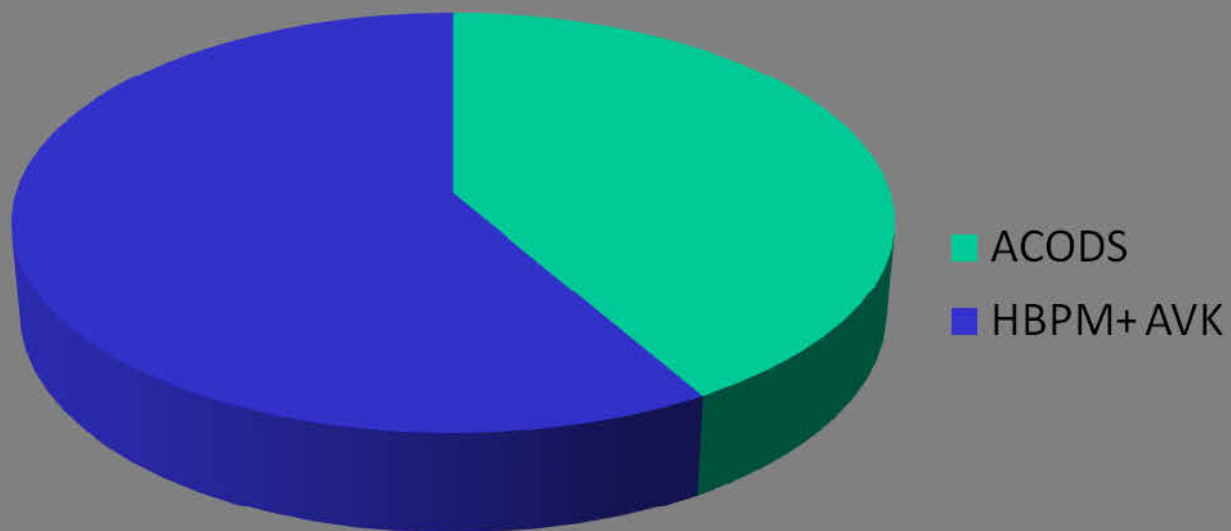
La eficacia del tratamiento con ACODs en la enfermedad tromboembólica venosa con respecto a los AVKs considera que :

El tratamiento con ACODS es más eficaz que el tratamiento con AVKs

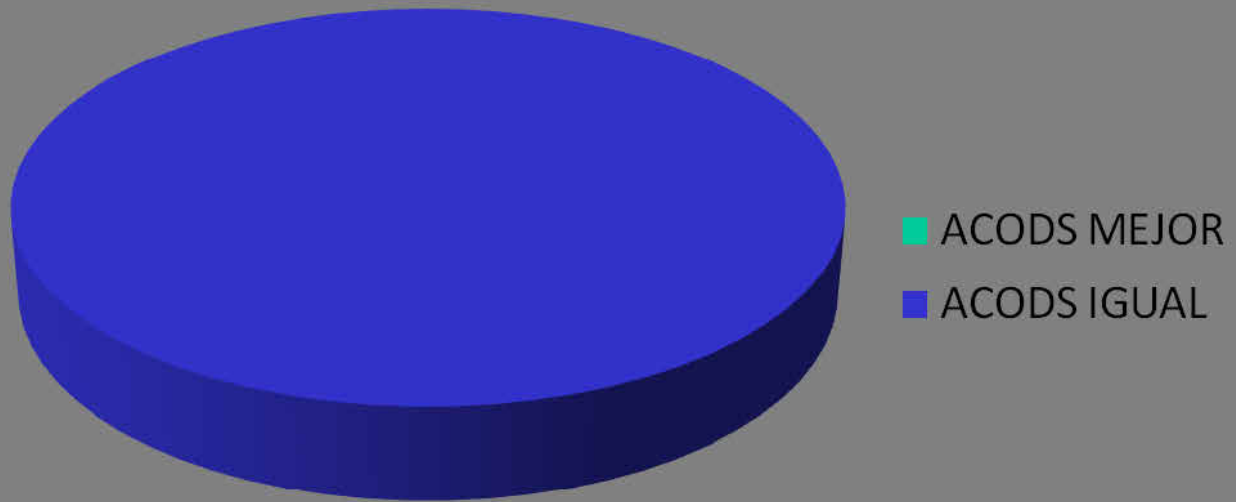
El tratamiento con ACODS es menos eficaz que el tratamiento con AVKs

El tratamiento con ACODS es igual de eficaz que el tratamiento con AVKs

Tratamiento inicial



EFICACIA



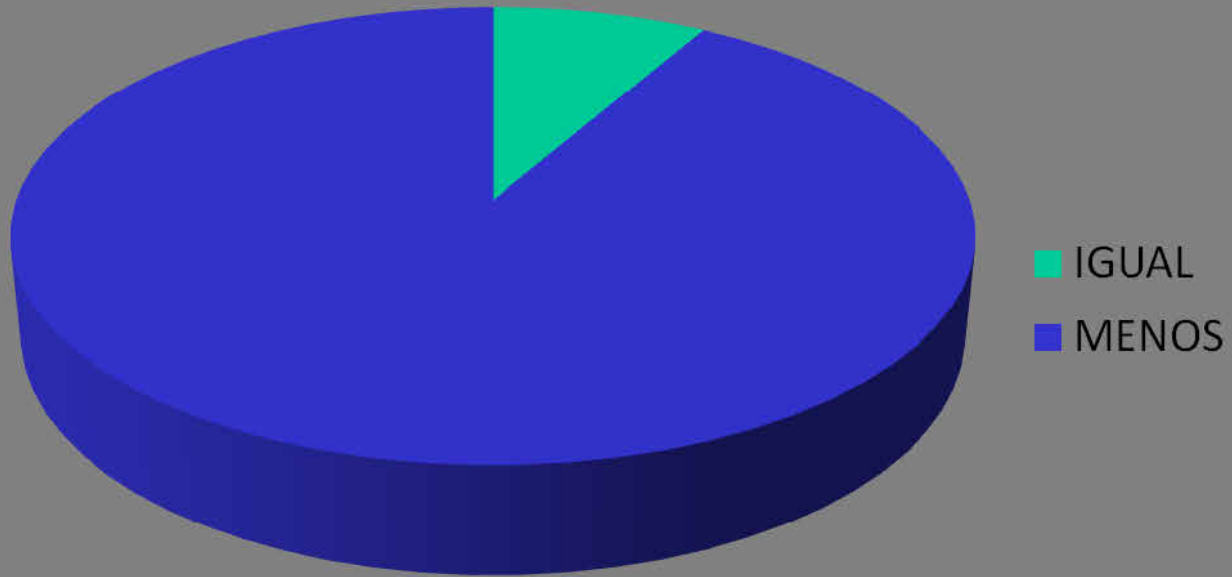
Drug	Trial	Design	Treatments and dosage	Duration	Patients	Efficacy outcome (results)	Safety outcome (results)
Dabigatran	RE-COVER ²⁹³	Double-blind, double-dummy	Enoxaparin/dabigatran (150 mg b.i.d.) ^a vs. enoxaparin/warfarin	6 months	2539 patients with acute VTE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.4% under dabigatran vs. 2.1% under warfarin	Major bleeding: 1.6% under dabigatran vs. 1.9% under warfarin
	RE-COVER II ²⁹⁴	Double-blind, double-dummy	Enoxaparin/dabigatran (150 mg b.i.d.) ^a vs. enoxaparin/warfarin	6 months	2589 patients with acute VTE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.3% under dabigatran vs. 2.2% under warfarin	Major bleeding: 15 patients under dabigatran vs. 22 patients under warfarin
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT ²⁹⁵	Open-label	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. for 3 weeks, then 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/warfarin	3, 6, or 12 months	3449 patients with acute DVT	Recurrent VTE or fatal PE: 2.1% under rivaroxaban vs. 3.0% under warfarin	Major or CRNM bleeding: 8.1% under rivaroxaban vs. 8.1% under warfarin
	EINSTEIN-PE ²⁹⁶	Open-label	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. for 3 weeks, then 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/warfarin	3, 6, or 12 months	4832 patients with acute PE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.1% under rivaroxaban vs. 1.8% under warfarin	Major or CRNM bleeding: 10.3% under rivaroxaban vs. 11.4% under warfarin
Apixaban	AMPLIFY ²⁹⁷	Double-blind, double-dummy	Apixaban (10 mg b.i.d. for 7 days, then 5 mg b.i.d.) vs. enoxaparin/warfarin	6 months	5395 patients with acute DVT and/or PE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.3% under apixaban vs. 2.7% under warfarin	Major bleeding: 0.6% under apixaban vs. 1.8% under warfarin
Edoxaban	Hokusai-VTE ²⁹⁸	Double-blind, double-dummy	LMWH/edoxaban (60 mg o.d.; 30 mg o.d. if creatinine clearance 30–50 ml/min or body weight <60 kg) vs. UFH or LMWH/warfarin	Variable, 3–12 months	8240 patients with acute DVT and/or PE	Recurrent VTE or fatal PE: 3.2% under edoxaban vs. 3.5% under warfarin	Major or CRNM bleeding: 8.5% under edoxaban vs. 10.3% under warfarin

RESULTADOS EN SEGURIDAD: ACODs vs AVK

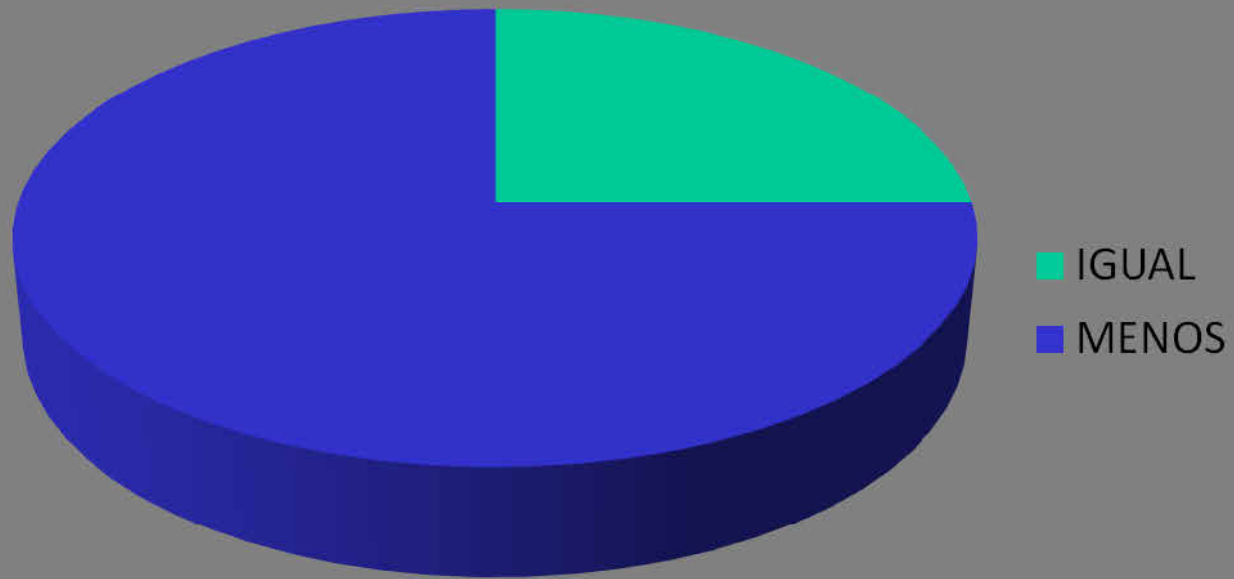
- § Con respecto al **sangrado leve** y respecto a los AVKs usted considera que:
 1. El tratamiento con ACODS produce **menos** hemorragias leves
 2. El tratamiento con ACODS produce **más** hemorragias leves
 3. El tratamiento con ACODS produce **las mismas** hemorragias leves

- § Con respecto al **sangrado grave** usted y respecto a los AVKs considera que:
 1. El tratamiento con ACODS produce **menos** hemorragias graves
 2. El tratamiento con ACODS produce **más** hemorragias graves
 3. El tratamiento con ACODS produce **las mismas** hemorragias graves

HEMORRAGIA MAYOR



HEMORRAGIA MENOR



Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials

Nick van Es,¹ Michiel Coppens,¹ Sam Schulman,² Saskia Middeldorp,¹ and Harry R. Büller¹

MAJOR BLEEDING

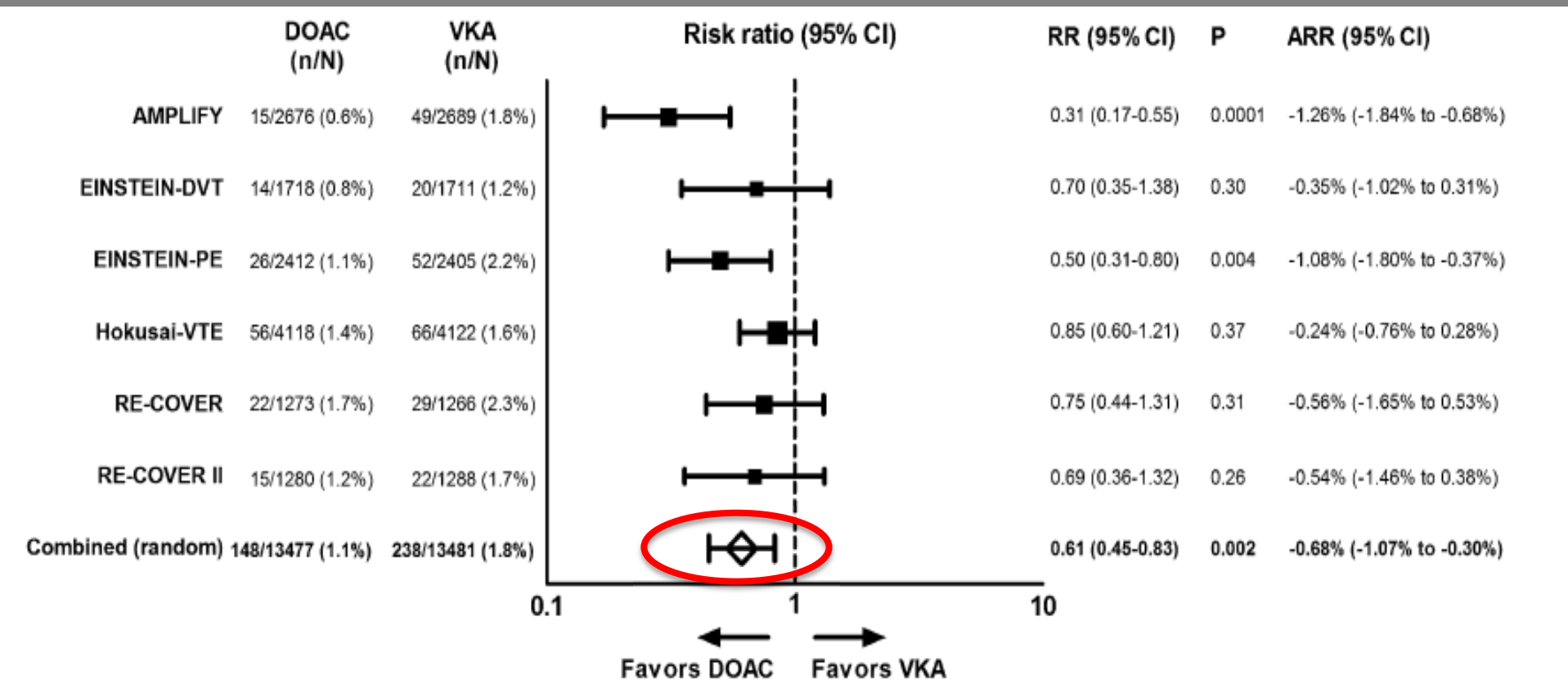


Figure 2. Major bleeding. The sums of numbers of events from RE-COVER and RE-COVER II with respect to major bleeding slightly differ from those in the pooled analysis. We used data from the pooled analysis because these were most accurate. Heterogeneity: $I^2 = 51\%$, $P = .07$. ARR, absolute risk reduction.

Spotlight on real-world evidence for the treatment of DVT: XALIA

Walter Ageno¹; Alexander G. G. Turpie²

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Insubria, Varese, Italy; ²Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Table 2: Primary outcomes in XALIA in both the safety population and the propensity score-adjusted population (16). † Models for major bleeding and recurrent venous thromboembolism used active cancer at baseline as a covariate; the model for all-cause mortality was stratified for this variable. CI: Confidence interval; VTE: Venous thromboembolism.

	Safety population†			Propensity score adjustment†		
	Rivaroxaban (n=2619)	Standard anticoagulation (n=2149)	Hazard ratio (95 % CI)	Rivaroxaban (n=2505)	Standard anticoagulation (n=2010)	Hazard ratio (95 % CI)
Major bleeding (adjudicated)	19 (0.7%)	48 (2.3%)	0.41 (0.24–0.70)	19 (0.8%)	43 (2.1%)	0.77 (0.40–1.50)
Recurrent VTE	37 (1.4%)	55 (2.6%)	0.67 (0.44–1.03)	36 (1.4%)	47 (2.3%)	0.91 (0.54–1.54)
All-cause mortality	12 (0.5%)	88 (4.1%)	0.26 (0.14–0.49)	11 (0.4%)	69 (3.4%)	0.51 (0.24–1.07)

Seguridad

Myocardial Infarction

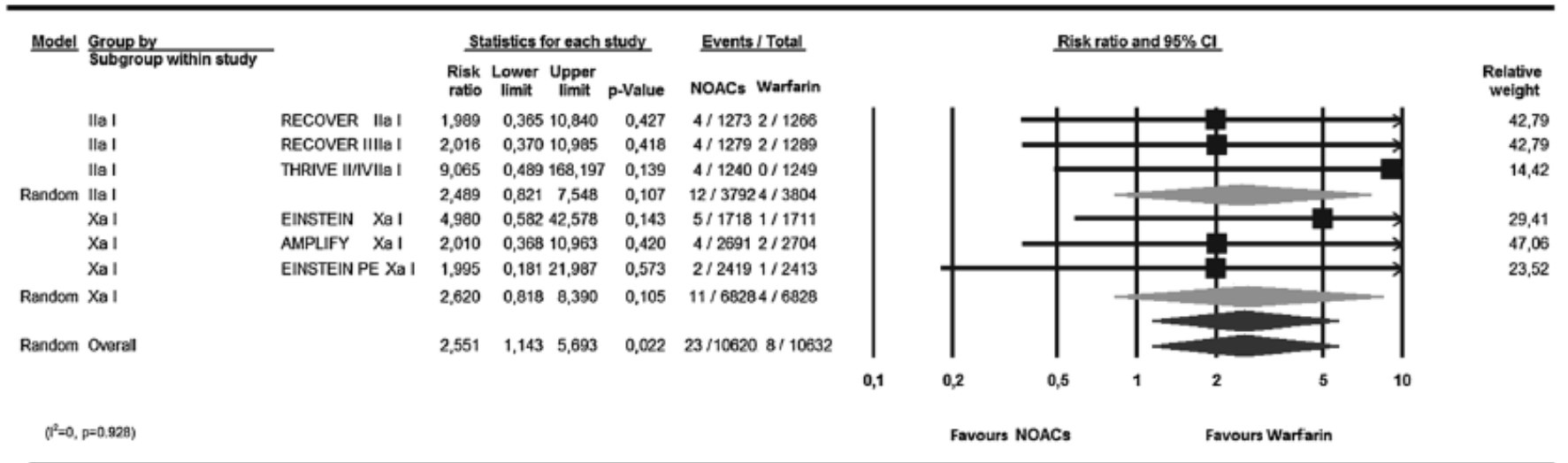
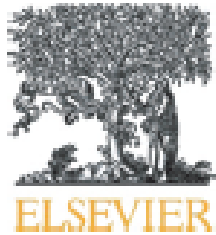


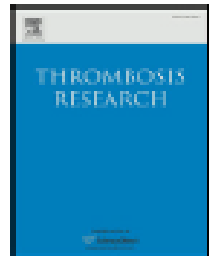
Fig. 3 Forest plots for outcomes of myocardial infarction. Xa I: inhibitors of clotting activated X factor. Ila I inhibitors of clotting activated II factor



Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres



Regular Article

Case fatality of bleeding and recurrent venous thromboembolism during, initial therapy with direct oral anticoagulants: A systematic review

Cynthia Wu^{a,*}, Ghazi S. Alotaibi^{a,b}, Khalid Alsaleh^b, M. Sean McMurtry^a

^a Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

^b Department of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

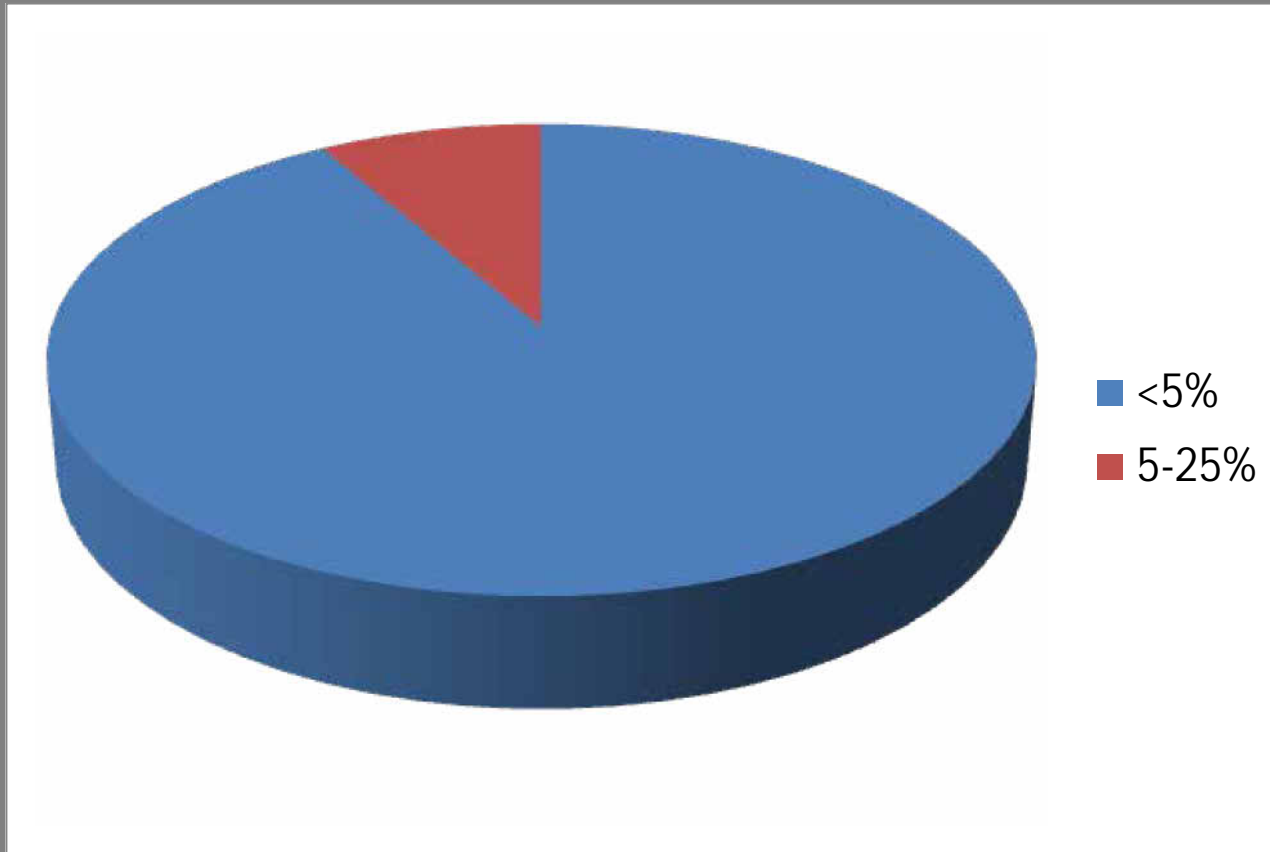


Es necesario tratar 875 pacientes con ACODs para prevenir una muerte.

Conclusión

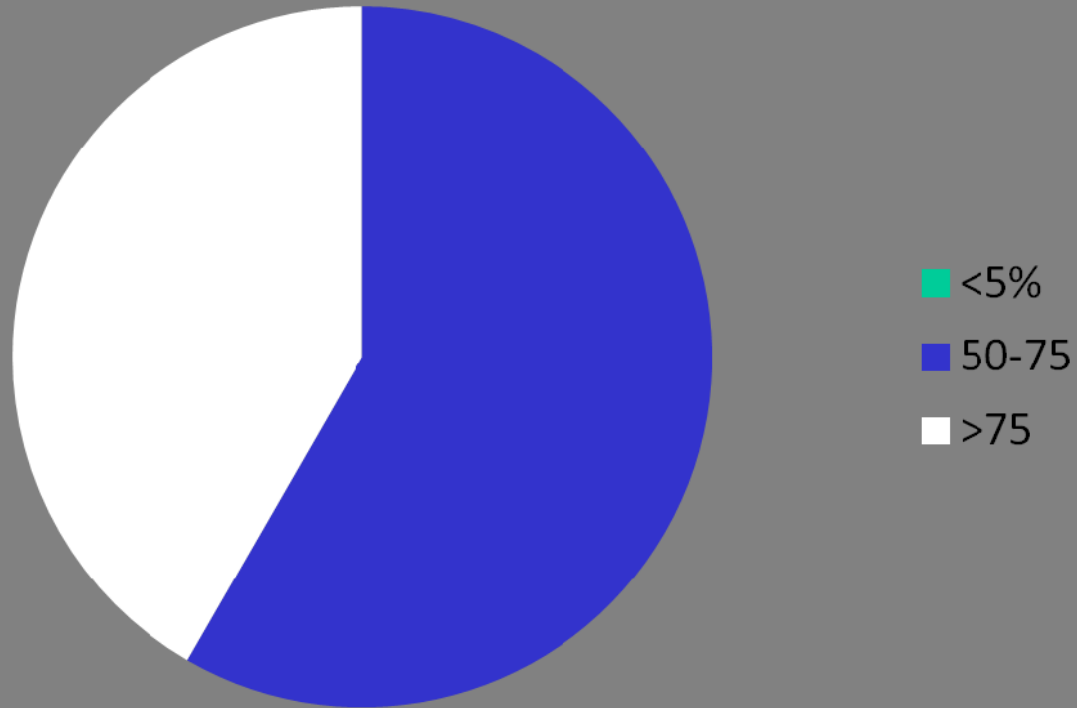
- ACODs puede prevenir las recurrencias y la muerte por cualquier causa tan eficazmente como warfarina.
- Se asocian a menor hemorragia mayor
- Se aprecia un aumento de IAM que hay que tener en cuenta porque el seguimiento ha sido corto y la población era más bien joven.

¿Cuántos pacientes tratamos con ACODs?



¿Cuántos queremos tratar con ACODS?

INTENCION DE TRATAR CON ACODS



POBLACIONES ESPECIALES

- Pesos extremos
- Ancianos
- IR
- Embarazo
- Cáncer

Paciente anciano y frágil

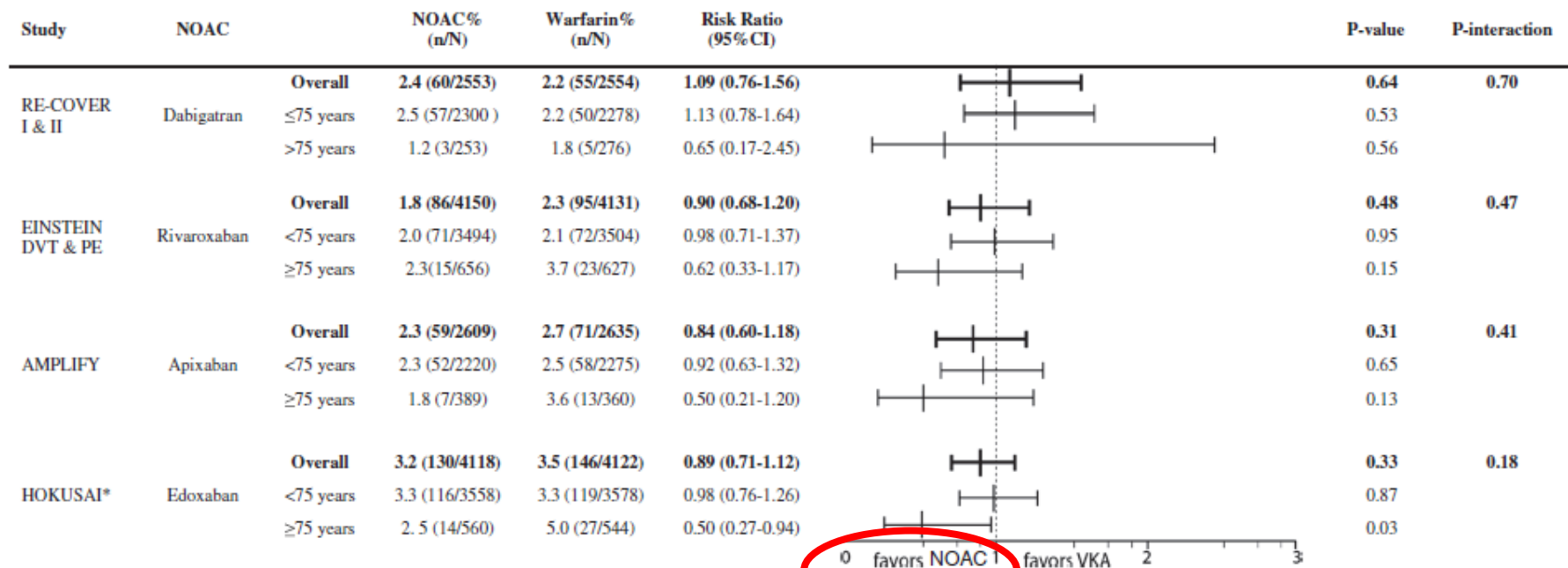
Table 1 RCT's of NOACs vs. Warfarin in acute therapy of VTE

Author, year	Trial name	Drug and dose	Initial regimen	N pts, overall	N pts ≥75 years (%)	N pts CrCl ≤50 ml/min (%)
Schulman, 2009 Schulman, 2014	RE-COVER I-II	Dabigatran 150 mg bd	Heparin lead-in	5107	259 (12)	167 (5.2)
Bauersachs, 2010 Buller, 2012	EINSTEIN DVT-PE	Rivaroxaban 20 mg od	Rivaroxaban 15 mg bd for 3 weeks	8281	1283 (18)	664 (8.0)
Agnelli, 2013	AMPLIFY	Apixaban 5 mg bd	Apixaban 10 mg bd for 1 week	5395	768 (14)	327 (6.2)
Buller, 2013	HOKUSAI	Edoxaban 60 or 30* mg od	Heparin lead-in	8292	1004 (12)	541 (6.6)

RCT, randomized controlled trial; bd, bis in die; od, omne in die. RE-COVER I-II [17,18,22]; EINSTEIN [14-16,19,23]; AMPLIFY [1]; HOKUSAI [3] - *30 mg od in patients with CrCl 30-50 ml/min, body weight <60 kg or concomitant use of strong Pgp inhibitors.



Ancianos. Eficacia

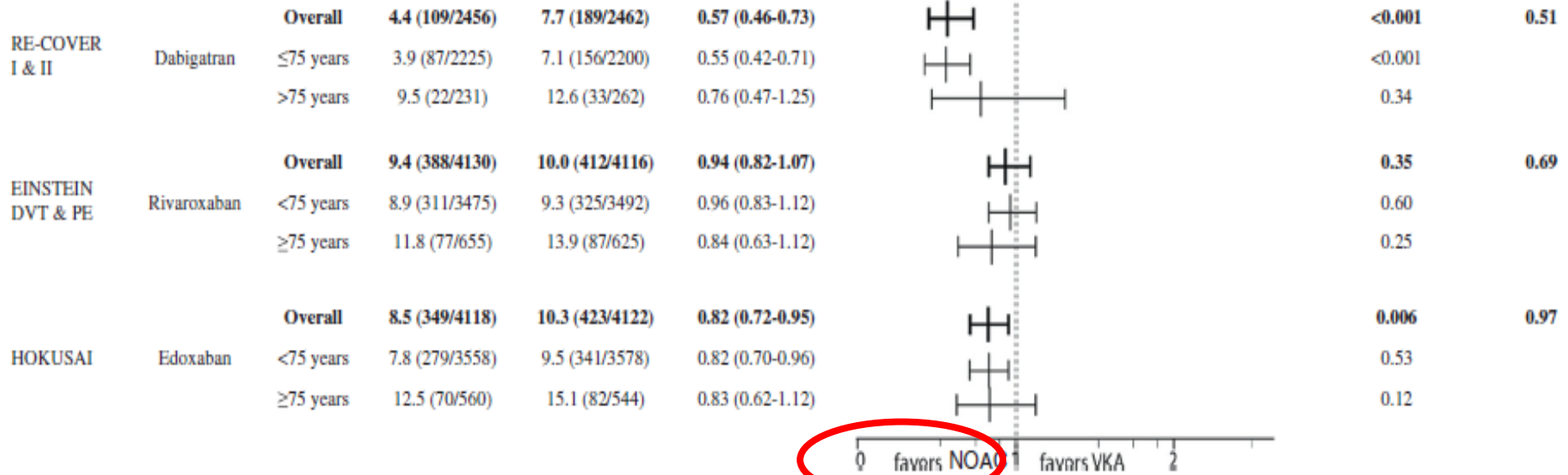


*Numbers given for the overall study period

Figure 1 Efficacy according to age.

Ancianos. Sangrado mayor y clínicamente relevante

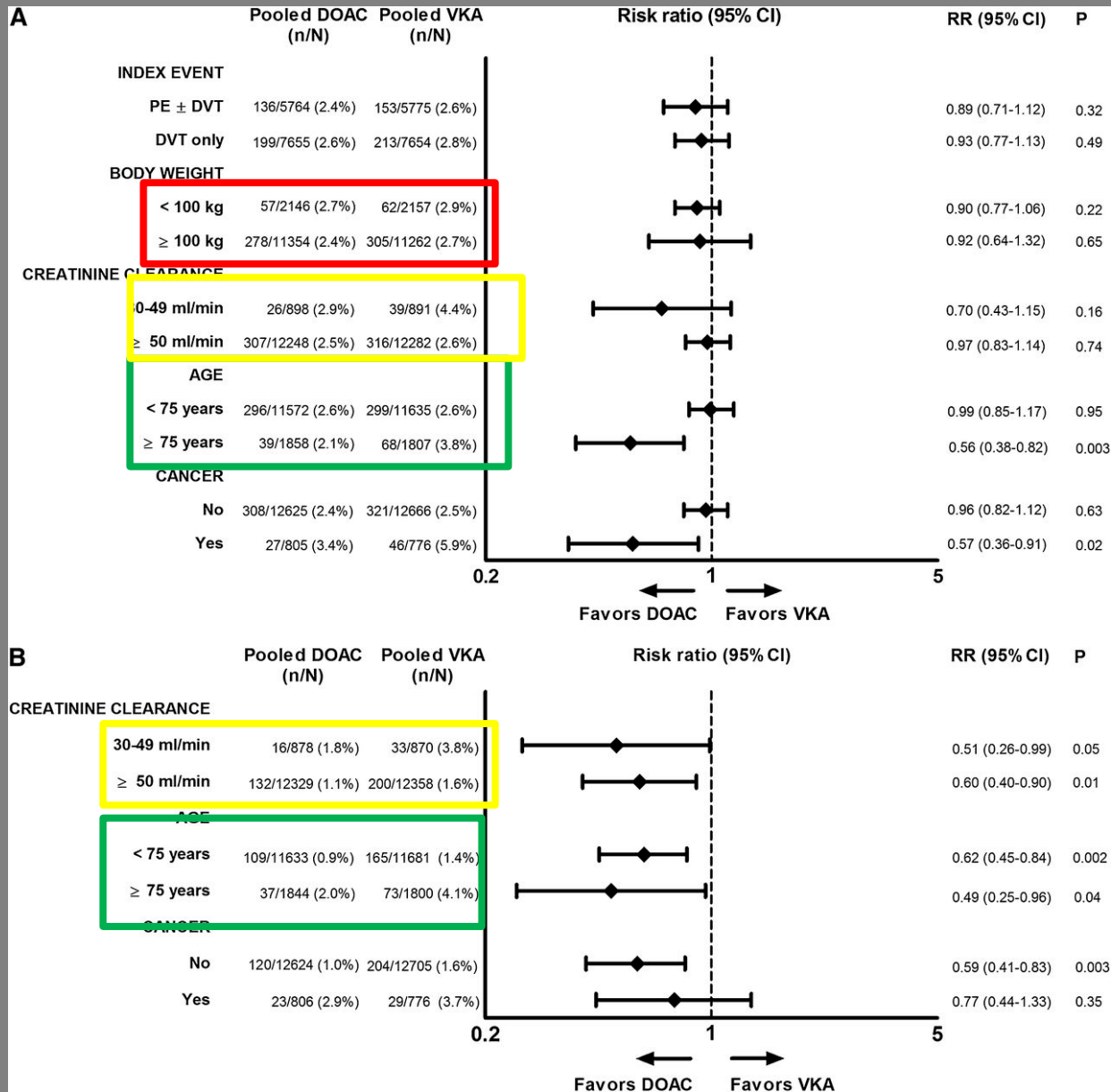
Major and clinically relevant non-major bleeding



Data for major bleeding in the HOKUSAI trial and major + CRNM bleeding in the AMPLIFY trial were not reported in the original studies



First recurrent VTE or VTE-related death in specific subgroups.



Major bleeding



Conclusiones

- ACODS son más eficaces y seguros en pacientes ancianos y /o con IR.
- Estos datos deben tomarse con cautela porque la población estudiada con estas características era muy pequeña.
- Los pacientes mayores y con IR fueron los que tuvieron más recurrencias y sangrados.
- Es necesario monitorizar la función renal.

Direct oral anticoagulants (DOACs) and pregnancy: A plea for better information

Jeffrey S. Ginsberg¹; Mark A. Crowther^{1,2}

Embarazo

Embriopatía <7%

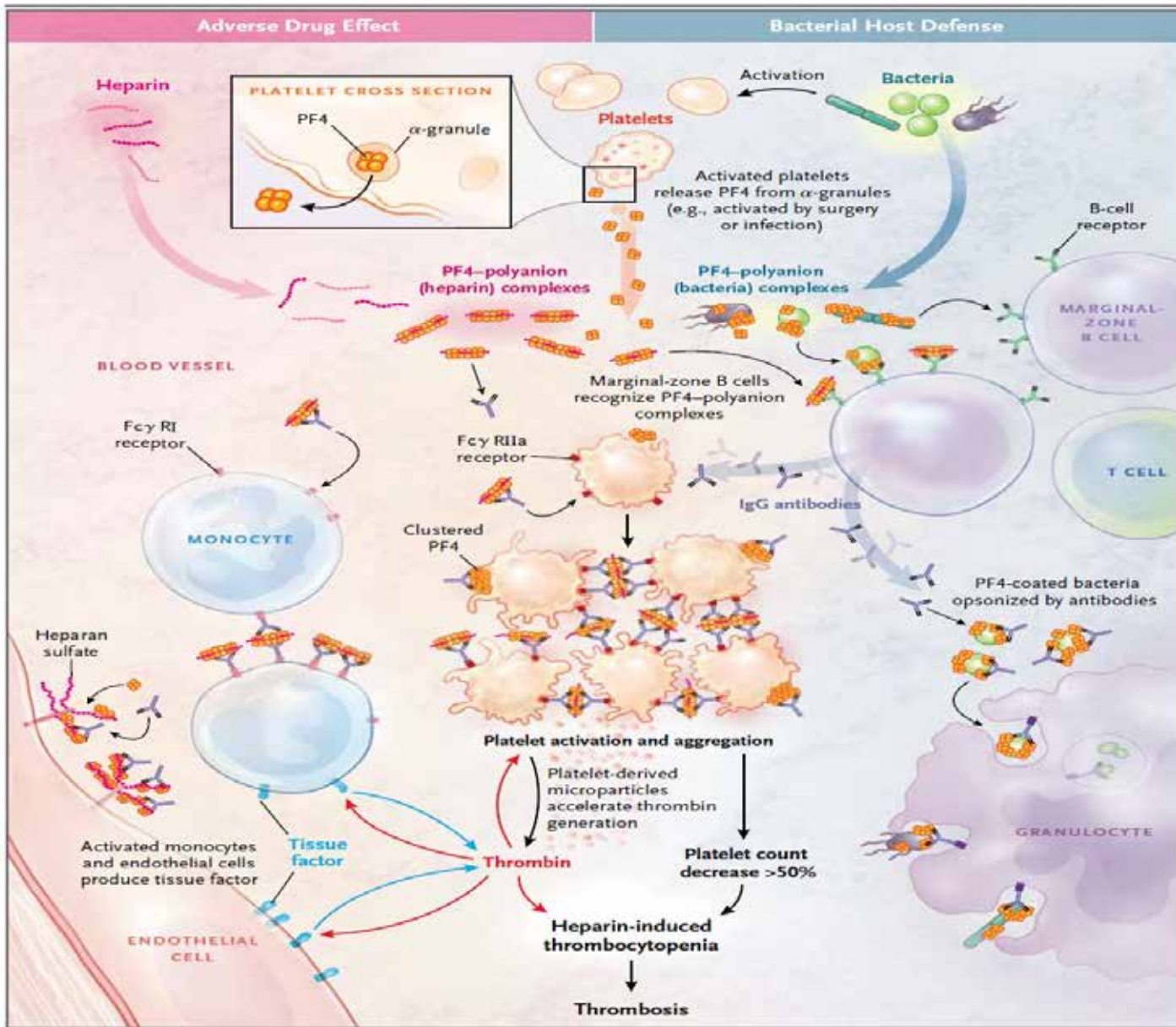
Anomalía facial,

Anomalía
extremidades.

Tetralogía de Fallot



HIT



Trombofilia

Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial

Hannah Cohen, Beverley J Hunt, Maria Efthymiou, Deepa R J Arachchillage, Ian J Mackie, Simon Clawson, Yvonne Sylvestre, Samuel J Machin, Maria L Bertolaccini, Maria Ruiz-Castellano, Nicola Muirhead, Caroline J Doré, Munther Khamashta, David A Isenberg*, for the RAPS trial investigators*

Estudios de extensión

Estudio	N	Edad media	% Sexo masculino	Brazo experimental	Brazo control	Duración planeada del tratamiento	Diseño	TTR
RE-MEDY	2866	55	61	DAB 150/12h	Warfarina INR: 2-3	18m(media 473 días)	Doble ciego. Randomizado	65
RE-SONATE	1343	56	55	DAB 150/12h	Placebo	6m (media 164 días)	Doble ciego. Randomizado	
EINSTEIN Extensión	1197	58	58	RIV 20mg OD	Placebo	6 ó 12 m (media 215 días)	Doble ciego. Randomizado	
AMPLIFY-Extensión	2486	57	57	API 2.5 /12h y 5/12h	Placebo	12 meses (365 días)	Doble ciego. Randomizado	

Estudios de extensión

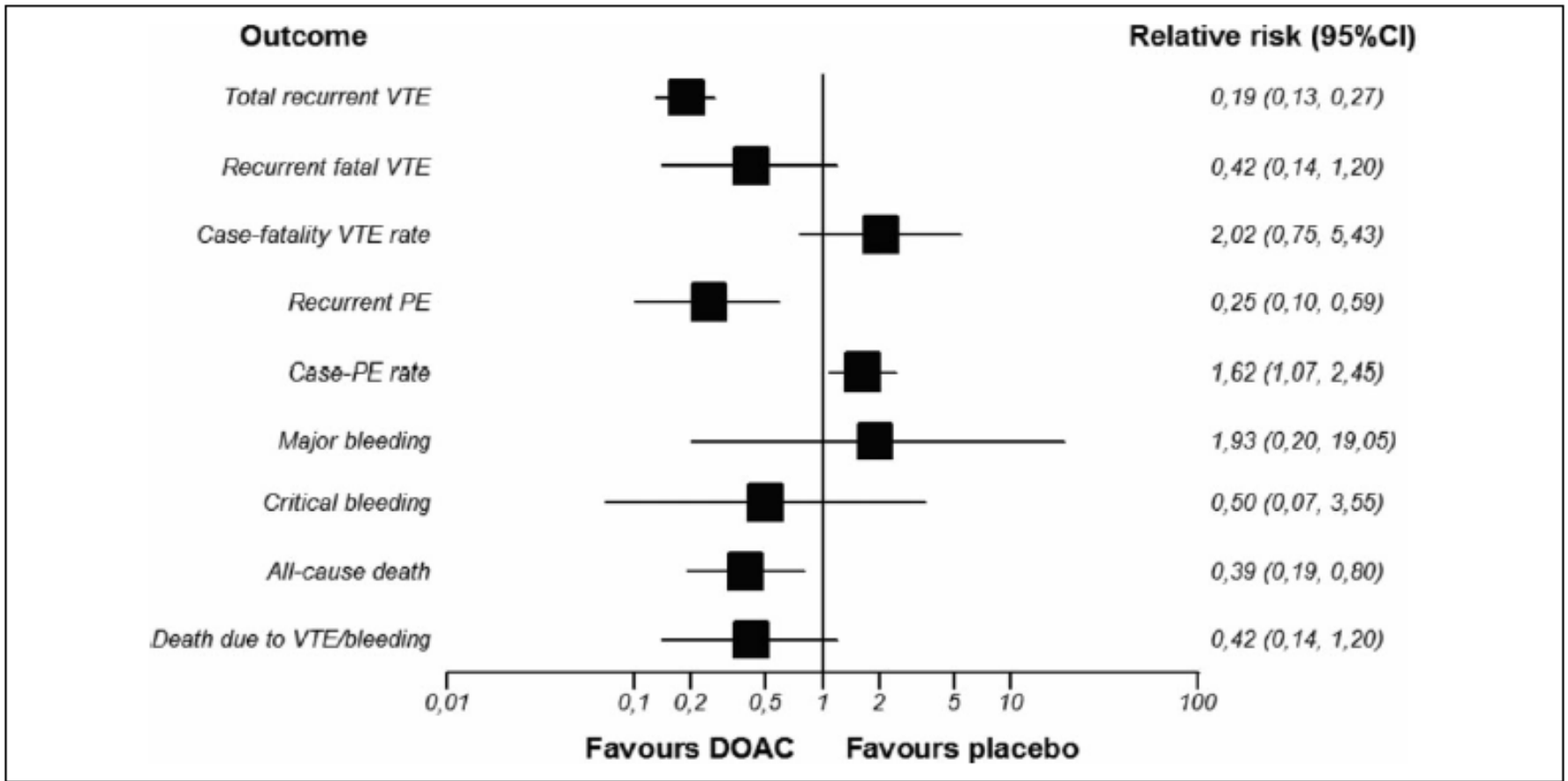
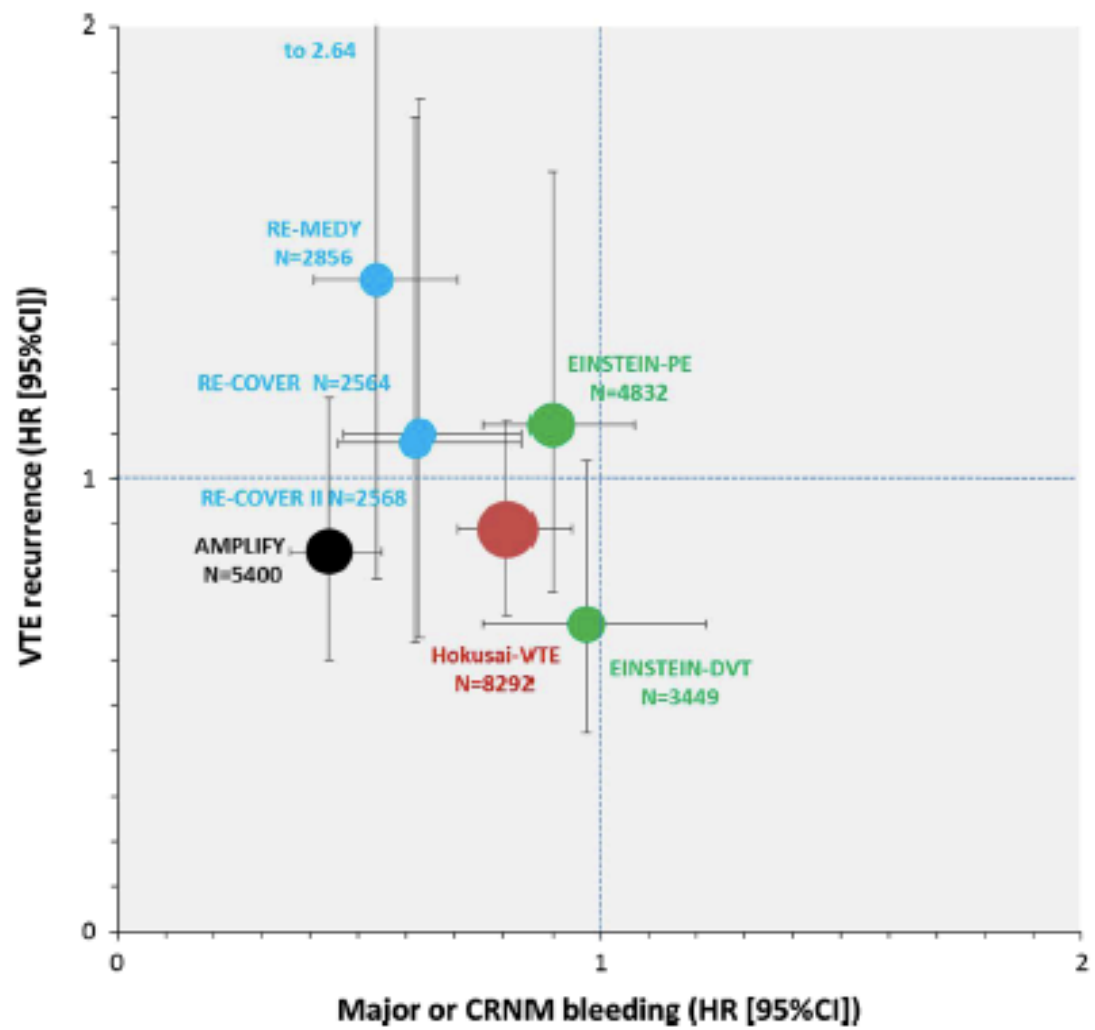


Fig. 2.5. Relative risk (95% CI) for various outcomes (DOAC vs placebo) (95% CI) (DOAC vs placebo)

Phase III Trials of New Oral Anticoagulants in the Acute Treatment and Secondary Prevention of VTE: Comparison and Critique of Study Methodology and Results

Alexander T. Cohen · Stephan Imfeld · Thomas Rider

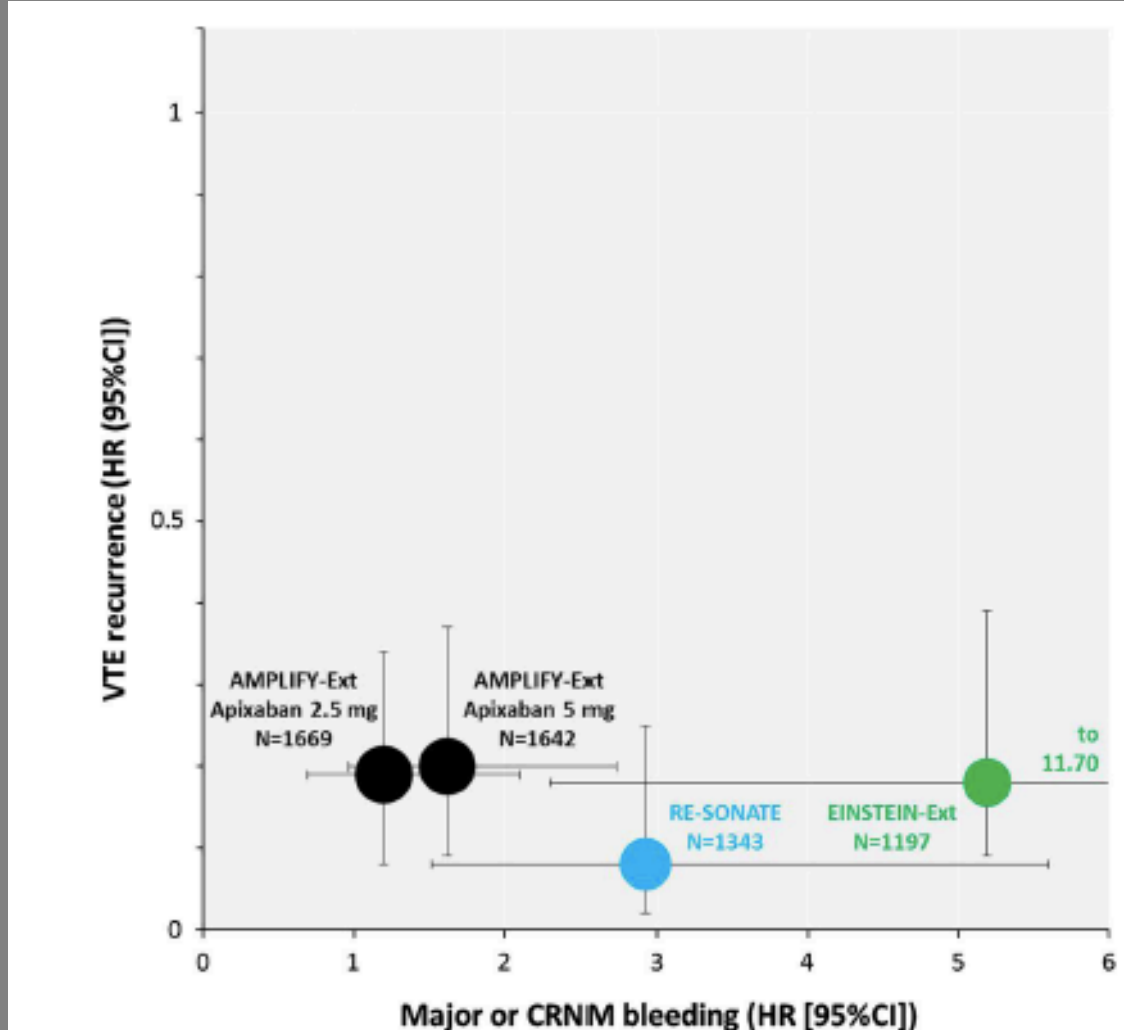
VTE RECURRENCE AND MAJOR OR CRNM BLEEDING IN VTE STUDIES THAT COMPARED NOACs WITH EITHER LMWH AND VKAs or VKAs:



Phase III Trials of New Oral Anticoagulants in the Acute Treatment and Secondary Prevention of VTE: Comparison and Critique of Study Methodology and Results

Alexander T. Cohen · Stephan Imfeld · Thomas Rider

VTE RECURRENCE AND MAJOR OR CRNM BLEEDING IN PLACEBO-CONTROLLED VTE EXTENSION STUDIES OF NOACS:



Encuesta

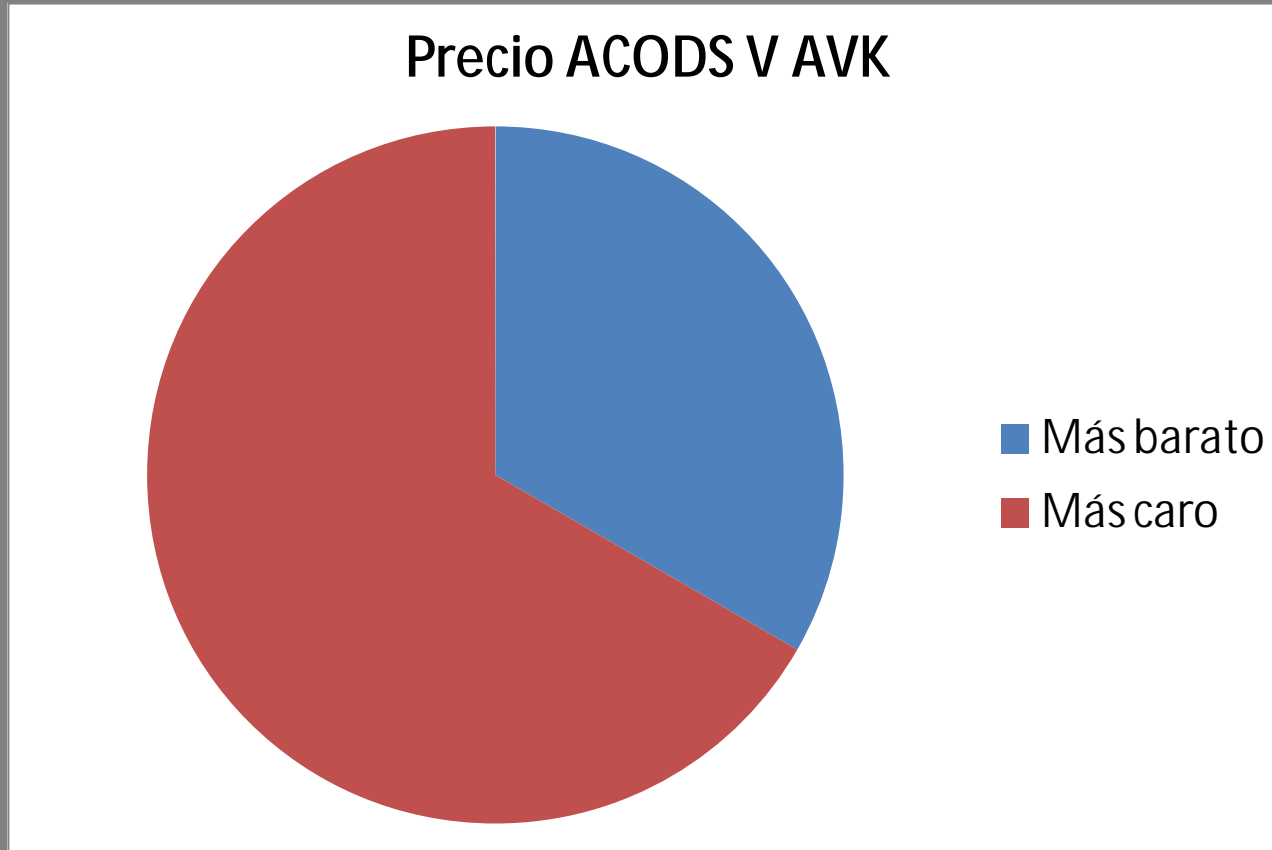
En cuanto al precio del tratamiento anticoagulante en la enfermedad tromboembólica venosa con ACODs y respecto al tratamiento con AVKs (contando controles de INR), usted considera que

- El tratamiento con ACODs es más barato
- El tratamiento con ACODs es más caro
- El precio es igual con los dos tratamientos

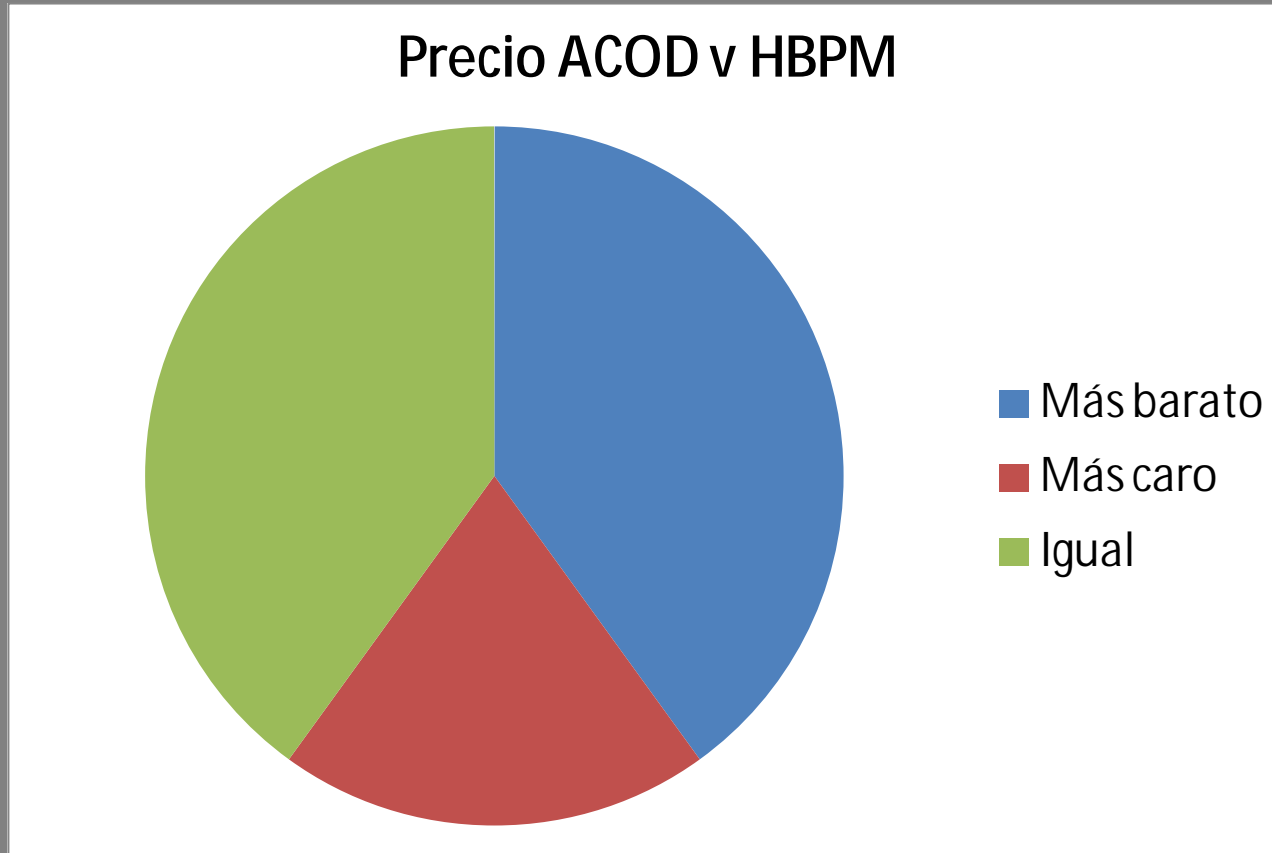
En cuanto al precio del tratamiento anticoagulante en la ETV con ACODs y respecto al tratamiento con HBPM, usted considera que

- El tratamiento con ACODs es más barato
- El tratamiento con ACODs es más caro
- El precio es igual con los dos tratamientos

¿Qué opinamos sobre el precio de ACODS?



¿Qué opinamos sobre el precio de ACODS?



DIFERENCIA DE PRECIO ENTRE TAO CONVENCIONAL (Acenocumarol) Y EL NUEVO FÁRMACO (Dabigatrán)

Precio medio tratamiento diario acenocumarol (Sintrom): 0,12€

Precio medio tratamiento mes acenocumarol (fármaco + control TAO convencional [20€]):
23,6€

Precio medio tratamiento diario dabigatrán etexilato (Pradaxa): 2,64€

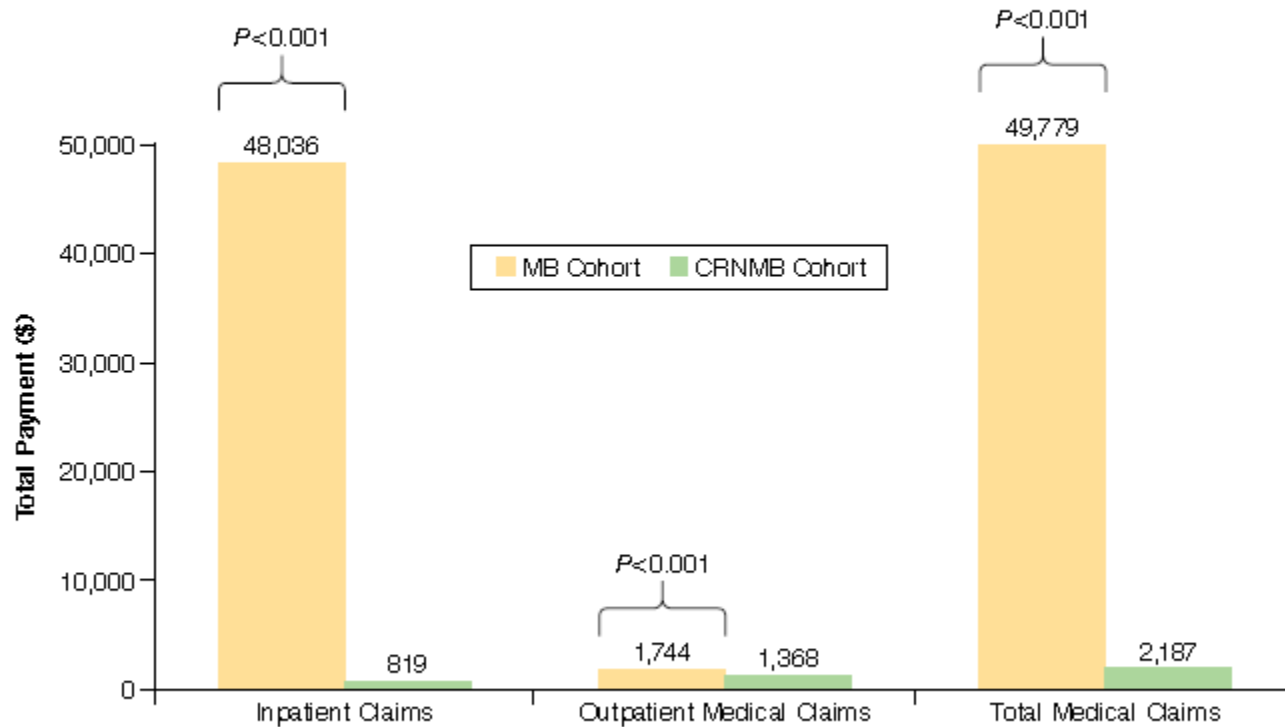
Precio medio tratamiento mes dabigatrán etexilato: 79,2€

Aumento coste anual cambio fármaco en España: **534 millones de euros**

(En los 20€ de control del TAO convencional (en dep. de hemostasia) mensual, se absorben los costes del personal y de las infraestructuras. En cifras exactas el coste es de 305,33€/año/paciente. Así que si hacemos las cuentas bien hechas la diferencia de coste es de 601,87€/año/paciente)

La hemorragia aumenta el coste del tratamiento

FIGURE 1 Unadjusted Bleeding-Related Health Care Costs for Venous Thromboembolism Patients with Major Bleeding and Clinically Relevant Nonmajor Bleeding



CRNMB = clinically relevant nonmajor bleeding; MB = major bleeding.

	Year 2014	Year 2015	Year 2016	Year 2017	Year 2018
Venous Thromboembolism (VTE) Patient Population-Acute VTE Only					
Dabigatran	-\$656,304	-\$669,430	-\$682,819	-\$696,475	-\$710,405
Rivaroxaban	-\$2,169,134	-\$2,212,516	-\$2,256,767	-\$2,301,902	-\$2,347,940
Apixaban	-\$4,131,354	-\$4,213,981	-\$4,298,261	-\$4,384,226	-\$4,471,911
Edoxaban	-\$1,550,065	-\$1,581,066	-\$1,612,687	-\$1,644,941	-\$1,677,840
VTE Patient Population-Extended VTE Treatment Only					
Dabigatran	-\$6,286,174	-\$6,411,897	-\$6,540,135	-\$6,670,938	-\$6,804,357
Rivaroxaban	-\$6,632,220	-\$6,764,865	-\$6,900,162	-\$7,038,165	-\$7,178,929
Apixaban-2.5mg	-\$9,561,024	-\$9,752,244	-\$9,947,289	-\$10,146,235	-\$10,349,159
Apixaban-5mg	-\$9,548,002	-\$9,738,962	-\$9,933,741	-\$10,132,416	-\$10,335,064

Alpesh Amin MD¹, Amanda Bruno PhD, MPH², Jeffrey Trocio MPH³, Jay Lin PhD, MBA⁴, Melissa Lingohr-Smith PhD⁴

CONCLUSIONES

El tratamiento con ACODs es eficaz y seguro.

Existe poca información sobre el tratamiento en poblaciones especiales . Debemos valorar otras alternativas en

Pesos extremos

Embarazo

Tratamiento con AAS.

Trombofilias de alto riesgo

Interacciones medicamentosas

Cáncer (?)

Es necesario elaborar protocolos claros de tratamiento y seguimiento .

Pacientes excluidos

- | Necesidad de tratamiento trombolítico
- | Otra indicación para anticoagulación
- | Alto riesgo de sangrado
- | Enfermedad renal
- | $\text{ClCr} < 30 \text{ml/min}$
- | $\text{AAS} > 100 \text{mg}$
- | Interacciones medicamentosas
- | Embarazo o posibilidad de embarazo



**OBJETIVO: UN
TRATAMIENTO
INDIVIDUALIZADO**

Modificación de dosis en IR

- Dabigatran: HBPMx 5-7à 150/12 (ClCr: >30 ml/min)
- Rivaroxaban: 15mg/12h x 3 semanasà 20mg/24h. (15 mg/24 si ClCr: 15-30 y riesgo alto de sangrado)
- Apixaban: 10 mg/12h x 7 díasà 5 mg/12x 3-6mà 2.5mg/12h. (ClCr>15 ml/min)
- Edoxaban: HBPM x 5-7à 60 mg/24h. (30 mg/24h si ClCr 15-50ml/min, <60kg.

Tratamiento personalizado

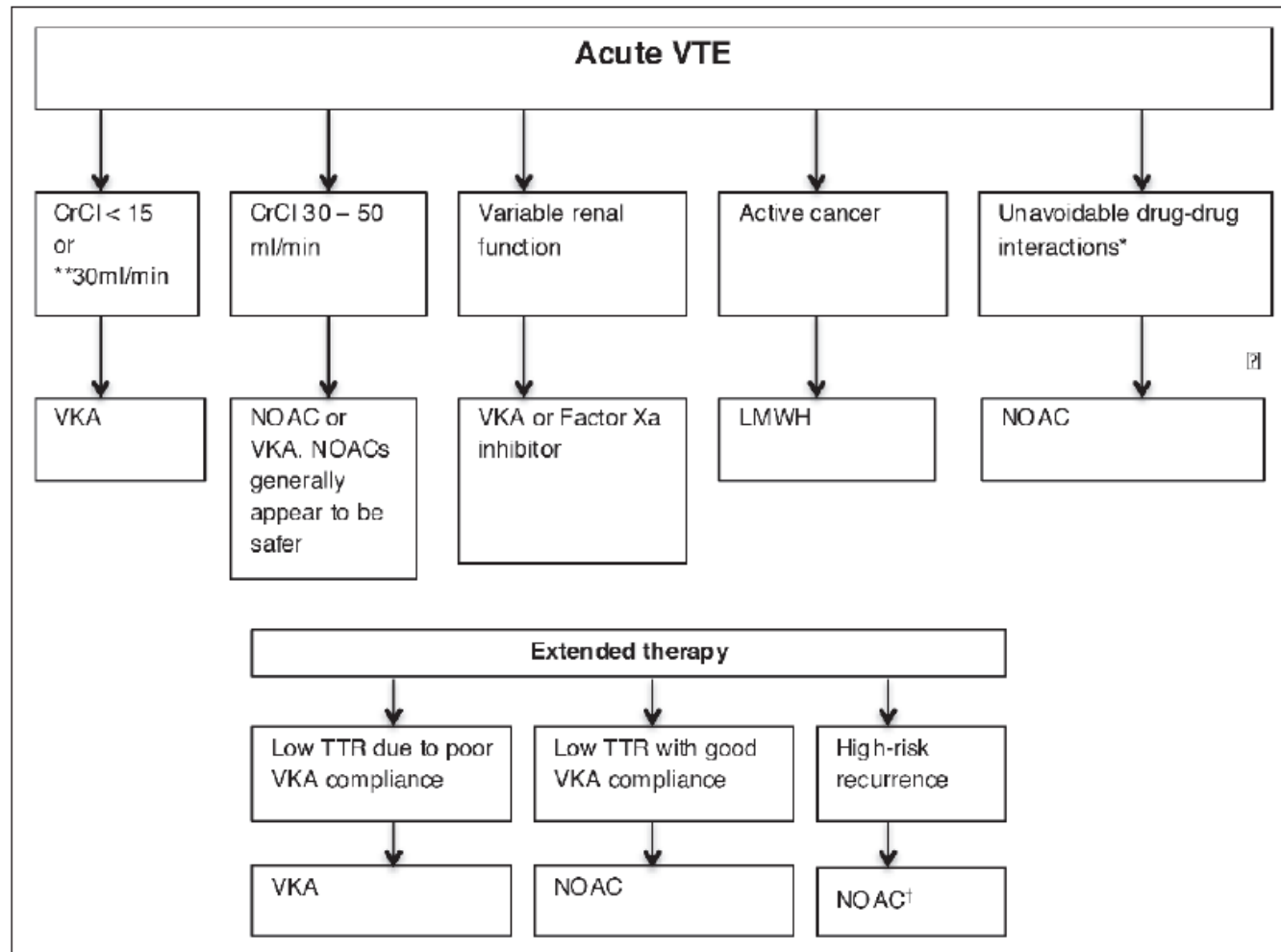


Figure 4: Flow chart for the selection of appropriate treatment. CrCl creatinine clearance; VKA, vitamin K antagonist; NOAC, non-vitamin K antagonist; LMWH, low-molecular-weight heparin; TTR, time in therapeutic range. ** for dabigatran. * In patients with frequent need for antibiotics, amiodarone, azathioprine or polypharmacy. † Except in cancer patients where LMWH has better evidence.