

Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia

Avanços terapèutics en hematologia

36 DIADA INTERNACIONAL

Divendres, 1 de juny de 2012
Auditori de l'Acadèmia, Barcelona
Carrer Major de Can Caralleu, 1-7

Coordinadors

Eva Domingo Domènech
Juan-Manuel Sancho Cía



Societat
Catalana
d'Hematologia
i Hemoteràpia



L'Acadèmia

Avanços Terapèutics en Malaltia Tromboembòlica Venosa

Pere Domènech
Unitat de trombosi i Hemostàsia
Hospital Universitari de Bellvitge

	Dabigatran etexilato (Pradaxa®)	Apixaban (Eliquis®)	Rivaroxaban (Pradaxa®)
Vía administración	oral	oral	oral
Biodisponibilidad	6.5%	66%	57-86%
Diana terapéutica	trombina	Xa	Xa
T max	2h	3h	2-4h
vida media (h)	12-14	8-15	9-13
Monitorización	no	no	no
Unión a proteínas	35%	87%	92-95%
Metabolismo / excreción	80% renal	60% fecal 25% renal	33% renal inalterado 60% metabolización
implicación	P-gp	CYP3A4	CYP3A4 & P-gp
Interferencia dieta / vit k	no	no	no
Estudios en FA fase III	RE-LY RE-LYABLE	ARISTOTELE AVERROES	ROCKET-AF
Estudios en TEV fase III	RE-COVER RE-COVER II RE-MEDY RE-SONATE	AMPLIFY AMPLIFY-EXT	EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE EINSTEIN-EXT
Dosis en TEV	enox 7 dias > dabigatr 150mg bid	10 mg bid 7 días > 5mg bid	15mg bid 3 semanas >20mg od

Rivaroxaban en el TEV: programa EINSTEIN

Tratamiento de la TEV aguda



Prevención secundaria de la TEV



Dabigatran en el TEV: programa RE-VOLUTION

Tratamiento de la TEV aguda Prevención secundaria de la TEV



RECOVER™
Study of treatment of
venous thromboembolism



RESONATE™
Study of secondary prevention
of venous thromboembolism



RECOVER™ II
Study of treatment of
venous thromboembolism



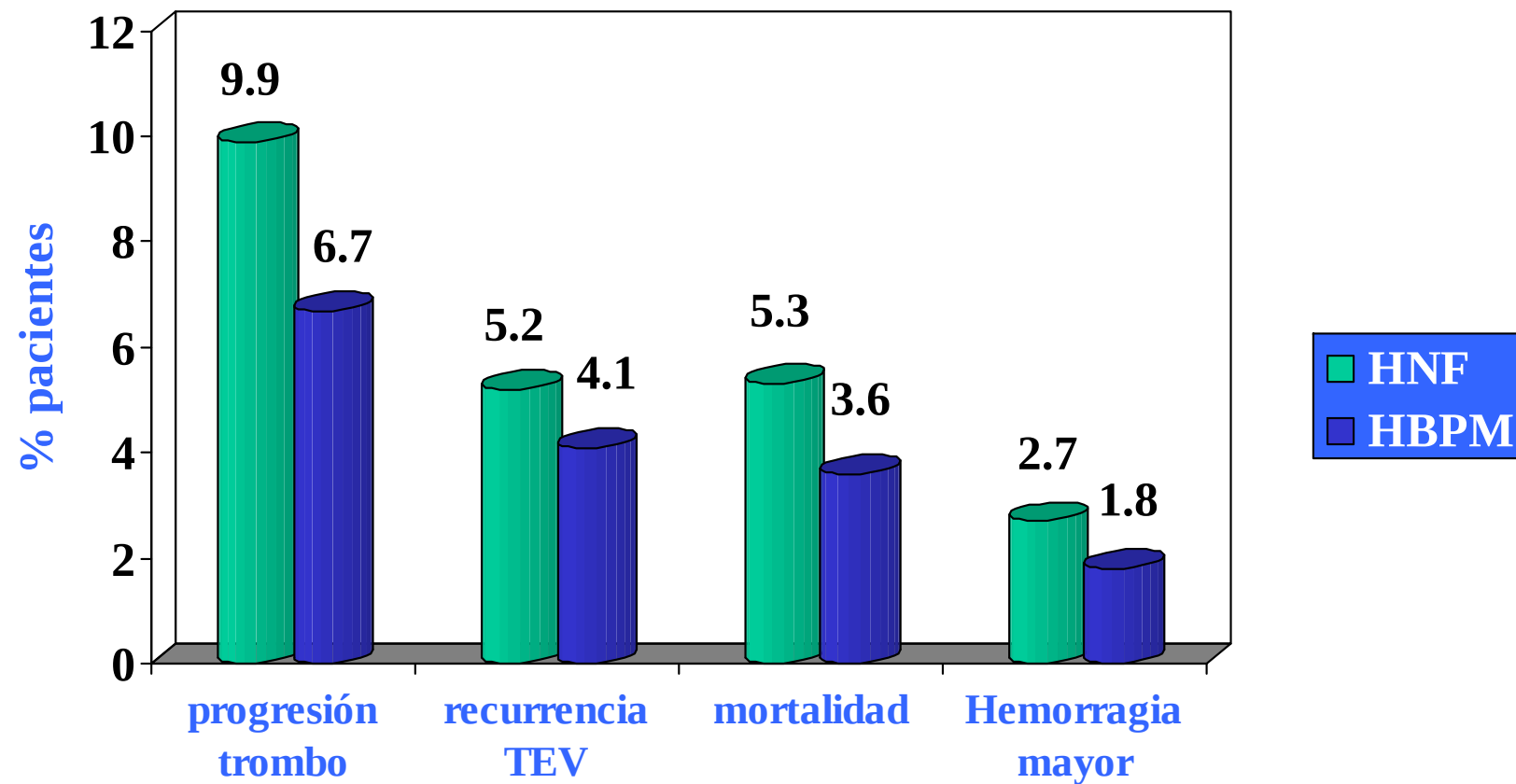
REMEDY™
Study of secondary prevention
of venous thromboembolism

Apixaban en el TEV

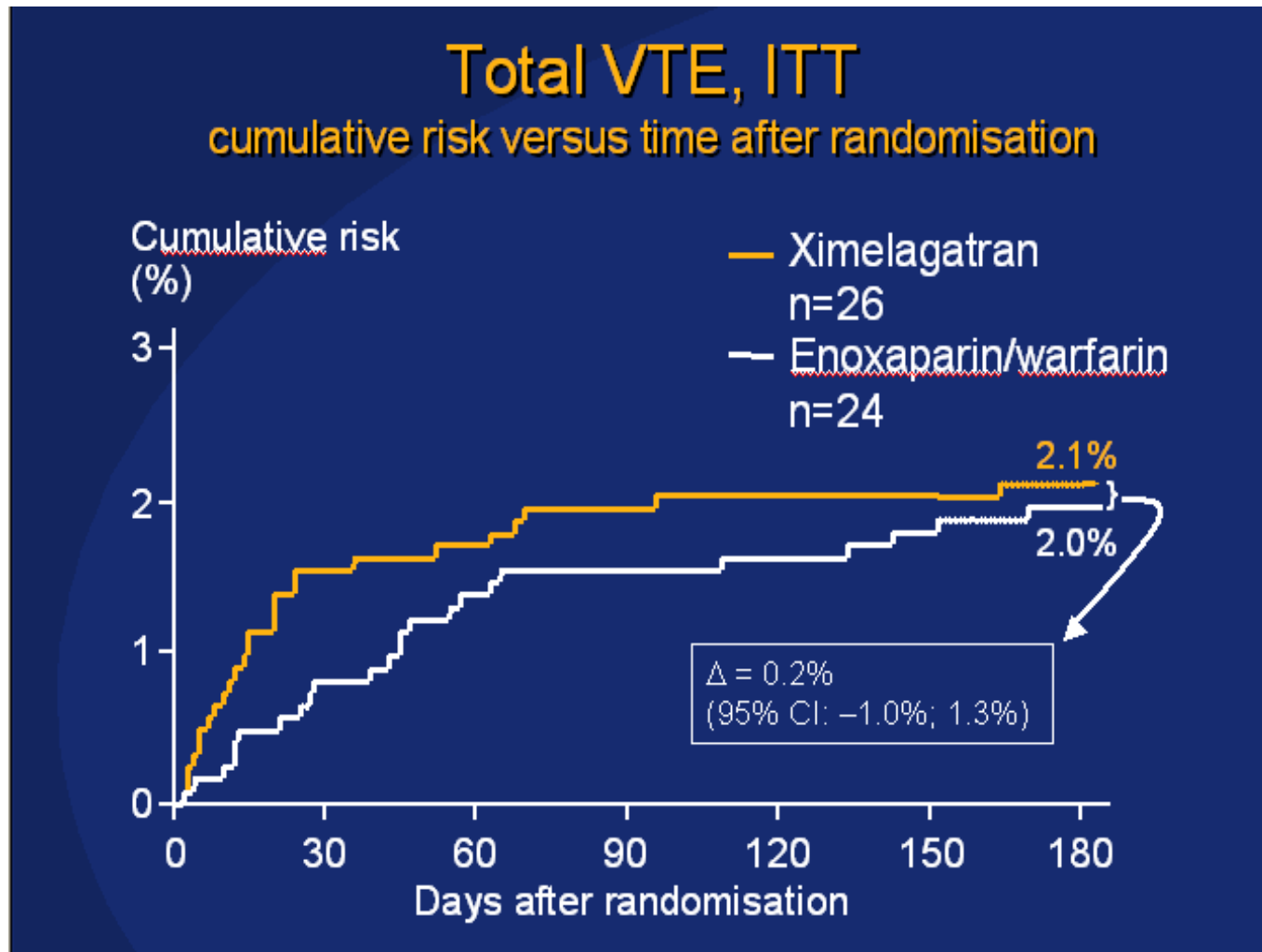
Study	Phase	Population	Dose	Duration	Comparator
AMPLIFY	3	Acute DVT/PE	10 mg BID / 5 mg BID	6 months	Enoxaparin / Warfarin
AMPLIFY- EXT	3	Extended DVT/PE treatment after initial therapy	5 mg BID / 2.5 mg BID	12 months	Placebo

Tratamiento inicial de la ETEV

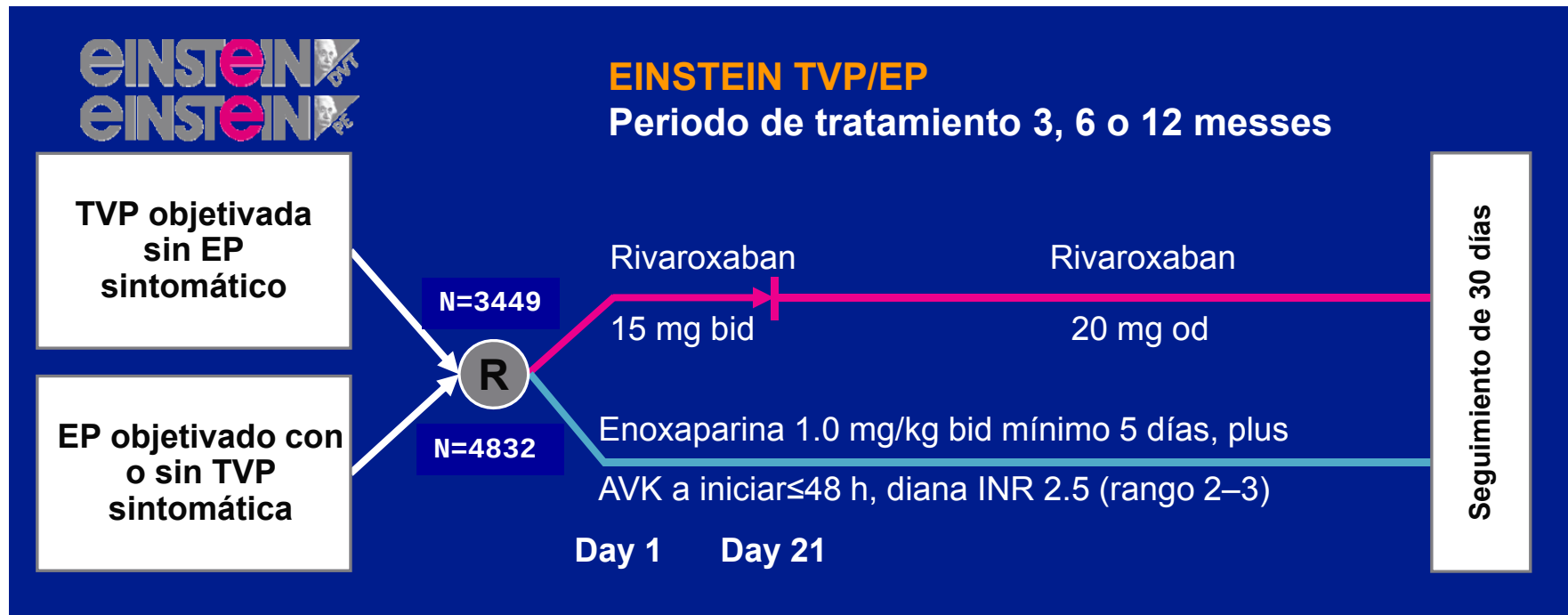
Metanálisis HNF vs HBPM en el tratamiento de la TVP: Incidencia de eventos mayores



THRIVE treatment: ximelagatran vs enoxaparina/warfarina en TVP



Rivaroxaban en el TEV: EINSTEIN DVT i PE



Estudio abierto, valoración ciega de eventos

EINSTEIN-DVT

Criterios de exclusión

- Trombectomía, filtro VCI, o uso de trombolíticos en el tratamiento del episodio de TEV actual
- Otras indicaciones de anticoagulación
- Más de 48 horas de tratamiento pre-randomización con dosis terapéuticas de anticoagulantes o más de una dosis de AVK previa a la randomización
- Filtrado glomerular <30 ml/min
- Hepatopatía significativa (hepatitis aguda, hepatitis crónica activa, cirrosis) o ALAT >3x ULN
- Esperanza de vida <3 meses
- Sangrado activo o elevado riesgo de sangrado que contraindique el tratamiento con enoxaparina o AVK.
- Presión sistólica >180 mmHg or diastólica >110 mmHg
- Posibilidad de embarazo sin medidas anticonceptivas, embarazo o lactancia.
- Uso concomitante de inhibidores o potenciadores potentes del CYP3A4

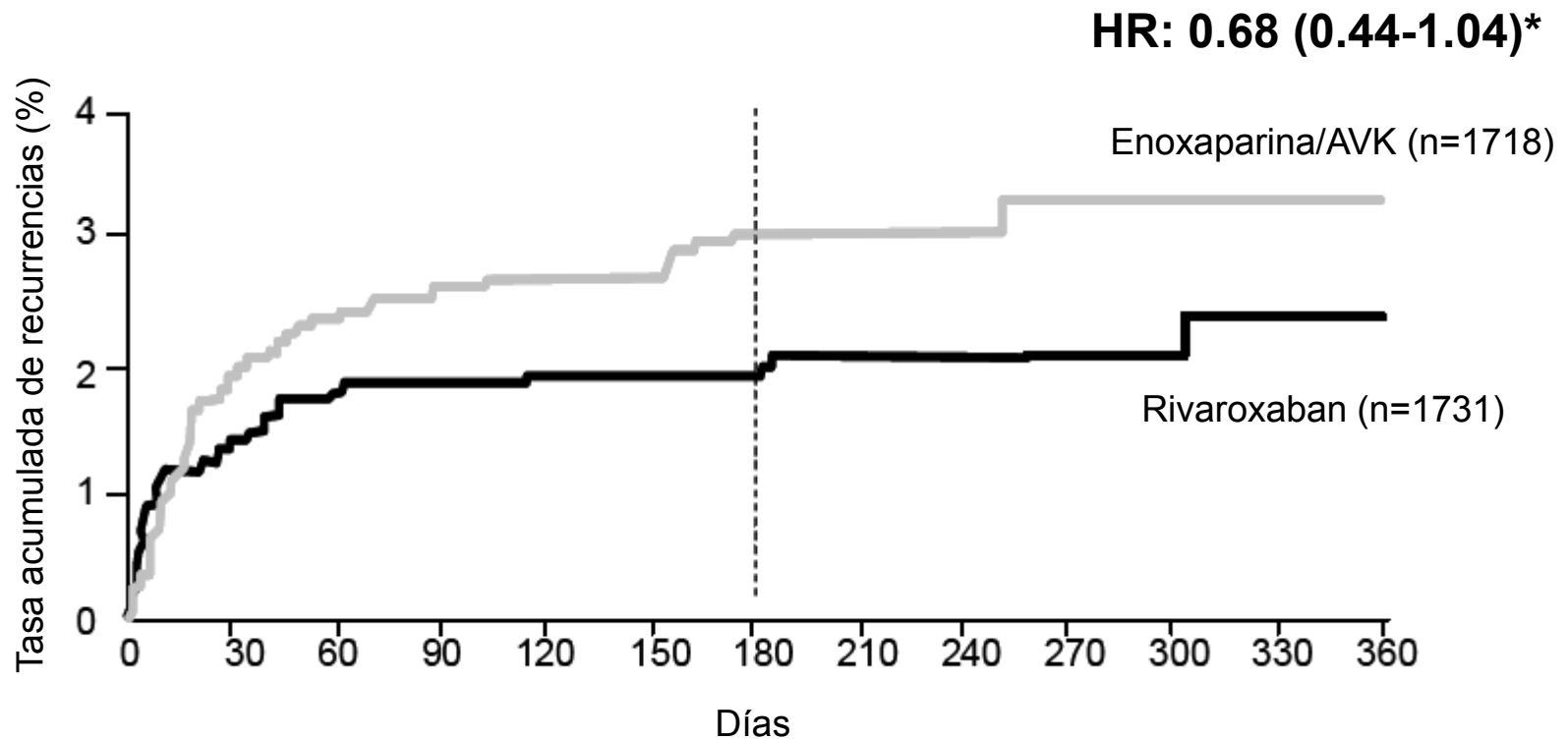
EINSTEIN DVT – Características de los pacientes

	Rivaroxaban (n=1.731)	Enoxaparina/ AVK (n=1.718)
Edad	55.8 ± 16.4	56.4 ± 16.3
Filtrado glomerular (mL/min)		
<50	6.9	7.5
50–<80	22.7	23.2
≥80	68.9	68.1
Peso corporal (kg)		
≤50	2.1	2.9
50-100	83.4	82.8
>100	14.2	14.3
Factores de riesgo		
TVP no provocada	60.9	63.0
cáncer activo	6.8	5.2
Duración del tratamiento		
3 meses	12	11.8
6 meses	62.6	63.0
12 meses	25.4	25.1
Tratamiento previo (max 48h) con HBPM o fondaparinux	73 (94% 1d)	71 (93% 1d)

*Población por ITT

Einstein investigators. N Engl J Med 2010; 363: 2499

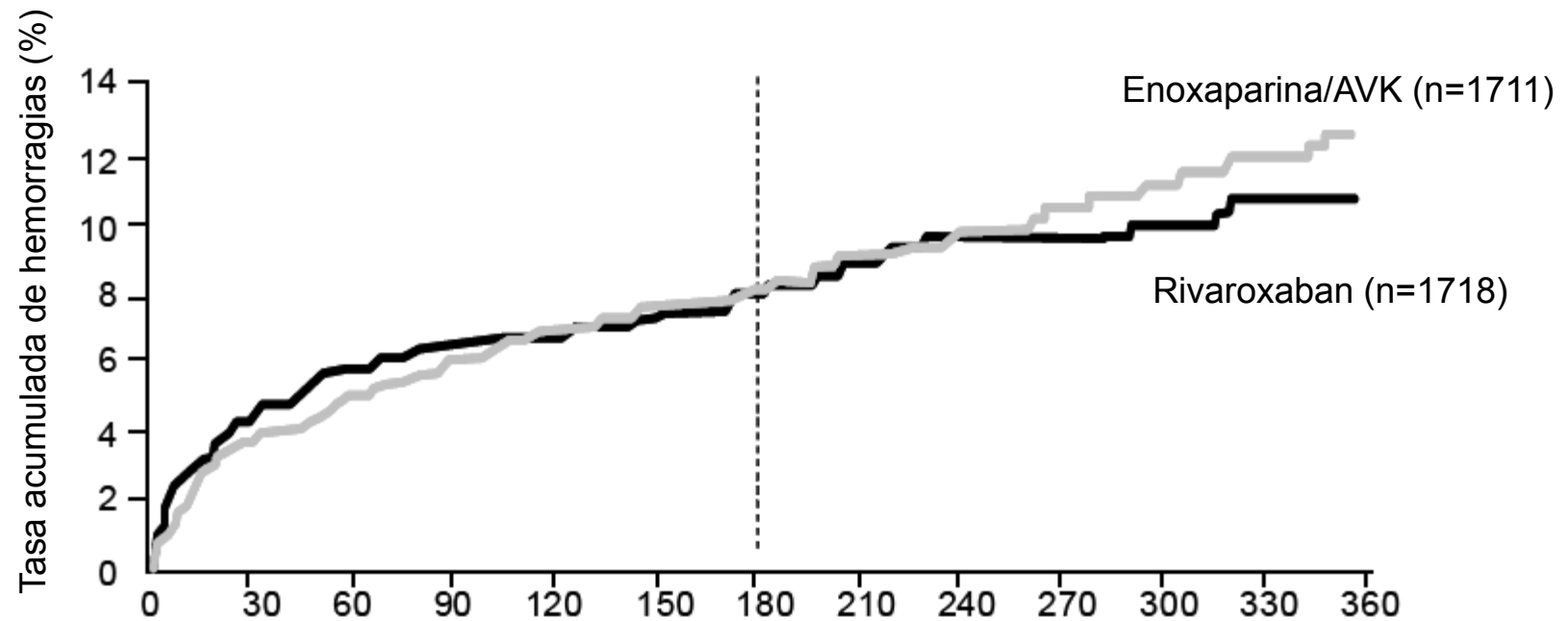
EINSTEIN DVT: Variable Primaria de Eficacia



Einstein investigators. N Engl J Med 2010; 363: 2499

EINSTEIN DVT: Variable Primaria de Seguridad

Combinación de hemorragias mayores y h. no-mayores clínicamente relevantes



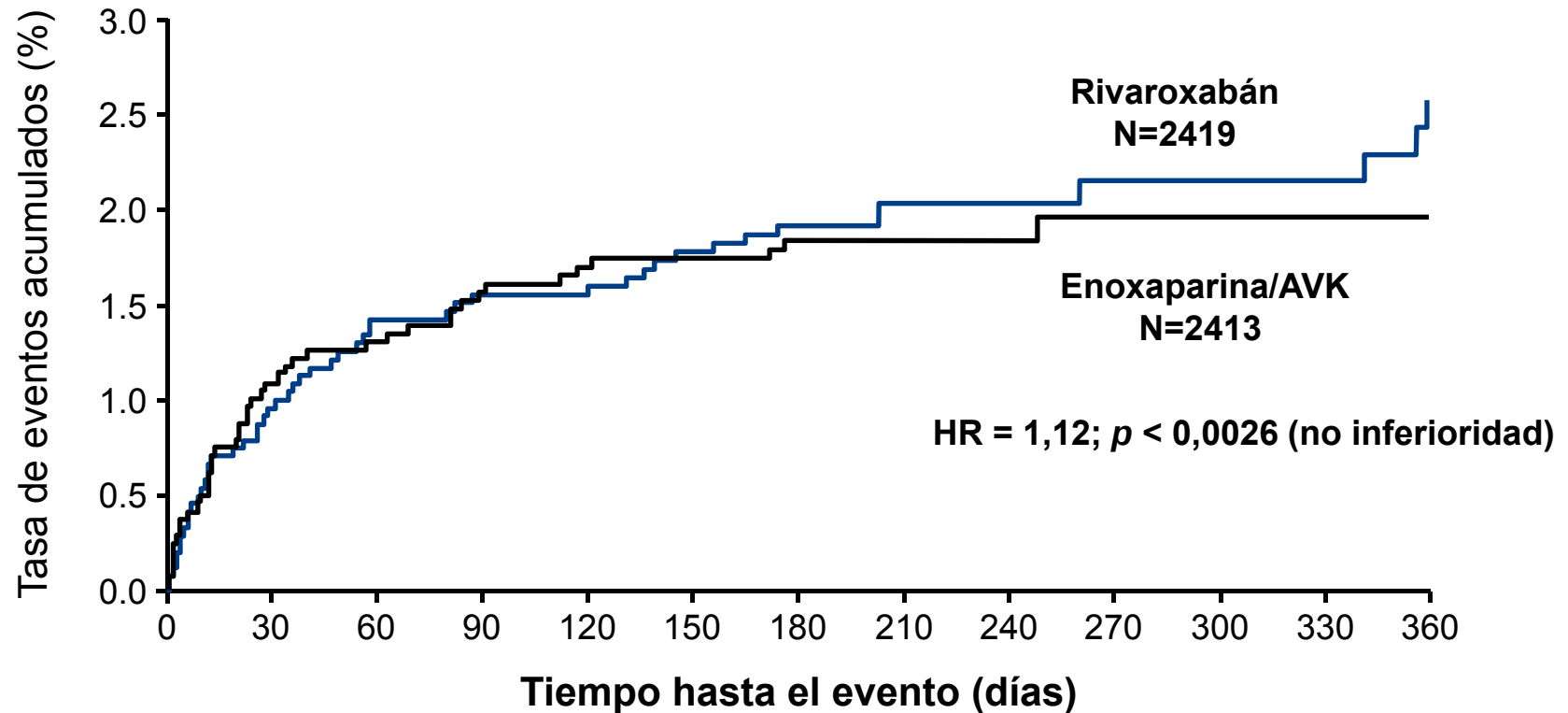
Einstein investigators. N Engl J Med 2010; 363: 2499

CONCLUSIONES

- En los pacientes que han sufrido TVP proximal sintomática sin EP sintomática rivaroxaban ha demostrado:
 - No inferioridad vs HBPM/AVK en eficacia. HR= 0,68 (0.44-1,04); $p<0,00001$
 - Similares hallazgos para el parámetro principal de seguridad. HR=0,97 (0,76-1,22). $P=0,77$
 - Mejor el beneficio clínico neto (recurrencias TEV & hemorragias mayores) comparado con la terapia estándar (2.9% vs 4.2%; HR=0.67, 95% IC 0.47–0.95)
 - Resultados de eficacia y seguridad consistentes independientemente de la edad, peso corporal, sexo, filtrado glomerular y presencia de cáncer
- Rivaroxaban oral, administrado a dosis de 15 mg/12 horas durante 3 semanas seguido de 20 mg/día es una estrategia simple, eficaz y segura en el tratamiento de la TVP.

Einstein investigators. N Engl J Med 2010; 363: 2499

EINSTEIN EP: Variable principal de eficacia



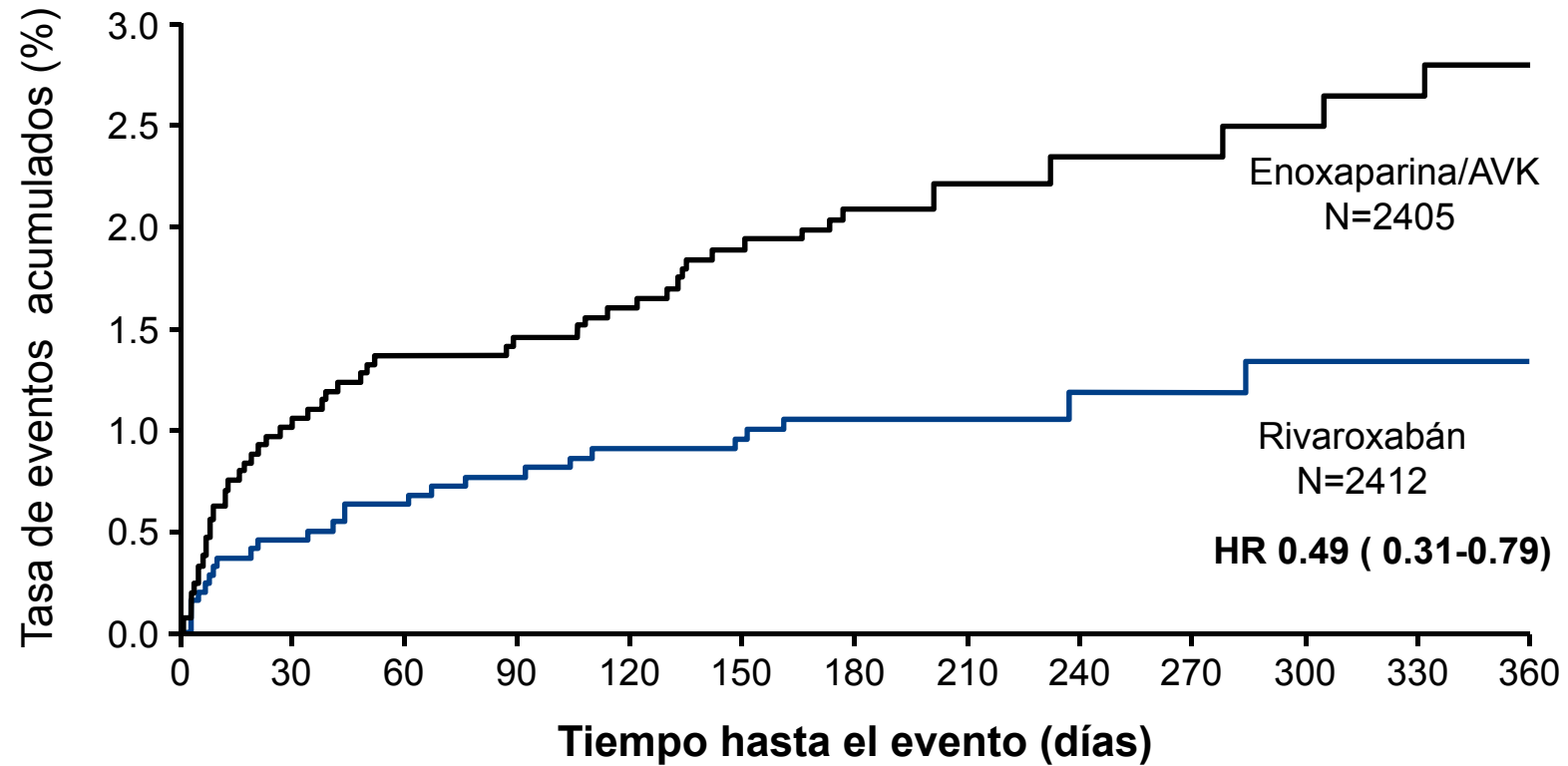
Extensión anatómica del of embolismo pulmonar — (% rivaroxaban vs %enoxa/AVK)

- Intermedia 57.5% vs 59.0%
- Extensa: lóbulos múltiples y >25% del árbol vascular pulmonar 24.7% vs 23.9%

Población ITT

EINSTEIN investigators NEJM 2012; 366: 1287

Einstein EP: Hemorragia mayor



Población de seguridad

EINSTEIN investigators NEJM 2012; 366: 1287

TEV recurrente y hemorragia en pacientes frágiles*

	Rivaroxabán		Enoxaparina/AVK		HR	IC del 95 %
	n	(%)	n	(%)		
TEV recurrente	14/510	(2.8)	17/477	(3.6)	0.75	(0.37-1.52)
Hemorragia mayor	7/508	(1.4)	24/476	(5.0)	0.26	(0.11-0.61)
Hemorragia clínicamente relevante	64/508	(12.6)	80/476	(16.8)	0.72	(0.52-0.99)

*edad > 75 años, peso ≤ 50 kg y/o aclaramiento de creatinina < 50 ml/min

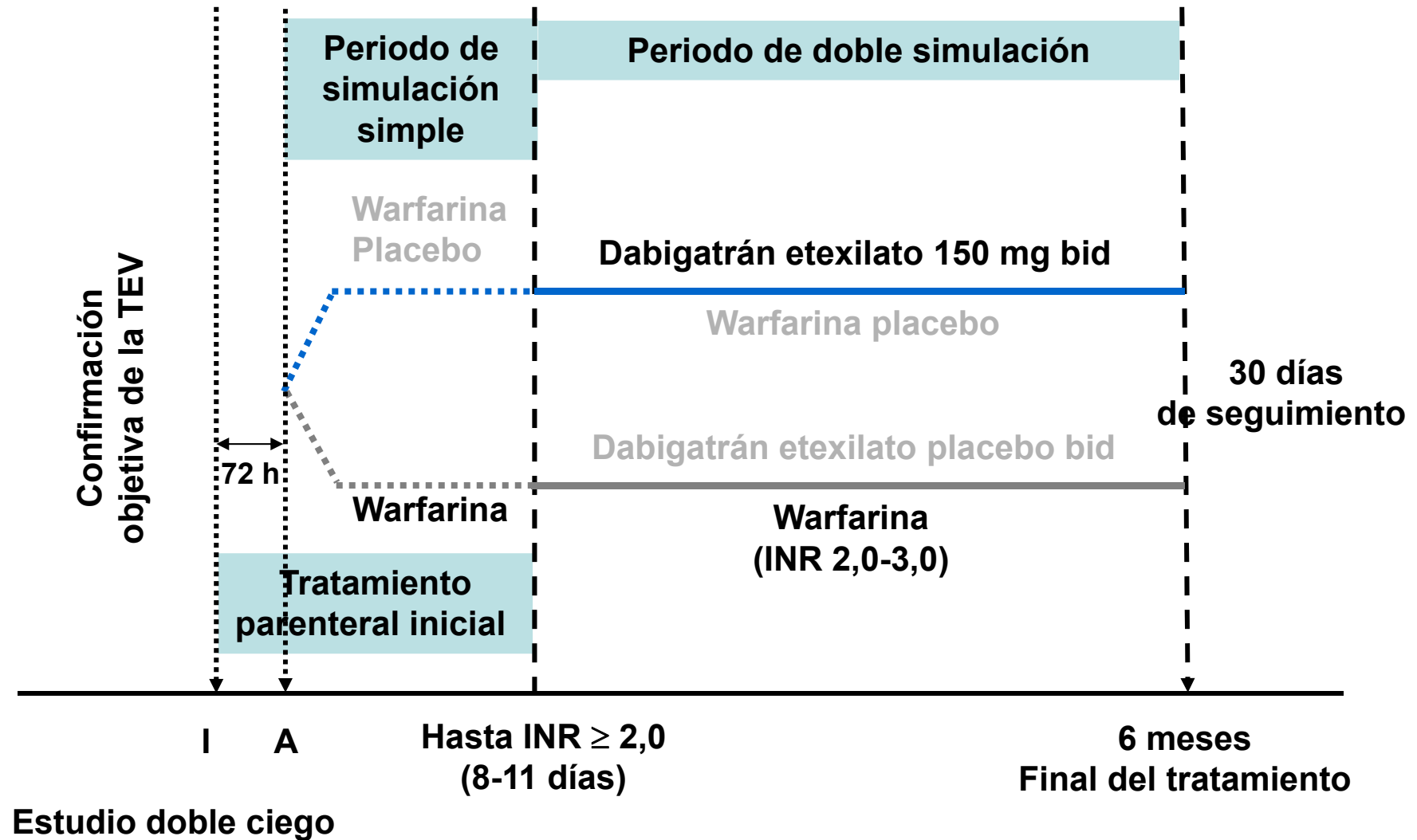
CONCLUSIONES

- En los pacientes que han sufrido EP sintomático $\pm$ TVP, rivaroxaban ha demostrado:
 - No inferioridad vs HBPM/AVK en eficacia. HR= 1.12 (0.75-1,68)
 - Sin diferencias en el parámetro principal de seguridad. HR=0,90 (0,76-1,07)
 - Superioridad en hemorragia mayor: HR = 0,49 (0,31-0,79) p = 0,0032
 - Resultados de eficacia y seguridad consistentes independientemente de la edad, peso corporal, sexo, filtrado glomerular y presencia de cáncer
- Rivaroxaban oral, administrado a dosis de 15 mg/12 horas durante 3 semanas seguido de 20 mg/día es una estrategia simple, eficaz y segura en el tratamiento del EP sintomático

Metanálisis EINSTEIN TVP y EP: hemorragia y mortalidad

- **Primera hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante**
 - **HR = 0,93 (IC del 95 %: 0.81-1.06)**
- **Hemorragia mayor**
 - **HR = 0,54 (IC del 95 %: 0.37-0.79), $p=0,0018$**
- **Mortalidad por cualquier causa**
 - **HR = 0,90 (IC del 95 %: 0.68-1.19)**

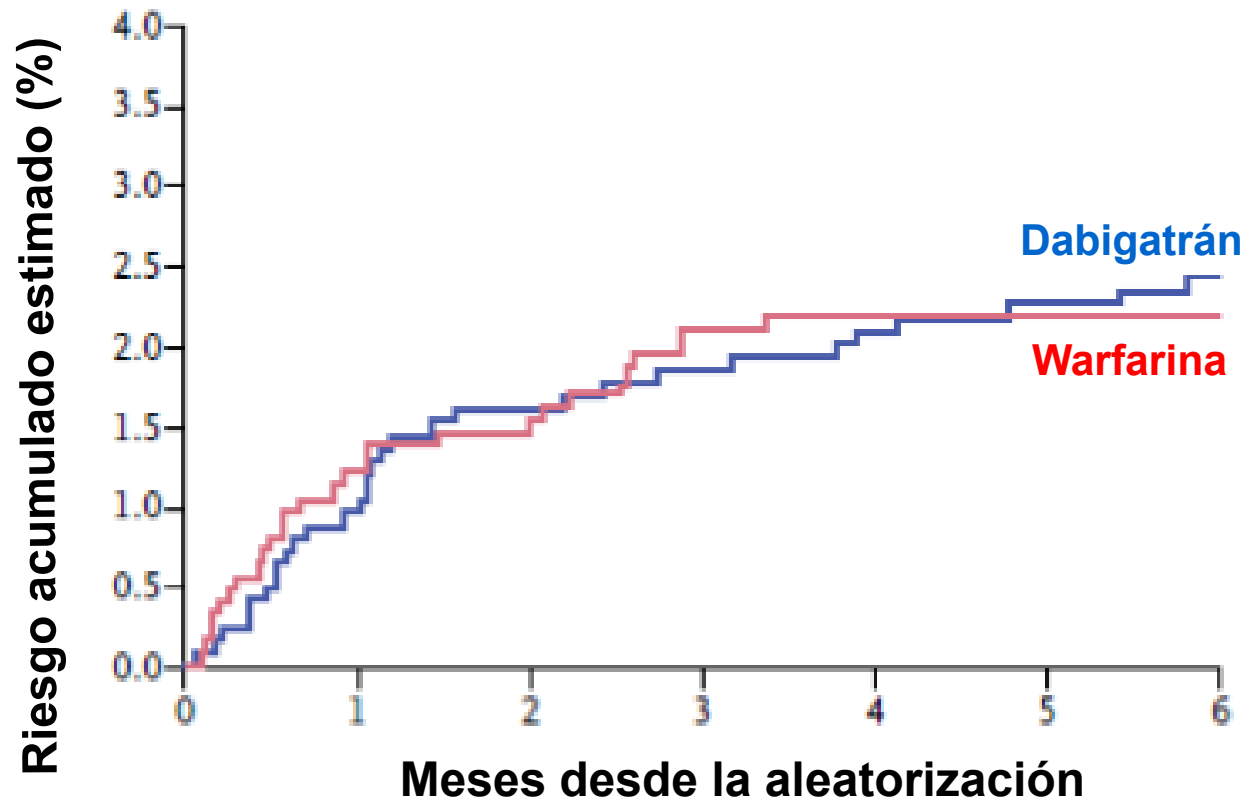
Dabigatran en el TEV: RE-COVER



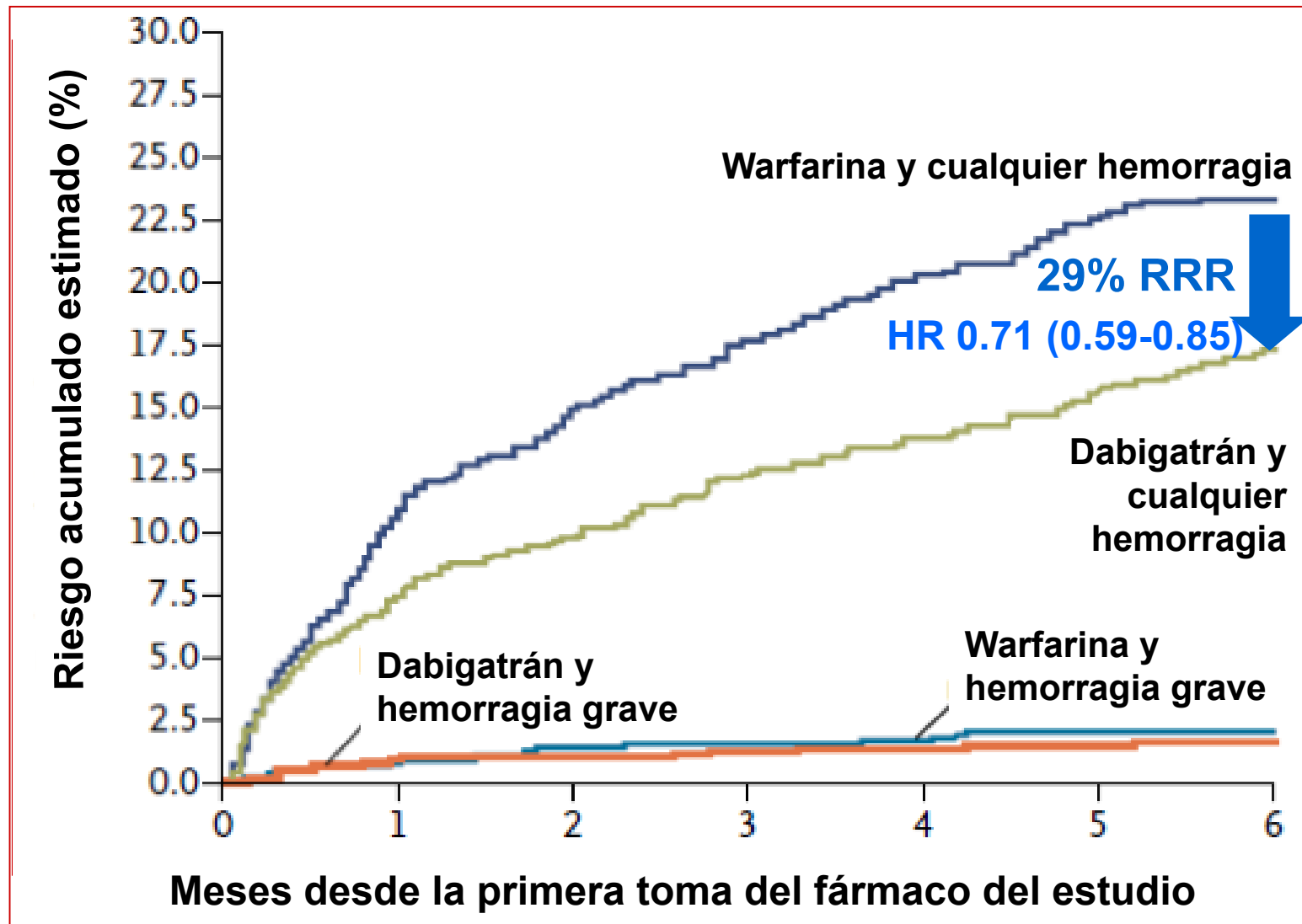
RE-COVER: características de los pacientes y de los tratamientos

Características		grupo dabigatran (N=1273)	grupo warfarina (N=1266)
Edad	años $\pm$ DE mediana	55.0 $\pm$ 15.8 56	54.4 $\pm$ 16.2 55
Peso	kg $\pm$ DE mediana	85.5 $\pm$ 19.2 84	84.2 $\pm$ 18.3 82
Tipo de evento TEV	TVP (%) EP (%) TVP+EP (%)	69.1 21.2 9.5	68.6 21.4 9.8
Factor de riesgo	cáncer (%) ETEV previa (%)	5.0 25.7	4.5 25.4
Días heparinización	mediana rango	9.0 7.0-12.0	9.0 7.0-12.0
Días de tratamiento		163.4 $\pm$ 50.3	163.9 $\pm$ 50.2
Adherencia (%)		98.0	97.5
INR dentro de margen (%)			59.9 $\pm$ 22.9

RE-COVER: Riesgo acumulado de TEV recurrente y mortalidad relacionada



RE-COVER: Riesgo acumulado del primer episodio de hemorragia grave y de cualquier hemorragia



RE-COVER: conclusión

- En los pacientes que han sufrido TVP o EP sintomáticos dabigatran 150 mg bid administrado tras un periodo inicial de heparinización ha demostrado:
 - No inferioridad frente a warfarina en eficacia. HR= 1.10 (0.65-1.84);
p<0,001
 - Sin diferencias en hemorragias mayores HR=0.82 (0.45-1.48)
 - Mejor perfil de seguridad en el criterio hemorragias mayores + no mayores clínicamente relevantes: 0.63 (0.47-0.84)
 - Resultados de eficacia y seguridad consistentes independientemente de la edad, peso corporal, sexo, filtrado glomerular y presencia de cáncer
- En el tratamiento de la TVP y del EP, dabigatran administrado tras un periodo inicial de heparinización de unos 9 días, sin monitorización, sin transiciones complejas y a dosis fija de 150mg/12h, es eficaz y seguro en el tratamiento del TEV.

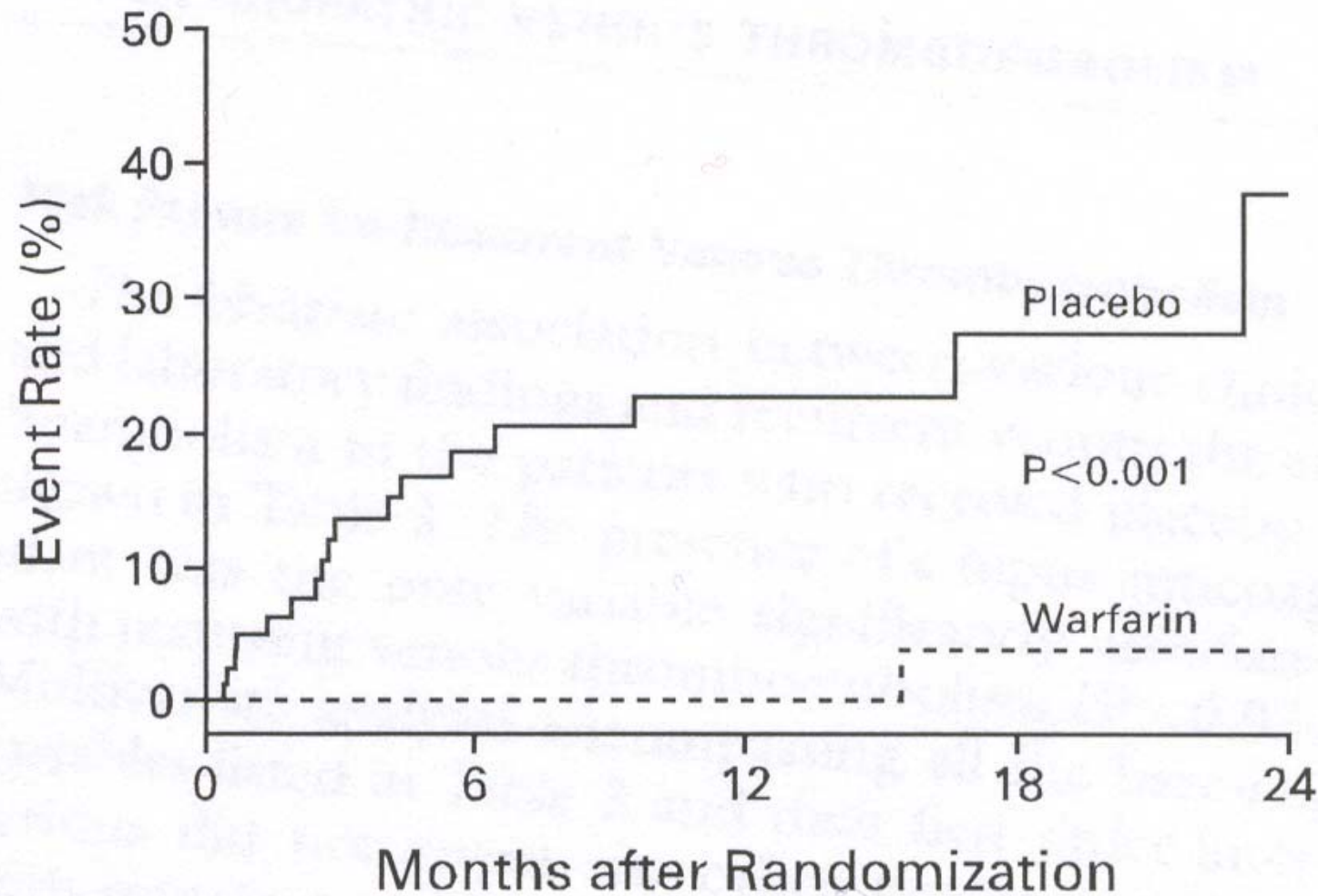
Dabigatran en el TEV: estudios Re-Cover I & II

Outcome	RE-COVER	RE-COVER II
Primary, efficacy		
Hazard ratio	1.10	1.08
(95% CI)	(0.65–1.84)	(0.64–1.80)
P-value for:	noninferiority <0.001	noninferiority <0.001
Risk difference	0.4% units	0.2% units
(95% CI)	(–0.8–1.5)	(–1.0–1.3)
P-value	<0.001	<0.001
Bleeding		
Major		
Hazard ratio	0.82	0.69
(95% CI)	(0.45–1.48)	(0.36–1.32)
P-value	n.s.	n.s.
Clinically relevant or major		
Hazard ratio	0.63	0.62
(95% CI)	(0.47–0.84)	(0.45–0.84)
P-value	0.002	0.001
All-cause mortality		
Hazard ratio	0.98	0.98
(95% CI)	(0.53–1.79)	(0.56–1.71)

Schulman. Curr Opin Pulm Med 2012;

Tratamiento a Largo Plazo de la ETEV

Comparación ACO 3 meses vs extendida en 1^{er} TEV idiopático: Probabilidad acumulativa de eventos recurrentes



Kearon y col N Eng J Med 1999

Comparación ACO 3 meses vs extendida en 1^{er} TEV idiopático: Eventos adversos

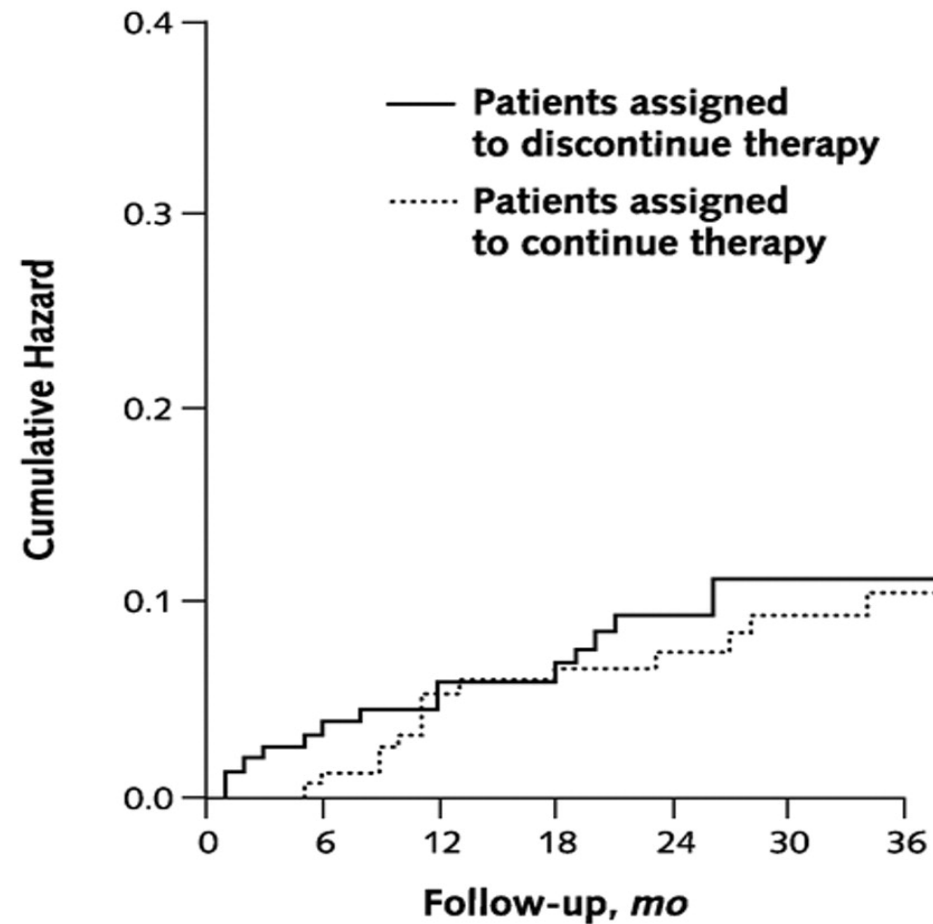
TABLE 2. MAIN OUTCOMES ACCORDING TO TREATMENT GROUP.

OUTCOME	PLACEBO (N=83)	WARFARIN (N=79)	HAZARD RATIO (95% CI)*	P VALUE†
	no. of patients (percent per patient-year)			
Venous thrombo- embolism	17 (27.4)	1 (1.3)	0.05 (0.01–0.37)	<0.001
Type of bleeding				
Major	0	3 (3.8)	—	0.09
Minor	1 (1.4)	6 (7.7)‡	4.0 (0.4–35)	0.18
Total	1 (1.4)	9 (11.5)‡	7.1 (0.9–58)	0.03
Death	3 (4.1)	1 (1.2)	0.25 (0.03–2.5)	0.21

Kearon y col N Eng J Med 1999

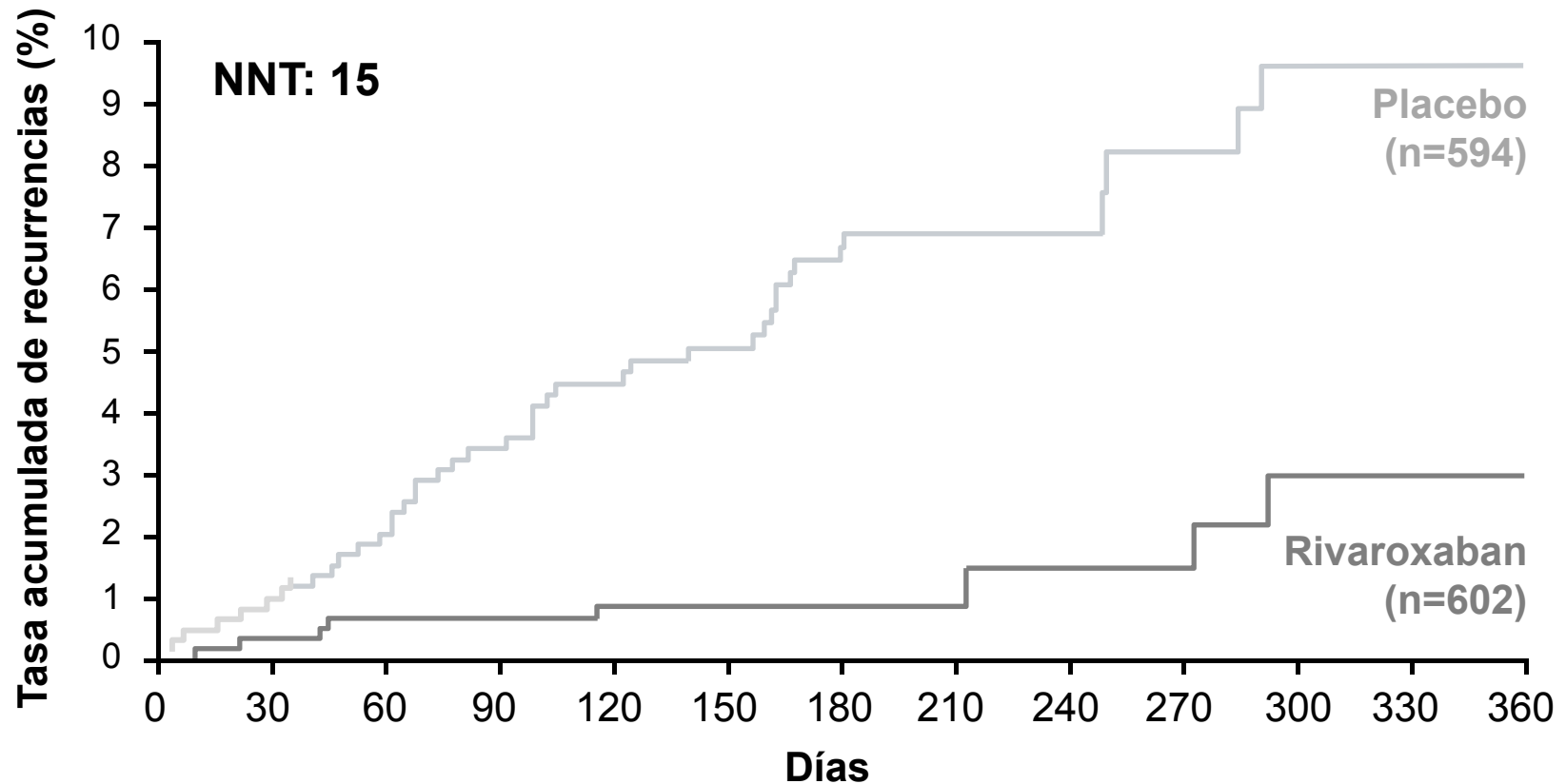
Pulmonary embolism: Oral anticoagulant therapy: 3 months vs 6 or 12 months

Cumulative hazard of recurrence of venous thromboembolism in patients assigned to discontinue anticoagulation or to continue anticoagulation



Rivaroxaban

EINSTEIN EXT: criterio primario de eficacia



Einstein investigators. N Engl J Med 2010; 363: 2499

Rivaroxaban

EINSTEIN EXT: Variable Primaria de Seguridad

	Placebo (n=590)	Rivaroxaban (n=598)	p=0.11
Hemorragia mayor	0	4 (0.7%)	
Contribuye a muerte	0	0	
En órgano crítico	0	0	
Asociada a disminución de la Hb $\geq$ 2g/dl y/o transfusión de $\geq$ 2 CH			
Gastrointestinal	0	3 (0.5%)	
Menorragia	0	1 (0.2%)	

NNT: 139

Einstein investigators. N Engl J Med 2010; 363: 2499

Rivaroxaban

EINSTEIN EXT: Conclusiones

- En pacientes con TEV que han realizado 6 o 12 meses de anticoagulación, rivaroxaban ha demostrado:
 - Un 82% reducción del riesgo relativo de recurrencias TEV (HR=0.184; $p<0.0001$)
 - Una reducción absoluta del riesgo de TEV recurrente de 5.8%. Deben tratarse 15 pacientes para prevenir una recurrencia.
 - Una baja incidencia de hemorragias mayores (0.7%; $p=0.11$). Deben tratarse 139 pacientes para sufrir una hemorragia mayor.
 - Un incremento moderado de las hemorragias no-mayores clínicamente relevantes (5.4% vs 1.2%; $p<0.01$)
 - Eficacia y seguridad consistentes independientemente del peso corporal y del filtrado glomerular.
- Rivaroxaban, administrado a 20 mg una vez al día, es una alternativa terapéutica eficaz y bastante segura en la profilaxis secundaria del TEV en el largo plazo.

Einstein investigators. N Engl J Med 2010; 363: 2499

Dabigatran

RESONATE: Resultados

	Dabigatran 150mg bid n=681	Placebo n=662	HR (95% CI)
Eficacia (%)			
TEV recurrente sintomático	0.4	5.6	0.08 (0.02-0.25) (p<0.0001 superioridad)
EP no-fatal sintomático	0.1	2.1	
EP letal	0	0	
Muerte inexplicada	0	0.3	
Seguridad (%)			
Hemorragia mayor	0.3	0	1.0 (0.00-1.00)
H. clínicamente relevante	5.3	1.8	2.92 (1.52-5.6)
Cualquier hemorragia	10.5	5.9	1.82 (1.23-2.68)
Evento adverso con suspensión del fármaco	7.3	12.3	
Accidentes cardiovasculares	0.4	0.3	
SCA	0.1	0.2	

Dabigatran

RESONATE: conclusión

- En los pacientes con TEV que han sido tratados durante 6-18 meses, dabigatran es un agente altamente eficaz para la reducción de TEV recurrente y muerte inexplicable, con una reducción del 92% del riesgo en comparación con placebo
- La frecuencia de hemorragias mayores es baja
- La frecuencia de hemorragia es baja, aproximadamente el doble que con placebo

Estudio ROCKET AF (rivaroxaban en AF): Análisis de la de seguridad

Table 3. Rates of Bleeding Events.*

Variable	Rivaroxaban (N=7111)		Warfarin (N=7125)	
	Events	Event Rate	Events	Event Rate
	no. (%)	no./100 patient-yr	no. (%)	no./100 patient-yr
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding§	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5
Major bleeding				
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4
Decrease in hemoglobin ≥ 2 g/dl	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3
Critical bleeding¶	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.8	1151 (16.2)	11.4

Estudio RE-LY (dabigatran en AF): Análisis de la de seguridad

Event	Dabigatran, 110 mg	Dabigatran, 150 mg	Warfarin
	%/yr	%/yr	%/yr
Major bleeding	2.71	3.11	3.36
Life threatening	1.22	1.45	1.80
Non-life threatening	1.66	1.88	1.76
Gastrointestinal†	1.12	1.51	1.02
Minor bleeding	13.16	14.84	16.37
Major or minor bleeding	14.62	16.42	18.15
Intracranial bleeding	0.23	0.30	0.74
Extracranial bleeding	2.51	2.84	2.67
Net clinical benefit outcome‡	7.09	6.91	7.64

Identificación de los pacientes que presentan un incremento del riesgo de...

recurrencia:

- Persistencia de trombo residual
- ↑ dímero-D (tras 1 mes de suprimir la anticoagulación)
- Secuela postrombótica
- Trombofilias potentes
- Genero masculino
- Edad avanzada
- Obesidad
- ↓TTPA basal, ↑generación de trombina

hemorragia:

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Enolismo
- Cáncer
- ≥ 75 años
- Trombocitopenia/patía
- Hemorragia previa
- HTA incontrolada
- Anemia
- Caídas frecuentes
- ICTUS

Estudio WARFASA:

AAS vs placebo en la profilaxis 2ª del TEV no-provocado

Riesgo de recurrencia TEV

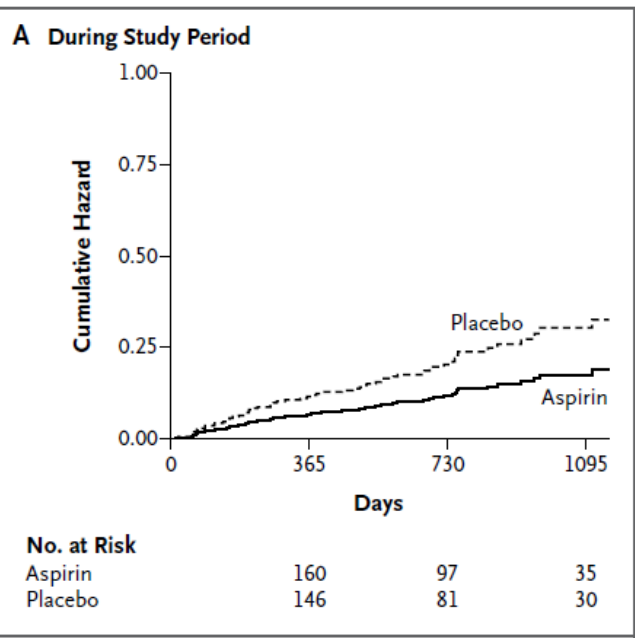


Table 2. Outcome Events According to Study Group.*

Event	Aspirin (N= 205)	Placebo (N= 197)	Hazard Ratio (95% CI)
<i>number of events</i>			
Recurrent VTE			
Total episodes	28	43	0.58 (0.36–0.93)
Pulmonary embolism	11	14	0.70 (0.32–1.54)
Fatal pulmonary embolism	1	1	
Deep-vein thrombosis	16	28	0.51 (0.27–0.94)
Episodes during treatment	23	39	0.55 (0.33–0.92)
Bleeding			
Major bleeding or clinically relevant nonmajor bleeding	4	4	0.98 (0.24–3.96)
Major bleeding	1	1	
Clinically relevant nonmajor bleeding	3	3	
Death	6	5	1.04 (0.32–3.42)
Recurrent VTE or death	33	47	0.62 (0.40–0.97)
Arterial event	8†	5‡	1.43 (0.47–4.37)
Recurrent VTE or arterial event	36	48	0.67 (0.43–1.03)

Los nuevos anticoagulantes en la ETV

Conclusiones

- El gran beneficio de los anticoagulantes orales noveles en el tratamiento agudo del TEV es la de simplificar la fase inicial del tratamiento anticoagulante obviando la transición (cargada de complejidad e incertidumbre) a los AVK
- Otras ventajas notables de los anticoagulantes orales noveles en el tratamiento del TEV son:
 - garantizar una buena cobertura anticoagulante a pacientes en los que la monitorización de los AVK es dificultosa o no-fiable.
 - estabilidad independiente de la dieta
- Los anticoagulantes orales noveles parecen poseer un mejor balance riesgo-beneficio a los AVK. En la fase de profilaxis secundaria tardía ello podría comportar la decisión de prolongar tratamientos a un mayor número de pacientes de elevado riesgo de recurrencia
- La decisión de prolongar deberá seguir siendo individualizada

Will the new target-specific oral anticoagulants improve the treatment of venous thromboembolism?

Jack Ansell

Lenox Hill Hospital, New York, New York, USA

There is great optimism about the value of these new agents, and rightfully so. But optimism must be tempered with reality, and only long-term experience of using these drugs for these indications will let us know that they have fulfilled their potential.

Thrombosis and Haemostasis 2012; 107 (6): 1035-1043

Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia

Avanços terapèutics en hematologia

36 DIADA INTERNACIONAL

Divendres, 1 de juny de 2012
Auditori de l'Acadèmia, Barcelona
Carrer Major de Can Caralleu, 1-7

Coordinadors

Eva Domingo Domènech
Juan-Manuel Sancho Cía



Societat
Catalana
d'Hematologia
i Hemoteràpia



L'Acadèmia

adéu...