

**43 DIADA**

**Societat Catalana  
d'Hematologia i  
Hemoteràpia**

*State of the Art en  
Trombosi i Hemostàsia*

Divendres, **31 de maig de 2019**

Auditori de l'Acadèmia, **Barcelona**

# Investigación de nuevas indicaciones de los ACODs

María Cerdá

Unidad de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología. *Hospital Universitari Vall d' Hebron de Barcelona*

Intervencionismo **C**oronario **P**ercutáneo (ICP)

Ictus Criptogénico

Trombosis cerebral

Trombosis pediátrica

# Intervencionismo Coronario Percutáneo

# Anticoagulation in AF-PCI

Triple therapy (TT) with a VKA + DAPT followed by dual (DT) therapy with VKA + ASA is the SOC for patients with AF and ACS, as recommended by US guidelines<sup>2,3</sup>

The **WOEST study** showed **OAC in + clopidogrel was associated with significantly lower bleeding than triple therapy with no increase in thrombotic events<sup>1</sup>**  
This strategy has not yet been tested in a large study

Where US guidelines recommend triple therapy with a VKA,<sup>2,3</sup> recent **European guidelines suggest** that a **NOAC may be used in triple and dual therapy after PCI<sup>4,5</sup>**

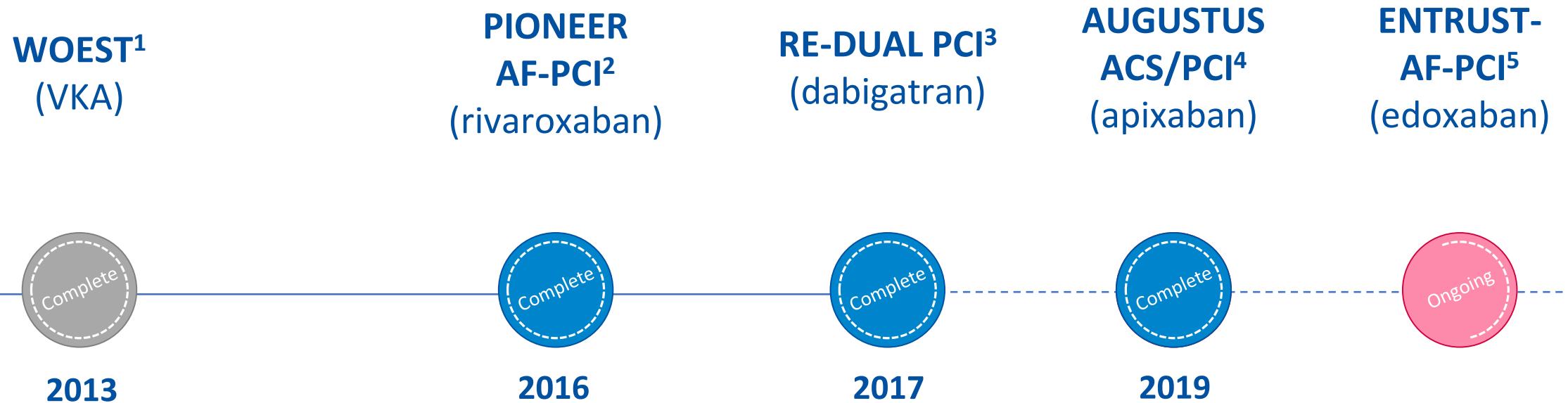
- The literature indicates that 20–45% of patients with AF and CAD require coronary revascularization by PCI or CABG<sup>3,4</sup>
- ~1–2 million patients with AF indicated for anticoagulation in the US and Europe are candidates for coronary revascularization<sup>2,1</sup>

1. The AFFIRM Investigators. *Am Heart J* 2002;143:991–1001; 2. Capodanno D *et al*, *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:113–124; 3. KraleV S *et al*, *PLoS One* 2011;6:e24964; 4. Bahit MC *et al*, *Int J Cardiol* 2013;170:215–220

1. Dewilde WJ *et al*, *Lancet* 2013;381:1107–1115; 2. Amsterdam EA *et al*, *Circulation* 2014;130:e344–e426; 3. O’Gara PT *et al*, *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78–e140; 4. Kirchhof P *et al*, *Eur Heart J* 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw210; 5. Heidbuchel H *et al*, *Europace* 2015;17:1467–1507

# EC avalan el cambio hacia el tratamiento doble tras la ICP/SCA en pacientes con FANV

---



Studies are Not Powered for Efficacy

1. Dewilde et al. Lancet 2013; 2. Gibson et al. N Engl J Med 2016; 3. Cannon et al. N Engl J Med 2017; 4. Lopes et al 2019; 5. ClinicalTrials.gov: NCT02866175


## Confirmatory trial

## Exploratory trial



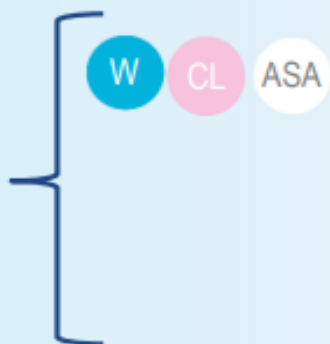
### RE-DUAL PCI

Open-label trial evaluating antithrombotic therapy in patients with AF undergoing PCI:<sup>1</sup>

 **Dual therapy**  
(dabigatran 110 or 150 mg BID + P2Y12 inhibitor)

VS

Antiplatelet treatment duration was predefined in each triple therapy arm





**Triple therapy**  
(warfarin + P2Y12 inhibitor + ASA)<sup>\*</sup>









### PIONEER AF-PCI

Open-label trial evaluating antithrombotic therapy in patients with AF undergoing PCI:<sup>2,3</sup>

**Dual therapy**  
(rivaroxaban 15/10 mg OD + P2Y12 inhibitor)  

VS

**Triple therapy**  
(rivaroxaban 2.5 mg BID + P2Y12 inhibitor + ASA)<sup>†</sup>   

OR  
**Triple therapy**  
(warfarin + P2Y12 inhibitor + ASA)<sup>‡</sup>   

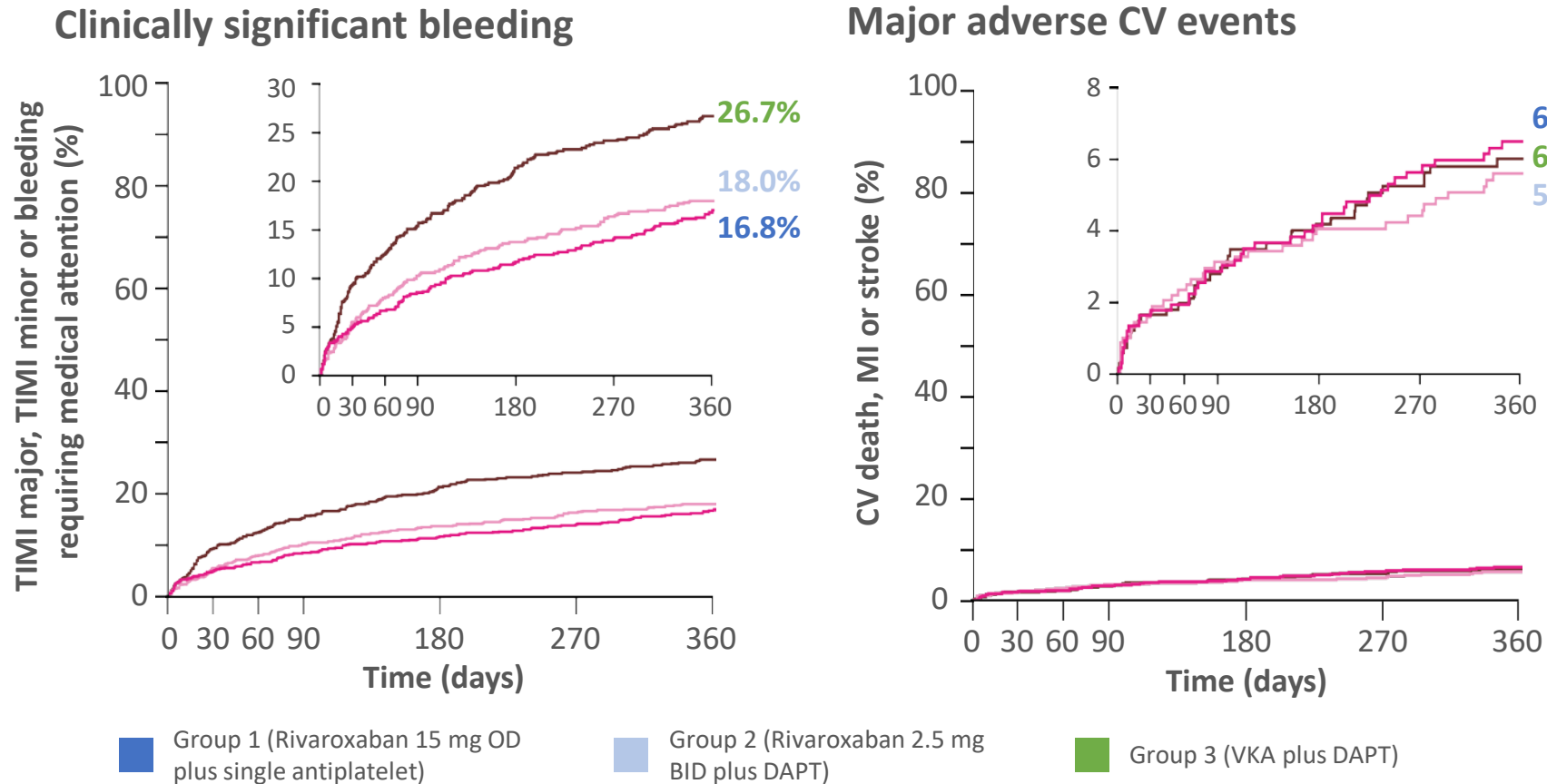
Antiplatelet treatment duration for triple therapy in each triple therapy arm was at investigators' discretion

\*ASA was discontinued 1 month after bare-metal stent or 3 months after drug-eluting stent; <sup>†</sup>If P2Y12 inhibitor was discontinued after 1 or 6 months (as prespecified by physician), the rivaroxaban regimen switched to 15/10 mg OD for the remainder of the treatment period; <sup>‡</sup>If P2Y12 inhibitor was discontinued after 1 or 6 months (as prespecified by physician), patients continued on warfarin plus ASA for the remainder of the treatment period;

1. Cannon et al. Clin Cardiol 2016; 2. Gibson et al. Am Heart J 2015; 3. Gibson et al. N Engl J Med 2016

# Rivaroxaban Strategies Show Significantly Improved Safety and Comparable Efficacy vs TT (VKA plus DAPT)

seguimiento 12 meses



Both rivaroxaban strategies were associated with a significant reduction in incidence of the primary safety endpoint with comparable incidence of major adverse CV events vs the VKA plus DAPT strategy (**TRIAL NOT POWERED FOR EFFICACY**)



# RE-DUAL PCI: dabigatran más seguro y eficacia no inferior a VKA

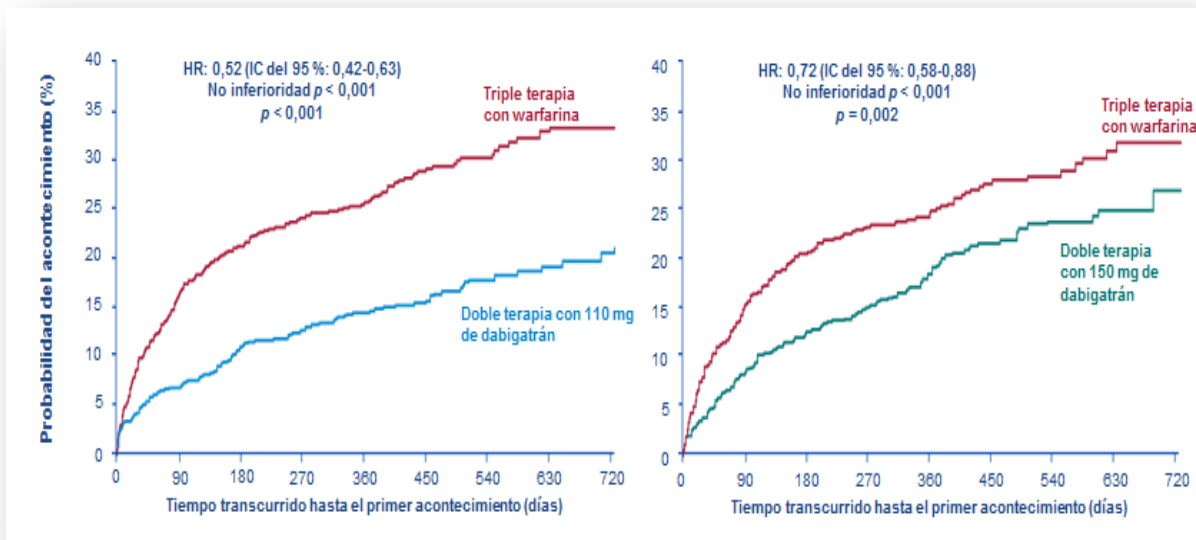
Resultado variable principal

(SEGURIDAD)

- La **DT de Dabigatran es más segura que la TT con AVK** con seguimiento **14 meses**
- D150 y D110 en DT, superior a TT de AVK (30 o 90 días en TT) en la reducción de sangrados mayores o no mayores clínicamente relevantes.
- RRR D150 28% Y RRR 48% D110; RRA 11,5% Y 5,5%
- NNT de 11 y 7 respectivamente

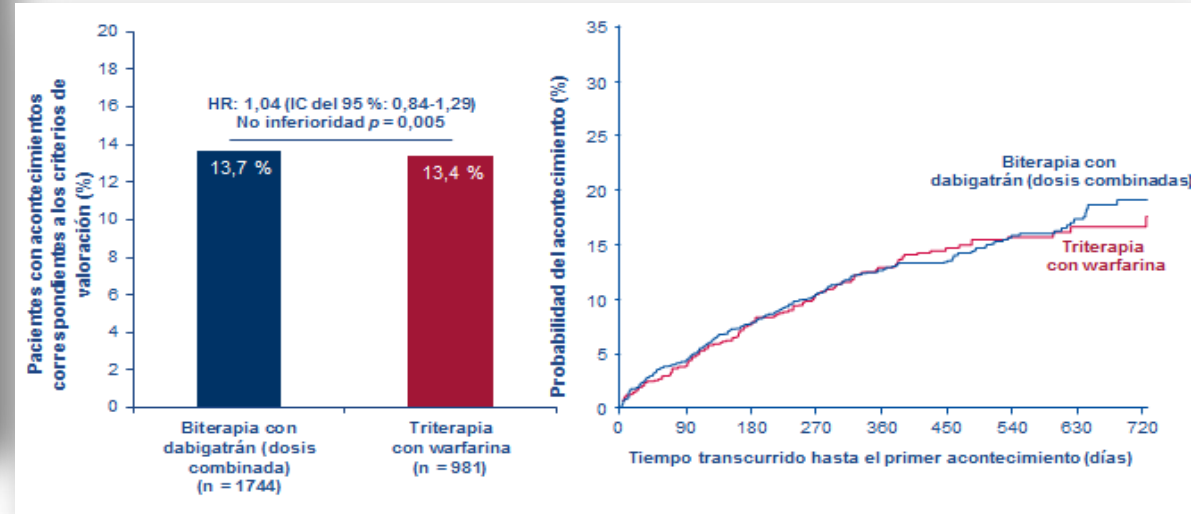
Resultado variable secundaria (EFICACIA)

D150 y D110 en **DT no inferior a TT** (*Criterio de valoración combinado de muerte o acontecimiento tromboembólico (IM, ictus o embolia sistémica) o revascularización no programada (ICP/CABG)*)



HM o NMCR

## EFICACIA



AIT, accidente isquémico transitorio; HIC, hemorragia intracraneal; ISTH, Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis); NMCR, hemorragia no mayor clínicamente relevante; DT, doble antiagregación plaquetaria; TT triple terapia; \*\*D150 se aleatpriza en USA independientemente edad, Euopa y Japon solo hasta 80 años o 70 respectivamente. D110 se aleatroiza a todos los pacientes. 1. Cannon et al. NJEM 2016; 2. Lopes NJEM 2019;



# Apixaban Versus Warfarin in Patients with AF and ACS and/or PCI: The AUGUSTUS Trial

## Inclusion

- AF (prior, persistent/permanent, paroxysmal)
- Physician decision that oral anticoagulation is indicated
- ACS and/or PCI with planned P2Y12 inhibitor for at least 6 months

## Randomize

*n = 4,600 patients*



## Exclusion

- Contraindication to DAPT
- Other reason for warfarin (mechanical valve, mod/sev MS)

**Apixaban**

**ASA**

**Placebo**

**Warfarin**

**ASA**

**Placebo**

*P2Y12 inhibitor for all patients x 6 months*

*Aspirin for all on the day of ACS and/or PCI until randomization*

*Aspirin versus placebo after randomization*

**Primary outcome: major/clinically relevant non-major bleeding (through 6 months)**

**Key secondary outcome: All-cause death and all-cause hospitalization**

**Other secondary outcomes: Death, MI, stroke, stent thrombosis, urgent revascularization, hospitalization**

## AUGUSTUS<sup>2</sup>

**Resultado variable principal (SEGURIDAD)**

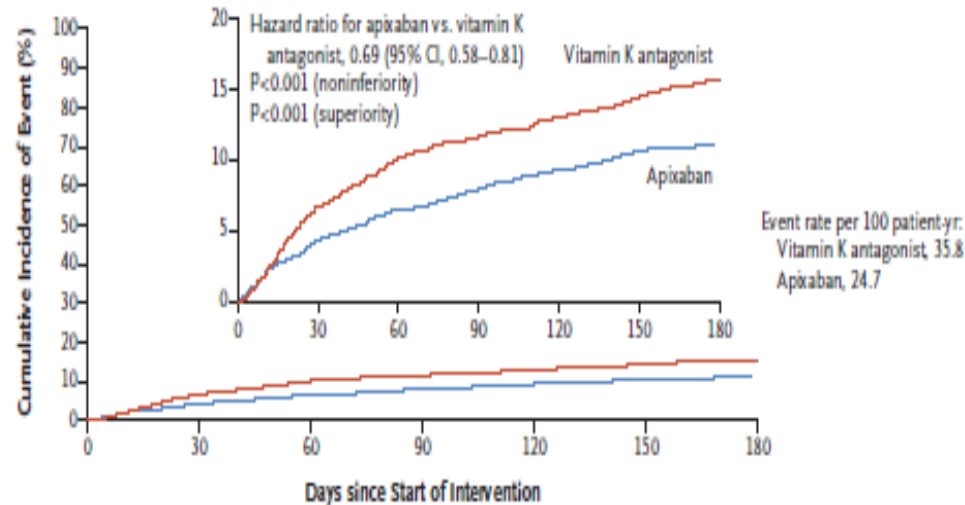
- 1) **Apixaban más seguro que AVK (10.5% vs 14.7%)**
- 2) **La DT es más segura que TT ( ASA 16.1% vs placebo 9.0%)**

**Resultado variable secundaria (EFICACIA)**

Variable combinada de hospitalizaciones y muertes **mejor con Apixaban** que AVK (significativo solo para hospitalizaciones); **no diferencias en DT vs TT**. Muertes/isquemia NS

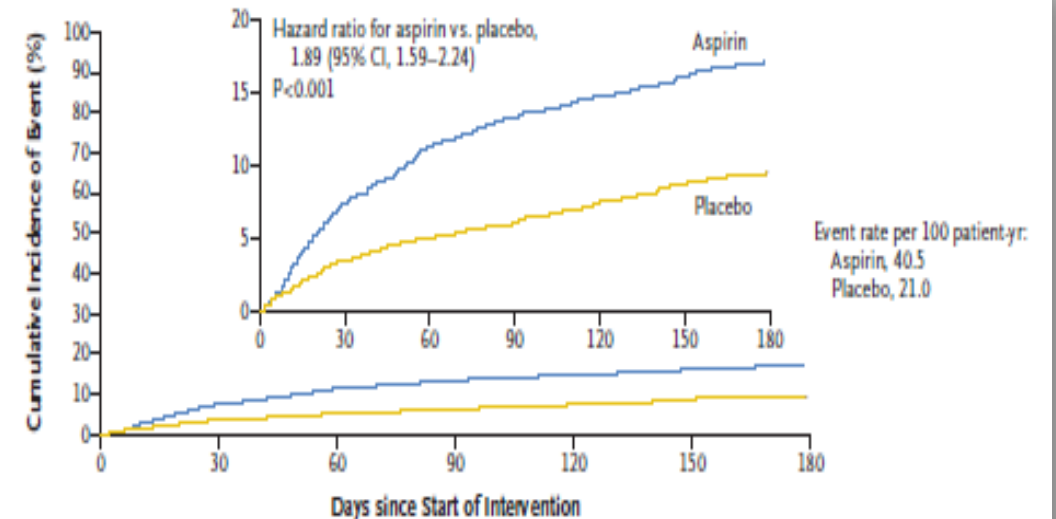
HM o NMCR

**A Primary Outcome — Apixaban vs. Vitamin K Antagonist**



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180
Vitamin K antagonist	2259	1984	1861	1795	1736	1686	1079
Apixaban	2290	2110	2019	1957	1902	1858	1037

**B Primary Outcome — Aspirin vs. Placebo**



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180
Aspirin	2277	2003	1863	1789	1717	1674	962
Placebo	2279	2095	2006	1941	1880	1824	1079

AIT, accidente isquémico transitorio; HIC, hemorragia intracraneal; ISTH, Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis); NMCR, hemorragia no mayor clínicamente relevante; DT, doble antiagregación plaquetaria; TT triple terapia; \*\*D150 se aleatpriza en USA independientemente edad, Euopa y Japon solo hasta 80 años o 70 respectivamente. D110 se aleatroiza a todos los pacientes. 1. Cannon et al. NJEM 2016; 2. Lopes NJEM 2019;

## CAMBIO DEL PARADIGMA EN FA + ICP

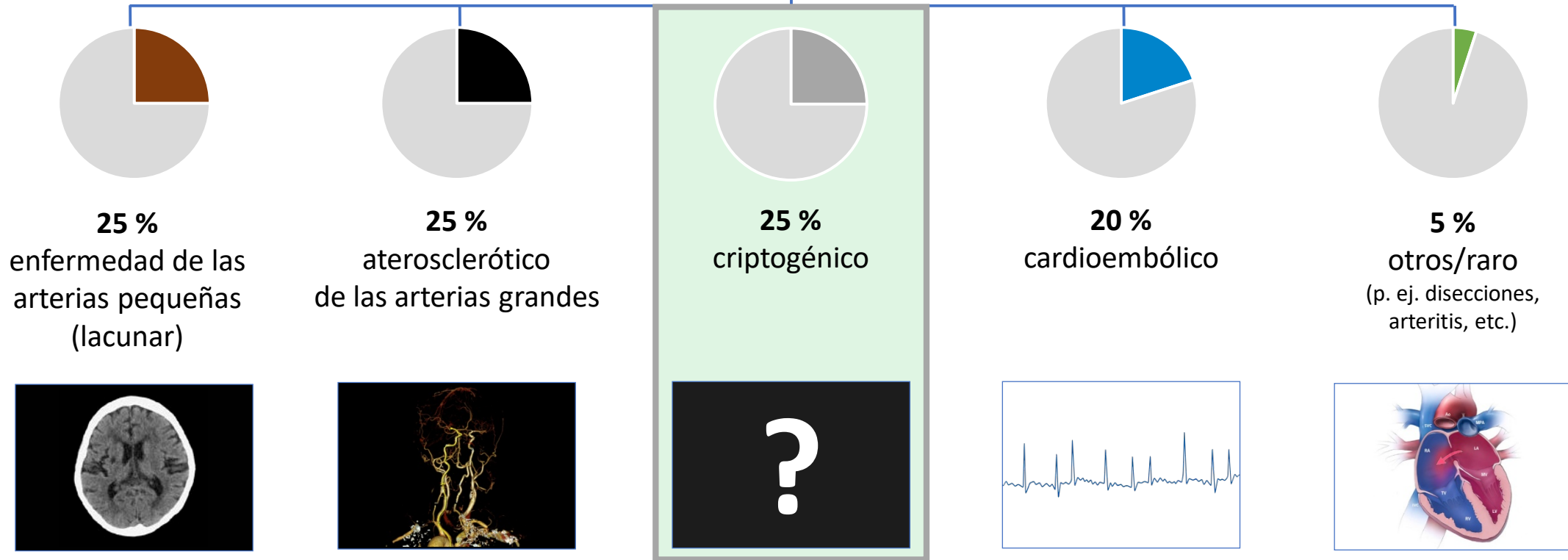
---

- TT el menor tiempo posible (riesgo hemorrágico, 1-3 meses. EHRA)
- Menos hemorragias con DT ACOD vs TT VKA:
  - Dabigatran (RE-DUAL), en FT 150 o 110 + tica/clopi
  - Rivaroxaban (PIONNER) dosis de 15/10 en FT + clopi: experiencia limitada en ambas dosis
  - **Apixaban (AUGUSTUS) apixa > AVK, DT >> TT** (no en guías)
  - Edoxaban (ENTRUST-AF-PCI) **on going**
- No suficiente potencia para eficacia: *It remains unknown whether dual therapy sufficiently protects against stent thrombosis or myocardial infarction, due to underpowered clinical trials.*
- AMERICANAS: DT, EUROPEAS: TT

ESUS (ictus criptogénico)

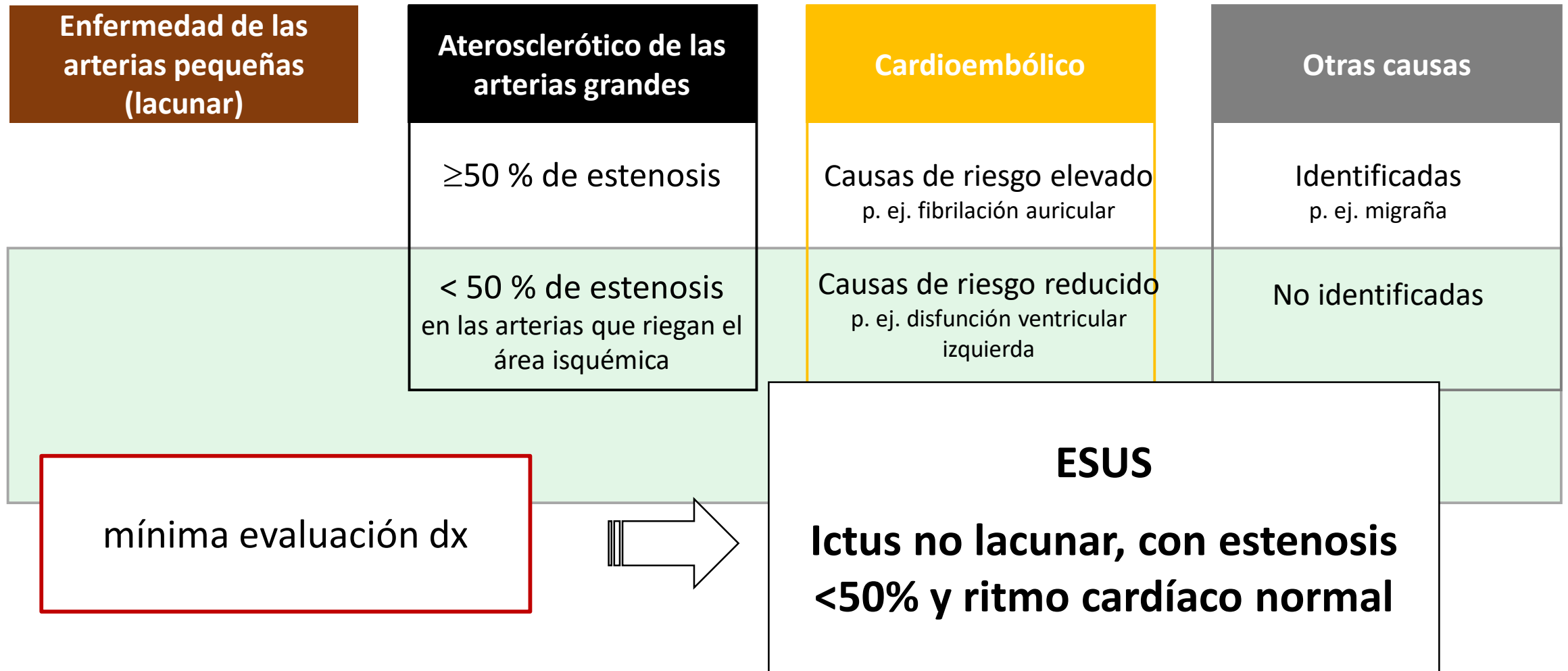
# Subtipos de ictus isquémico y su frecuencia (clasificación TOAST)

## Ictus isquémico



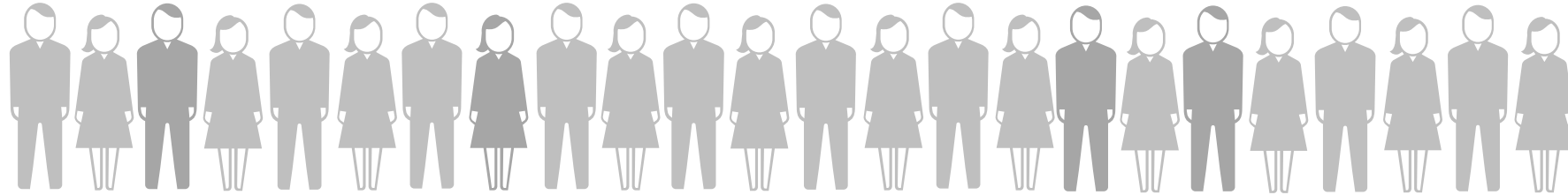
El origen embólico es frecuente en la mayoría de los ictus criptogénicos → implicaciones en el tto

# ESUS: ictus embólico SIN causa probable después de una evaluación diagnóstica estándar



## ESUS: ↑ tasa de recurrencia

---



**Media de 17 % (9-25 %) del TOTAL de ictus isquémicos**

Son más jóvenes, suelen ser ictus leves con ↑ tasas de recurrencia

Media de edad de 65 años

Tasa anualizada media  
de recurrencia del 4,5 %

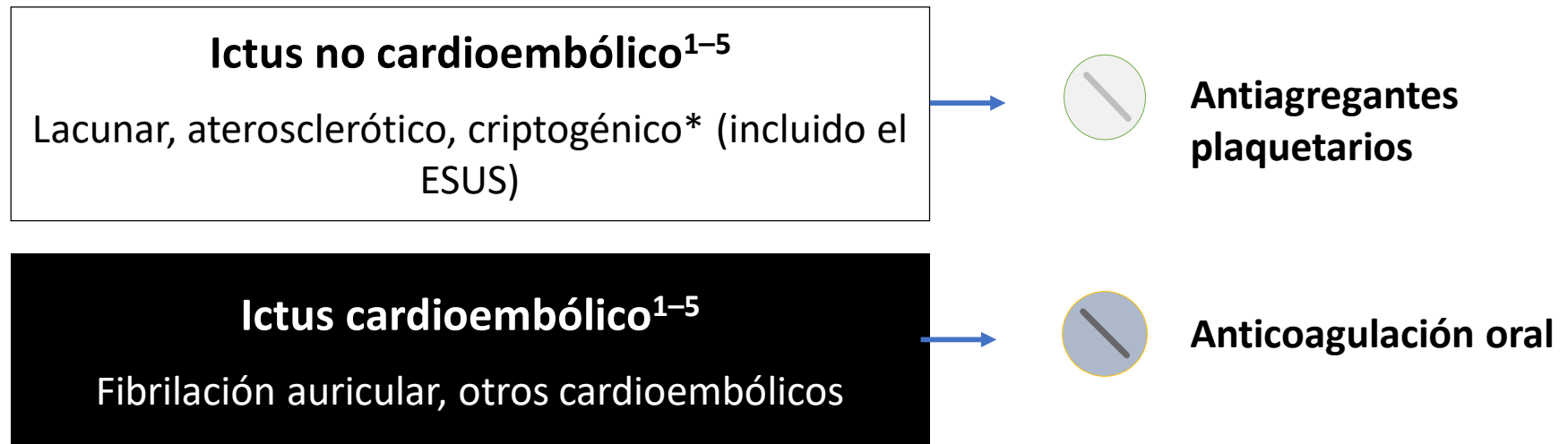


58 % de varones

Media de NIHSS de 5  
en el momento de inicio del ictus



# Tratamiento antitrombótico para la prevención secundaria del ictus a largo plazo?



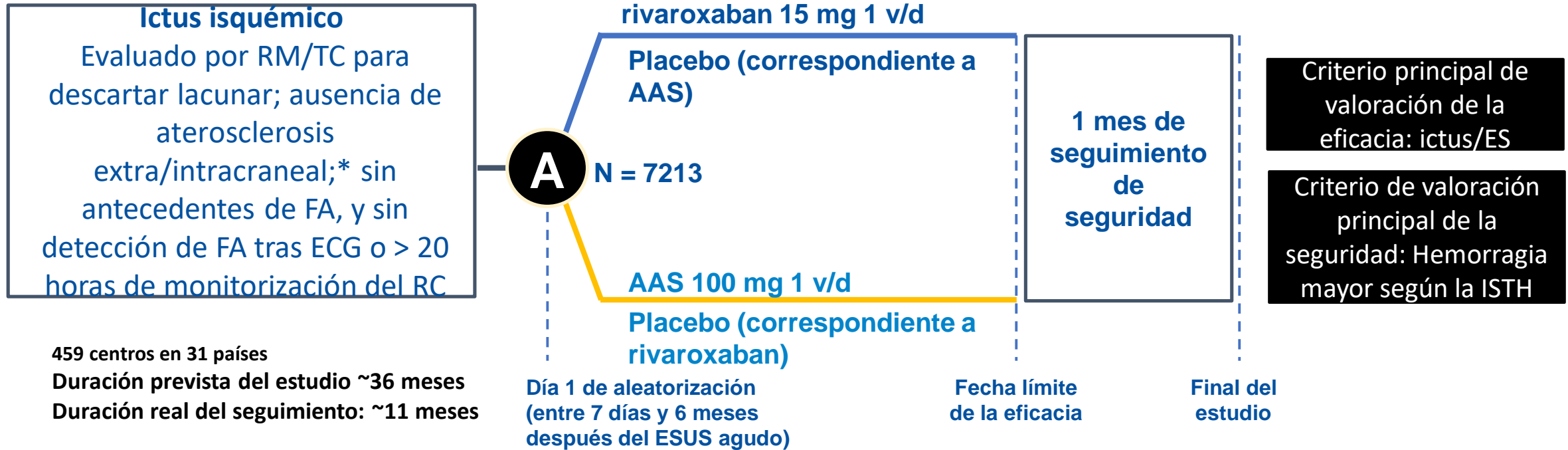
Los estudios clínicos actuales investigan si la **ACO** es + efectiva que los antiagregantes plaquetarios en la **prevención de la recurrencia del ESUS**

\*Only the ACCP 2008 guidelines make specific recommendations for cryptogenic stroke

ACCP, American College of Chest Physicians

1. ESO Executive Committee. Cerebrovasc Dis 2008; 2. Lansberg. Chest 2012; 3. Kernan et al. Stroke 2014; 4. Powers et al. Stroke 2018; 5. Albers et al. Chest 2008

# NAVIGATE ESUS, fase III 2x ciego, rivaroxaban vs AAS



**Interrumpido en octubre de 2017: Eficacia comparable entre los grupos de tratamiento; aumento del riesgo de hemorragia observado en el grupo de rivaroxaban frente a AAS**

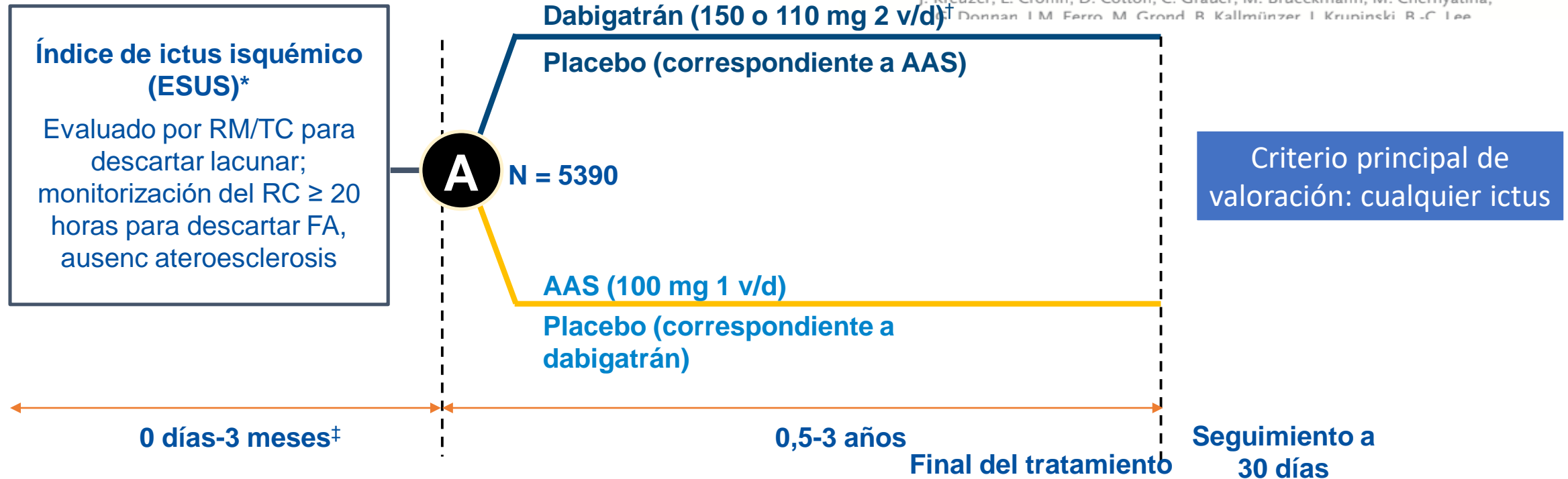
**rivaroxaban no está autorizado en ningún país para pacientes con ESUS.**

\*Causa > 50 % de estenosis luminal de las arterias que riegan el área isquémica; se había obtenido imagen vascular intracraneal del 78 % de los participantes. A, aleatorización; AAS, ácido acetilsalicílico; ES, embolia sistémica; ISTH, Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis)

# RE-SPECT ESUS dabigatrán frente a AAS

## Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source

H.-C. Diener, R.L. Sacco, J.D. Easton, C.B. Granger, R.A. Bernstein, S. Uchiyama, J. Kreuzer, L. Cronin, D. Cotton, C. Grauer, M. Brueckmann, M. Chernyatina, J. Donnan, I.M. Ferro, M. Grand, R. Kallmünzer, I. Krupinski, R.-C. Lee



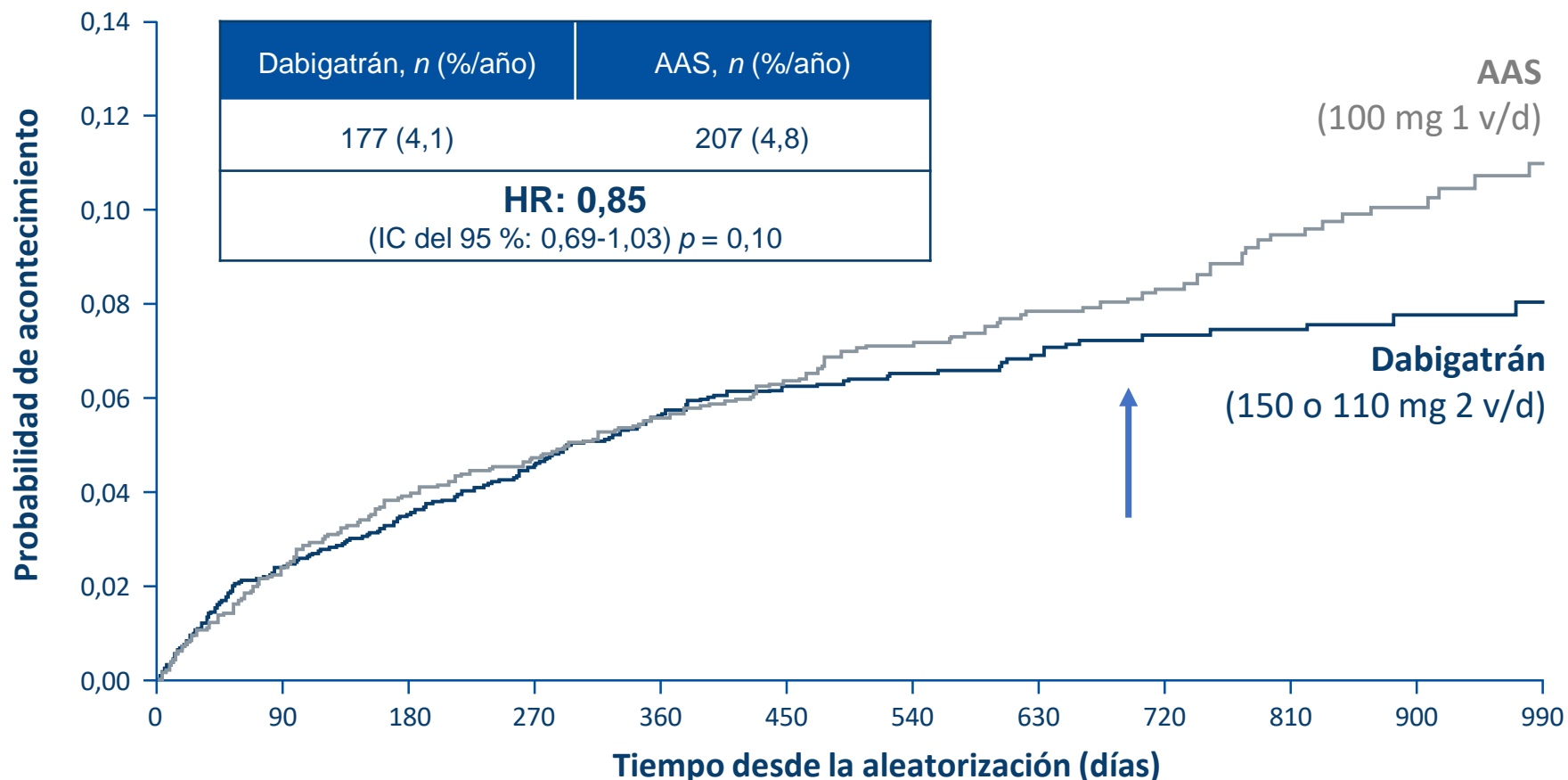
Dabigatrán no está autorizado en ningún país para pacientes con ESUS.

\*mRS  $\leq 3$ , edad  $\geq 60$  años, o 18-59 años con factores de riesgo adicionales; <sup>†</sup>Todos los pacientes deben recibir dabigatrán 150 mg 2 v/d, excepto si tienen  $\geq 75$  años de edad o un aclaramiento de la creatinina de 30-50 ml/min. Estos pacientes reciben dabigatrán 110 mg 2 v/d; <sup>‡</sup>0 días-6 meses en pacientes con edad  $\geq 60$  años con factores de riesgo adicionales.

A, aleatorización; AAS, ácido acetilsalicílico; mRS: escala de Rankin modificada (*modified Rankin Scale*)

Diener et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. [May 16, 2019](#). N Engl J Med 2019; 380:1906-1917

# Dabigatrán NO FUE SUPERIOR al AAS para la prevención del ictus recurrente



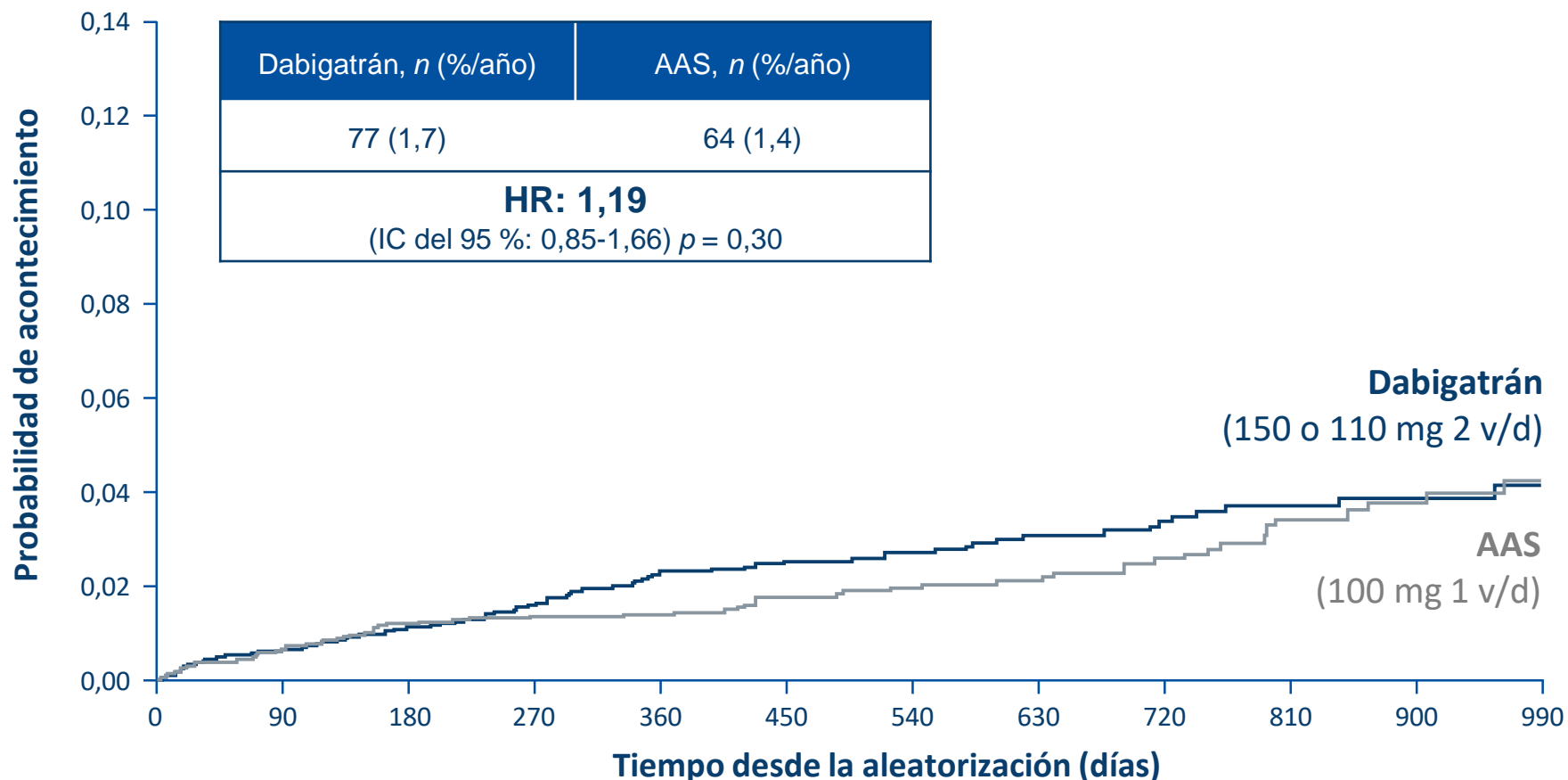
## Pacientes en riesgo

Dabigatrán	2695	2620	2565	2284	2024	1738	1451	1185	944	712	499	309
AAS	2695	2617	2549	2297	2033	1738	1452	1163	934	704	485	297

**Dabigatrán no está autorizado en ningún país para pacientes con ESUS**

Todos los resultados presentados son de la población ITT. Diener et al. Presentado en WSC 2018

# El riesgo de hemorragia mayor FUE SIMILAR en ambos brazos



## Pacientes en riesgo

Dabigatran	2695	2667	2631	2355	2095	1807	1514	1239	983	736	518	322
AAS	2695	2662	2618	2376	2120	1815	1526	1232	984	739	515	318

**Dabigatran no está autorizado en ningún país para pacientes con ESUS**

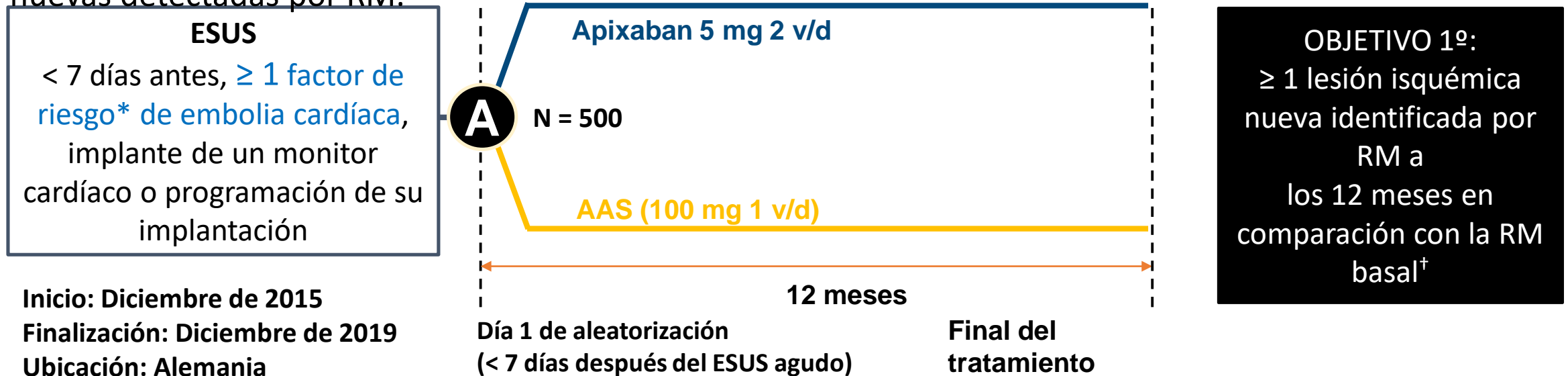
Todos los resultados presentados son de la población ITT. Diener et al. Presentado en WSC 2018

# ATTICUS, fase III a pequeña escala, multicéntrico y abierto de apixaban frente a AAS

## Apixaban para el tratamiento del ictus embólico de origen indeterminado

**Diseño del estudio:** Estudio abierto de fase III, multicéntrico, nacional (Alemania), de grupos paralelos y controlado con tratamiento activo.

**Objetivo:** Demostrar la superioridad de apixaban vs AAS en la reducción de las lesiones isquémicas nuevas detectadas por RM.



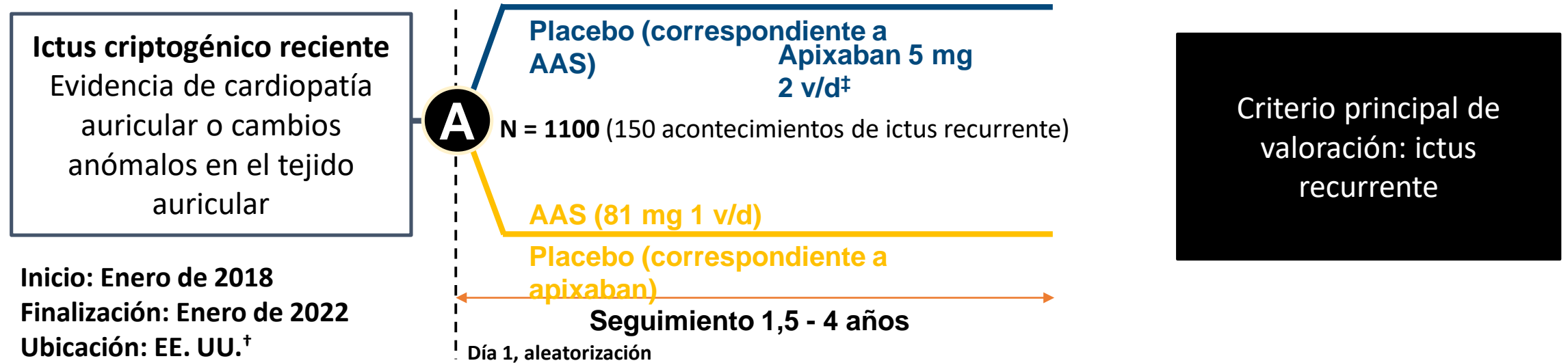
Apixaban no está autorizado en ningún país para pacientes con ESUS.

\*Ver las notas para consultar los factores de riesgo; †Ensayo dependiente de los acontecimientos para la detección de acontecimientos del criterio principal de valoración adjudicados en el laboratorio central

# ARCADIA fase III de dimensión media de apixaban frente a AAS

**Diseño del estudio:** Estudio del NIH de fase III, multicéntrico, con biomarcadores, aleatorizados, doble ciego y con control activo

**Objetivo:** Superioridad de apixaban vs AAS en la prevención del ictus recurrente en pacientes con ictus criptogénico y cardiopatía auricular\*



Apixaban no está autorizado en ningún país para pacientes con ictus criptogénico y sin antecedentes de FA.

\* $\geq 1$  de: Fuerza terminal de la onda P en el electrodo V1 > 5000  $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$  en el ECG de 12 derivaciones; índice del tamaño de la aurícula izquierda  $\geq 3$   $\text{cm}/\text{ml}^2$  en el ecocardiograma; prohormona sérica N-terminal del péptido natriurético cerebral > 250  $\text{pg}/\text{ml}$ ; <sup>†</sup>120 centros del National Institute of Neurological Disorders and Stroke StrokeNet consortium (Consortio StrokeNet del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos e Ictus). A, aleatorización; AAS, ácido acetilsalicílico, NIH, National Institutes of Health.



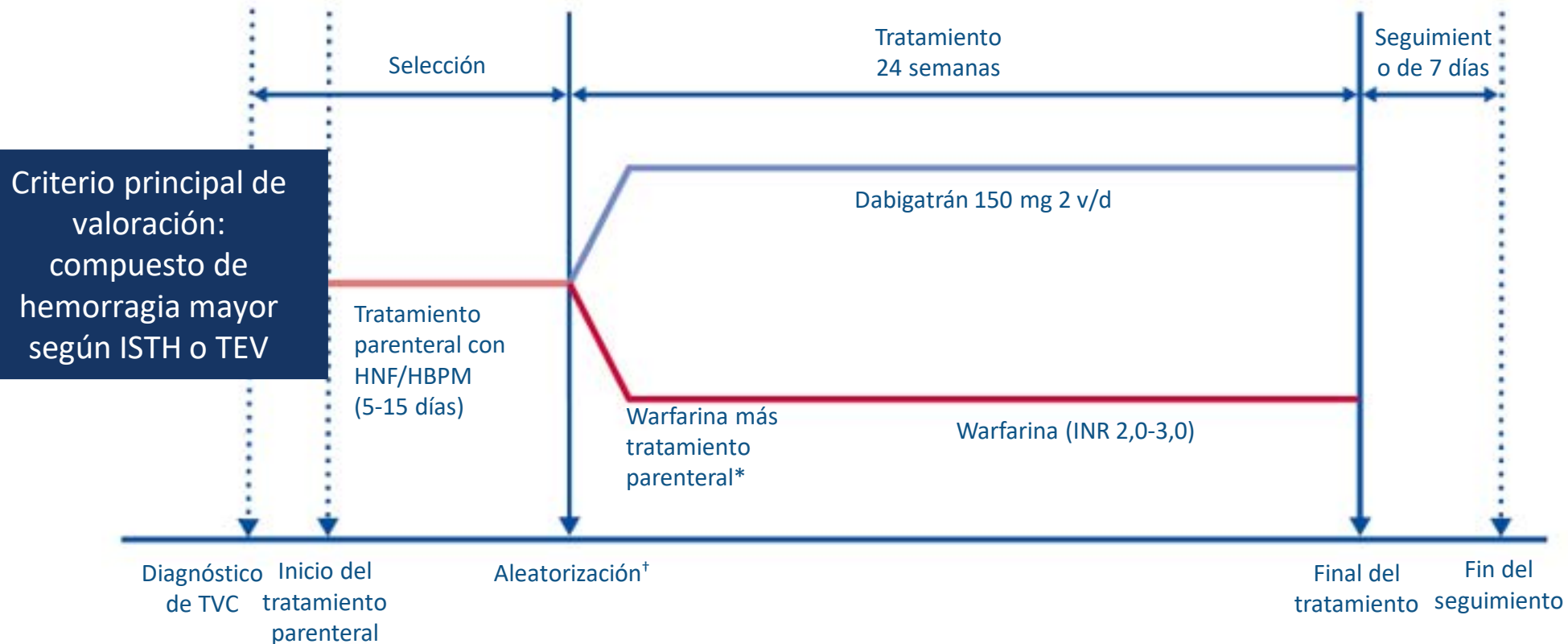
# PREVENCIÓN de la RECURRENCIA DEL ESUS con ACODS

---

- NO BENEFICIO DE LA ANTICOAGULACIÓN
  - NAVIGATE ESUS (Rivaroxaban) --- **CERRADO 2017** – ↑hemorragia con rivaroxaban
  - RE-SPECT ESUS (Dabigatran) --- PUBLICADO MAYO 2019: dabi NS y = hemorragia mayor
  - ATTICUS y ARCADIA (Apixaban) --- ONGOING
- ≠ ETIOPATOGENIA y POBLACIÓN de los EC; > edad (↑FA) beneficio ACO?, estenosis carotídea/ateroesclerosis mejor P2Y12, 2X VÍA: ACO + AAS/ P2Y12

# Trombosis Venosa Cerebral

# El estudio RE-SPECT CVT: fase III de dabigatrán vs warfarina en pacientes con TVC



N= 120 pacientes (60 al Warfarina y 60 dabigatrán).

No diferencias significativas en la variable principal combinada de Hemorragia mayor y TEV. Seguimiento máx. de 24 semanas.

22-24 May, 2019.ESOC

El tratamiento de la TVC en la actualidad incluye anticoagulación con heparina no fraccionada/HBPM, seguido de un AVK<sup>2</sup> RE-SPECT CVT se basa en la hipótesis de que dabigatrán también beneficiará a los pacientes con TVC<sup>1</sup>

**Dabigatrán no está autorizado en ningún país para pacientes con TVC**

HBPM, heparina de bajo peso molecular; TEV, tromboembolia venosa; TVC, trombosis venosa cerebral y dural de los senos

1. ClinicalTrials.gov: NCT02913326 2. Ferro et al. Eur Stroke J 2017;2:195; 3. Ferro et al. Presentado en ESOC 2016



# Trombosis pediátrica

## EC fase I y III, IV con RIVAROXABÁN, APIXABAN Y EDOXABAN

---

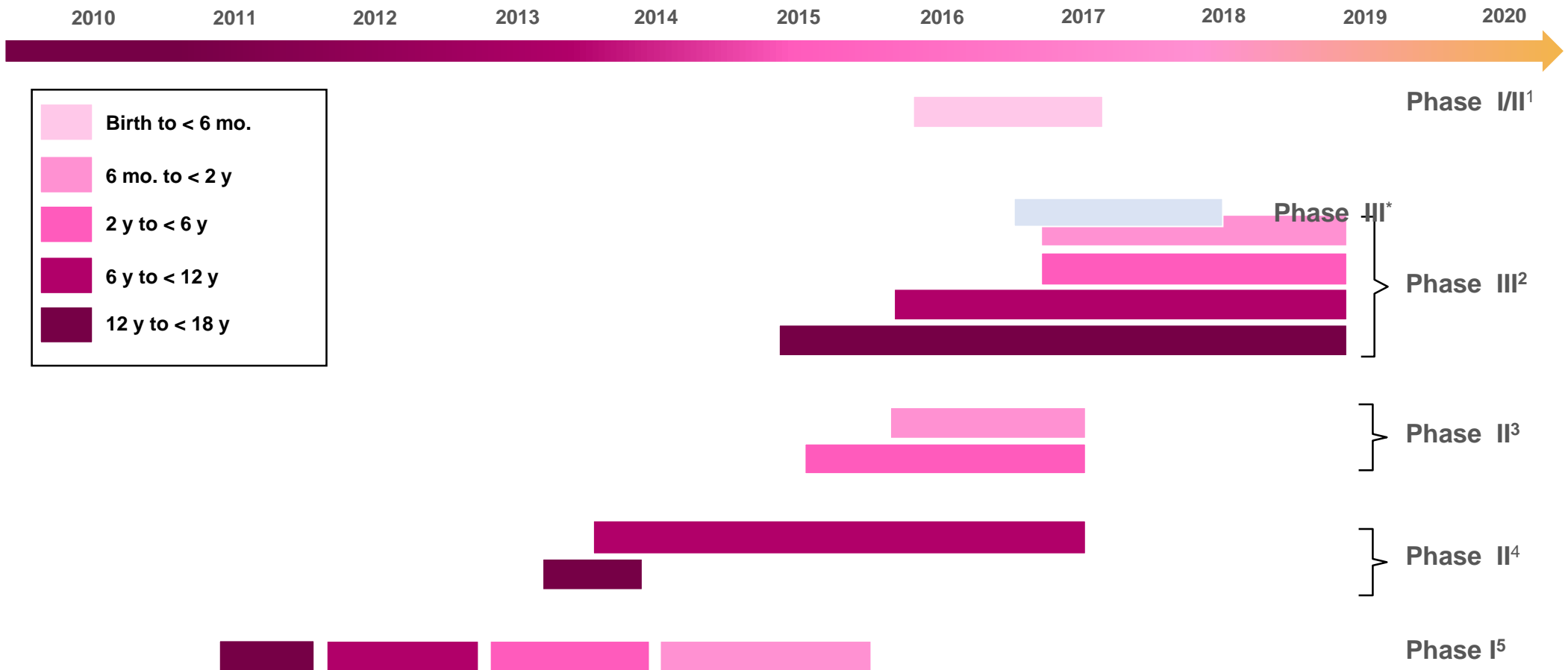
- Fase I y fase III Einstein Jr (rivaroxaban) ---**PDTES DE PUBLICACIÓN**

- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02798471 → Hokusai Study in Pediatric Patients With Confirmed Venous Thromboembolism. Phase 3, randomized. 274, edoxaban vs SOC. March 2021.

- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02464969 → Apixaban for the Acute Treatment of Venous Thromboembolism in Children. Phase 4, randomized. 150, apixaban vs SOC. April 2021.

# EINSTEIN JUNIOR: Pediatric Program (Phase I-III)

**OBJECTIVE:** efficacy and safety of rivaroxaban (age and body weight adjusted dosing) for treatment and secondary prevention of VTE in the children < 18 years

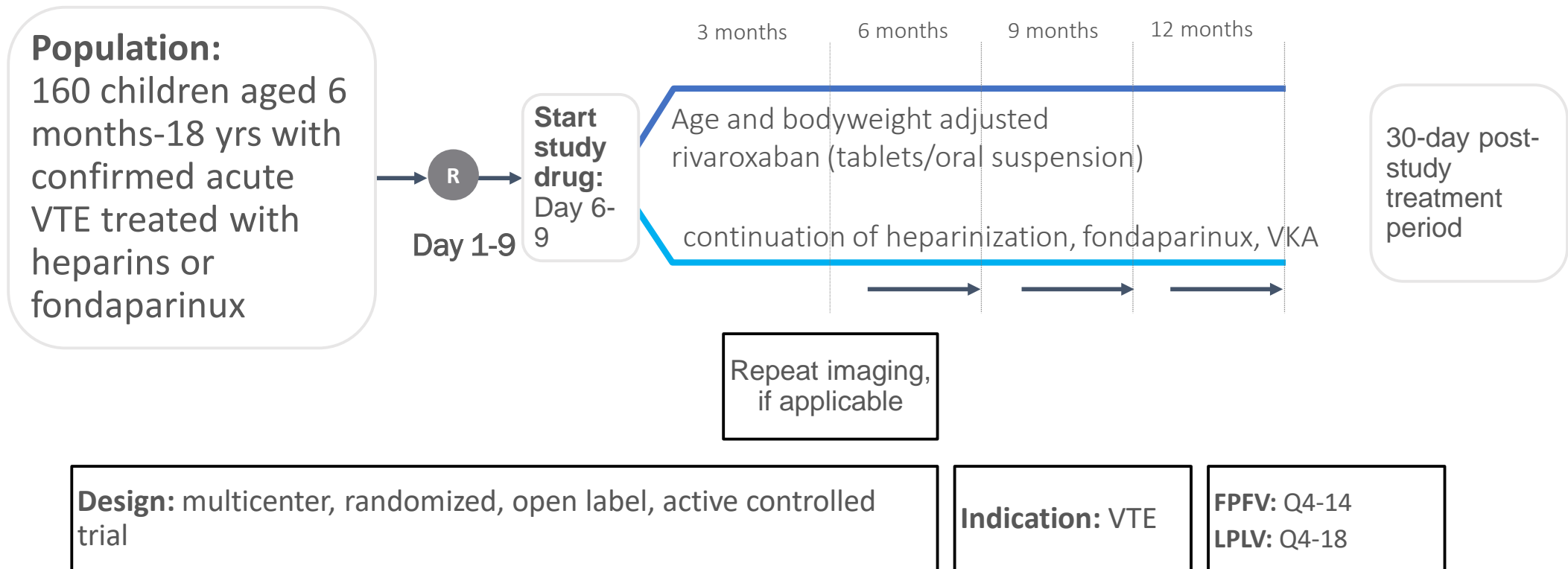


\*An additional Phase III trial is planned in children birth to < 6 months. Details will be provided in due time

1. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564718](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564718); 2. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02234843](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02234843);
3. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02309411](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02309411); 4. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01684423](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01684423);
5. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01145859](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01145859)

# Phase III: Oral Rivaroxaban in Children with VTE

**Objective:** Evaluate efficacy and safety of rivaroxaban 20-mg-equivalent compared to standard of care in children with acute venous thromboembolism

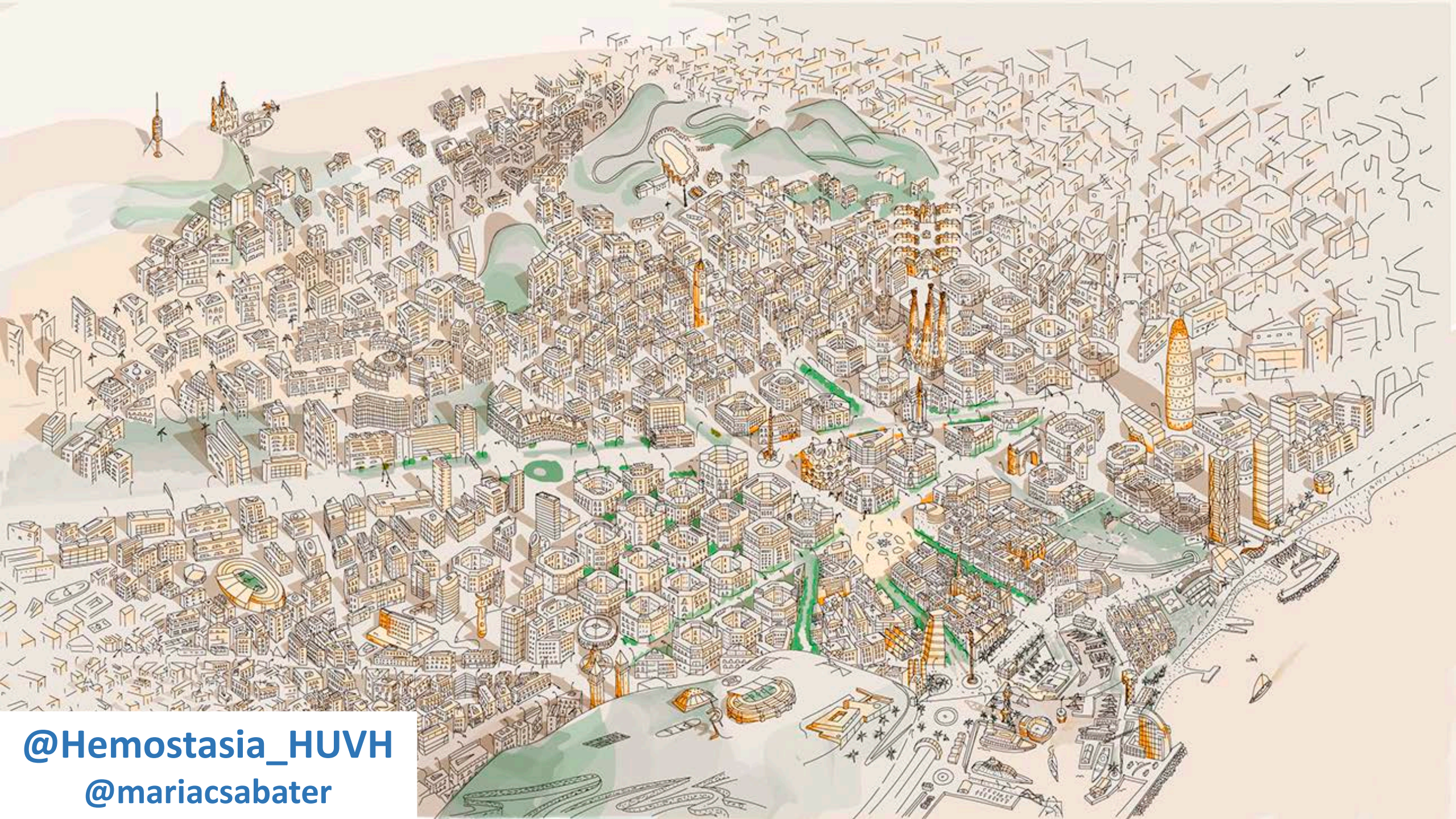




## TAKE HOSPITAL MESSAGES

1. ACODs seguros en pacientes con FA y ICP: en FT dabigatran y rivaroxabán (15/10: dosis no probadas en FA), apixaban (AUGUSTUS: DT, > apixa), edoxaban (pdte).
2. Profilaxis cardiovascular: FT rivaroxabán 2,5 mg/12 hs + AAS ± P2Y12 postSCA y EAC/EAP.
3. ESUS. No beneficio ACO: riva y dabi, pdte EC apixaban. Poblaciones ≠; + edad: ACO, estenosis carotídea/ateroesclerosis: P2Y12, 2X VÍA: ACO + AAS/ P2Y12?
4. TVC: RE-SPECT CVT, pdte publicación, no diferencias. Buena opción como en el resto de TVP.
5. Trombosis pediátrica: estudios ongoing y pdte de publicación, alternativa a la HBPM?.



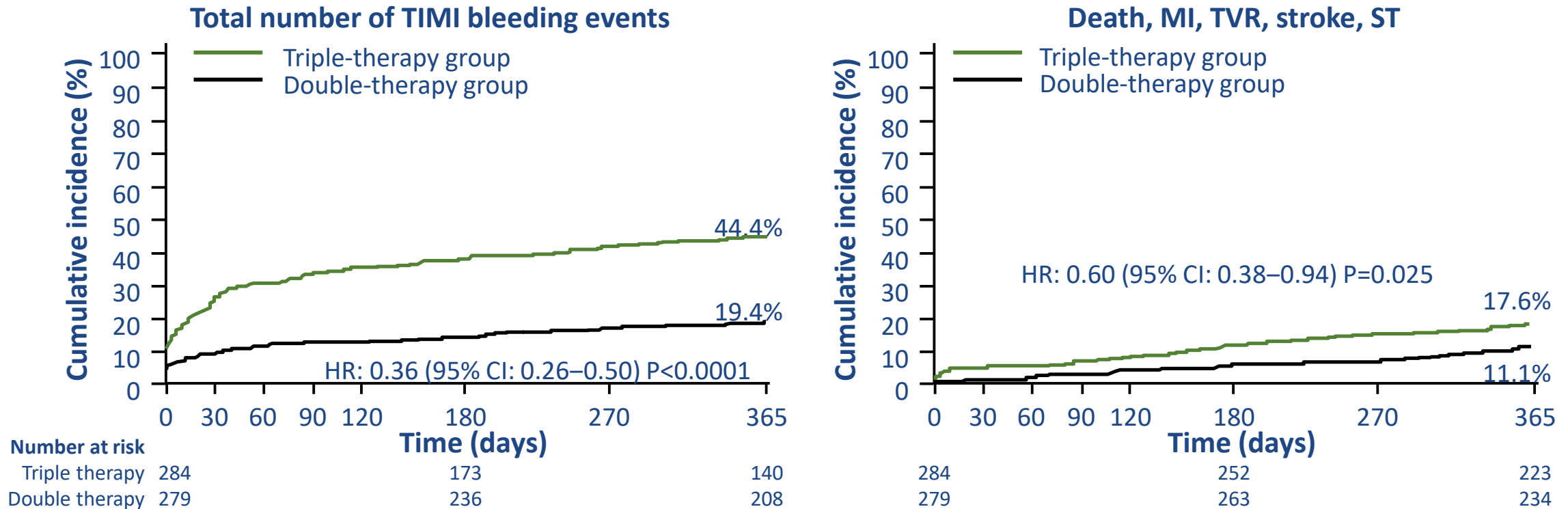


[@Hemostasia\\_HUVH](#)  
[@mariacsabater](#)



# WOEST: DT ↓ riesgo de hemorragia vs TT sin comprometer la eficacia

## WOEST (N=573)



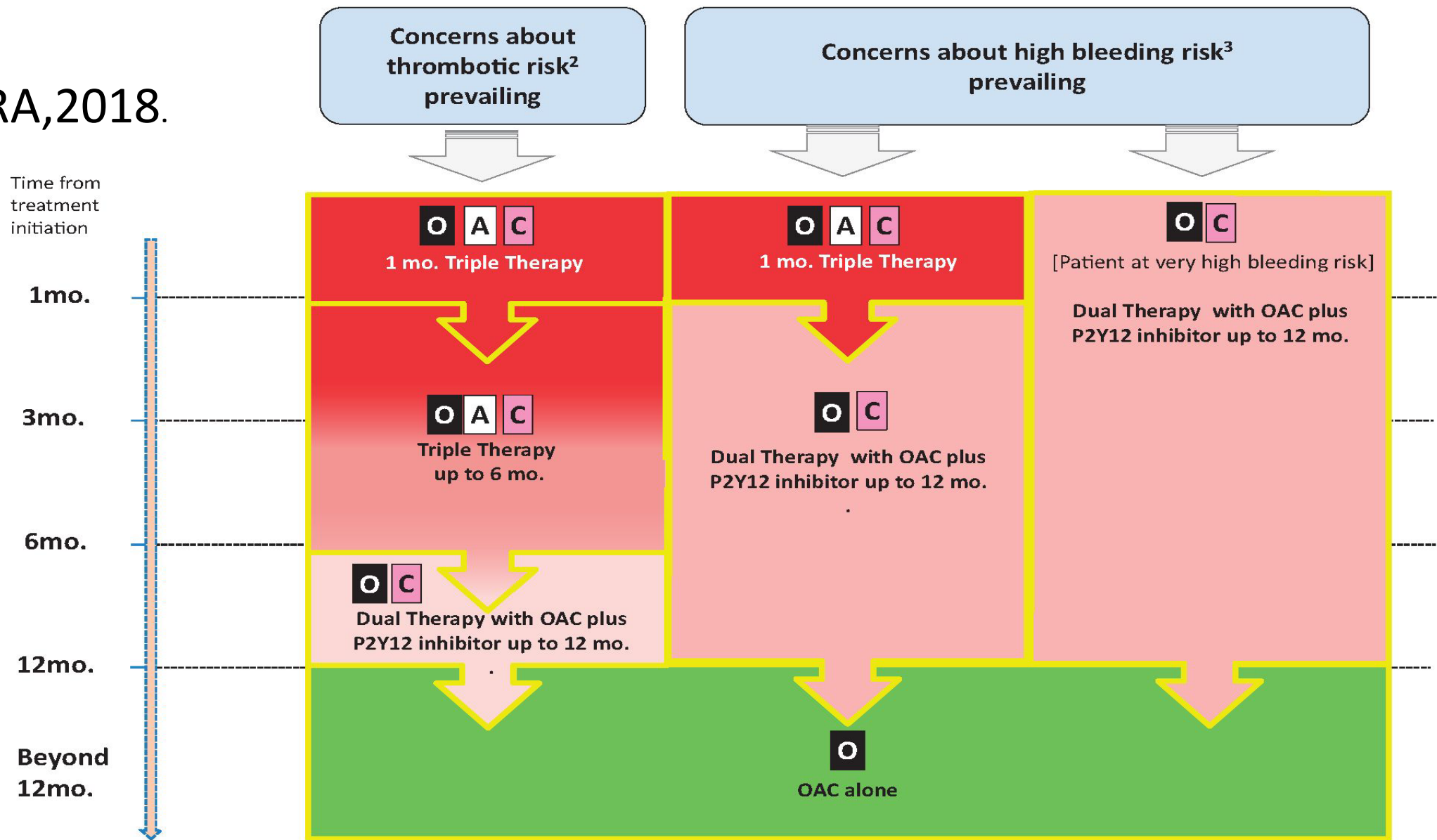
**DT (VKA + clopidogrel) ↓ reducción significativa de la hemorragia mayor y similar eficacia vs TT (VKA + clopidogrel + ASA)**

573 patients receiving OAC and undergoing PCI in open-label, randomized WOEST trial; TVR, target vessel revascularization; ST, stent thrombosis; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction bleeding criteria; Dewilde et al. Lancet 2013

EHRA, 2018.

Stroke prevention post-PCI (with concomitant atrial fibrillation) <sup>g</sup>		
	Standard dose	Comments/dose reduction
Apixaban	To be determined (pending results of AUGUSTUS trial)	
Dabigatran <sup>141</sup>	150 mg BID or 110 mg BID	+Clopidogrel or Ticagrelor; no dose reduction
Edoxaban	To be determined (pending results of ENTRUST-AF PCI trial) <sup>310</sup>	
Rivaroxaban <sup>308</sup>	15 mg OD (+Clopidogrel)	Dose reduction to 10 mg OD if CrCl 30–49 mL/min

EHRA, 2018.



<sup>1</sup>: Periprocedural administration of aspirin and clopidogrel during PCI is recommended irrespective of the treatment strategy; as dual therapy, potent P2Y12 inhibitors (ticagrelor) may be combined with dabigatran

<sup>2</sup>: High atherothrombotic risk (For Elective PCI, use SYNTAX score; for ACS, GRACE score >140; stenting of the left main, proximal LAD, proximal bifurcation; recurrent MIs; stent thrombosis etc.) and low bleeding risk

<sup>3</sup>: Bleeding risk can be estimated using the HAS-BLED score; correct modifiable bleeding risk factors

# ABLACIÓN

## NO INTERRUPIR ACO (12 hs antes):

Dabigatran en FT → RE-CIRCUIT ( <12 hs, sin datos para 110/12hs),

Rivaroxaban → VENTURE AF

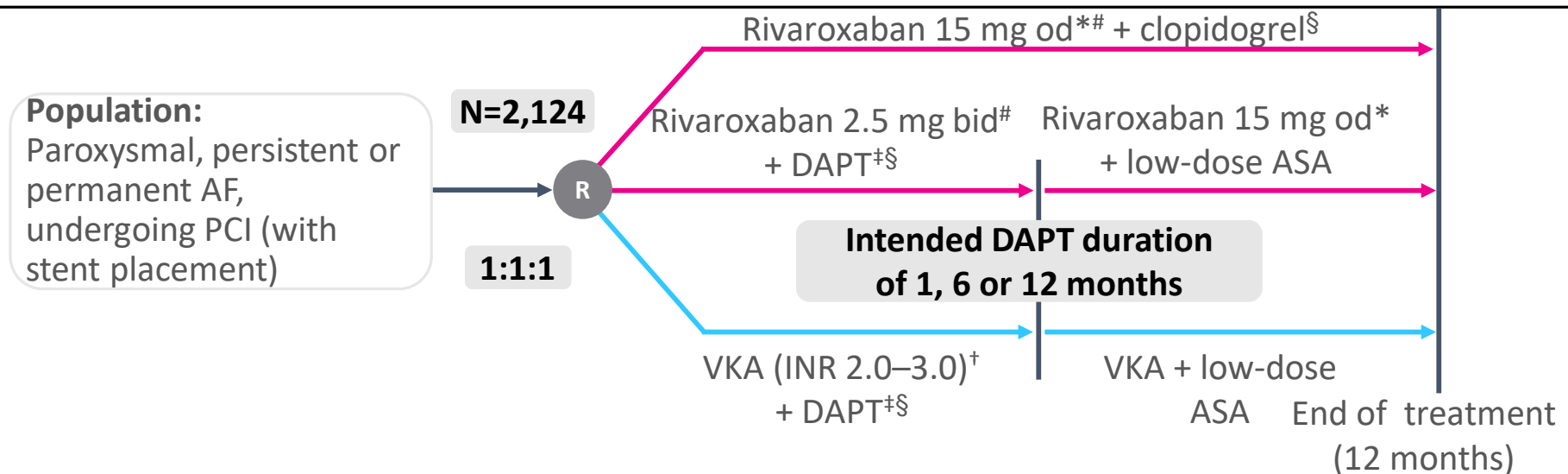
Apixaban → AXAFA-AFNET 5 (no inferior)

Edoxaban → ELIMINATE-AF (Jan,2019)

# PIONEER AF-PCI PCI Study

Official study title: An Open-label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention

**Objective:** SAFETY of two rivaroxaban regimens versus VKA after PCI (with stent placement) in non-valvular AF

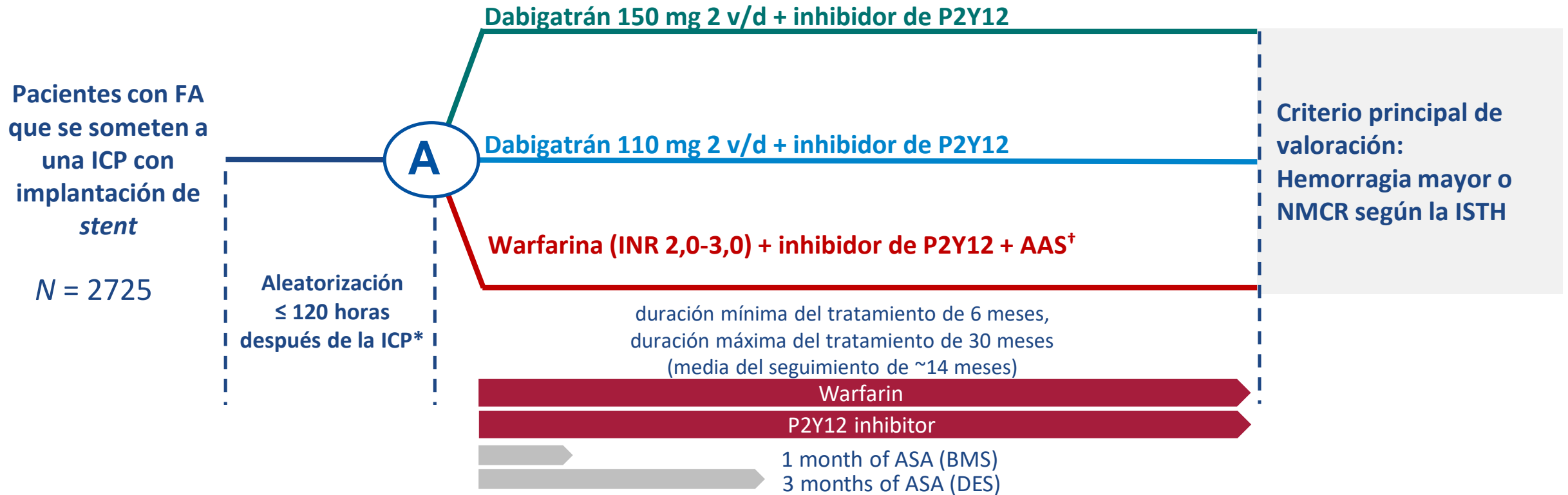


**Short design:** Open-label, randomized, multicenter study

**Indication:** SPAF/ACS

\*CrCl 30–49 ml/min: 10 mg od; <sup>#</sup>first dose 72–96 hours after sheath removal; <sup>†</sup>ASA (75–100 mg daily) + clopidogrel (75 mg daily) <sup>§</sup>(alternative use of prasugrel or ticagrelor allowed, but capped at 15%); <sup>†</sup>first dose 12–72 hours after sheath removal  
Gibson CM et al. AHJ 2014; Gibson CM et al. NEJM 2016

# En el estudio RE-DUAL PCI se evaluó la seguridad y la eficacia de dos pautas de la doble terapia con dabigatrán sin AAS frente a la triple terapia con warfarina



RE-DUAL PCI fue un estudio multicéntrico y abierto que siguió un diseño prospectivo, aleatorizado, abierto y en condiciones de enmascaramiento con respecto a los criterios de valoración; \*El fármaco del estudio debe administrarse 6 horas después de la retirada de la vaina y como máximo 120 horas después de la ICP (es preferible un periodo ≤ 72 horas). <sup>†</sup>El AAS se suspendió 1 mes después de la implantación de un *stent* metálico convencional y 3 meses después de la implantación de un *stent* fármaco-activo; A, aleatorización; AAS, ácido acetilsalicílico; NMCR, hemorragia no mayor clínicamente relevante; Cannon et al. Clin Cardiol 2016; Cannon et al. N Engl J Med 2017



# Phase III, Study Details

## Primary endpoints

- ◆ Composite of all symptomatic recurrent venous thromboembolism
- ◆ Composite of overt major and clinically relevant non major bleeding

## Key inclusion criteria\*

- ◆ Children aged 6 months to < 18 years with confirmed venous thromboembolism who receive initial treatment with therapeutic dosages of UFH, LMWH or fondaparinux and require anticoagulant therapy for at least 90 days
- ◆ Informed consent provided and, if applicable, child assent provided

## Key exclusion criteria#

- ◆ An estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
- ◆ Hepatic disease which is associated with either: coagulopathy leading to a clinically relevant bleeding risk, or ALT > 5x upper level of normal (ULN) or total bilirubin (TB) > 2x ULN with direct bilirubin > 20% of the total
- ◆ Platelet count < 50x10<sup>9</sup>/L

\*Including but not limited to; #any other exclusion criteria in conjunction with hypersensitivity or any other contraindication listed in the local labeling for the comparator or rivaroxaban  
[www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02234843](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02234843)

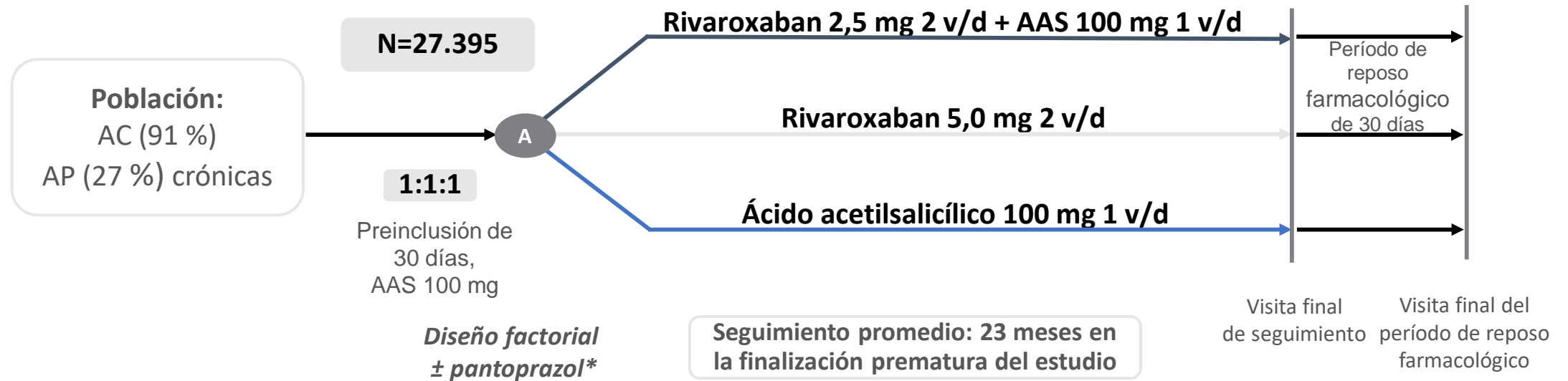
# Prevención cardiovascular 2aria

# COMPASS: “DOSIS VASCULARES” DE RIVAROXABAN



**Objetivo:** Determinar la eficacia y seguridad de rivaroxaban en dosis vasculares más AAS o AAS en monoterapia para reducir el riesgo de IM, ictus y muerte cardiovascular en la AC o la AP

En el estudio COMPASS se investigó una estrategia de doble vía para el tratamiento de pacientes crónicos con AC y AP



**El estudio se detuvo un año antes de lo esperado, en febrero de 2017, debido a una eficacia abrumadora en el grupo de tratamiento con rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día + ácido acetilsalicílico**

1. Eikelboom JW et al. *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118;

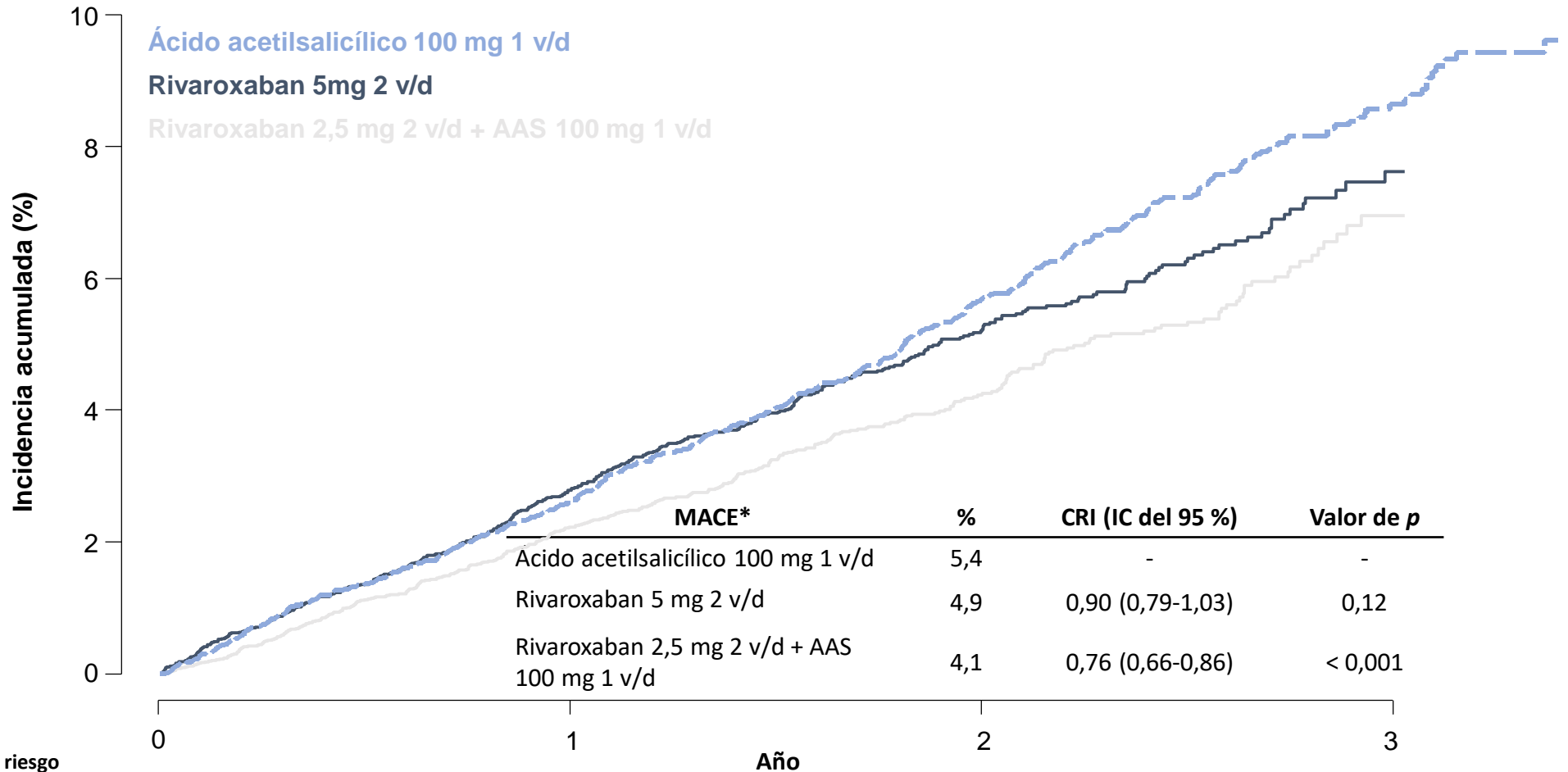
2. Bosch J et al. *Can J Cardiol* 2017;33(8):1027–1035

AC, arteriopatía coronaria; AP, arteriopatía periférica; IM, infarto de miocardio

Rivaroxaban no está autorizado para la prevención de eventos cardíacos mayores en pacientes con enfermedad arterial coronaria o periférica.

# La inhibición de doble vía con rivaroxaban con una dosis vascular de 2,5 mg 2 v/d + AAS ↓ la muerte CV, el ictus y el IM

Beneficio clínico neto: RRR del 20 % con rivaroxaban 2,5 mg 2 v/d + AAS frente a AAS



\*Tasas en el tiempo medio de seguimiento de 23 meses  
Eikelboom JW et al. *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

Rivaroxaban no está autorizado para la prevención de eventos cardiacos mayores en pacientes con enfermedad arterial coronaria o periférica.



## Secondary prevention of atherothrombotic events post-ACS (without AF)

POST-SCA

	Standard dose	Comments/dose reduction
Rivaroxaban <sup>171</sup>	2.5 mg BID	In addition to Aspirin ± P2Y <sub>12</sub> inhibitor

## Secondary prevention of atherothrombotic events in stable CAD (without AF)<sup>h</sup>

EAC o EAP

	Standard dose	Comments/dose reduction
Rivaroxaban <sup>347</sup>	2.5 mg BID	In addition to Aspirin <sup>h</sup>

1. Xarelto, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardiacos elevados
2. Xarelto, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos.