

# 50

Congreso Sociedad  
Andaluza de Cardiología

“Congreso Andaluz de las  
Enfermedades Cardiovasculares”

14 – 16 mayo  
2015

Hotel Abades Nevada Palace  
Granada



# Evidencias de DABIGATRÁN en práctica clínica: MEDICARE

Dr. Antonio J. Fernández Romero

F.E. Cardiología

Hospital de Alta Resolución de Utrera

Sevilla

# Cardiovascular, bleeding and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation.

Graham DJ et al. Circulation. 2015 Jan 13; 131 (2): 157-64

## Estudio independiente de la FDA de los pacientes Medicare

¿MEDICARE?

¿es un ensayo clínico, un registro, un seguro médico ...?

### SISTEMAS PÚBLICOS – MEDICARE

- › El **Medicare** da cobertura a personas mayores de 65 años y personas con discapacidades.
- › El programa consta de cuatro partes en las que cubre:
  - Ayuda a pagar los servicios de hospitalización.
  - Ayuda a pagar los servicios de doctores y otros servicios médicos.
  - Incluye proveedores de servicios de salud.
  - Ayuda a pagar los medicamentos.

Cubre actualmente a unos 60 millones de ciudadanos norteamericanos.





42 MILLONES de personas > 65 años + 9 MILLONES <65 años con discapacidad o nefropatía terminal



En ESTE ESTUDIO se analizan 21 millones de beneficiarios



ELEGIBLES: FA no valvular y  $\geq 65$  años

Dabigatrán  
67.494

Warfarina  
273.920

18.205  
personas-año  
de  
seguimiento

EMPAREJAMIENTO según ÍNDICE DE PROPENSIÓN 1:1

19.382  
personas-año  
de  
seguimiento

67.207 pacientes en cada grupo

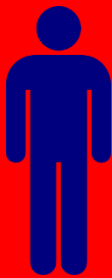
# ESTUDIO INDEPENDIENTE DE LA FDA de los pacientes con cobertura MEDICARE

## • Estudio de Cohortes, Observacional

- Base de datos de U.S. Medicare



- Comparación de Ictus Isquémico, Hrrgia intracraneal, Sangrado GI mayor, IAM y mortalidad.



- >134 000 nuevos pacientes tratados con dabigatrán o warfarina (desde 19/Oct/2010 al 31/12/2012)
- Reciente Dgtco de F.A.
- $\geq 65$  años
- 37 500 personas-años de seguimiento
- Ajustado por variables de confusión e índice de propensión

¡Comparación de >134.000 pacientes !

Característica	Dabigatrán, % (n = 67.207)	Warfarina, % (n = 67.207)	Diferencia media normalizada
<b>Grupo de edad, años</b>			
65-74	42	41	0,01
75-84	43	43	0,01
≥ 85	16	16	0,00
<b>Sexo mujer</b>			
	51	52	0,01
<b>Raza/Etnia</b>			
Blanca	92	92	0,00
Negra	3	3	0,00
Otra	5	5	0,00
<b>Antecedentes clínicos</b>			
<b>Generales</b>			
Diabetes	33	34	0,00
Hipercolesterolemia	74	74	0,00
Hipertensión	87	87	0,00
<b>Insuficiencia renal</b>			
Aguda	5	5	0,00
Crónica	13	13	0,00
Obesidad	11	11	0,00
Úlcera péptica	< 1	< 1	0,00
<b>Episodio hemorrágico previo</b>			
Con hospitalización	1	1	0,00
Sin hospitalización	3	3	0,01
Tabaquismo	16	16	0,01
<b>Enfermedad cardiovascular</b>			
<b>Infarto agudo de miocardio</b>			
Últimos 1-30 días	1	1	0,01
Últimos 31-183 días	1	1	0,00
Revascularización coronaria	16	16	0,01
<b>Insuficiencia cardíaca</b>			
Con hospitalización	4	4	0,01
Ambulatoria	14	14	0,00
Otra cardiopatía isquémica	48	49	0,01
<b>Ictus</b>			
Últimos 1-30 días	2	2	0,00
Últimos 31-183 días	1	2	0,00
Otra enfermedad cerebrovascular	13	13	0,00
Accidente isquémico transitorio	7	7	0,00
Cardioablación	2	2	0,00
Cardioversión	9	9	0,02
<b>Otras enfermedades</b>			
Caídas	5	5	0,00
Fracturas	2	2	0,00
Síncope	10	10	0,00
Uso de andador	3	3	0,00
<b>Puntuación CHADS<sub>2</sub>*</b>			
0-1	28	28	0,01
2	40	40	0,00

(Continúa)

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS de ambos grupos tras el emparejamiento.

Característica	Dabigatrán, % (n = 67.207)	Warfarina, % (n = 67.207)	Diferencia media normalizada
3	21	21	0,01
≥ 4	10	11	0,01
<b>Puntuación HAS-BLED†</b>			
1	9	9	0,01
2	50	50	0,01
3	32	32	0,01
≥ 4	9	9	0,00
<b>Uso de medicación</b>			
<b>General</b>			
Sustitución estrogénica	2	3	0,00
Antagonistas H2	5	5	0,00
AINE	15	15	0,00
Inhibidores de la bomba de protones	26	27	0,01
Antidepresivos ISRS	13	13	0,01
<b>Cardiovascular</b>			
IECA/ARA	59	59	0,00
Antiarrítmicos	25	25	0,01
Anticoagulantes (inyectables)	7	7	0,01
Antiagregantes plaquetarios	17	17	0,01
Betabloqueantes	70	71	0,00
Antagonistas del calcio	42	42	0,01
Digoxina	17	16	0,00
<b>Diuréticos</b>			
Del asa	28	28	0,00
Ahorradores de potasio	5	5	0,01
Tiacídicos	29	29	0,00
Nitratos	10	11	0,01
Estatinas	57	57	0,00
Fibratos	5	5	0,00
<b>Relacionada con la diabetes</b>			
Insulina	6	6	0,00
Metformina	13	14	0,00
Sulfonilureas	9	10	0,00
Otra	6	6	0,00
<b>Inhibidores metabólicos‡</b>			
Amiodarona	10	10	0,00
Dronedarona	5	5	0,02
Verapamilo	2	2	0,00
Antifúngicos azólicos	< 1	< 1	0,00

# ESTUDIO INDEPENDIENTE DE LA FDA de los pacientes con cobertura MEDICARE

En EEUU, las dosis aceptadas para Pradaxa® son:

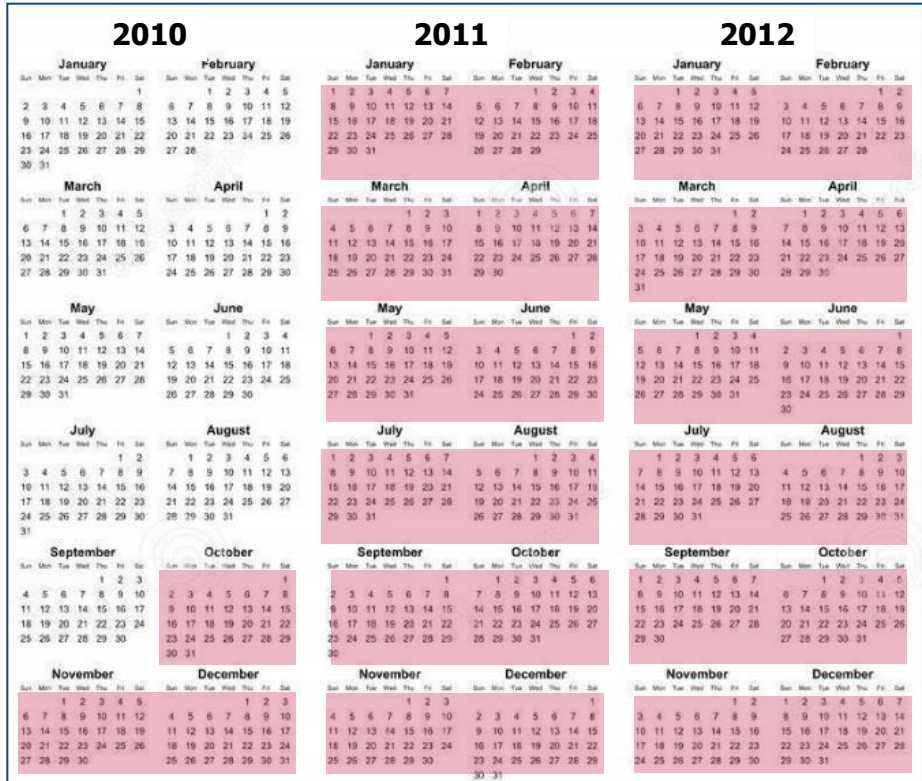
**Pradaxa® 150 mg BID y**

**Pradaxa® 75 mg BID\*** para la prevención del ictus y embolismo sistémico en pacientes adultos con FA no valvular.

\*En pacientes con IR Grave (CCr 15-30 ml/min) en base a un modelo farmacocinético.

**La presentación de 75 mg no está autorizada en Europa para F.A.**

Study period



Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061

## DABIGATRÁN ES EFICAZ? PREVIENE? PROTEGE?

Dabigatrán se asoció a MENOR RIESGO de ICTUS ISQUÉMICO, HEMORRAGIA INTRACRANEAL Y MUERTE comparado con Warfarina.

	Incidence rate per 1000 person-years		Adjusted HR (95% CI)
	Dabigatran	Warfarin	
Ischaemic stroke	11.3	13.9	0.80 (0.67–0.96)
Intracranial haemorrhage	3.3	9.6	0.34 (0.26–0.46)
Intracerebral haemorrhage	2.4	7.3	0.33 (0.24–0.47)
Mortality	32.6	37.8	0.86 (0.77–0.96)
Major haemorrhage	42.7	43.9	0.97 (0.88–1.07)
All hospitalized bleeds	59.3	58.8	1.00 (0.92–1.09)
Major GI bleeding	34.2	26.5	1.28 (1.14–1.44)
Acute MI	15.7	16.9	0.92 (0.78–1.08)

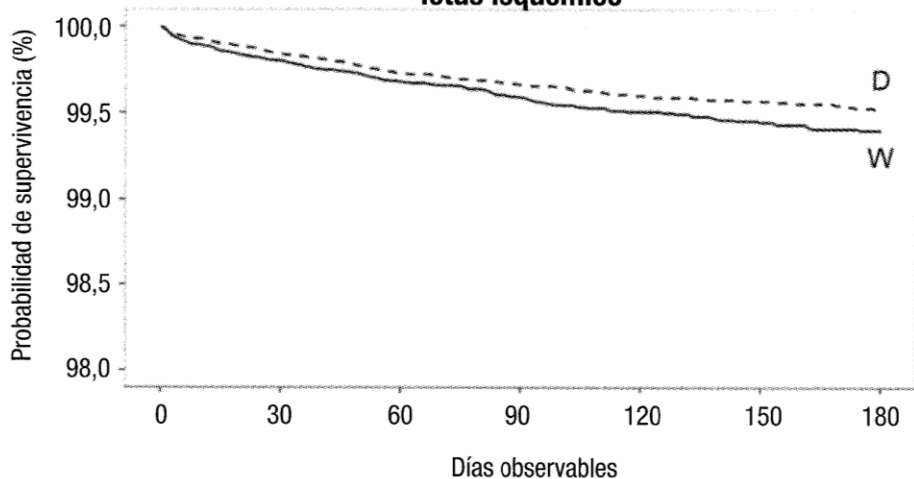
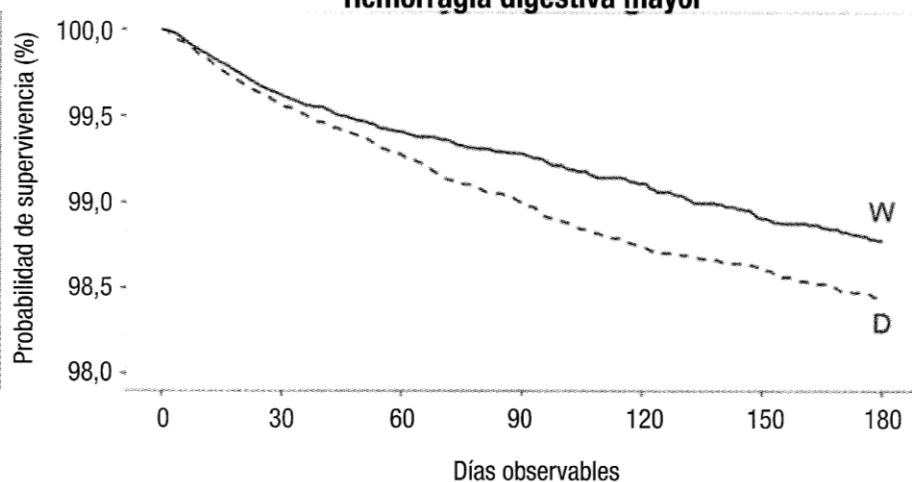
**Estos resultados para Dabigatrán están basados en el análisis conjunto tanto de 75 mg y 150 mg, sin estratificación por dosis. La presentación de 75 mg no está autorizada en Europa para esta indicación.**

Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061

**Tabla 2. Recuentos de episodios correspondientes a criterios de valoración, tasas de incidencia y cocientes de riesgos instantáneos ajustados con IC 95% para comparar cohortes de nuevos usuarios emparejados según el índice de propensión tratados con dabigatrán y warfarina por fibrilación auricular no valvular, con warfarina como grupo de referencia**

	N.º de episodios		Tasa de incidencia por 1.000 años-persona		Cociente de riesgos instantáneos ajustado (IC 95%)	Valor <i>p</i>
	Dabigatrán	Warfarina	Dabigatrán	Warfarina		
<b>Criterios principales de valoración</b>						
Ictus isquémico	205	270	11,3	13,9	0,80 (0,67-0,96)	0,02
Hemorragia mayor	777	851	42,7	43,9	0,97 (0,88-1,07)	0,50
Digestiva	623	513	34,2	26,5	1,28 (1,14-1,44)	< 0,001
Intracraneal	60	186	3,3	9,6	0,34 (0,26-0,46)	< 0,001
Intracerebral	44	142	2,4	7,3	0,33 (0,24-0,47)	< 0,001
Infarto agudo de miocardio	285	327	15,7	16,9	0,92 (0,78-1,08)	0,29
<b>Criterios secundarios de valoración</b>						
Todas las hemorragias con hospitalización	1.079	1.139	59,3	58,8	1,00 (0,92-1,09)	0,97
Mortalidad*	603	744	32,6	37,8	0,86 (0,77-0,96)	0,006*

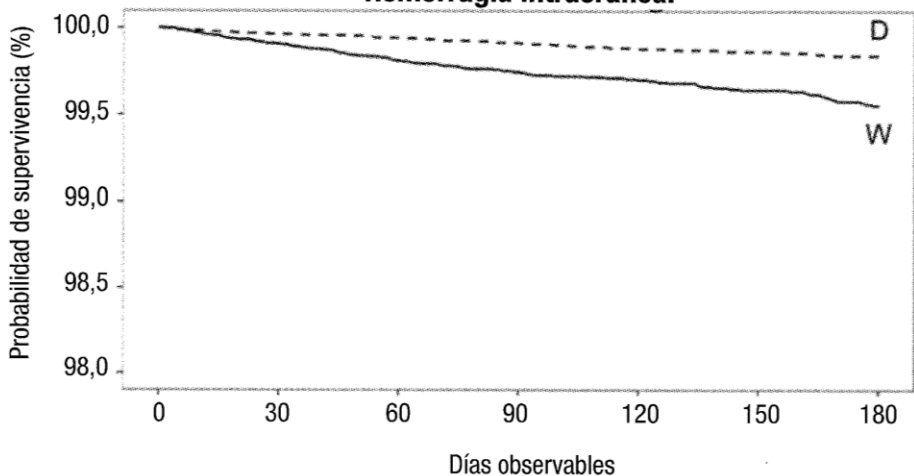
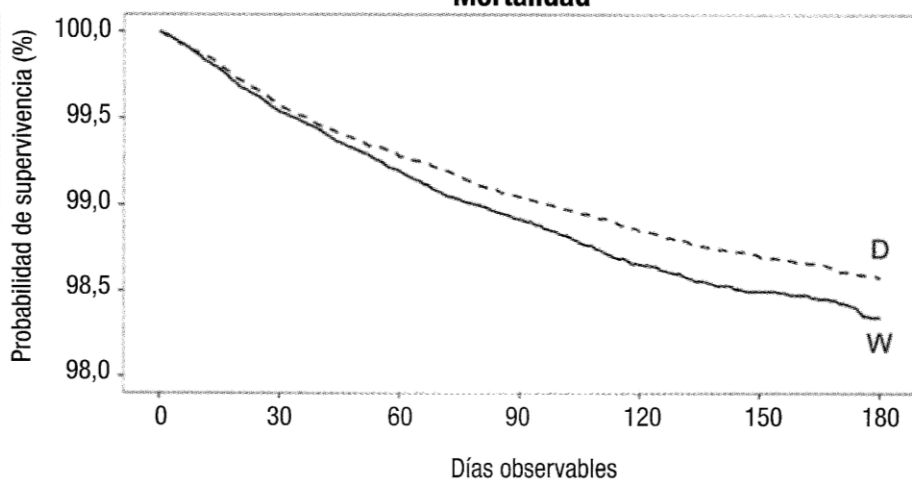


**Ictus isquémico****Hemorragia digestiva mayor****Número en riesgo**

Warfarina (W)	67.207	60.238	40.757	31.740	17.550	13.812	11.389
Dabigatrán (D)	67.207	61.498	34.258	25.686	17.365	13.715	11.208

**Número en riesgo**

Warfarina (W)	67.207	60.238	40.757	31.740	17.550	13.812	11.389
Dabigatrán (D)	67.207	61.498	34.258	25.686	17.365	13.715	11.208

**Hemorragia intracraneal****Mortalidad****Número en riesgo**

Warfarina (W)	67.207	60.238	40.757	31.740	17.550	13.812	11.389
Dabigatrán (D)	67.207	61.498	34.258	25.686	17.365	13.715	11.208

**Número en riesgo**

Warfarina (W)	67.207	60.921	41.062	31.907	17.659	13.875	11.440
Dabigatrán (D)	67.207	62.145	34.537	25.852	17.468	13.765	11.255

**Figura.** Curvas de Kaplan-Meier que muestran el riesgo de ictus isquémico, hemorragia digestiva mayor, hemorragia intracraneal y mortalidad en cohortes emparejadas según el índice de propensión tratadas con dabigatrán (D, línea discontinua) o warfarina (W, línea continua) por fibrilación auricular no valvular.

## DABIGATRÁN ES SEGURO?

Dabigatrán SIMILAR RIESGO de Hemorragia mayor y Hospitalización por sangrado comparado con Warfarina

	Incidence rate per 1000 person-years		Adjusted HR (95% CI)
	Dabigatran	Warfarin	
Ischaemic stroke	11.3	13.9	0.80 (0.67–0.96)
Intracranial haemorrhage	3.3	9.6	0.34 (0.26–0.46)
Intracerebral haemorrhage	2.4	7.3	0.33 (0.24–0.47)
Mortality	32.6	37.8	0.86 (0.77–0.96)
Major haemorrhage	42.7	43.9	0.97 (0.88–1.07)
All hospitalized bleeds	59.3	58.8	1.00 (0.92–1.09)
Major GI bleeding	34.2	26.5	1.28 (1.14–1.44)
Acute MI	15.7	16.9	0.92 (0.78–1.08)

**Estos resultados para Dabigatrán están basados en el análisis conjunto tanto de 75 mg y 150 mg, sin estratificación por dosis. La presentación de 75 mg no está autorizada en Europa para esta indicación.**

Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061

## 1 PERO ...

# El riesgo de SANGRADO GASTROINTESTINAL MAYOR fue mayor en Dabigatrán que con Warfarina

	Incidence rate per 1000 person-years		Adjusted HR (95% CI)
	Dabigatran	Warfarin	
Ischaemic stroke	11.3	13.9	0.80 (0.67–0.96)
Intracranial haemorrhage	3.3	9.6	0.34 (0.26–0.46)
Intracerebral haemorrhage	2.4	7.3	0.33 (0.24–0.47)
Mortality	32.6	37.8	0.86 (0.77–0.96)
Major haemorrhage	42.7	43.9	0.97 (0.88–1.07)
All hospitalized bleeds	59.3	58.8	1.00 (0.92–1.09)
Major GI bleeding	34.2	26.5	1.28 (1.14–1.44)
Acute MI	15.7	16.9	0.92 (0.78–1.08)

**Estos resultados para Dabigatrán están basados en el análisis conjunto tanto de 75 mg y 150 mg, sin estratificación por dosis. La presentación de 75 mg no está autorizada en Europa para esta indicación.**

Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061

## El SANGRADO G-I

ocurrió

fundamentalmente en:

- Varones >85 años
- Mujeres > 75 años

**Tabla 3. Efecto de la edad y el sexo en el riesgo de ictus isquémico, hemorragia intracraneal, hemorragia digestiva mayor y mortalidad en cohortes emparejadas según el índice de propensión tratadas con dabigatrán o warfarina por fibrilación auricular no valvular, con warfarina como grupo de referencia\***

Grupo de edad (n)	Varones, Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)	Mujeres, Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)
<b>Ictus isquémico</b>		
65-74 (55.761)	0,69 (0,42-1,14)	0,81 (0,51-1,31)
75-84 (57.345)	0,98 (0,64-1,51)	0,89 (0,64-1,26)
≥ 85 (21.308)	0,89 (0,41-1,90)	0,60 (0,40-0,91)
<b>Hemorragia intracraneal</b>		
65-74 (55.761)	0,32 (0,15-0,68)	0,13 (0,04-0,44)
75-84 (57.345)	0,27 (0,14-0,50)	0,59 (0,35-0,98)
≥ 85 (21.308)	0,51 (0,18-1,48)	0,26 (0,12-0,56)
<b>Hemorragia digestiva mayor</b>		
65-74 (55.761)	0,83 (0,60-1,14)	0,99 (0,72-1,37)
75-84 (57.345)	1,02 (0,79-1,31)	1,50 (1,20-1,88)
≥ 85 (21.308)	1,55 (1,04-2,32)	2,18 (1,61-2,97)
<b>Mortalidad</b>		
65-74 (55.761)	0,81 (0,62-1,05)	0,72 (0,52-0,99)
75-84 (57.345)	0,73 (0,58-0,92)	0,82 (0,65-1,03)
≥ 85 (21.308)	0,92 (0,64-1,33)	1,24 (0,96-1,60)

## ¿Y LA PROBLEMÁTICA DE LOS IAM DEL RELY?

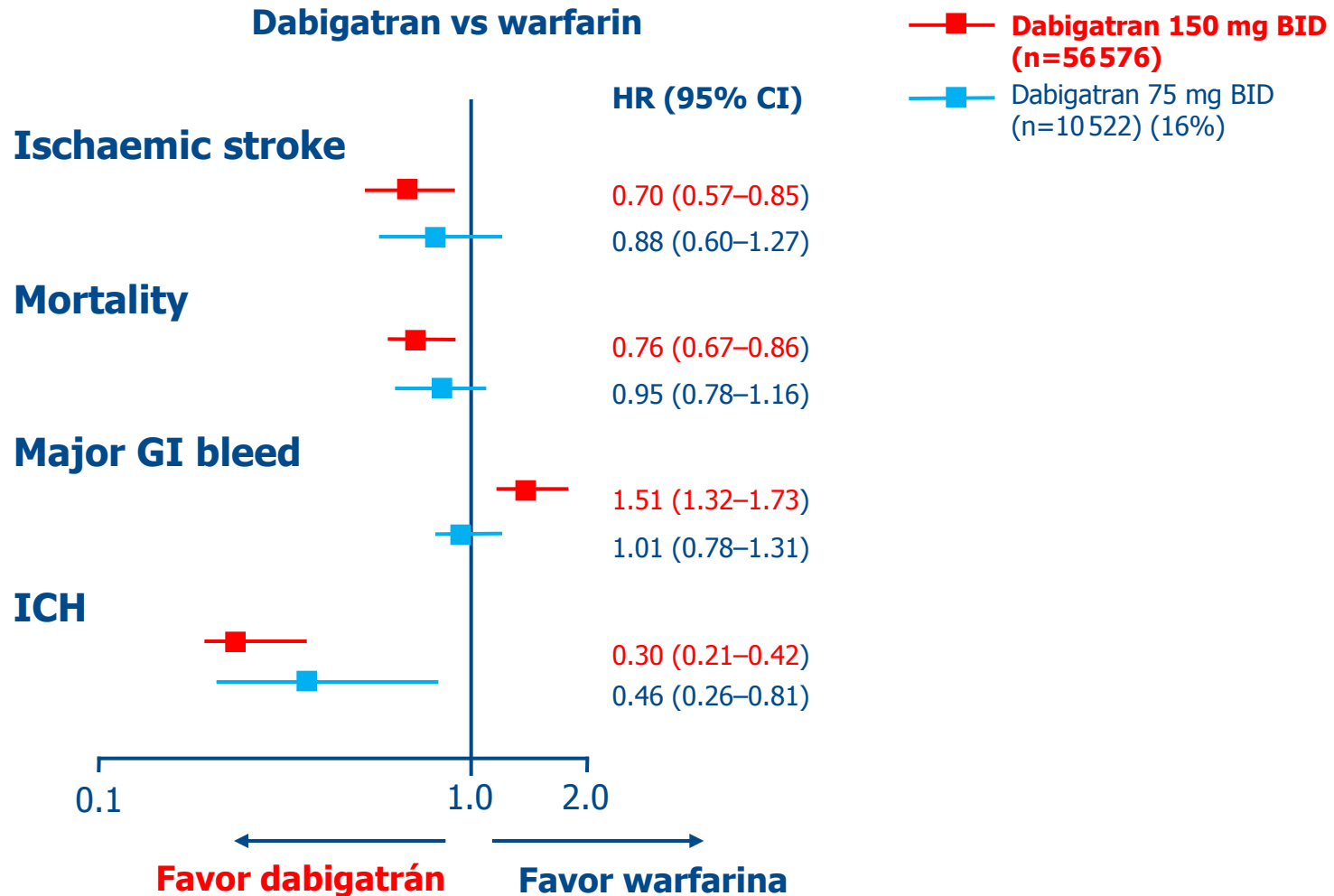
### El riesgo de IAM fue similar

	Incidence rate per 1000 person-years		Adjusted HR (95% CI)
	Dabigatran	Warfarin	
Ischaemic stroke	11.3	13.9	0.80 (0.67–0.96)
Intracranial haemorrhage	3.3	9.6	0.34 (0.26–0.46)
Intracerebral haemorrhage	2.4	7.3	0.33 (0.24–0.47)
Mortality	32.6	37.8	0.86 (0.77–0.96)
Major haemorrhage	42.7	43.9	0.97 (0.88–1.07)
All hospitalized bleeds	59.3	58.8	1.00 (0.92–1.09)
Major GI bleeding	34.2	26.5	1.28 (1.14–1.44)
Acute MI	15.7	16.9	0.92 (0.78–1.08)

**Estos resultados para Dabigatrán están basados en el análisis conjunto tanto de 75 mg y 150 mg, sin estratificación por dosis. La presentación de 75 mg no está autorizada en Europa para esta indicación.**

Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061

# RESULTADOS según la DOSIS de DABIGATRÁN



En EEUU, las dosis aceptadas para Pradaxa® son: Pradaxa® 150 mg BID and Pradaxa® 75 mg BID para la prevención del ictus y embolismo sistémico en pacientes adultos con FA no valvular.

La presentación de 75 mg no está autorizada en Europa para esta indicación.

# Del RELY al MEDICARE



**ENSAYO CLÍNICO**

**VIDA REAL**

**RELY**

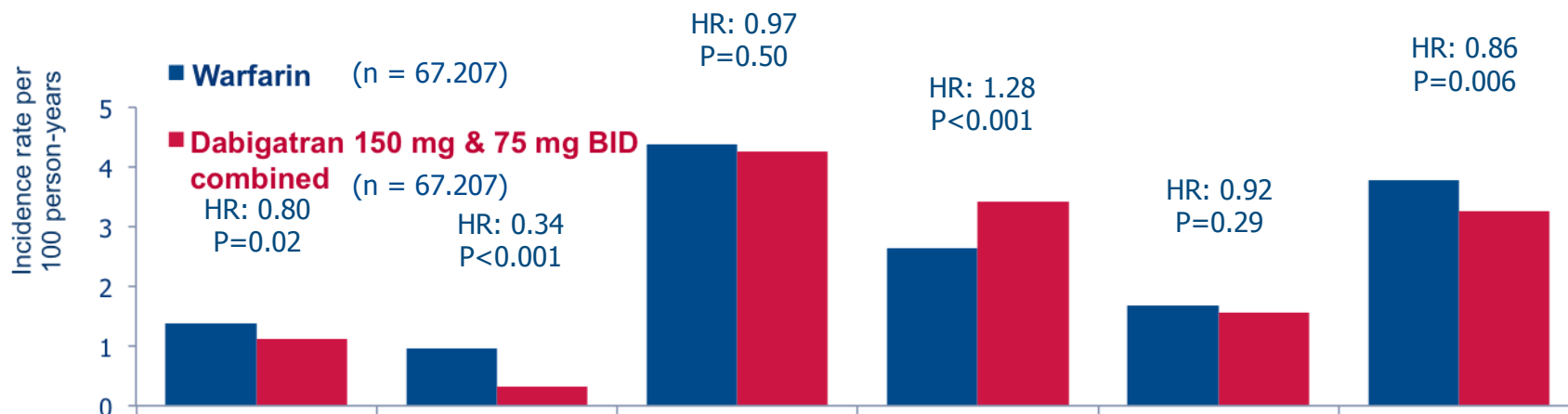
**MEDICARE**

18.000 pacientes

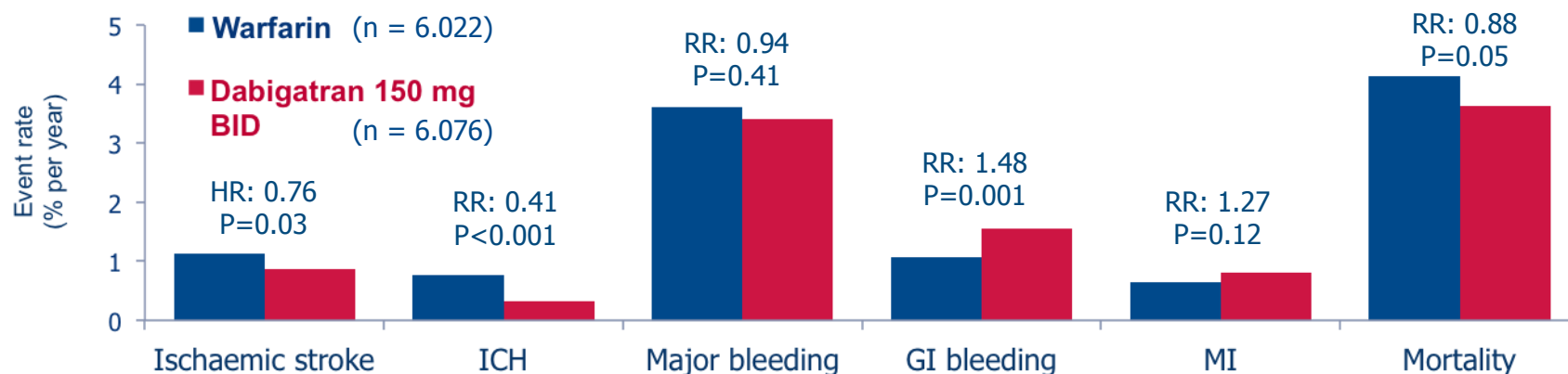
134.000 pacientes

# Los resultados del análisis del registro MEDICARE **AVALAN el PERFIL RIESGO-BENEFICIO FAVORABLE de Dabigatrán mostrado en el RELY®\***

**Medicare<sup>1</sup>**



**RE-LY®2-5**



1. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061; 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51; 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6; 4. Pradaxa®: EU SPC, 2014; 5. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2014; 371:1464–5



## Comparación de las CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS de los pacientes del RELY vs MEDICARE

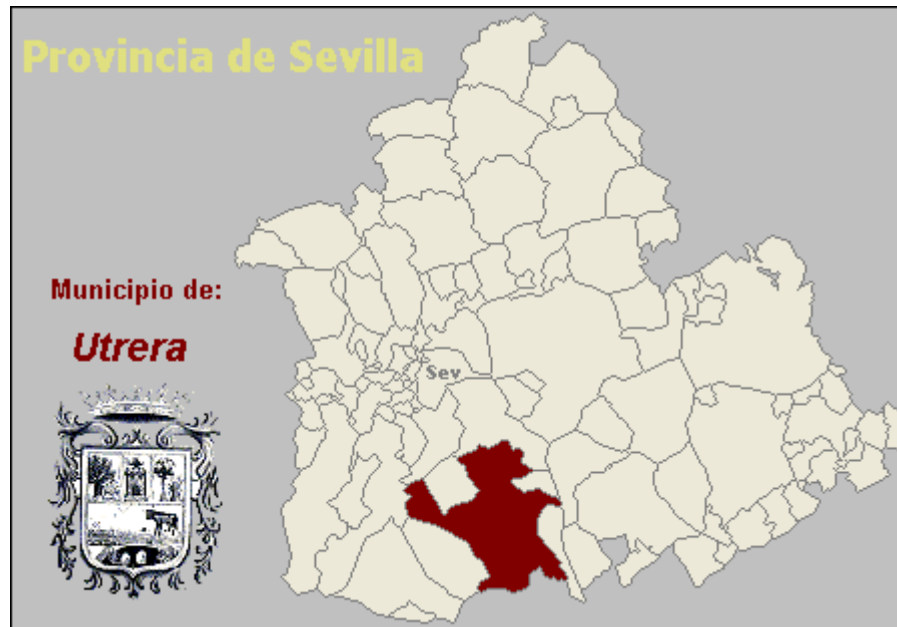
Characteristics, %	Medicare <sup>1</sup>		RE-LY <sup>®</sup> 2-4	
	Dabigatran* (n=67 207)	Warfarin (n=67 207)	Dabigatran 150 mg (n=6076)	Warfarin (n=6022)
Age 75–84 years	43	43	36 <sup>†</sup>	
Age ≥85 years	16	16	4 <sup>†</sup>	
Male sex	49	48	63	63
CHADS <sub>2</sub> score ≥3	31	32	33	32
Hypertension	87	87	79	79
Diabetes	33	34	23	23
Prior IM	2	2	17	16
Heart failure	18	18	32	32
Prior stroke	3	4	20	20
Prior TIA	7	7		

Los pacientes del Medicare eran de mayor edad, más mujeres, más HTA y DM que en el RELY<sup>®</sup>.

En cambio, tenían menos IC, IAM y AVC previo

# 56.576 pacientes toman Dabigatrán 150 mg/12h en el informe MEDICARE (F.A. no valvular y $\geq 65$ años)

Utrera tiene unos 53.000 habitantes



**Si toda Utrera tuviera F.A. y  $\geq 65$  años y tomara WARFARINA en vez de Pradaxa:  
+138 ICTUS /año  
+ 275 MUERTES /año**

## **DABIGATRÁN** (Tasa de incidencia)

Ictus isquémico: 11,3 /mil /año = 599 habit /año  
Mortalidad: 32,6 /mil/año = 1728 hab/año

## **WARFARINA** (Tasa de incidencia)

Ictus isquémico: 13,9 /mil /año = 737 habit /año  
Mortalidad: 37,8 /mil/año = 2003 hab/año

# CONCLUSIONES de los autores

“En los mayores de 65 años con FA no valvular beneficiarios de Medicare, Dabigatrán se asoció a una reducción del riesgo de ictus isquémico, hemorragia intracraneal y mortalidad en comparación con warfarina, aunque con mayor riesgo de sangrado gastrointestinal”

Available at [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm); accessed November 2014;

Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061

La presentación de 75 mg no está autorizada en Europa para la indicación de Fibrilación Auricular.



**30%** reducción del riesgo de ictus  
isquémico

Dosis de 150 mg BID en informe Medicare, Graham et Al. Circ.2014

Nov 2014

**70%** reducción  
del riesgo de  
**hemorragia  
intracraneal.**





**24%** reducción del riesgo de mortalidad.

# MI CONCLUSIÓN

DABIGATRÁN ES

EFICAZ Y SEGURO EN LA VIDA REAL



**50**  
*Felicidades en tus  
bodas de oro*



*Muchas  
Gracias*



# Datos observacionales de práctica clínica con DABIGATRÁN

Study	Source	Outcomes assessed
FDA analysis <sup>1</sup> (> 134.000 pac)	US Medicare database	Stroke, bleeding and MI risk
Seeger et al. <sup>2</sup> (> 38.000 pac)	US health insurance databases	Stroke, bleeding, and MI risk
Villines et al. <sup>3</sup> (> 25.000 pac)	US Department of Defense Health System	Stroke, bleeding, and MI risk
Larsen et al. <sup>4</sup> (34.000 pac)	Danish nationwide registries	Bleeding risk
Larsen et al. <sup>5</sup> (13.000 pac)	Danish nationwide registries	MI risk

**EFICAZ Y SEGURIDAD de Dabigatrán versus Warfarina confirmada en > 200.000 pacientes en la práctica clínica**

- 1.** Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061; **2.** Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; **3.** Villines TC et al. Presented at AHA 2014; **4.** Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650–6.e5; **5.** Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329–36.e4

## DIAPPOSITIVAS DE RESERVA

- **INCLUSIÓN:**

- - Dgto hospitalario o ambulatorio de F.A. o flutter según CIE-9 y  $\geq 65$  años

- Sacar al menos 1 caja de D. O W desde Oct 2010 a Dic 2012

- **EXCLUSIÓN**

- - inscritos en Medicare  $< 6$  meses antes de 1ª dispensación

- Que hubieran recibido tto previo con D. o W, o que lo reciban con R. o A. durante el estudio

- Residencia de ancianos, centro especializado de enfermería o en cuidados paliativos.

- Estar Ingresado tras la 1ª dispensación.

- Diálisis, trasplante renal

- Dgtco previo de valvulopatía mitral, prótesis o reparación mitral, TVP, EP o artroplastia en  $< 6$  meses

# RESERVA. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Recopilan datos de solicitud de reembolso por fr cv, por enf, por hemorragias, otros fármacos, tto para otras enfermedades; y de ahí se calcula CHADS y HASBLED
- EMPAREJAMIENTO por ÍNDICE DE PROPENSIÓN para reducir factores de confusión.
- Se emparejan en una proporción 1:1 a los que tomaban D con W. con el uso de emparejamiento voraz!
- EL EQUILIBRIO DE LAS COVARIABLES MEDIDAS entre las cohortes emparejadas se evalúa con la DIFERENCIA MEDIA COMPARADA (indicador no influido por el tamaño muestral). Una diferencia  $<0,1$  indica diferencia insignificante

# SEGUIMIENTO

- Desde el día siguiente de sacar el f. de la farmacia hasta..
- la cancelación de la inclusión en Medicare, o
- a la aparición de uno de los eventos del estudio,
- prescripción de un anticoagulante diferente,
- falta en el suministro de ACO > 3 días,
- diálisis o trasplante renal
- Ingreso en un centro de enfermería o residencia cuidados paliativos (porque la muerte en ellos es más previsible y por tanto improbable que esté relacionado con los ACO).
- O el final del periodo de estudio

# CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO

- Criterios Principales: Ictus Isq/ Hrragia mayor e IAM
- Crit Secundarios; hospitalizac por Hrragia y muerte
- CIE 9
- Hrragia mayor es:hrragia mortal, Hospitaliz por Hrragia y transfusión, Hospit por Hrragia en lugar crítico (
- Códigos para ICTUS ISQ: VPP del 88% al 95%
- Códigos para Hrragia Intracran (atraumática) VP 89-97%
- Códigos Hrragia Digest: VPP 86-88%
- Códigos Hospitaliz por Hrragia, VPP 89%
- Códigos IAM, VPP 89-97%
- IAM tb a la muerte en 24h tras ir a Urg por SCA

# **Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation**

Seeger JD et al.

Presented at the AHA Scientific Sessions 2014

# Análisis de las bases de datos de Seguros de salud americanos



- Observational cohort study
- Pooled data from two US health insurance databases (MarketScan and UnitedHealth)
- Comparison of stroke (effectiveness), major bleeding (safety) and secondary outcomes



- >38 000 new users of dabigatran or warfarin
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥1
- Comparison groups (each n=19 189) established using propensity score matching



**In the USA, the licensed doses for Pradaxa® are: Pradaxa® 150 mg BID and Pradaxa® 75 mg BID for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular AF**

Pooled data from MarketScan and Optum US health insurance databases

Seeger JD et al. Presented at AHA 2014

# Dabigatrán se asoció a un significativo menor riesgo de sangrado mayor, incluyendo hemorragia intracraneal vs warfarina

	Incidence rate per 100 person-years		HR (95% CI)
	Dabigatran (pooled)	Warfarin (pooled)	
Stroke	0.77	1.07	0.77 (0.54–1.09)
Major bleeding	4.42	6.17	0.75 (0.65–0.87)
Intracranial bleeding	0.21	0.74	0.31 (0.17–0.54)
Extracranial bleeding	4.21	5.5	0.81 (0.69–0.94)
GI bleeding	2.65	2.85	0.97 (0.79–1.18)
MI	0.55	0.62	0.89 (0.57–1.38)

- Significativa reducción del riesgo de Ictus en la base de datos MarketScan:
  - MarketScan: HR 0.64 (95% CI 0.44–0.95)
  - UnitedHealth: HR 1.62 (95% CI 0.72–3.66)
- Significativa reducción de sangrados mayores en ambas bases de datos
  - MarketScan: HR 0.78 (95% CI 0.67–0.91)
  - United Health: HR 0.56 (95% CI 0.36–0.86)

**A selected subset of secondary outcomes are shown; In the USA, the licensed doses for Pradaxa® are: Pradaxa® 150 mg BID and Pradaxa® 75 mg BID for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular AF;** Pooled data from MarketScan and Optum US health insurance databases



# **A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients enrolled in a large healthcare system**

Villines TC et al.

Presented at the American Heart Association  
Scientific Sessions 2014

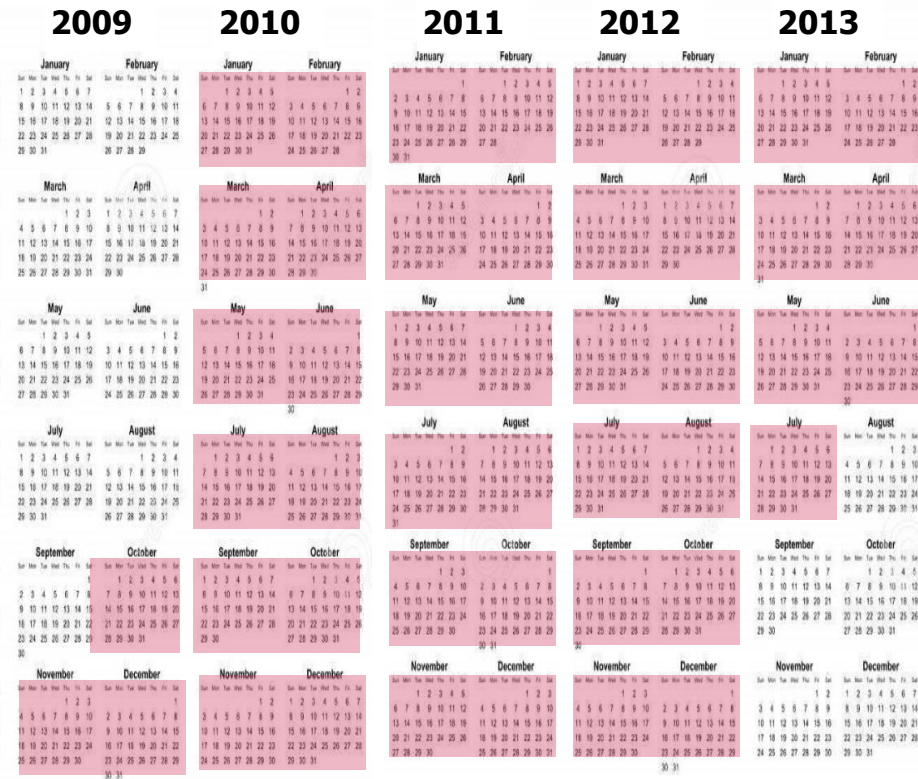
# US Department of Defense database analysis



- Observational study
- Data from US Department of Defense Health System database
- Comparison of stroke (effectiveness), major bleeding (safety) and secondary outcomes



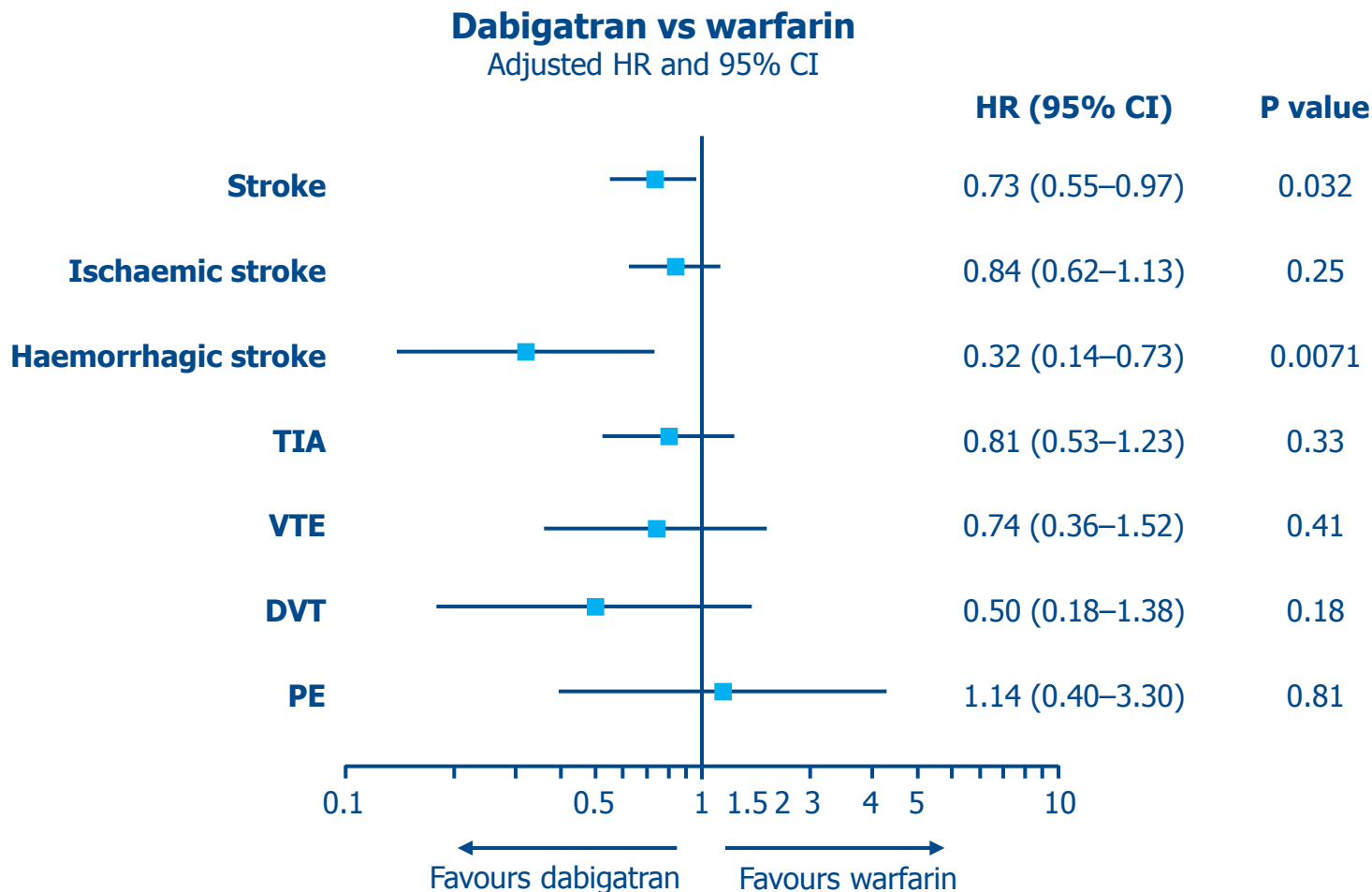
- >25 000 new users (OAC treatment-naïve) of dabigatran or warfarin
- AF diagnosis within 12 months prior to first OAC treatment
- Aged 18–89 years at index date
- Comparison groups (each n=12 793) established using propensity score matching



In the USA, the licensed doses for Pradaxa® are: Pradaxa® 150 mg BID and Pradaxa® 75 mg BID for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular AF

Villines TC et al. Presented at AHA 2014

# Dabigatrán se asoció a resultados favorables en eficacia vs warfarina y con significativo menor riesgo de AVC hemorrágico



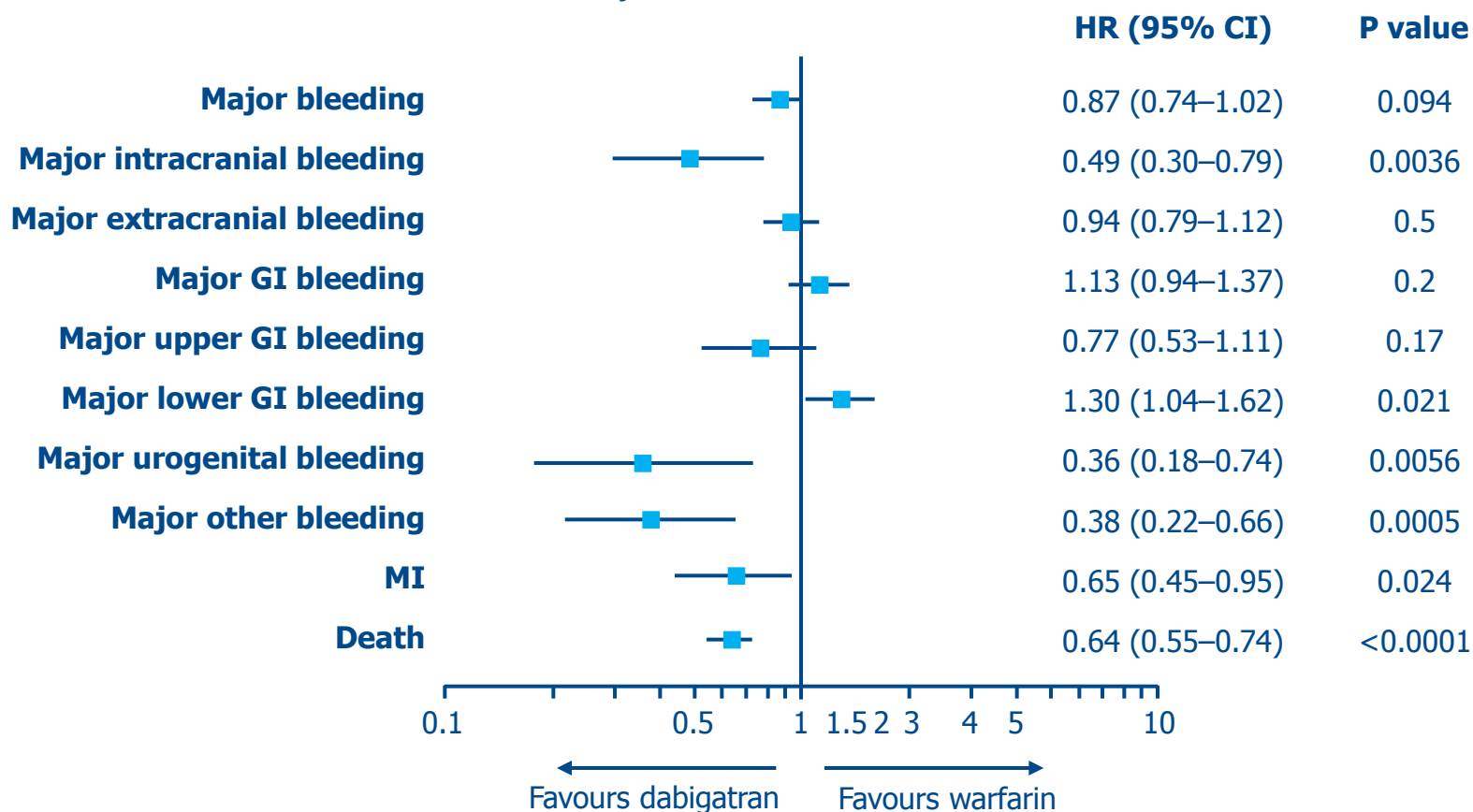
**In the USA, the licensed doses for Pradaxa® are: Pradaxa® 150 mg BID and Pradaxa® 75 mg BID for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular AF**

Villines TC et al. Presented at AHA 2014

# Dabigatrán es mucho más seguro que warfarina con mucho menor riesgo de hemorragia intracraneal, infarto de miocardio y muerte

## Dabigatran vs warfarin

Adjusted HR and 95% CI



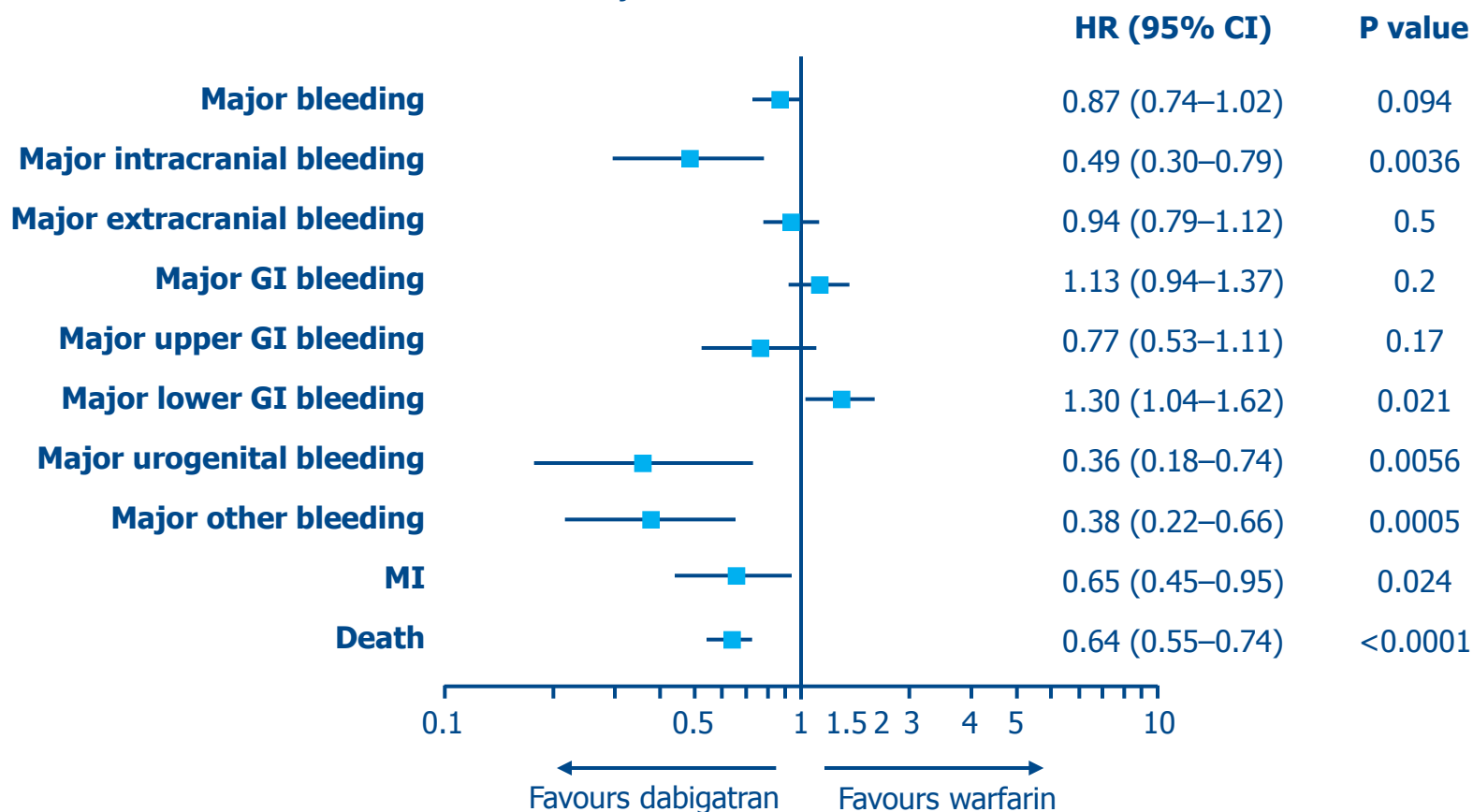
In the USA, the licensed doses for Pradaxa® are: Pradaxa® 150 mg BID and Pradaxa® 75 mg BID for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular AF

Villines TC et al. Presented at AHA 2014

# Dabigatrán es mucho más seguro que warfarina con mucho menor riesgo de hemorragia intracraneal, infarto de miocardio y muerte

## Dabigatran vs warfarin

Adjusted HR and 95% CI



Los datos de práctica clínica confirman el perfil de seguridad positivo con Dabigatrán, ya establecido en el ensayo RE-LY®

# US Department of Defense database analysis: CONCLUSIONES

“ Los beneficios de Dabigatrán son similares a los demostrados en RE-LY, lográndose en una amplia población recibiendo unos cuidados clínicos reales”

# **Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin: an observational study among patients with atrial fibrillation**

Larsen TB et al.

Am J Med 2014;127:650–6.e5

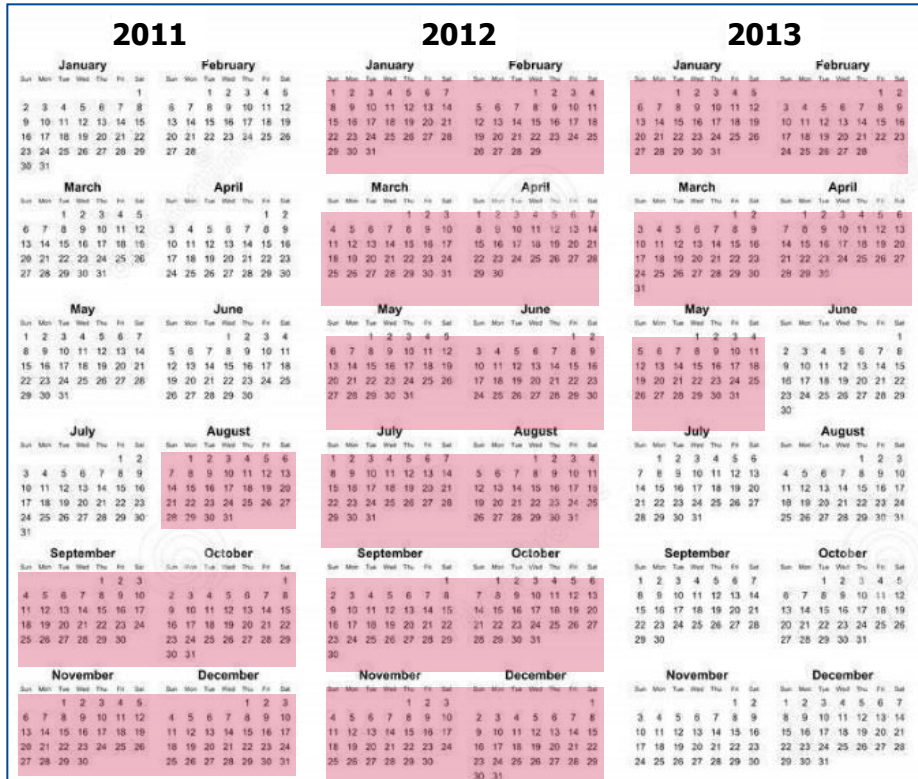
# Estudio observacional del riesgo de sangrado en pacientes con F.A.



- Estudio de cohortes, observacional
- Registros daneses
- Comparación de sangrados mayores, cualquier sangrado, Hemorragia intracraneal, hemorragia fatal, sangrado Gastrointestinal



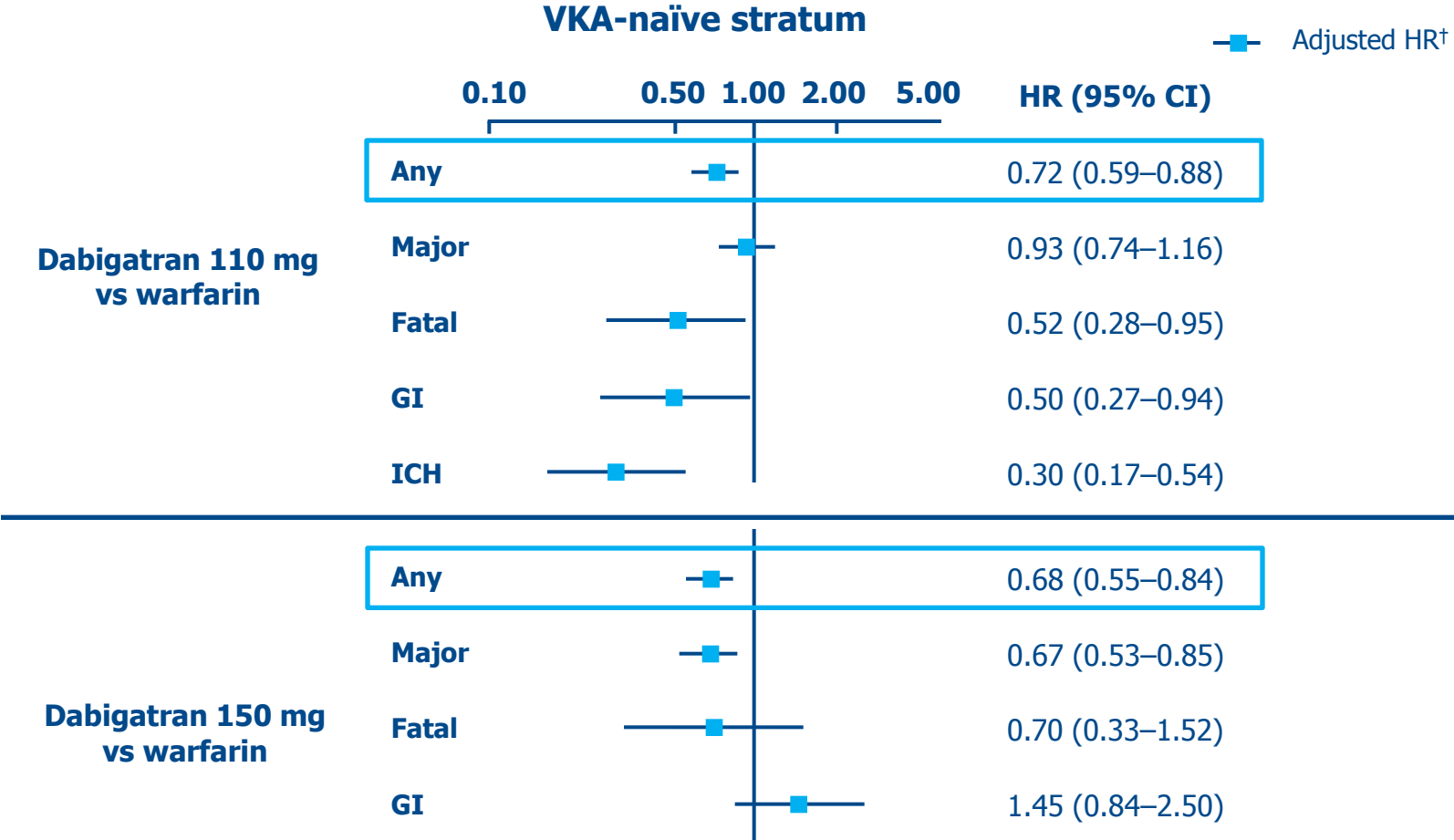
- Pacientes con F.A., estratificado según el uso previo de VKA
- 11 315 dabigatrán 1ª intención (7063 VKA-naïve)
- 22 630 se cambiaron desde warfarina
- VKA-naïve =  $\geq 2$  años desde la última compra de warfarina.



13 meses de seguimiento (media)



# Con ambas dosis de Dabigatrán se obtuvo una reducción significativa del riesgo de cualquier sangrado vs warfarina\*



**Conclusión:** Excepto para el Sangrado GI entre los que usaron Dabigatrán 150 mg, todos los demás tipos de sangrados fueron menores en ambos grupos de dabigatrán que con warfarina. Estos hallazgos son consistentes con los del RELY.®

VKA therapy; Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650–6.e5

Las personas que tomaban Dabigatrán 110 eran de mayor edad, más mujeres, con mayor riesgo de ictus y de sangrado que los de 150 mg mayores (VKA naïve stratum)\*

Characteristic	VKA-naïve stratum		
	D110	D150	Warfarin
Patients, n	3045	4018	14 126
Median age (IQR), years	82 (77–86)	67 (62–72)	73 (66–80)
Age ≥65 years, %	95.3	63.6	76.8
Age ≥75 years, %	80.1	13.7	42.5
Female, %	55.1	36.6	41.3
HAS-BLED score, mean (SD)	2.32 (1.04)	1.70 (1.11)	1.97 (1.18)
CHADS <sub>2</sub> score, mean (SD)	1.91 (1.21)	0.94 (1.05)	1.33 (1.21)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc score, mean (SD)	3.70 (1.47)	2.12 (1.41)	2.80 (1.67)

\*VKA-naïve stratum: applying new-user design (see slide 2)

Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650–6.e5

# Observational study of bleeding risk in patients with AF

Conclusiones de los autores:

“Aquellos VKA-naive a los que se inicia la anticoagulación con warfarina, son los que tienen mayor riesgo de sangrado”

# **Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin: a nationwide cohort study**

Larsen TB et al.

Am J Med 2014;127:329–36.e4

# Observational study of MI risk in patients with AF

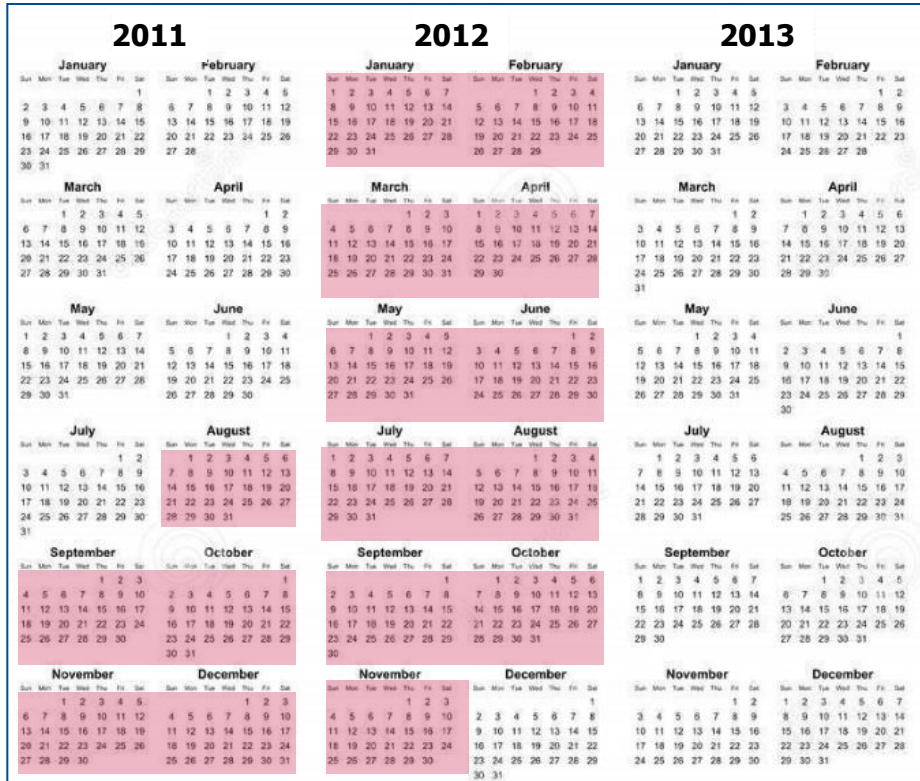
## Periodo de estudio



- Estudio de Cohorte Observacional
- Registros Daneses
- Comparación de IAM, angina inestable, paro cardiaco y cualquier evento isquémico miocárdico (incluyendo fatal)

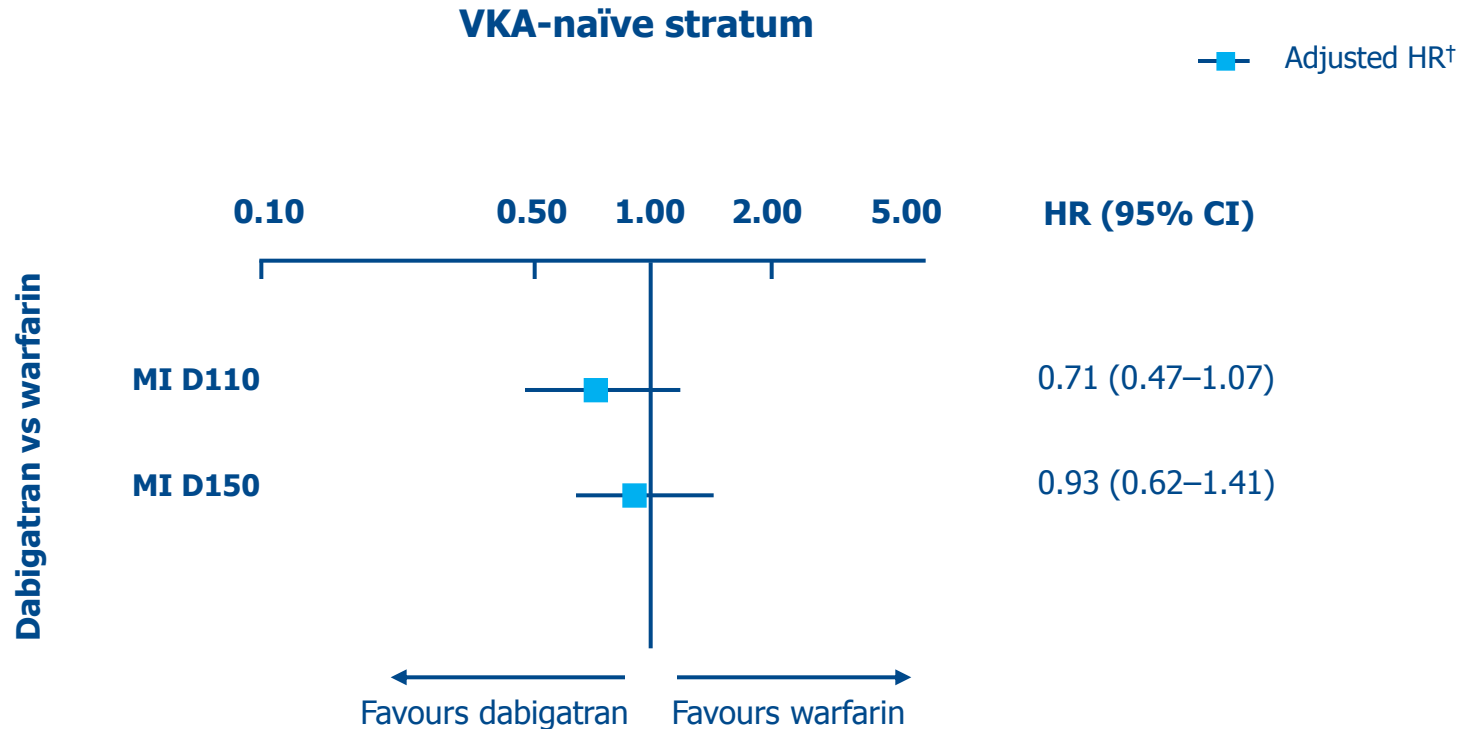


- Paientes con F.A. estratificado por el uso previo de VKA
- 4818 Dabigatrán como 1º uso
- 8133 Warfarina como 1º uso
- VKA-naïve =  $\geq 2$  años desde la última compra de Warfarina



## 16 meses de media de seguimiento

# Ambas dosis de Dabigatrán mostraron una tendencia, no significativa, a menor IAM que con warfarina\* (VKA-naïve stratum)



\*Adjusted HR; †Age, components of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED, history of any MI event, months since August 2011, time since initiation of VKA therapy  
Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329–36.e4

Characteristic	VKA-naïve stratum		
	D110	D150	Warfarin
Patients, n	2124	2694	8133
Median age (IQR), years	82 (76–86)	68 (63–72)	72 (65–80)
Age ≥65 years, %	95.2	65.1	75.2
Age ≥75 years, %	78.6	14.6	40.4
Female, %	55.5	37.6	42.2
HAS-BLED score, mean (SD)	2.32 (1.04)	1.76 (1.11)	1.94 (1.17)
CHADS <sub>2</sub> score, mean (SD)	1.90 (1.22)	0.98 (1.05)	1.29 (1.18)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc score, mean (SD)	3.70 (1.49)	2.19 (1.43)	2.74 (1.65)

\*VKA-naïve stratum: applying new-user design (see slide 2)

Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329–36.e4

# Observational, post-marketing study of MI risk in patients with AF

Conclusiones de los autores:  
“Entre los “new starters” de dabigatrán, ambas dosis tuvieron una tendencia a menor riesgo relativo de IAM que con warfarina”



# Resultados de los datos observacionales de práctica clínica

Estudio	Pacientes F.A.	Seguimiento	Dabigatrán vs warfarina
FDA análisis <sup>1</sup>	>134 000 pacientes con dabigatrán o warfarin	37 500 personas/año	<b>MENOR</b> riesgo de MUERTE, Ictus isquémico, HIC y Hrragia intracerebral <b>Similar</b> riesgo de IAM y sangrados mayores <b>MAYOR</b> riesgo de SANGRADO GI
Seeger et al. <sup>2</sup>	>38 000 pacientes con dabigatrán o warfarina	5 meses (dabigatrán) 4 meses (warfarina)	<b>MENOR</b> riesgo de sangrados mayores, HIC y sangrados extracraneal <b>Similar</b> riesgo de Ictus, IAM y sangrado GI
Villines et al. <sup>3</sup>	>25 000 pacientes con dabigatrán o warfarina	9.9 meses(dabigatrán) 7.2 meses (warfarina)	<b>MENOR</b> riesgo de MUERTE, Ictus, ictus hemorrágico, IAM y HIC <b>Similar</b> riesgo de sangrados mayores
Larsen et al. <sup>4</sup>	7063 VKA-naïve con dabigatrán 1ª opción, 14 126 cambios desde Warfarina	13 meses (media)	<b>MENOR</b> riesgo de CUALQUIER SANGRADO: fatal y sangrado intracraneal
Larsen et al. <sup>5</sup>	4818 dabigatrán 1ª opción 8133 warfarina 1ª opción	16 meses (media)	Tendencia no significativa a menor tasa de IAM

- 1.** Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061; **2.** Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; **3.** Villines TC et al. Presented at AHA 2014; **4.** Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650–6.e5; **5.** Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329–36.e4;

# RESUMEN de los datos de práctica clínica con Dabigatrán

- ✓ Los **resultados** que comparan Dabigatrán vs VKA son **consistentes con los hallazgos del RE-LY®**
- ✓ Los datos de práctica clínica **en >200 000 pacientes** complementa la evidencia clínica de los ensayos, indicando que **Dabigatrán es efectivo en la prevención de ictus vs warfarina sin comprometer la seguridad**

**¡EFICAZ Y SEGURO!**

# SEÑORAS Y SEÑORES

- MUCHAS GRACIAS
- Y feliz bodas de oro a la SAC!

# Dabigatran clinical practice data

November 2014



# CONCLUSIONES

- Scientifically sound analysis<sup>1,2</sup>
- Limitations:
  - There are no further study limitations beyond those discussed by the authors
  - The limitations discussed by the authors are mostly applicable for all claims-based non-interventional studies

## Conclusiones de los autores:<sup>1</sup>

“Como resultado de nuestros últimos hallazgos, seguimos considerando que Pradaxa<sup>®</sup> tiene un favourable benefit to risk profile’

1. Available at [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm); accessed November 2014;

2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061

La presentación de 75 mg no está autorizada en Europa.

# Clinical practice data from >200 000 patients confirm positive safety and efficacy of dabigatran



**Experienced protection:** confirmed safety and efficacy from >6 years of clinical usage

>134 000 patients from independent FDA Medicare study<sup>1</sup>

>38 000 patients from two large US health insurance databases<sup>2</sup>

>25 000 patients from US Department of Defense (DoD) database<sup>3</sup>

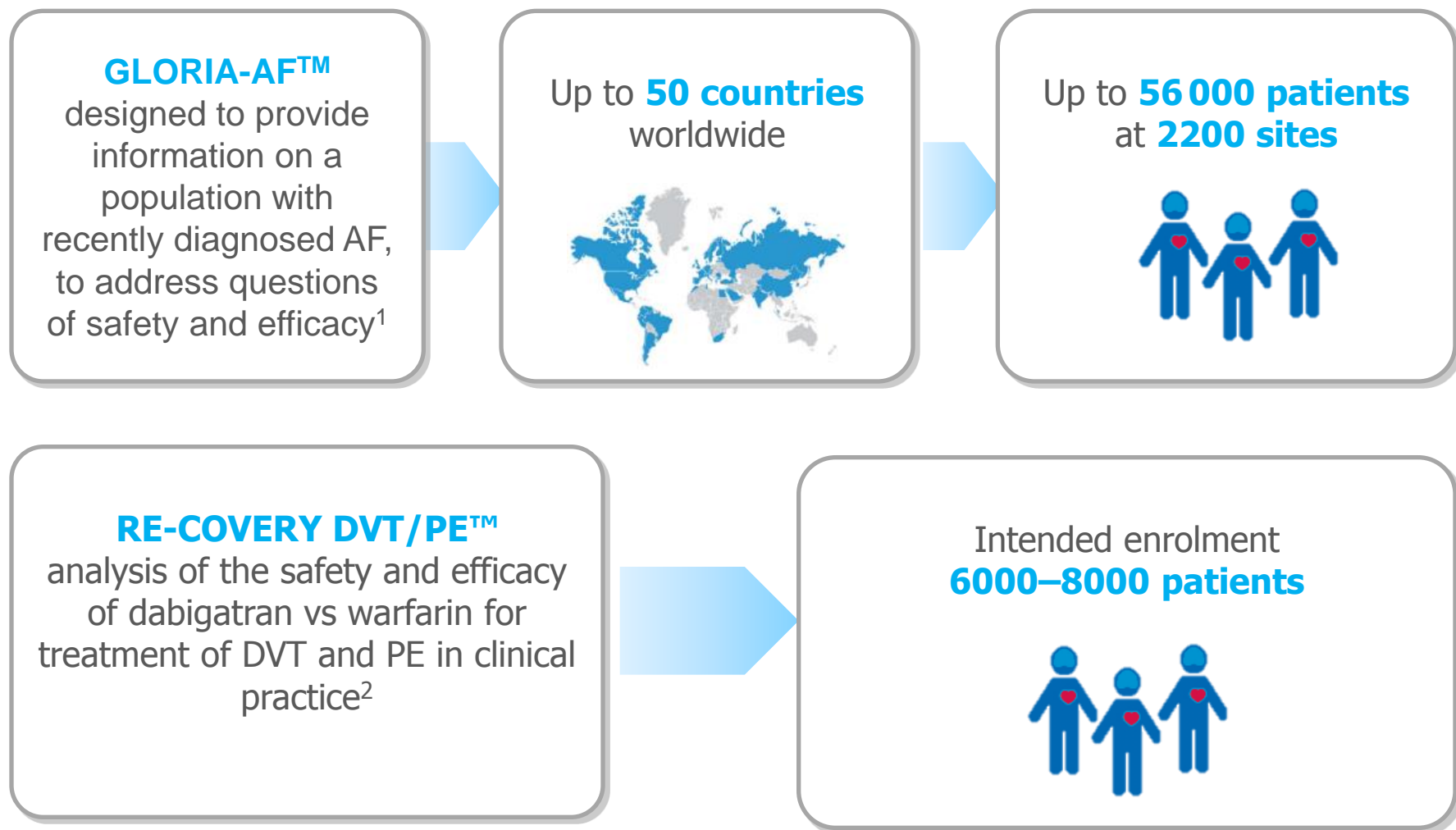
>20 000 patients from independent Danish observational studies<sup>4,5</sup>

**En Europa no está autorizada la dosis de 75 mg para esta indicación.**

**In the USA, the licensed doses for Pradaxa® are: Pradaxa® 150 mg BID and Pradaxa® 75 mg BID for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular AF**

- 1.** Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061; **2.** Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; **3.** Villines TC et al. Presented at AHA 2014; **4.** Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650–6.e5; **5.** Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329–36.e4

# Further dabigatran clinical practice data will be generated through large global registries



1. Huisman MV et al. Am Heart J 2014;167:329–34; 2. Boehringer Ingelheim data on file

# Selection criteria for this slide set

- Well-sized and scientifically sound epidemiological analyses of stroke, bleeding, and MI outcomes published between Nov 2012 and Nov 2014\*
- Focus on studies applying 'new-user' design (OAC-naïve patients)
  - Results involving previously treated (OAC-experienced) patients might be biased owing to channelling and unmeasured confounding, as the underlying reason for the treatment switch remains unknown
  - Results from OAC-naïve patients are valid because the new-user design is the state-of-the-art design for comparative pharmaco-epidemiological studies<sup>1</sup>

\*Includes full publications with sufficient information to evaluate the design, and abstracts for BI studies

1. Schneeweiss S. Clin Pharmacol Ther 2007;82:143–56



# Appendix

# RE-LY<sup>®</sup> population characteristics

<b>Characteristic</b>	<b>Dabigatran (150 mg BID)</b>	<b>Warfarin</b>
Patients, n	6076	6022
Age, years (mean ± SD)	71.5 ± 8.8	71.6 ± 8.6
Male, %	63.2	63.3
CHADS <sub>2</sub> score 0 or 1, %	32.2	30.9
CHADS <sub>2</sub> score ≥ 3, %	32.6	32.1
Prior stroke or TIA, %	20.3	19.8
Prior MI, %	16.9	16.1
Heart failure, %	31.8	31.9
Hypertension, %	78.9	78.9
Diabetes, %	23.1	23.4
Aspirin use, %	38.7	40.6

# US health insurance databases analysis: Interpretación y conclusiones:

- Scientifically sound analysis; part of an ongoing program with future analyses planned with more patients
- Limitations:
  - Poco número de eventos y corto seguimiento Interim analysis with small event numbers regarding stroke and short follow-up
  - Assessments of effectiveness beyond 6 months of treatment are limited by the short average follow-up
  - Limitations applicable to all claims-based analyses need to be considered as well such as confounding due to variables not captured in the database (e.g. over the counter medications)

## Author conclusions:

'In routine care of patients with non-valvular atrial fibrillation, dabigatran treatment resulted in improved health outcomes compared with warfarin in this interim analysis of the long-term study program.'

# Patient characteristics following propensity score matching

Characteristic	Dabigatran	Warfarin
Patients, n	12 793	12 793
Age, years (mean±SD)	73.8 ± 9.3	74.0 ± 9.0
Male, %	58.8	58.9
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score (mean±SD)	3.9 ± 1.7	3.9 ± 1.7
HAS-BLED score (mean±SD)	3.4 ± 1.2	3.4 ± 1.3
Prior ischaemic stroke, %	3.7	3.3
Baseline CAD, %	19.8	19.4
TIA,%	1.7	1.6
Heart failure, %	12.9	12.3
Hypertension, %	38.3	37.2
Kidney disease, %	11.7	11.1
Duration of follow up, days (mean±SD)	297.3 ± 258.1	217.2 ± 222.9

**In the USA, the licensed doses for Pradaxa® are: Pradaxa® 150 mg BID and Pradaxa® 75 mg BID for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular AF**

Villines TC et al. Presented at AHA 2014

# Endpoints principales con Dabigatrán 150 mg BID

**Table 4.** The effect of daily dose of dabigatran on risk of ischemic stroke, major gastrointestinal bleeding, intracranial hemorrhage and mortality compared with treatment with warfarin for non-valvular atrial fibrillation.\*

	Ischemic stroke Hazard ratio (95% CI)	Major GI bleed Hazard ratio (95% CI)	Intracranial hemorrhage Hazard ratio (95% CI)	Mortality Hazard ratio (95% CI)
150 mg bid (n=56,576)	0.70 (0.57-0.85)	1.51 (1.32-1.73)	0.30 (0.21-0.42)	0.76 (0.67-0.86)

\* Because of covariate imbalances between dabigatran and warfarin cohorts after stratification by dose, patients were re-matched within strata defined by daily dabigatran dose, resulting in a total of 67,098 patients in each cohort rather than 67,207 from the primary analysis.

Los resultados de estas variables fueron mejores que cuando se analizaron los de ambas dosis juntas (150 y 75 mg).

- **En Europa no está autorizada la dosis de 75 mg para esta indicación**

Most patients treated with dabigatran 75 mg BID in the FDA Medicare analysis appeared not to have severe renal impairment, the intended population for this dose\*

Characteristics, %	Medicare	
	Dabigatran 150 mg BID (n=56 576; 84%)	Dabigatran 75 mg BID (n=10 522; 16%)
Age ≥85 years	12	38
Male sex	51	37
CHADS <sub>2</sub> score ≥4	9	19
HAS-BLED score ≥4	7	17
Chronic obstructive pulmonary disease	19	25
Diabetes	33	38
Chronic kidney disease	10	33
Home healthcare	10	22
Home oxygen use	8	12
Loop diuretics	25	44
Amiodarone	9	14

\*Laboratory data on creatinine clearance were not available

Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061

Most patients treated with dabigatran 75 mg BID in the FDA Medicare analysis appeared not to have severe renal impairment, the intended population for this dose\*

Characteristics, %	Medicare	
	Dabigatran 150 mg BID (n=56 576; 84%)	Dabigatran 75 mg BID (n=10 522; 16%)
Age ≥85 years	12	38
Male sex	51	37
CHADS <sub>2</sub> score ≥4	9	19
HAS-BLED score ≥4	7	17
Chronic obstructive pulmonary disease	19	25
Diabetes	33	38
Chronic kidney disease	10	33
Home healthcare	10	10
Amiodarone	9	14

33% de los pacientes tratados con 75 mg de Dabigatrán BID estaban diagnosticados de Enfermedad Renal Crónica en los 6 meses previos, y de ellos, sólo el 20% tenían codificado una insuficiencia renal severa

**In the USA, the licensed doses for Pradaxa® are: Pradaxa® 150 mg BID and Pradaxa® 75 mg BID for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular AF. La presentación de 75 mg no está autorizada en Europa.**

\*Laboratory data on creatinine clearance were not available

Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061

# Características clínicas de los pacientes analizados

Characteristic	Dabigatran (pooled*)	Characteristic	Dabigatran (150 mg BID)
Patients, n	19 189	Patients, n	6076
Age, years (mean±SD)	67.7±11.9	Age, years (mean±SD)	71.5±8.8
Male, %	63.2	Male, %	63.2
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score (mean±SD)	3.0±1.6	CHADS <sub>2</sub> score 0 or 1, %	32.2
HAS-BLED score (mean±SD)	2.2±1.1	CHADS <sub>2</sub> score ≥3, %	32.6
Prior ischaemic stroke, %	7.8	Prior stroke or TIA, %	20.3
Prior haemorrhagic stroke,%	0.2	Prior MI, %	16.9
Prior upper GI bleed,%	0.3	Heart failure, %	31.8
Hypertension, %	96.3	Hypertension, %	78.9
Diabetes, %	22.2	Diabetes, %	23.1
Diabetes medication, %	22.8	Aspirin use, %	38.7

\*Pooled data from MarketScan and Optum US health insurance databases. Table shows multivariate propensity score matched incident users



# Observational study of bleeding risk in patients with AF: interpretation and conclusion

- Limitations:

- There is a potential for residual confounding
- Some findings are based on a very small number of outcome events (e.g. for ICH)
- It cannot be ruled out that VKA-naïve might include patients who had used another OAC previously

## Conclusiones de los autores:

“Tanto para pacientes con dabigatrán o warfarina, aquellos VKA-naive a los que se inicia la anticoagulación con warfarina, son los que tienen mayor riesgo de sangrado”

# Observational, post-marketing study of MI risk in patients with AF

- Limitations:

- Not all risk factors for MI have been used for confounder adjustment and thus residual confounding might bias the result

Authors conclusions:

“Entre los “new starters” de dabigatrán, ambas dosis tuvieron una tendencia a menor riesgo relativo de infarto de miocardio que warfarina”