

Dabigatran: total security in practice with a very effective and fast antagonist

Furio Colivicchi
UOC Cardiologia
Ospedale S. Filippo Neri
Roma

Conflitto di Interessi

Relatore per:

ASTRAZENECA, AMGEN, BAYER, BMS, BOEHRINGER
INGELHEIM, DAICHI SANKYO, GUIDOTTI, NOVARTIS,
MEDIOLANUM, MENARINI, MSD, PFIZER, SANOFI,
SIGMA TAU.

Advisor per:

ASTRAZENECA, AMGEN, BAYER, BOEHRINGER
INGELHEIM, MEDIOLANUM, MSD, SANOFI, SIGMA TAU.

RE-LY® ha fornito robuste evidenze per entrambi i dosaggi di dabigatran, grazie alla randomizzazione in due bracci di trattamento

FA con ≥ 1 fattori di rischio per ictus; assenza di controindicazioni;
18 113 da 951 centri in 44 paesi¹

R

Dabigatran 150 mg BID
N=6076

Dabigatran 110 mg BID
N=6015

Warfarin (INR 2.0–3.0), N=6022
INR control: mean TTR=64%

Dosaggio in
cieco

Aperto

Endpoint primario: ictus/embolia sistemica

L'utilizzo in label in EU prevede 150 mg BID come dose standard di dabigatran²

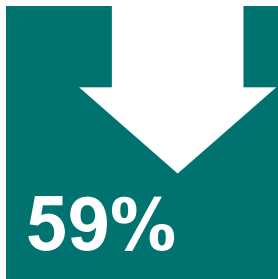
Entrambe le dosi di dabigatran hanno prodotto benefici in termini di efficacia e sicurezza vs warfarin nella popolazione del RE-LY

150 mg BID

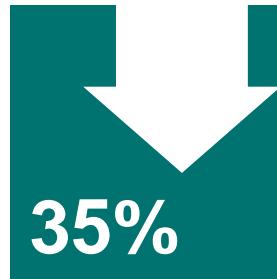
Sanguinamento maggiore



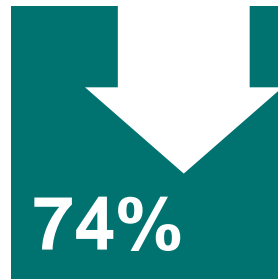
ICH



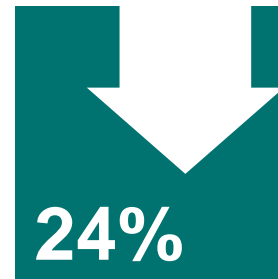
Ictus/SE



Ictus emorragico



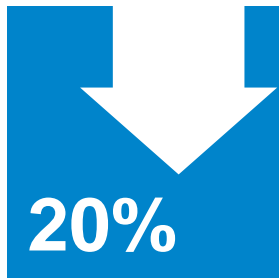
Ictus ischemico



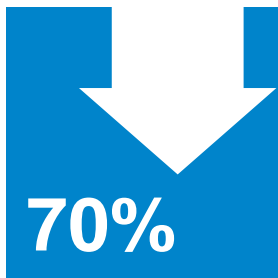
Mortalità CV



110 mg BID
Sanguinamento maggiore



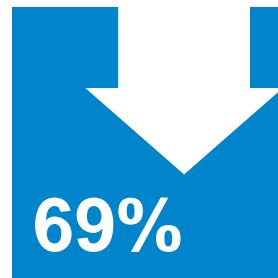
ICH



Ictuse/SE



Ictus emorragico



Ictus ischemico

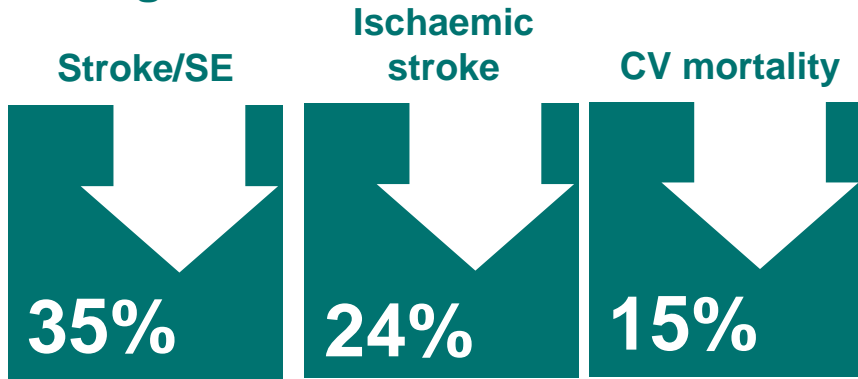


Mortalità CV

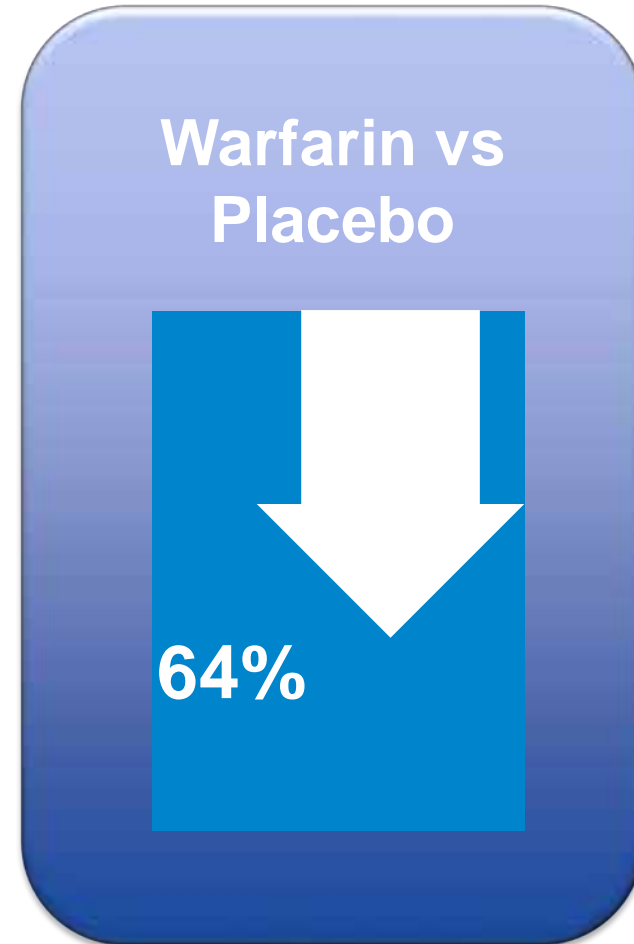
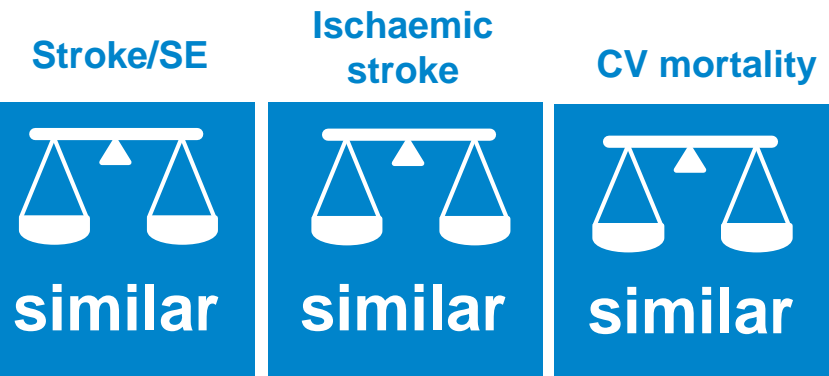


Entrambe le dosi di dabigatran hanno prodotto benefici in termini di efficacia e sicurezza vs warfarin nella popolazione del RE-LY

150 mg BID



110 mg BID



Stroke/SE

EU/EMA Indications

For the following groups the recommended daily dose of Dabigatran is 220 mg taken as one 110 mg capsule twice daily:

- Patients aged 80 years or above
- Patients who receive concomitant verapamil

For the following groups the daily dose of Dabigatran of 300 mg or 220 mg should be selected based on an individual assessment of the thromboembolic risk and the risk of bleeding:

- Patients between 75-80 years
- Patients with moderate renal impairment (CrCl <60 ml/min)
- Patients with gastritis, esophagitis or gastroesophageal reflux
- Other patients at increased risk of bleeding

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf

Profilo clinico di sicurezza favorevole e consistente di dabigatran supportato dalle numerose sotto analisi dello studio RE-LY®

Baseline characteristics

- CHADS₂
- CHA₂DS₂-VASc
- Age and bleeding
- Very elderly
- Type of AF
- VKA-naïve vs VKA-experienced
- Time in therapeutic range
- Genetics
- Asian population

Co-morbidities

- Symptomatic heart failure
- Hypertension
- Diabetes
- Prior stroke
- Anaemia
- Renal function
- Concomitant antiplatelets
- Concomitant P-gp inhibitors
- Cardiac biomarkers

Outcomes

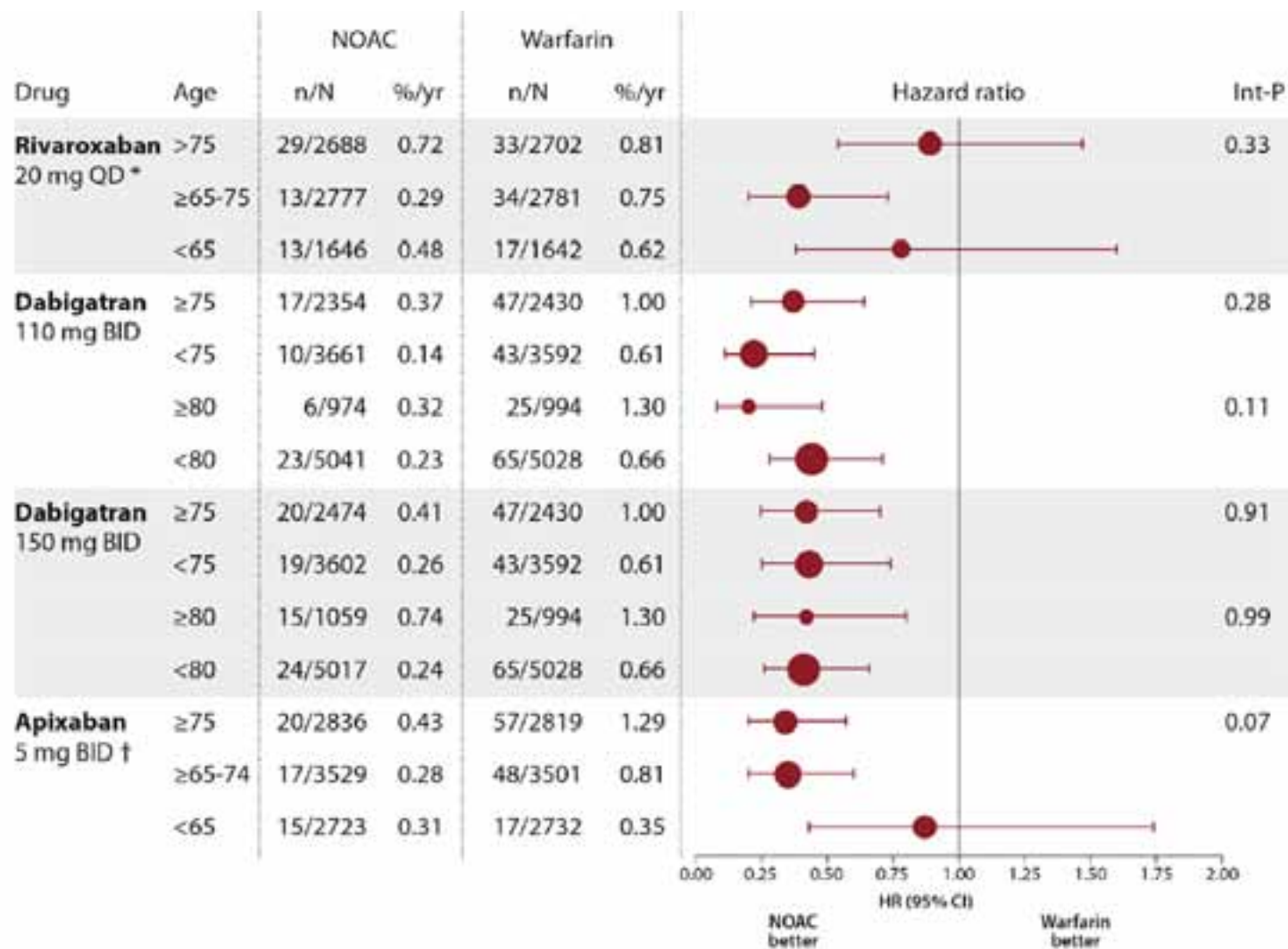
- Intracranial haemorrhage
- Myocardial ischaemic events
- Renal decline
- Non-bleeding upper GI AEs
- Outcome after major bleed
- Dyspepsia
- Coagulation effects
- Benefit-risk
- EU label compliant

Interventions

- Cardioversion
- Periprocedural outcomes

Age and intracranial bleeding

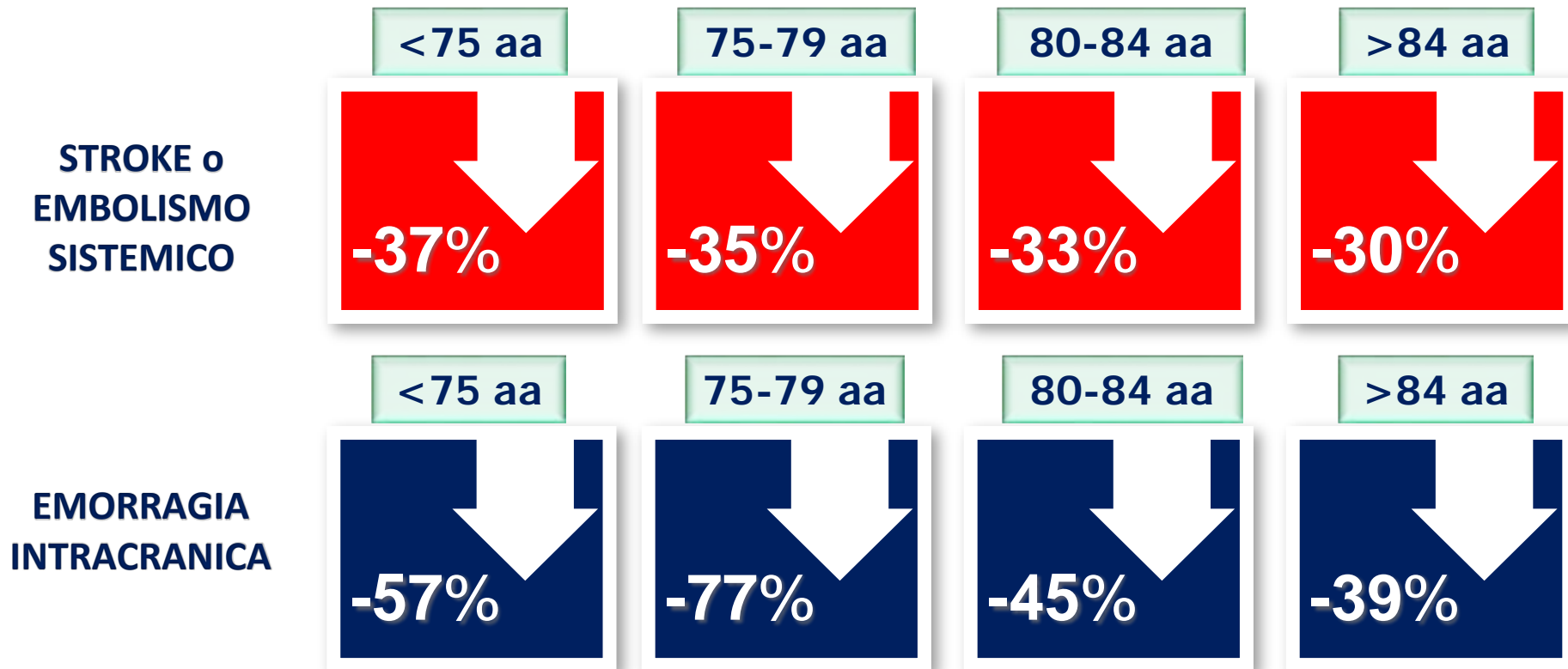
Dabigatran la sicurezza sia nel paziente giovane sia nel paziente anziano



Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation

Dabigatran sicurezza di efficacia sia nel giovane che nell'anziano sia con disfunzione renale che con funzione renale integra

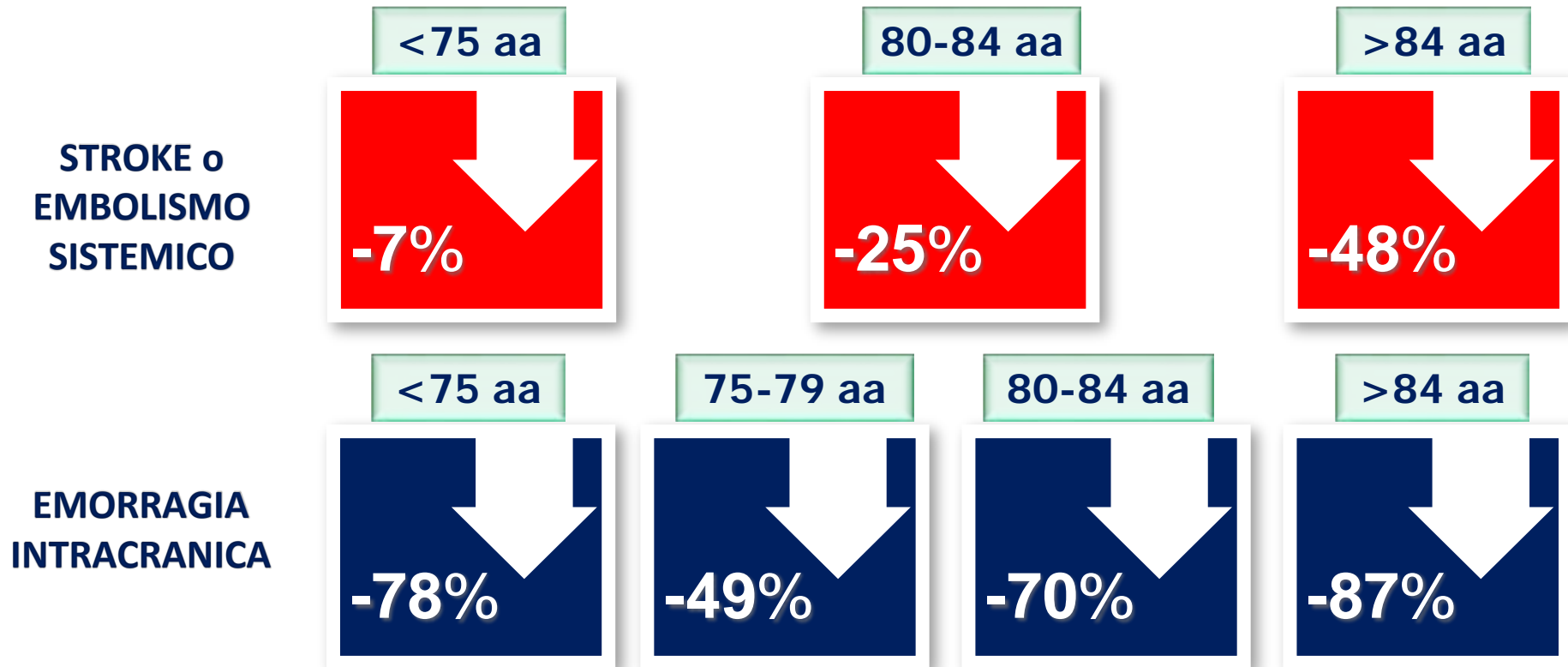
DABI 150 mg



Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation

Dabigatran sicurezza di efficacia sia nel giovane che nell'anziano sia con disfunzione renale che con funzione renale integra

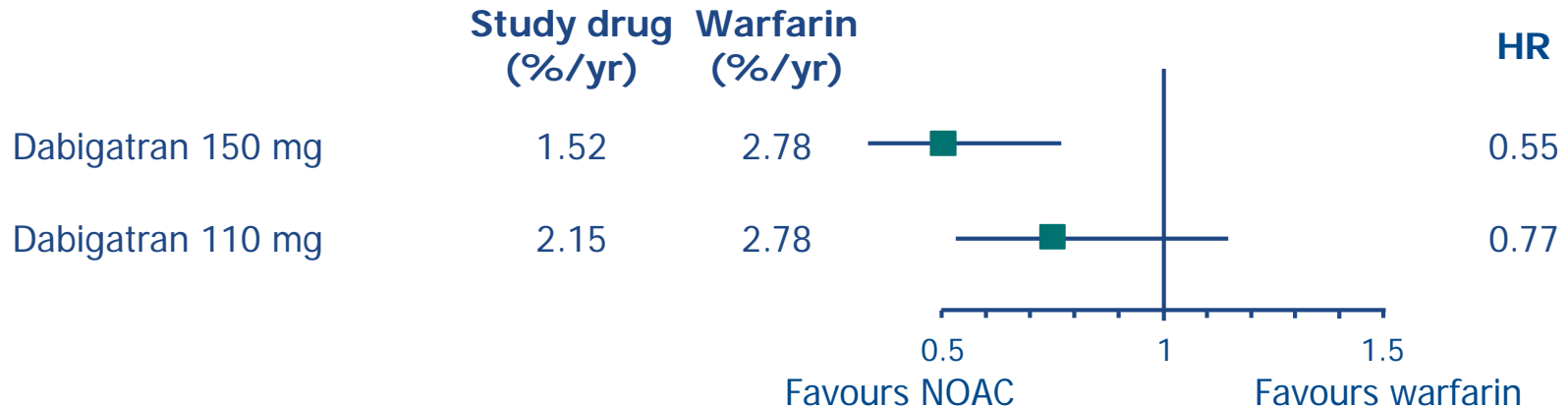
DABI 110 mg



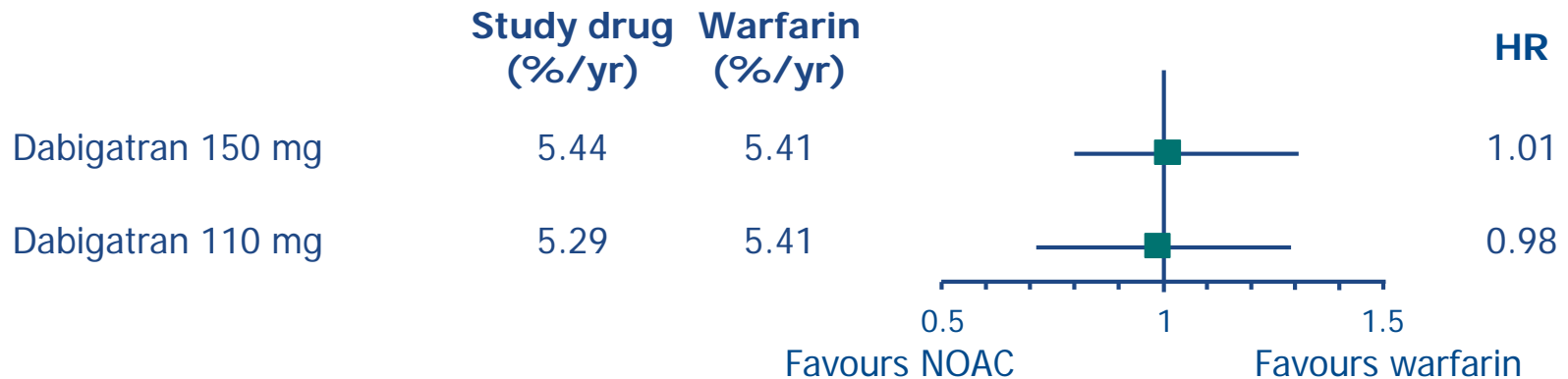
Risultati dal RE-LY: pazienti con IRC moderata (CrCl <50 mL/min)

Dabigatran: sicurezza anche nel paziente con compromissione renale

Stroke and systemic embolism



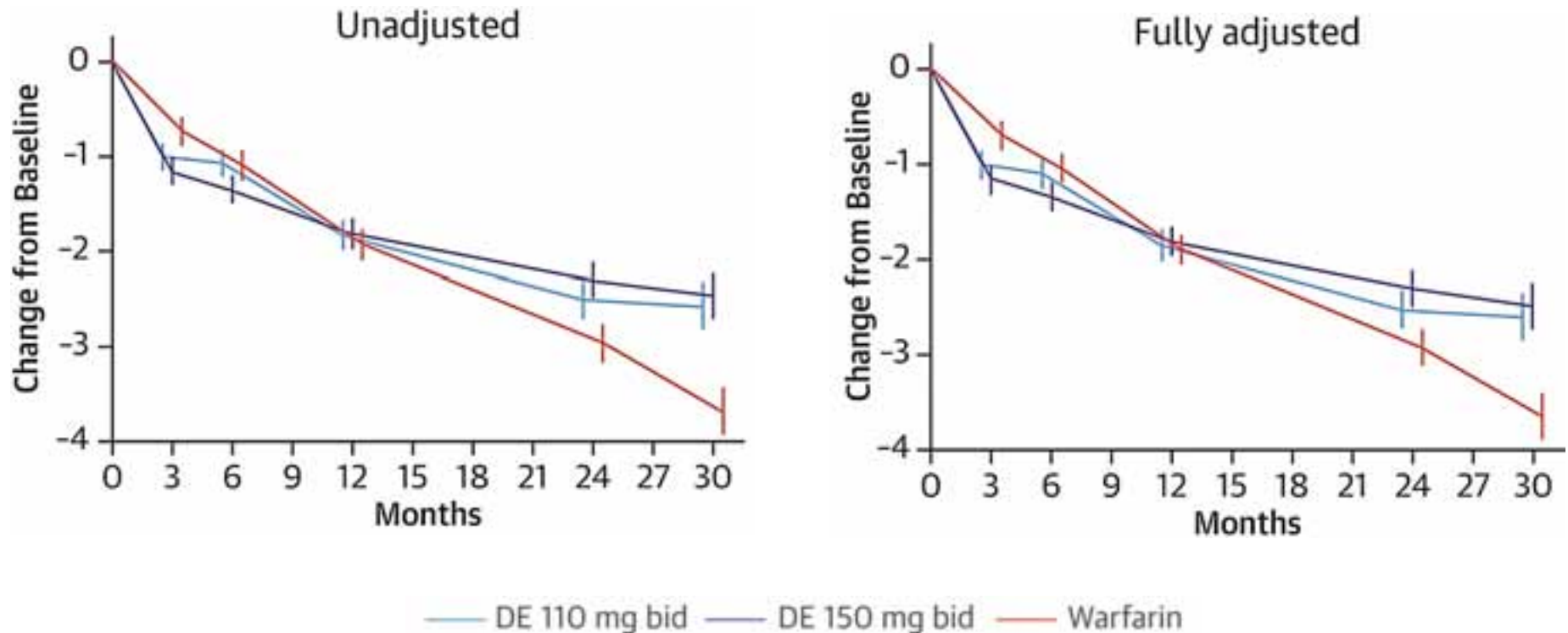
Major bleeding



- HR = hazard ratio;
- Error bars = 95% confidence intervals

Decline in GFR at 30 months was significantly reduced with both doses of dabigatran vs warfarin

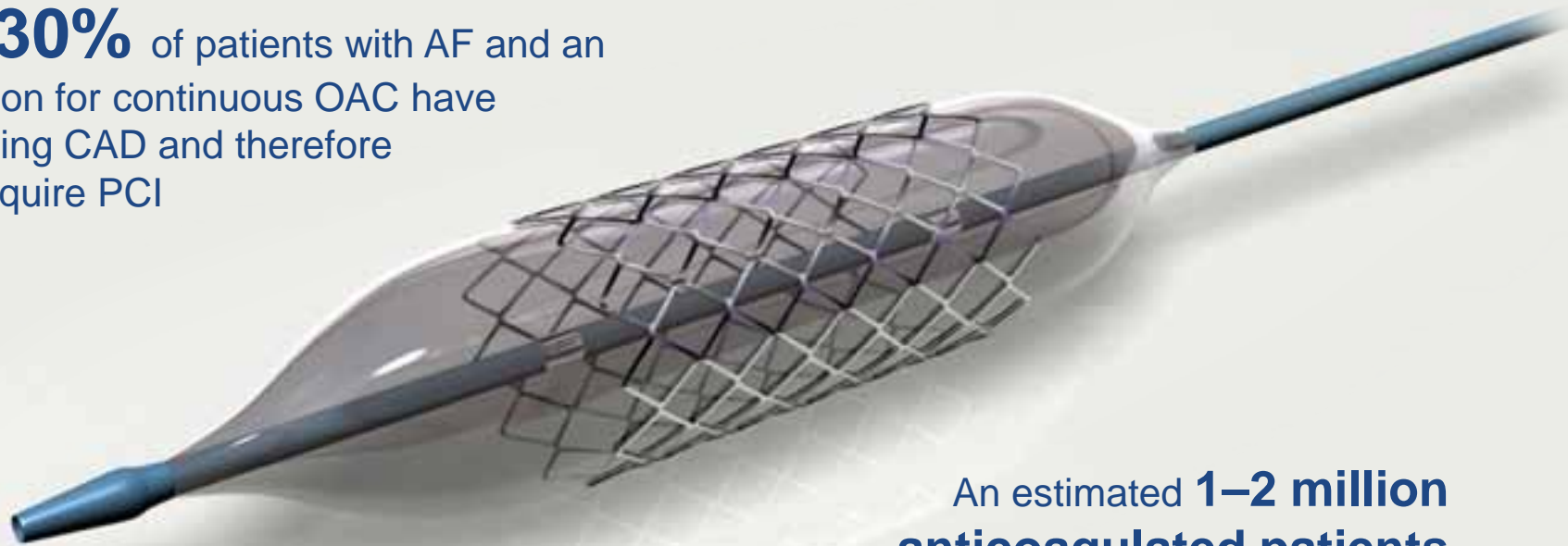
Dabigatran: sicurezza anche nel paziente con compromissione renale



*According to CKD-EPI equation

There is an unmet need in the management of patients with AF undergoing PCI

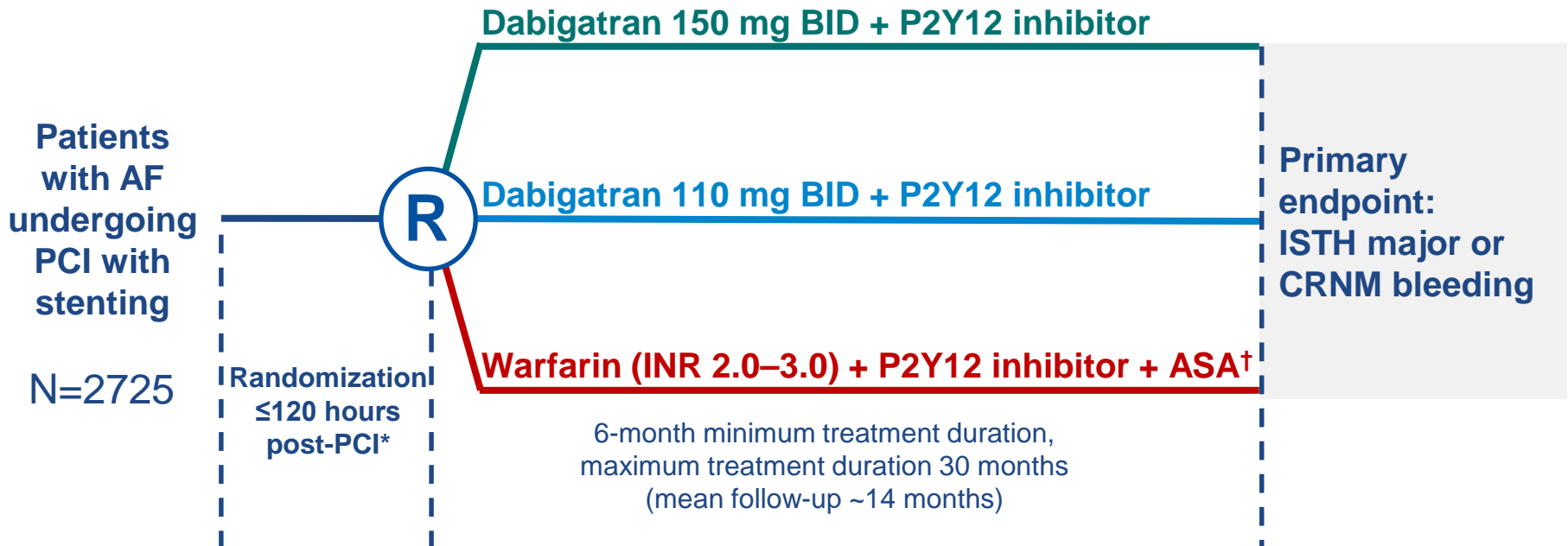
20–30% of patients with AF and an indication for continuous OAC have coexisting CAD and therefore may require PCI



An estimated **1–2 million anticoagulated patients** in Europe are candidates for PCI procedures

Stenting requires follow-up treatment with antiplatelets, which puts anticoagulated patients at **higher risk of bleeding**

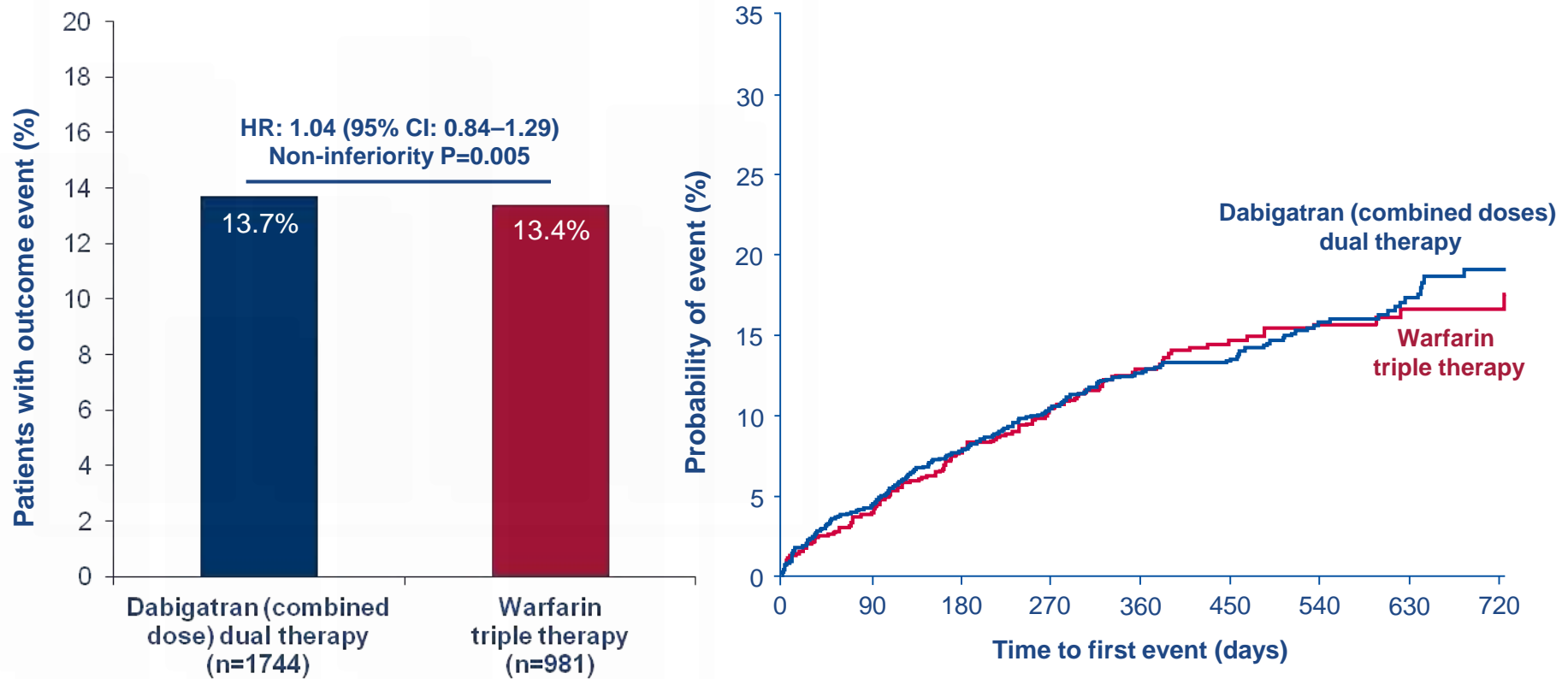
RE-DUAL PCI tested the safety and efficacy of two regimens of dual therapy with dabigatran without ASA vs triple therapy with warfarin



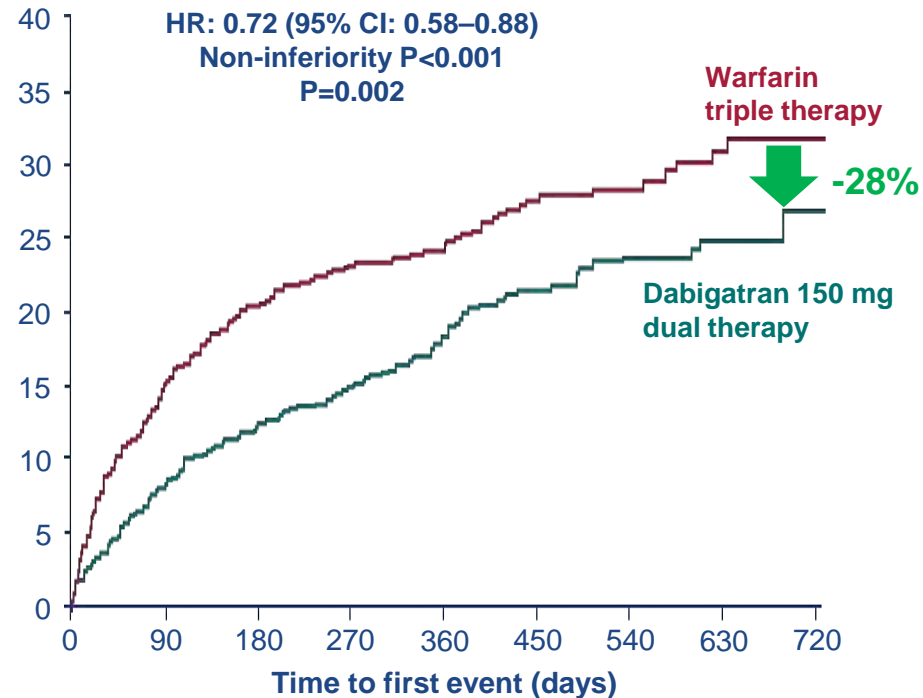
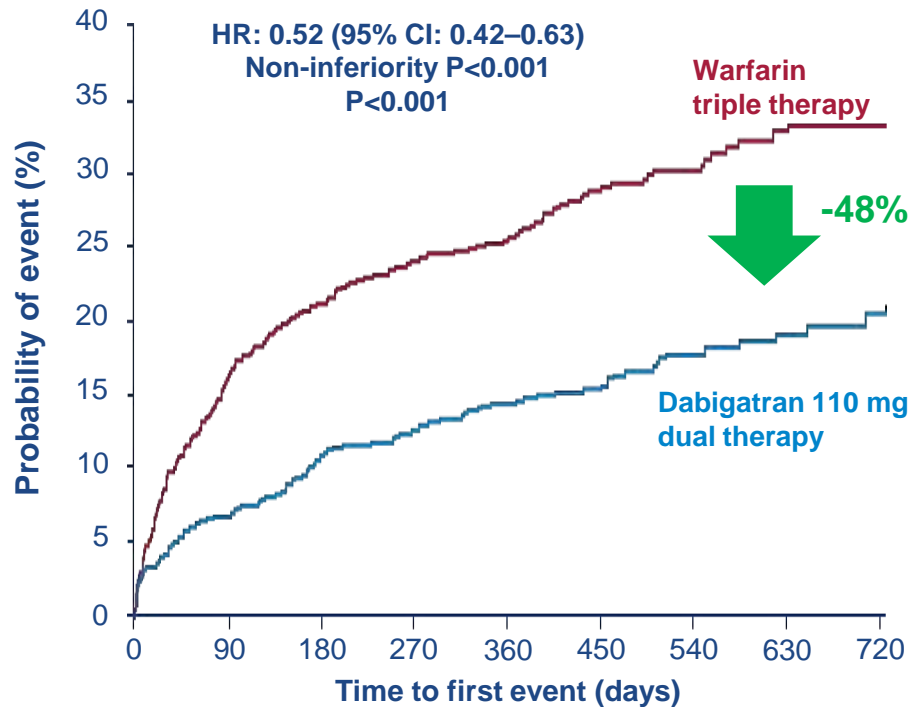
RE-DUAL PCI was a multicentre, open-label trial following a prospective, randomized, open, blinded end-point design; *Study drug should be administered 6 hours after sheath removal and no later than 120 hours post-PCI (≤72 hours is preferable). [†]ASA discontinued after 1 month after bare-metal stent and 3 months after drug-eluting stent; ASA, acetylsalicylic acid; CRNM, clinically relevant non-major; R, randomization; Cannon et al. Clin Cardiol 2016; Cannon et al. N Engl J Med 2017

Dabigatran dual therapy was non-inferior to warfarin triple therapy in the composite efficacy endpoint

Composite endpoint of death or thromboembolic event (MI, stroke or systemic embolism) or unplanned revascularization (PCI/CABG)



Significantly lower rates of ISTH major bleeding or CRNMBE with dabigatran dual therapy

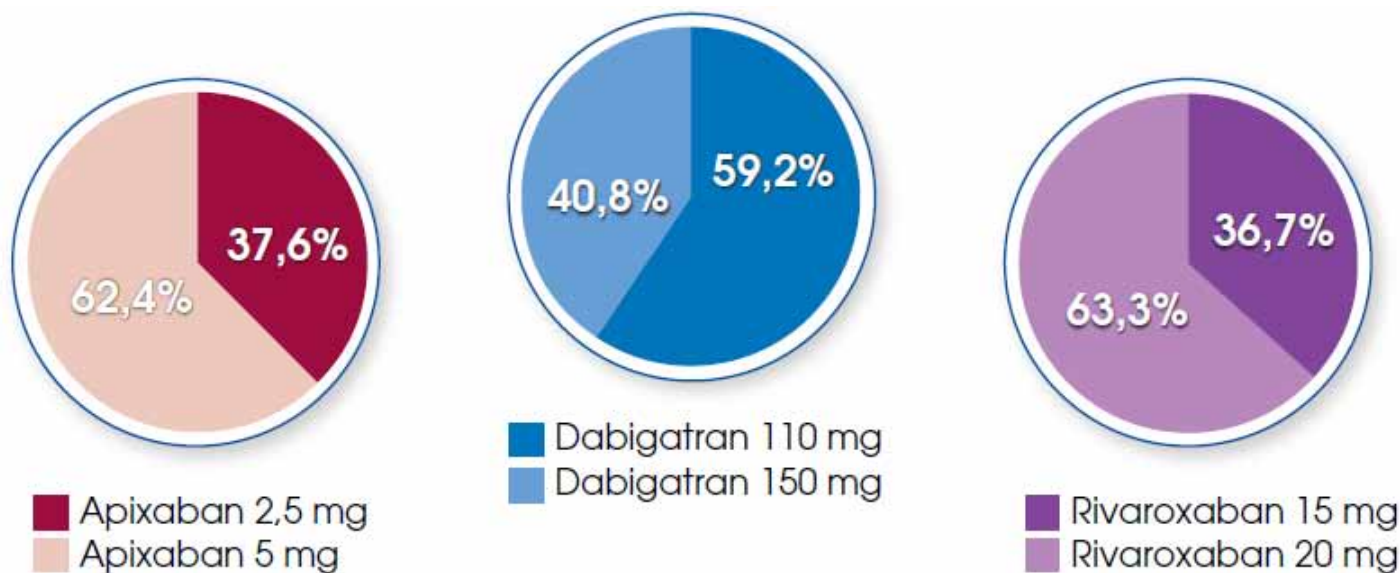


For the dabigatran 150 mg vs warfarin comparison, elderly patients outside the USA (≥ 80 years) and Japan (≥ 70 years) are excluded. Full analysis set presented

CRNMBE, clinically relevant non-major bleeding event; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; Cannon et al. ESC 2017; Cannon et al. N Engl J Med 2017

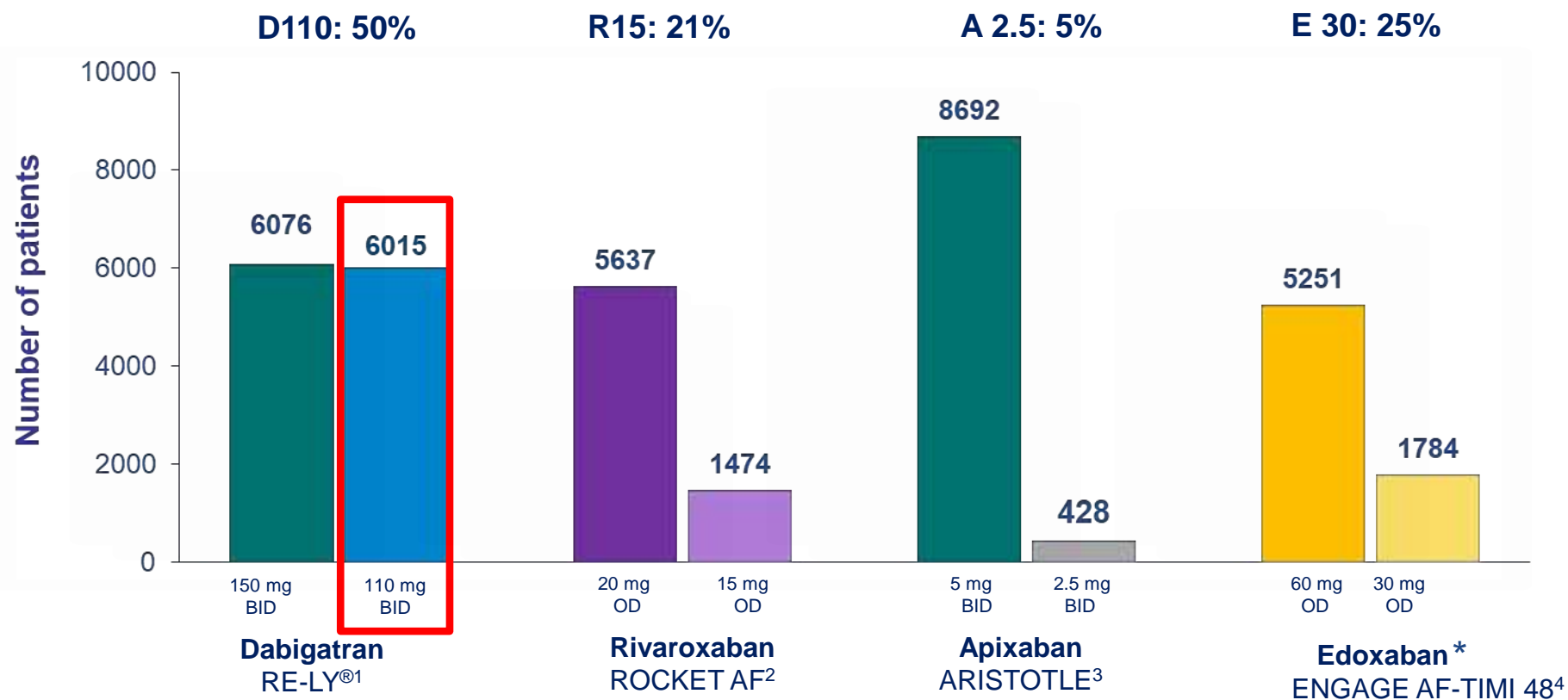
Utilizzo delle 'basse dosi' dei NAO in Italia: ricorso al basso dosaggio superiore al 37%

Uso dei bassi dosaggi dei NAO in Italia



Utilizzo delle 'basse dosi' dei NAO negli RCTs Vs. Warfarin

Dabigatran unico NAO con entrambe le dosi studiate nella popolazione generale



*Approved doses in EU

1. Connolly et al. N Engl J Med 2009; 2. Fox et al. Eur Heart J 2011; 3. Granger et al. N Engl J Med 2011; 4. Giugliano et al. N Engl J Med 2013

Paziente ad alto rischio di sanguinamento

Dabigatran¹

110mg BID

Dose giornaliera **raccomandata** per i pazienti:

- di età pari o superiore a 80 anni
- in trattamento concomitante con verapamil
- **ad aumentato rischio di sanguinamento**

Rivaroxaban²

15 mg OD

Patients with **CrCl 15–49 mL/min**

Apixaban³

2.5 mg BID

Patients with ≥ 2 of the following: age ≥ 80 years, weight ≤ 60 kg, **serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL**

Edoxaban⁴

30 mg OD

Patients with **CrCl 15–50 mL/min**, weight ≤ 60 kg, and/or concomitant use of strong P-gp inhibitors*

Evidenze di efficacia e sicurezza delle bassi dosi dei NAO nella popolazione generale (dati dai RCTs)

Endpoint prima e secondari di sicurezza

Endpoint prima e secondari di efficacia

NAO Basso Dosaggio	Sanguinamenti maggiori	Sanguinamenti intracranici	Sanguinamenti totali	Sanguinamenti gastrointestinali	Ictus emorragico	Ictus/embolla sistemica	Mortalità per tutte le cause
PRADAXA 110 mg RELY² vs warfarin	-20% p=0,003 vs warfarin IC 95% (0,69 - 0,93) p = 0,003 HR = 0,80	-69% p<0,001 vs warfarin IC 95% (0,20 - 0,47) p < 0,001 HR = 0,31	-22% p<0,001 vs warfarin IC 95% (0,74 - 0,83) p < 0,001 HR = 0,78	simile ns IC 95% (0,86 - 1,41) p = 0,43 HR = 1,10	-69% p<0,001 vs warfarin IC 95% (0,17 - 0,56) p < 0,001 HR = 0,31	simile ns IC 95% (0,74 - 1,11) p = 0,34 HR = 0,91	simile ns IC 95% (0,80 - 1,03) p = 0,13 HR = 0,91
Rivaroxaban 15 mg ROCKET-AF³	×	×	×	×	×	×	×
Apixaban 2,5 mg ARISTOTLE¹	×	×	×	×	×	×	×

Elaborazione grafica da tab. 2 e 3, rif 2

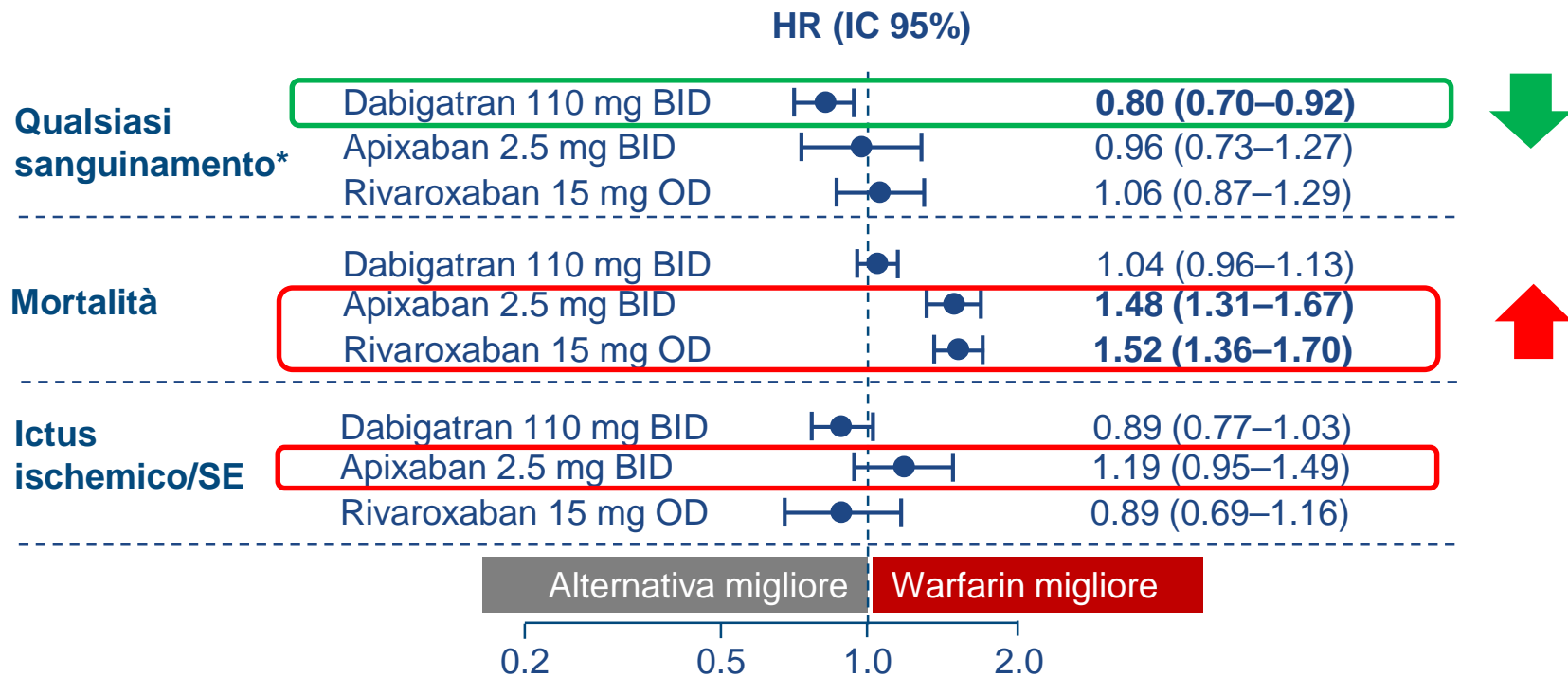
× Dato non disponibile

↓ Differenza statisticamente significativa

⚖ Differenza non significativa

Efficacia e sicurezza delle dosi ridotte di DOACs vs Warfarin in AF

Sicurezza ed efficacia a un anno di follow-up con dosi ridotte di NOAC



*ictus emorragico, sanguinamento maggiore GI; SE, embolia sistemica; Studio di coorte pesato per propensity su 3 registri nazionali danesi di pazienti OAC-naïve con FA, outcomes di sicurezza a un anno di follow-up; dabigatran 110 mg BID, n=8875; apixaban 2.5 mg BID, n=4400; rivaroxaban 15 mg OD, n=3476; warfarin, n=38 893

Patients on anticoagulants may require emergency interventions or experience bleeding

Emergency intervention may become necessary for a variety of reasons

Fractures

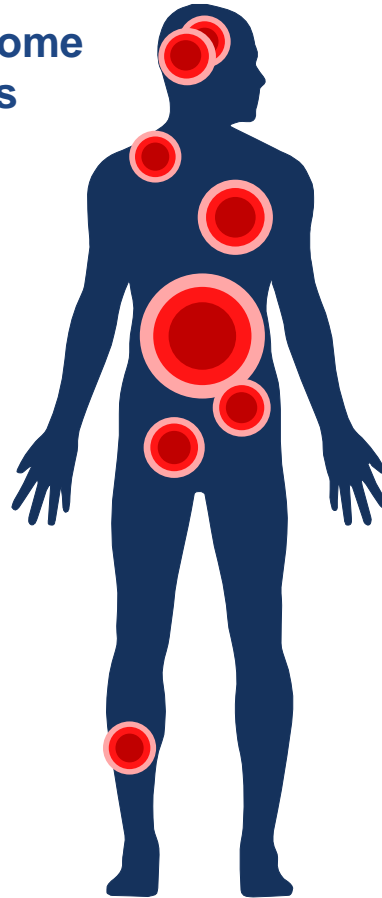
Acute abdominal (e.g. appendicitis)

Incarcerated hernia

Infection

Pacemaker implant

Acute renal failure

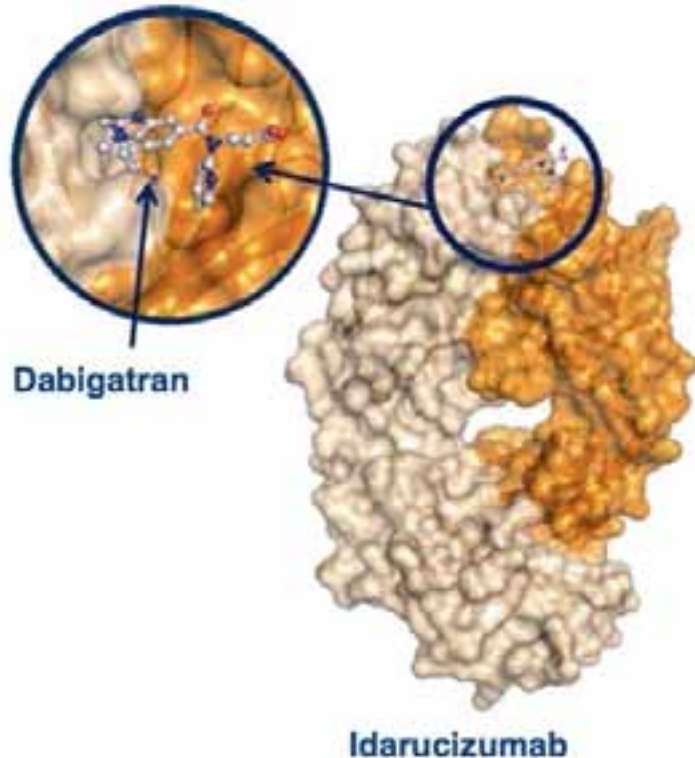


Especially given the high-risk population of patients with AF

Thrombolysis for acute ischaemic stroke

Intracranial haemorrhage

Idarucizumab reversal agent specifico per l'attività anticoagulante di dabigatran



Frammento di anticorpo umanizzato

Affinità di legame 350 volte superiore a quella di dabigatran per la trombina

Nessuna attività procoagulante o anticoagulante

Somministrazione ev in bolo o con infusione rapida, insorgenza d'azione immediata

Emivita breve, eliminazione renale

Idarucizumab per una gestione semplificata nelle emergenze-urgenze



Non serve più preoccuparsi dell'effetto anticoagulante in caso di emergenza

E' possibile concentrarsi su altri aspetti vitali della gestione del paziente

Summary

1

La sicurezza di dabigatran è stata confermata dal RELY che ha dimostrato il beneficio clinico netto di entrambe le dosi in differenti pazienti tra cui anziani e pazienti con compromissione renale

2

Nel paziente con FA sottoposto a PCI, dabigatran in associazione ad antiaggregante si è dimostrato più sicuro della triplice terapia con warfarin garantendo la protezione da eventi tromboembolici

3

La sicurezza di dabigatran è stata confermata da numerosi, robusti e consistenti studi di Real World Evidence in differenti setting di pazienti

4

In emergenza, dabigatran è l'unico NAO con antidoto con attività specifica, immediata e sostenuta nel tempo e che rende sicura ogni occasione