

# Implicaciones Clínicas del ENGAGE-AF

*O Como trasladar la evidencia científica a la práctica clínica*

**José R. González Juanatey**

Área Cardiovascular. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

# Conflicto de intereses

Ensayos clínicos, proyectos de investigación,  
ponencias y asesoramiento de:  
Almirall, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim,  
Daichii-Sankyo y Pfizer

# Implicaciones clínicas del ENGAGE-AF

## Resultados del ENGAGE-AF

Las Guías de práctica clínica

Los NACOS y el Sistema Nacional de Salud

# Study design: ENGAGE AF-TIMI 48

N=21,105



Randomized,  
double-blind,  
double-dummy,  
event-driven study

**PATIENTS**  
AF on electrical recording within last 12 months  
Intended oral anticoagulant  
**CHADS<sub>2</sub> ≥ 2**

Sin dudas de  
anticoagulación

**RANDOMIZATION**  
1:1:1 randomization is stratified by CHADS<sub>2</sub> score 2–3 versus 4–6  
and need for edoxaban dose reduction\*

Ajustando  
riesgo/benefici

Edoxaban  
30 mg QD regimen

Edoxaban  
60 mg QD regimen

Warfarin  
(INR 2.0–3.0)

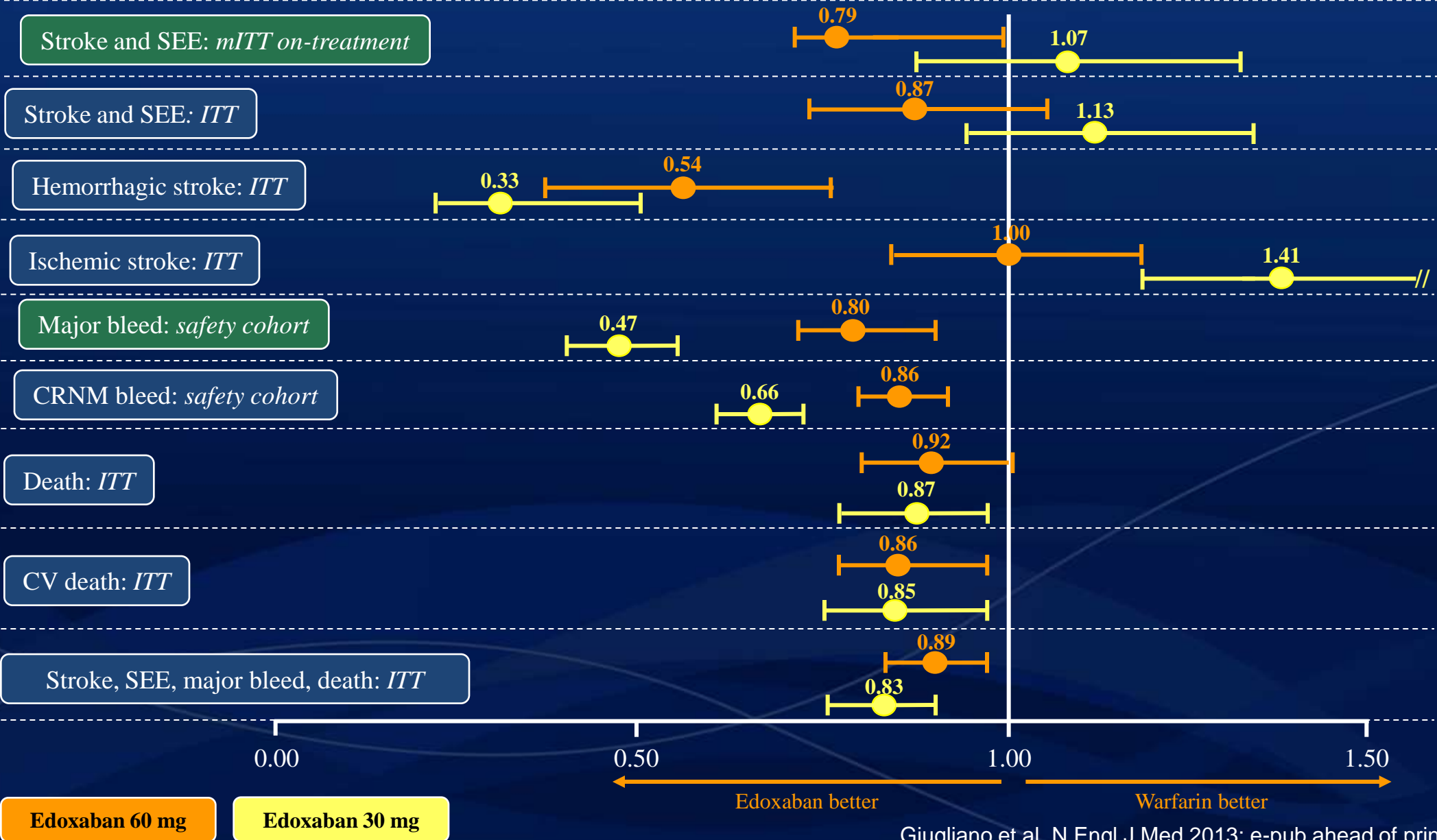
Median duration of follow up 2.8 years

\*Dose reduced by 50% if CrCl 30–50 mL/min, body weight ≤60 kg  
or patient receiving verapamil, quinidine or dronedarone

AF=atrial fibrillation; CrCl=creatinine clearance  
INR=International Normalized Ratio; QD=once daily

# Summary of key outcomes

(TTR 68.4%)



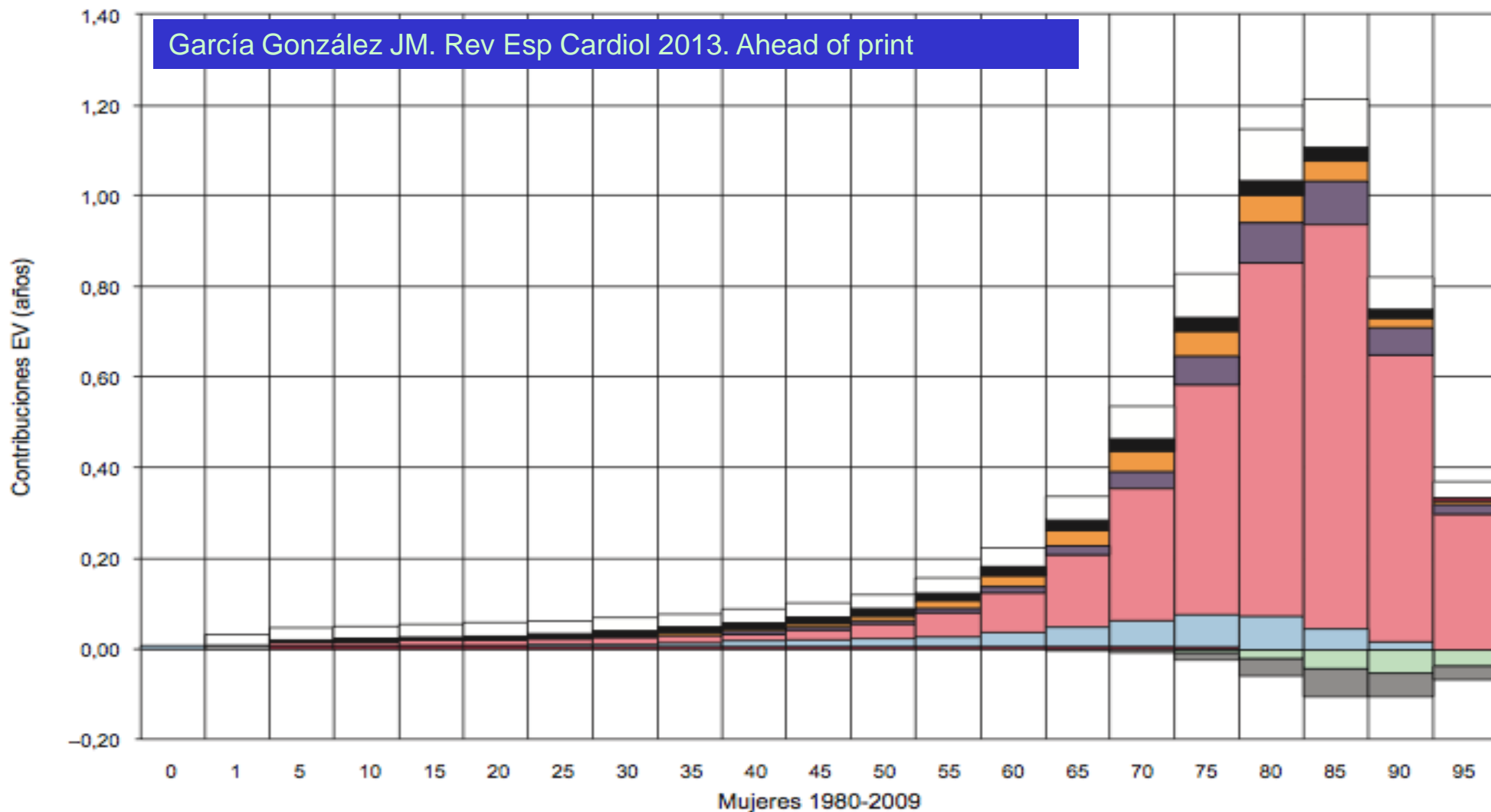
# Implicaciones clínicas del ENGAGE-AF

**Resultados del ENGAGE-AF**

**Las Guías de práctica clínica**

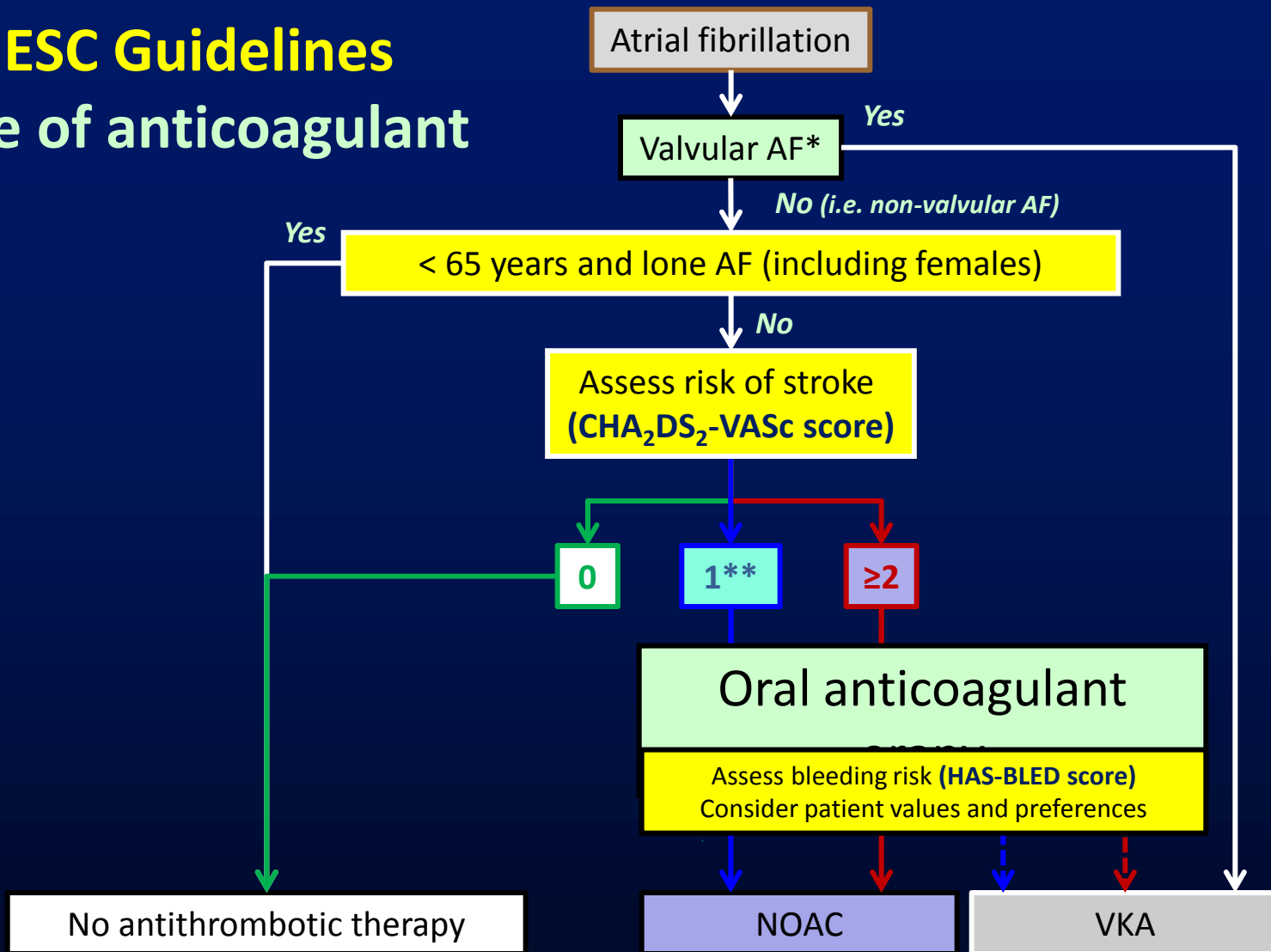
**Los NACOS y el Sistema Nacional de Salud**

# Contribuciones de la mortalidad CV a la esperanza de vida de la población española de 1980 a 2009



# AF ESC Guidelines

## Choice of anticoagulant



\* Includes rheumatic valvular AF, hypertrophic cardiomyopathy, etc.

\*\* Antiplatelet therapy with aspirin plus clopidogrel, or – less effectively – aspirin only, may be considered in patients who refuse any OAC.

Colour: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score; green = 1, blue = 2, red = ≥2. Line: Solid: best option; Dashed: alternative option.

If absolute contraindications to any OAC or anti-platelet therapy, left atrial appendage closure device can be considered.

AF = atrial fibrillation; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = see text; HAS-BLED = see text; NOAC = novel anticoagulants; VKA = vitamin K antagonist.



# Fibrilación y Flutter Auricular

## Valoración de riesgo embolígeno / hemorragia

### CHADS2 Embolic Score

<b>C</b> ardiac Failure	<b>1</b>
<b>H</b> ypertension	<b>1</b>
<b>A</b> ge > 70	<b>1</b>
<b>D</b> iabetes	<b>1</b>
<b>S</b> troke	<b>2</b>

### CHA2DS2VASc Embolic Score

<b>C</b> ardiac Failure	<b>1</b>
<b>H</b> ypertension	<b>1</b>
<b>A</b> ge > 75	<b>2</b>
<b>D</b> iabetes	<b>1</b>
<b>S</b> troke	<b>2</b>
<b>V</b> ascular disease	<b>1</b>
<b>A</b> ge 65-74	<b>1</b>
<b>S</b> ex (female)	<b>1</b>

### Siempre Alto Riesgo Embolígeno

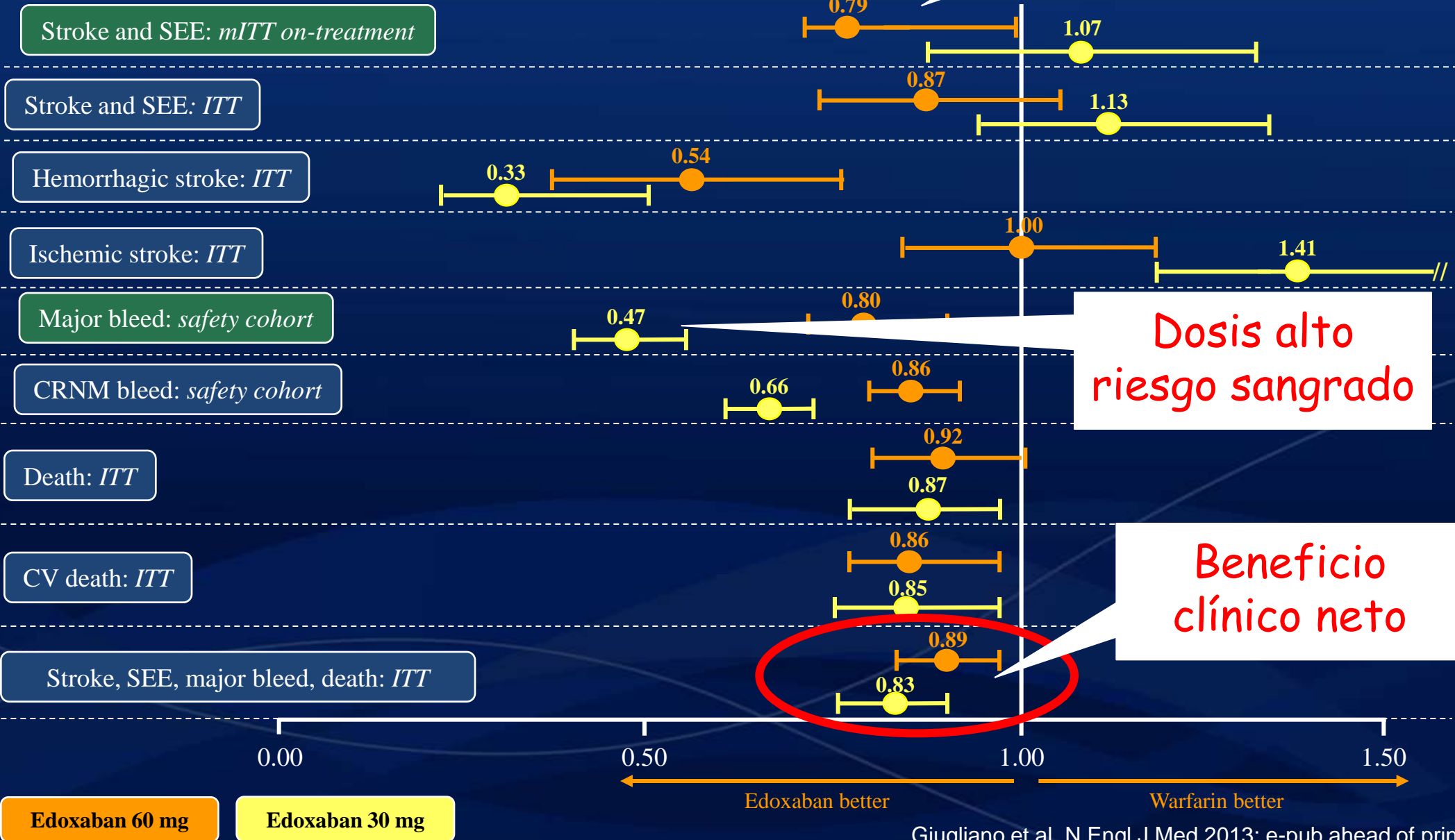
<b>E</b> mbolia previa
<b>E</b> stenosis mitral
<b>P</b> rótesis valvular

### HASBLED Score

<b>H</b> ypertension	<b>1</b>
<b>A</b> bnormal renal or liver	<b>1 or 2</b>
<b>S</b> troke	<b>2</b>
<b>B</b> leeding	<b>1</b>
<b>L</b> abile INR	<b>1</b>
<b>E</b> lderly (e.g. > 65y)	<b>1</b>
<b>D</b> rugs or Alcohol	<b>1</b>

# Summary of key outcomes

AF  
148

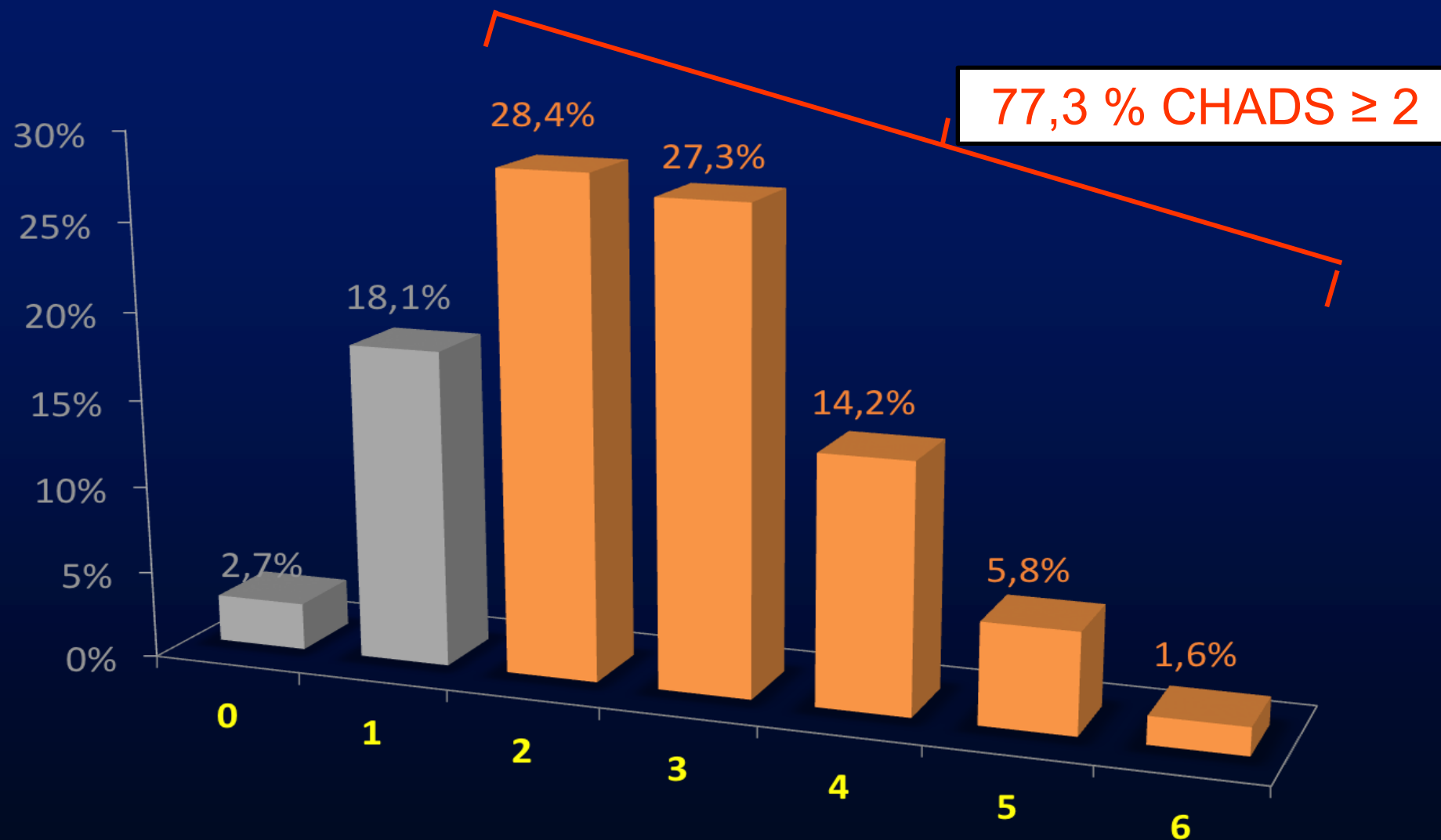


Dosis indicación AC

Dosis alto riesgo sangrado

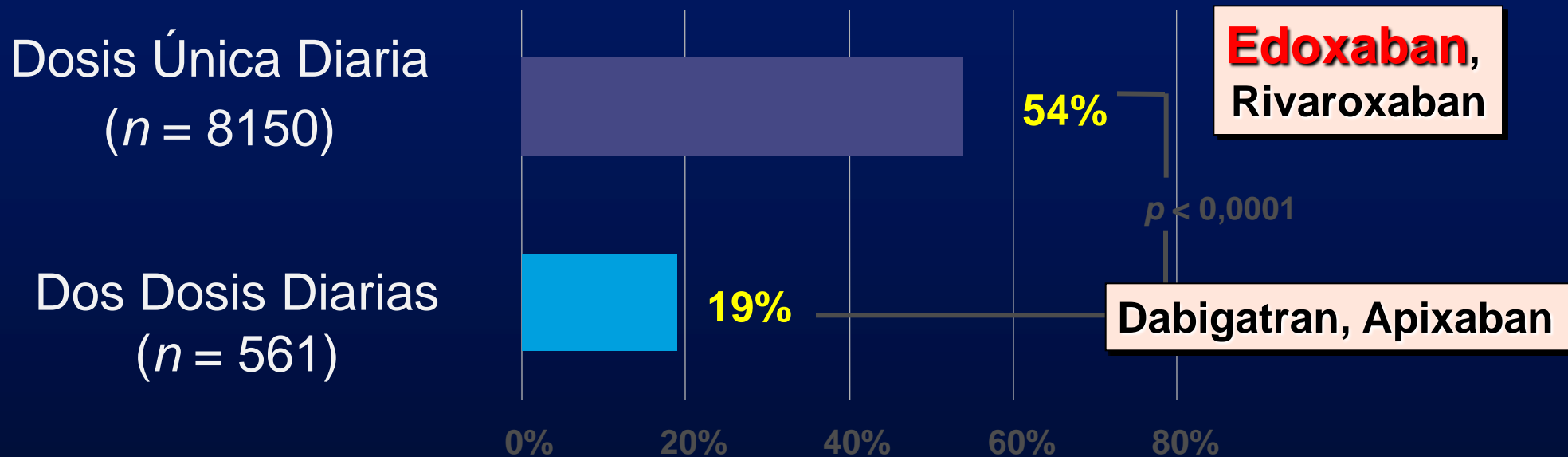
Beneficio clínico neto

# ENGAGE-AF. Implicaciones en la práctica clínica



Rodríguez-Mañero M, Cordero A, et al *Rev Esp Cardiol* 2011; 64:649-653

# Cumplimentación Terapéutica



**EL CONTROL MEJORA LA CUMPLIMENTACION**

Persistencia (definida como los pacientes que tomaron el tratamiento de forma continuada durante 12 meses)

<sup>1</sup>Jackson y cols. Value Health Suppl 2006;9:A363

# Implicaciones clínicas del ENGAGE-AF

**Resultados del ENGAGE-AF**

**Las Guías de práctica clínica**

**Los NACOS y el Sistema Nacional de Salud**

# Pivotal Warfarin-Controlled Trials Stroke Prevention in AF



The "Big 4"

Warfarin vs. Placebo  
2,900 Patients

NOACs vs. Warfarin  
71,683 Patients

6 Trials of Warfarin vs. Placebo  
1989-1993

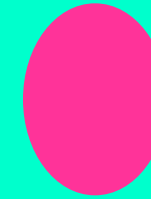
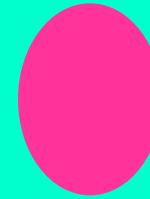
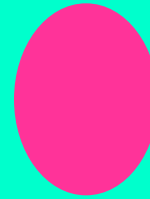
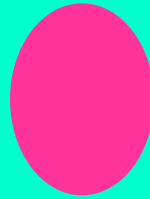
**ROCKET AF**    **ENGAGE AF-TIMI 48**

(Rivaroxaban)

2010

(Edoxaban)

2013



**RE-LY**

(Dabigatran)

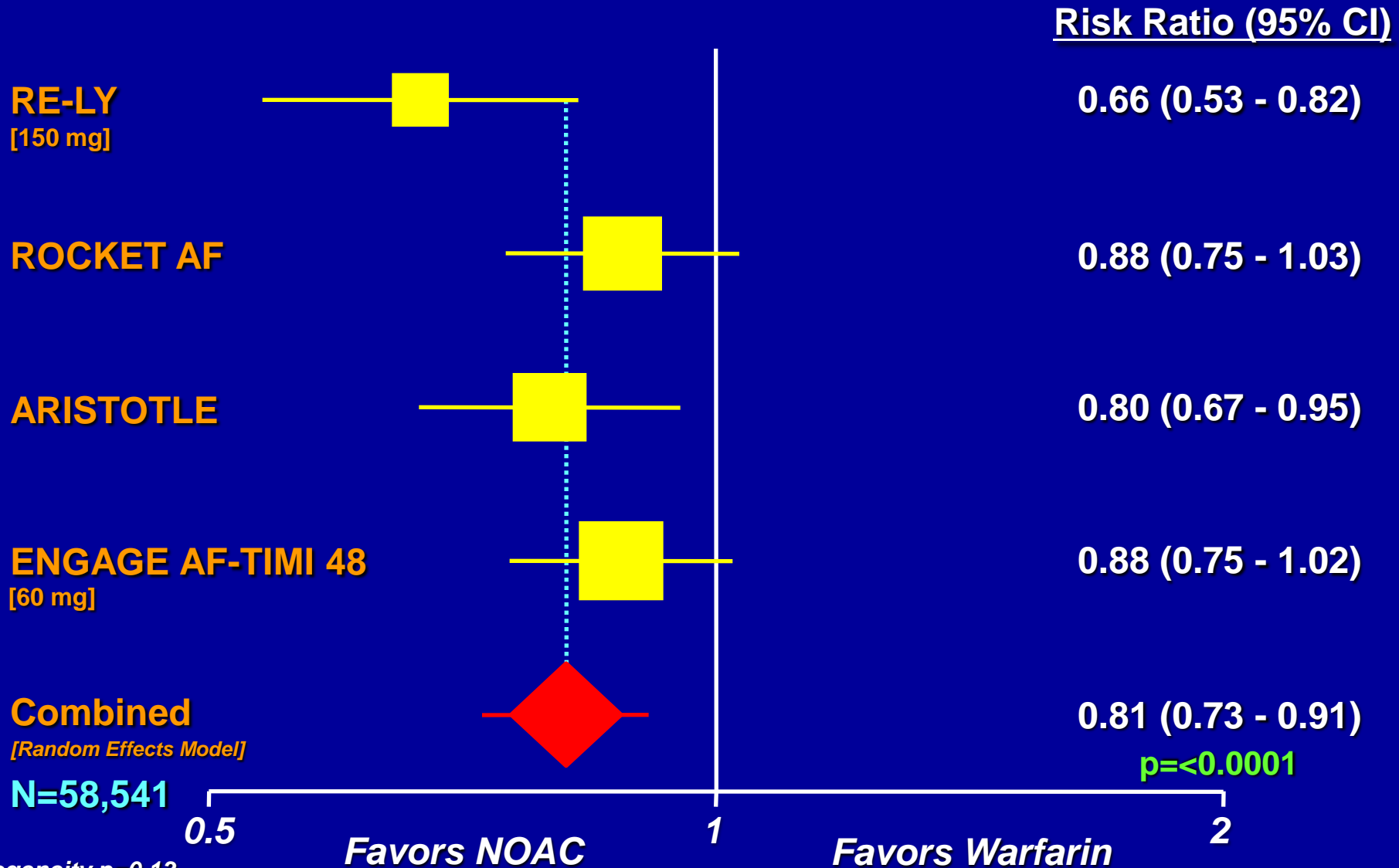
2009

**ARISTOTLE**

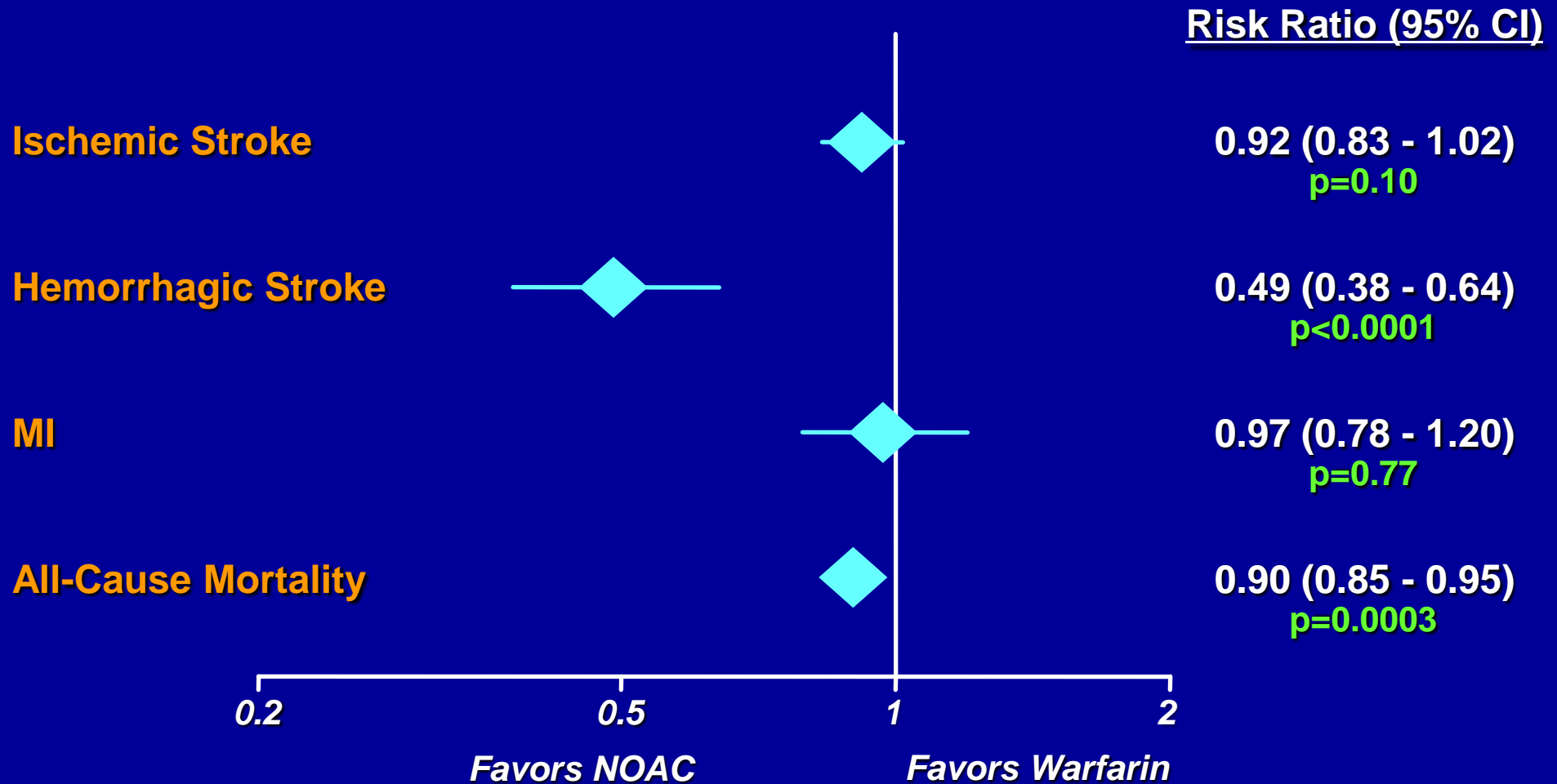
(Apixaban)

2011

# All NOACS: Stroke or SEE



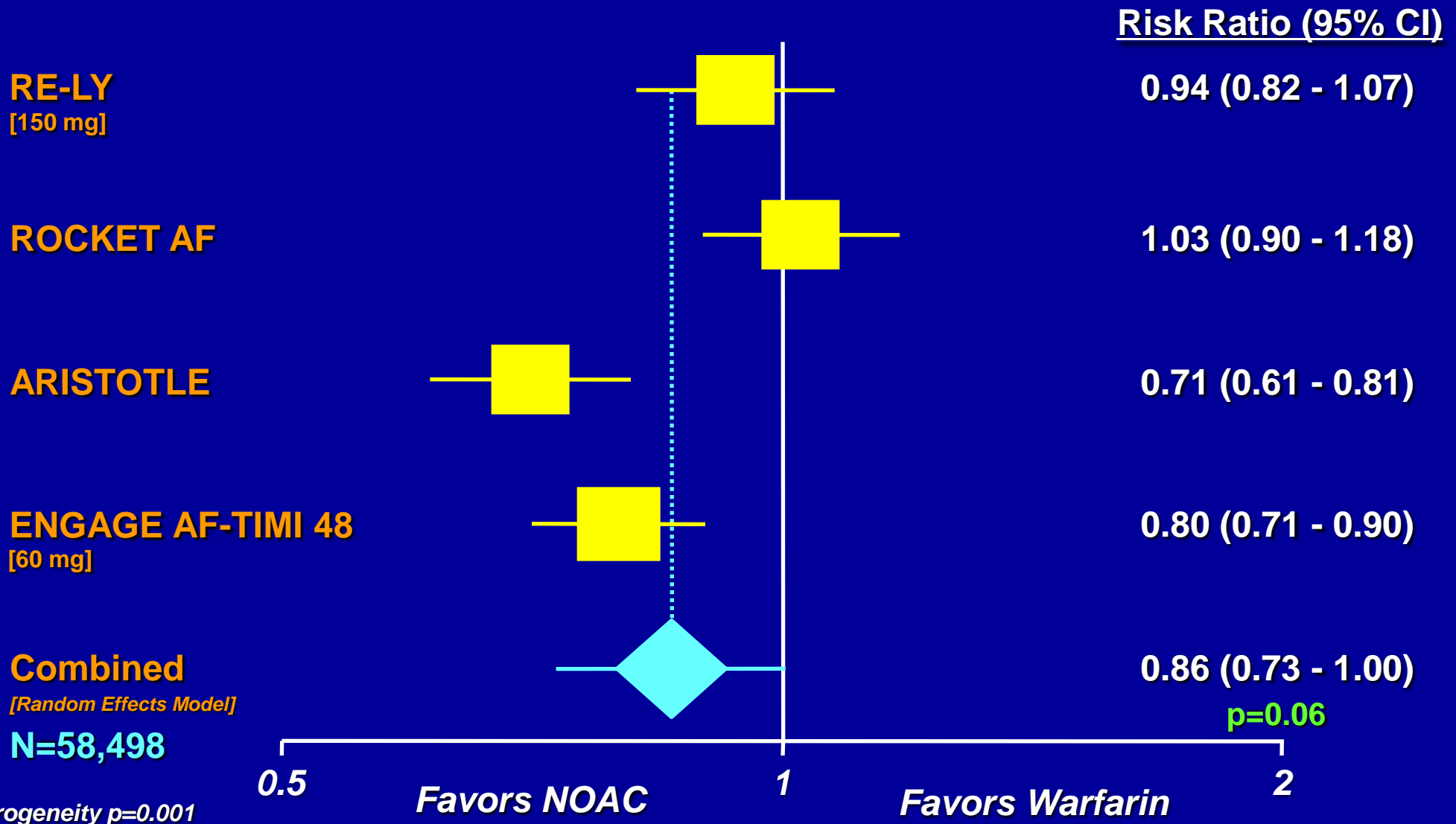
# Secondary Efficacy Outcomes



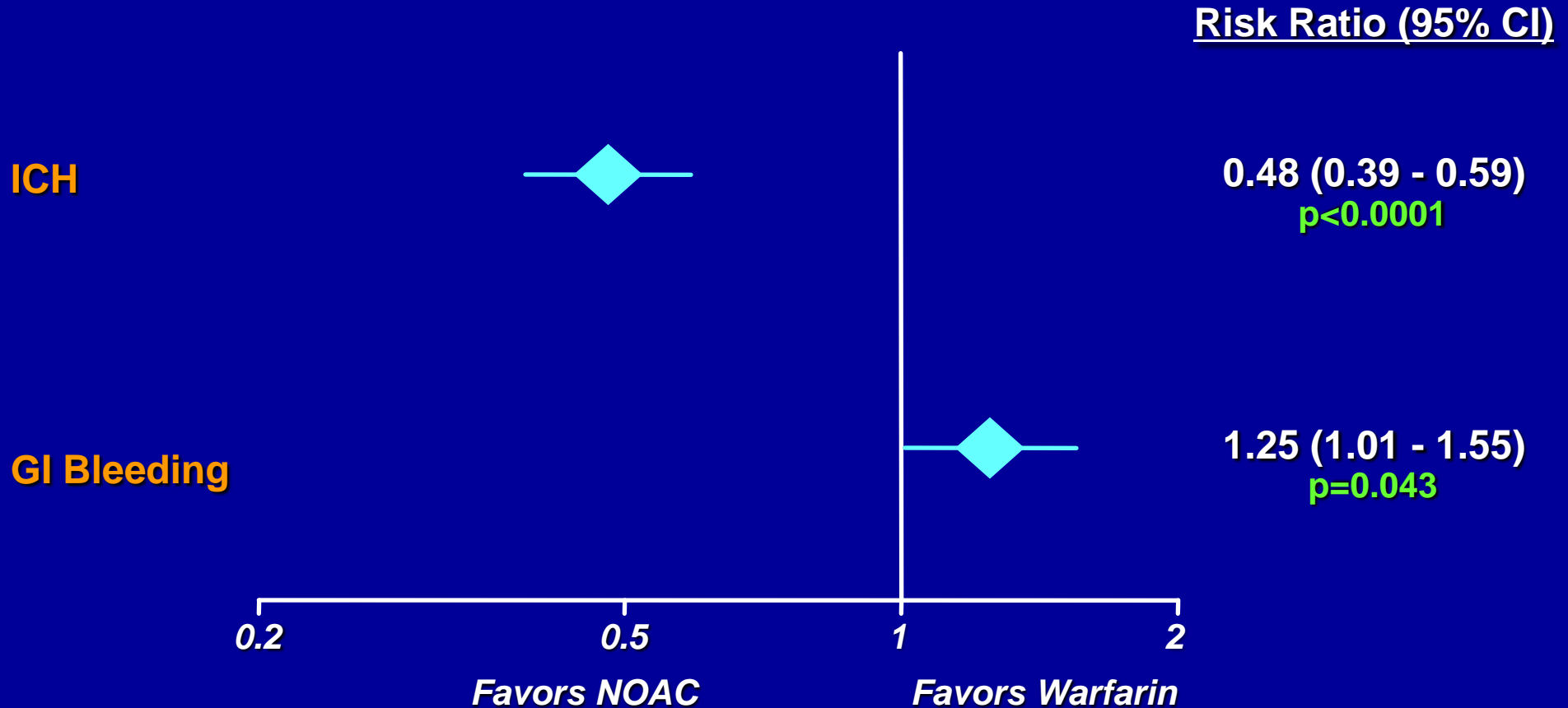
Heterogeneity p=NS for all outcomes



# All NOACS: Major Bleeding



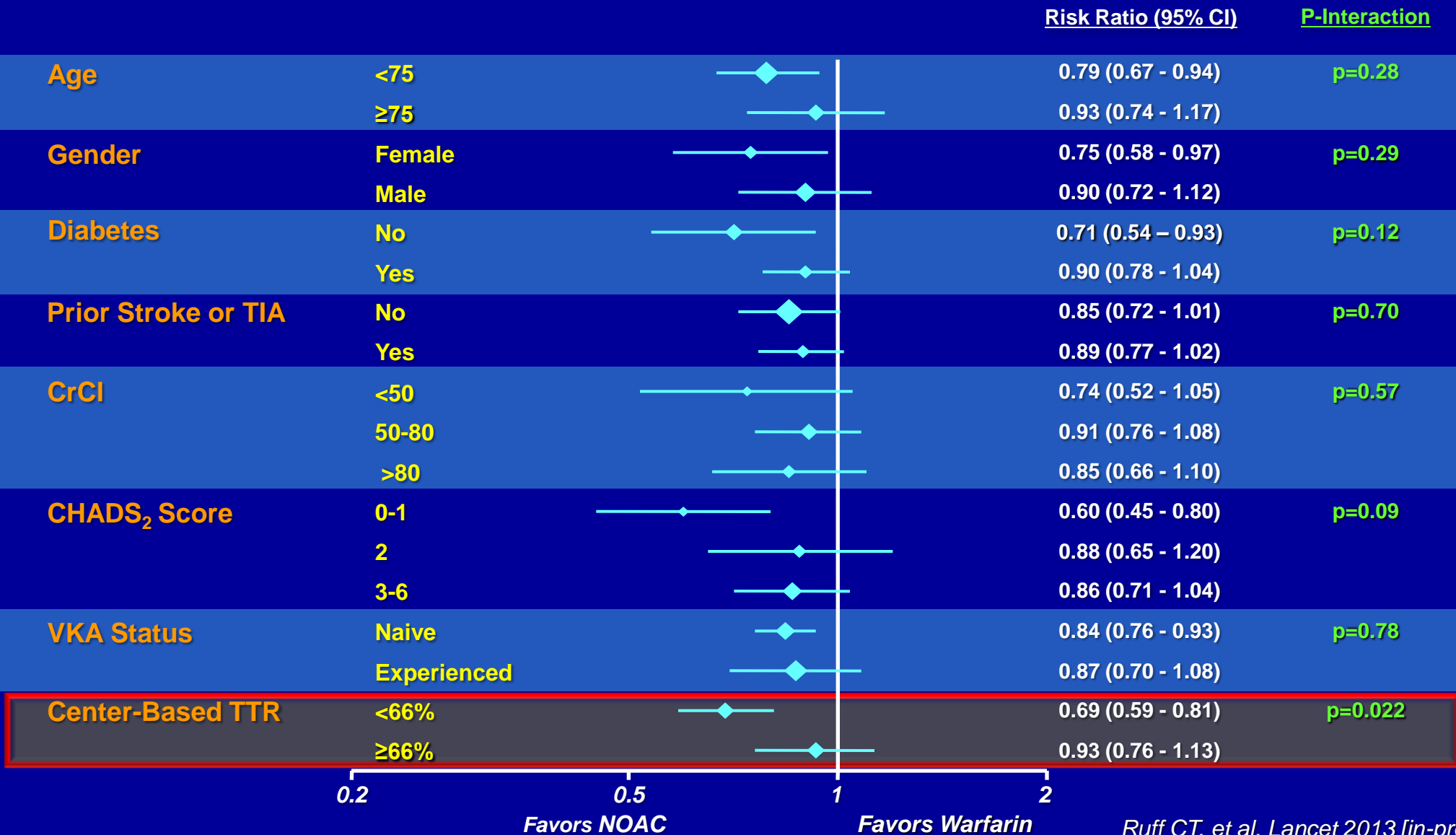
# Secondary Safety Outcomes



Heterogeneity  
ICH,  $p=0.22$   
GI Bleeding,  $p=0.009$

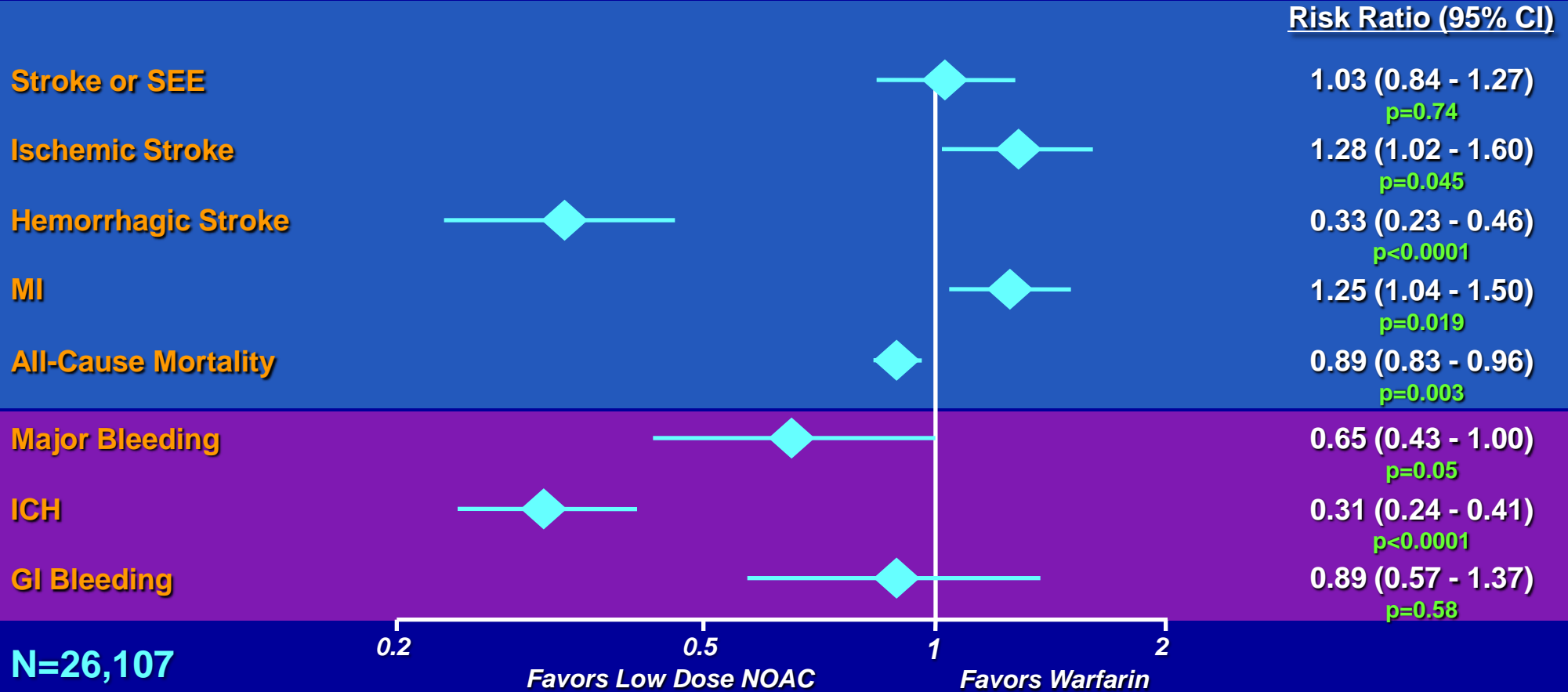


# Subgroups: Major Bleeding



# Low Dose Regimens Efficacy & Safety Outcomes

## Dabigatran 110 mg & Edoxaban 30 mg



Heterogeneity  
P=NS for outcomes except:  
Major Bleeding, p=<0.001  
GI Bleeding, p=0.01

# Spanish Department of Health

## New Oral anticoagulants in AF :

### 4.2.1. Situaciones clínicas:

- **Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina (excluyendo las contraindicaciones generales para la TAO; ver sección 4.3);**
- **Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico;**
- **Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC, definido como la combinación de HAS-BLED  $\geq 3$  y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV [29] y/o microsangrados corticales múltiples [30,31]. Los nuevos anticoagulantes podrían representar un beneficio en comparación con AVK en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC;**
- **Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves. Entre otras opciones terapéuticas, los nuevos anticoagulantes podrían representar una alternativa en estos pacientes;**
- **Pacientes en tratamiento con AVK que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control de INR. Entre otras opciones terapéuticas, los nuevos anticoagulantes podrían representar una alternativa, salvo en el caso de hemorragia gastrointestinal, ya que dabigatrán y rivaroxabán aumentaron el riesgo de hemorragias gastrointestinales en estudios comparativos con con AVK [20,21].**

### 4.2.2. Situaciones relacionadas con el control de INR:

- **Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Se considerará que el control de INR es inadecuado (lábil o inestable) [28] cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 60%, calculado por el método de Rosendaal [32]. En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%. En cualquiera de los supuestos, el periodo de valoración es de al menos los últimos 6 meses, excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas, procedimientos diagnósticos invasivos, manipulaciones dentales, etc. que conlleven la modificación de la pauta de AVK.**
- **Dificultad importante de acceso al control de INR convencional.**

# ¿Cuál es el valor umbral en España?

Hay varias fuentes que han evaluado el coste/AVAC en nuestro país.

Pinto et al. (2001):	20.000 €
Sacristán et al. (2002):	30.000 €
Soto J. (2004):	24.000-42.000 €
Pinto et al. (2005):	9.000-38.000 €
De Cock et al. (2007):	30.000-45.000 €

Todos cumplen  
umbral  
coste/eficacia

Estos valores sirven de referencia y orientan a los decisores.

Pinto et al. El valor monetario de la Salud. Barcelona: Springer-Verlag; 2001; 52-91. Sacristán et al. Gac Sanit 2002; 16:334-43. Soto J. Farm Hosp 2004; 28:296-304. Pinto et al. Ekonomiaz 2005; 60:192-209. De Cock et al. Pharmacoeconomics Sp Res Art 2007; 4:97-107.

# Empleo de NACOs vs Otros Nuevos Tratamientos

Cuota de Mercado 2013

+10%



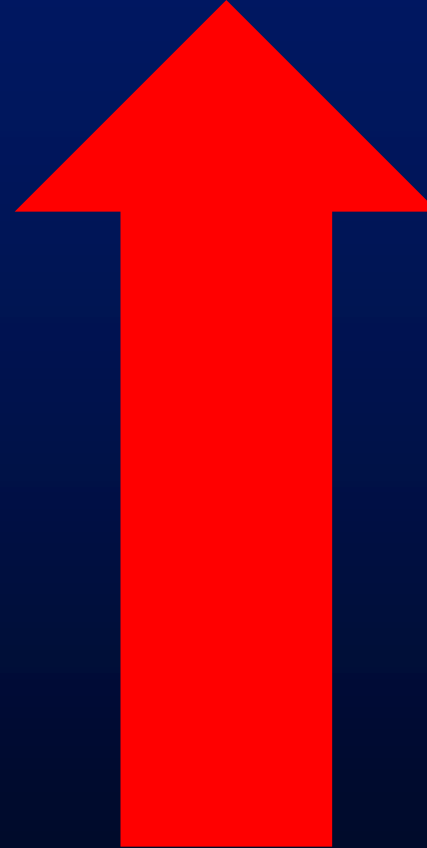
NACOs

+10%



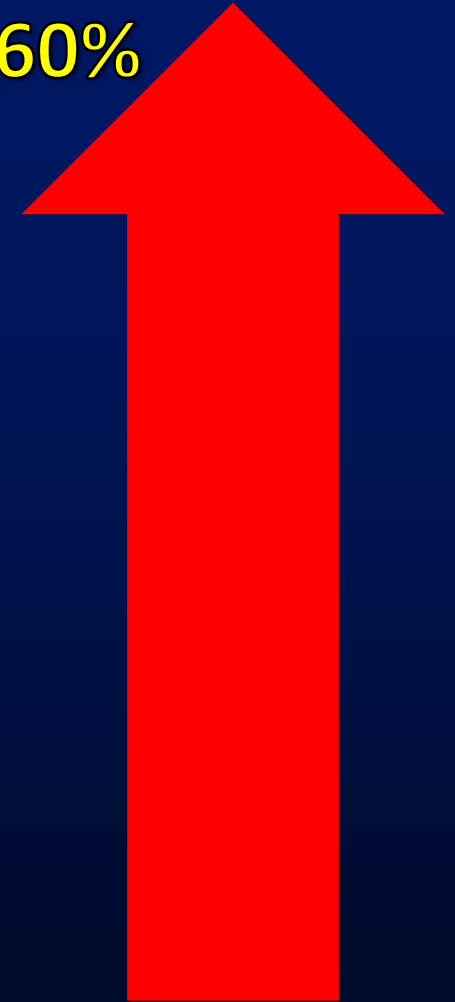
Nuevos  
Antiagr.

+50%



Nuevos  
Antidiabeticos

+60%



Nuevos  
Antipsicoticos



# Implicaciones clínicas del ENGAGE-AF

**Resultados del ENGAGE-AF**

**Las Guías de práctica clínica**

**Los NACOS y el Sistema Nacional de Salud**