

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Sorrento, 24-26 Maggio 2019

STUDIO COMPASS

un nuovo paradigma nella gestione della PAD

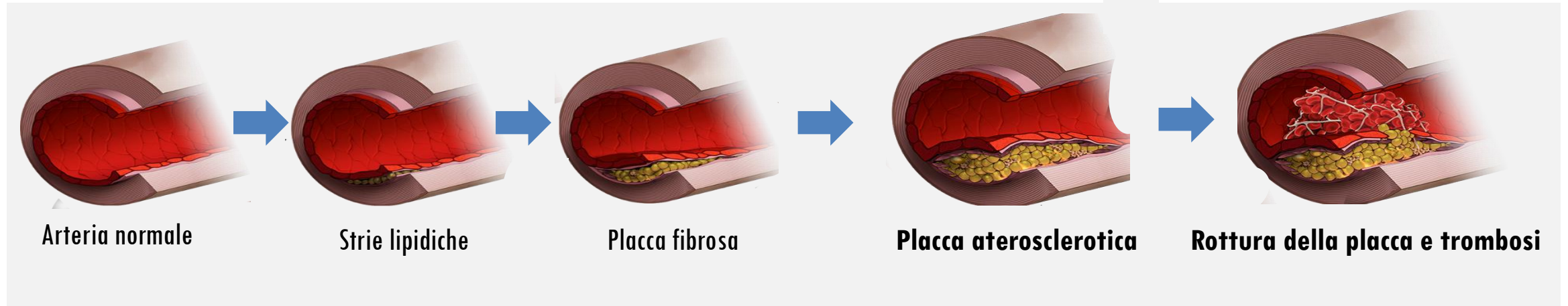
Mauro Molteni

Relazioni con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

Ai sensi dell'art. 76 sul Conflitto di Interessi, pag. 34 dell'Accordo Stato-Regione del 2 febbraio 2017, dichiaro che negli ultimi due anni ho avuto i seguenti rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

Amgen	Novartis
Bayer	Pfizer
BMS	PIAM
Boeringher-Ingelheim	Portola
Daiichi-Sankyo	Sanofi
Guidotti- Malesci	Techdow

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI



Stenosi limitante il flusso
sintomi sotto sforzo
e.g. angina stabile e claudicatio

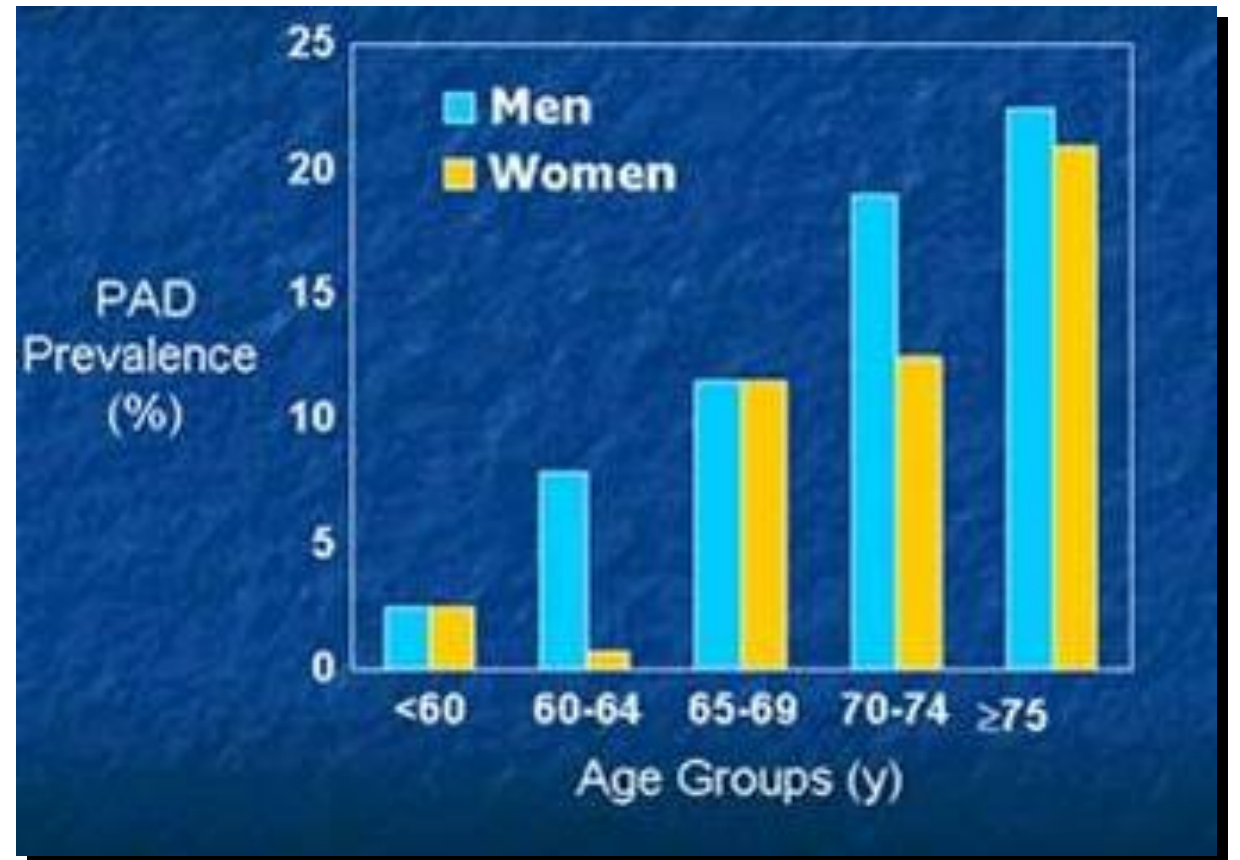
Aterotrombosi

Infarto miocardico
Ictus
Morte cardiovascolare
Ischemia degli arti

Insull W Jr, Am J Med 2009;122(1 Suppl):S3–S14;
Bradberry JC et al, J Am Pharm Assoc 2004;44:S37–S45

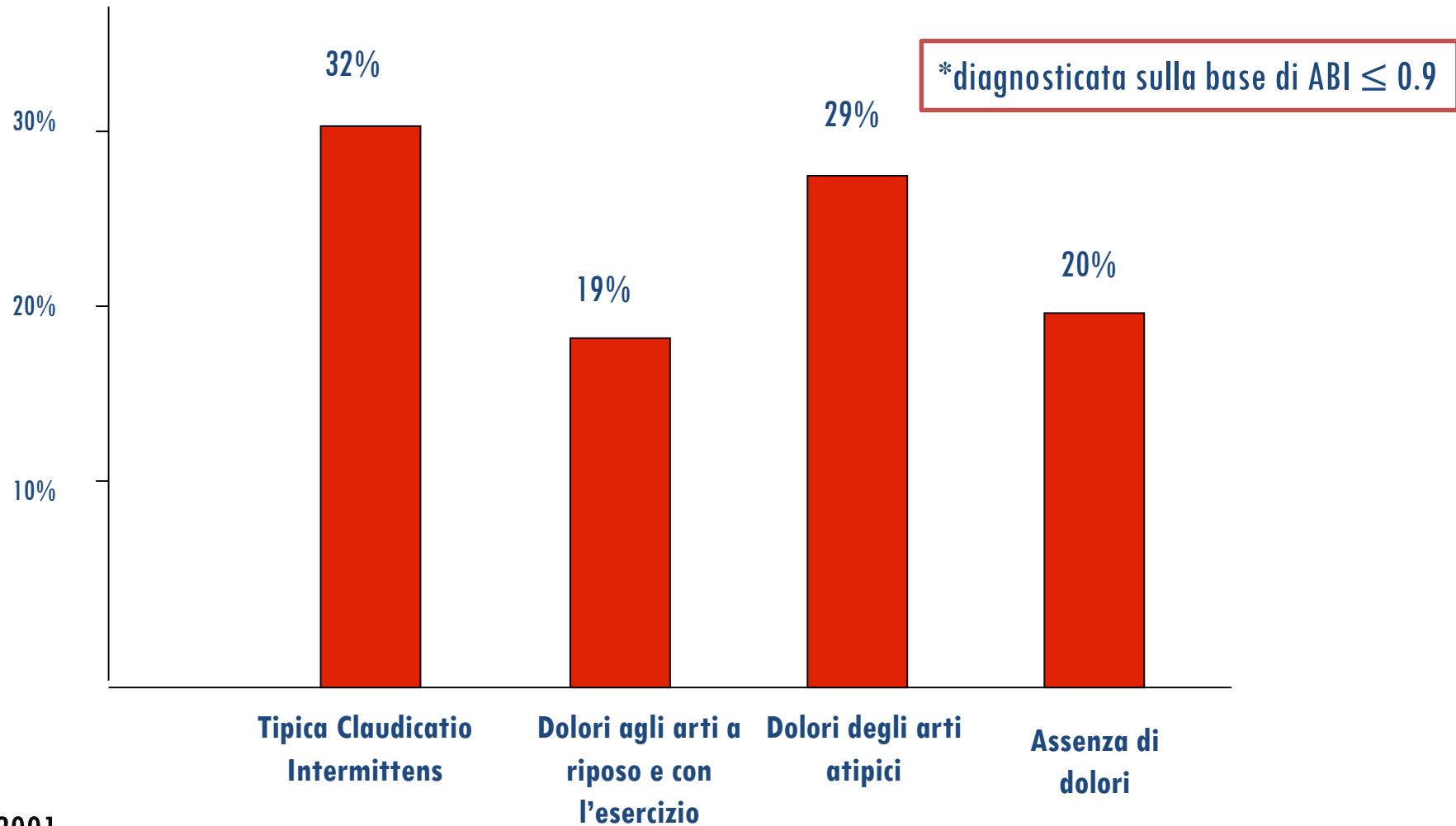
DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

- L'AOP è una patologia estremamente frequente (prevalenza stimabile attorno al 10% della popolazione anziana (> 70 anni)).
- Viene spesso sottostimata, per l'atipicità dei sintomi o l'asintomaticità della patologia.
- Vi è una maggiore prevalenza nel sesso maschile, che tende però a scomparire in età avanzata (> 75 anni).



Criqui MH, et al, Circulation, 1985

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI



McDermott MM, et al. JAMA 2001

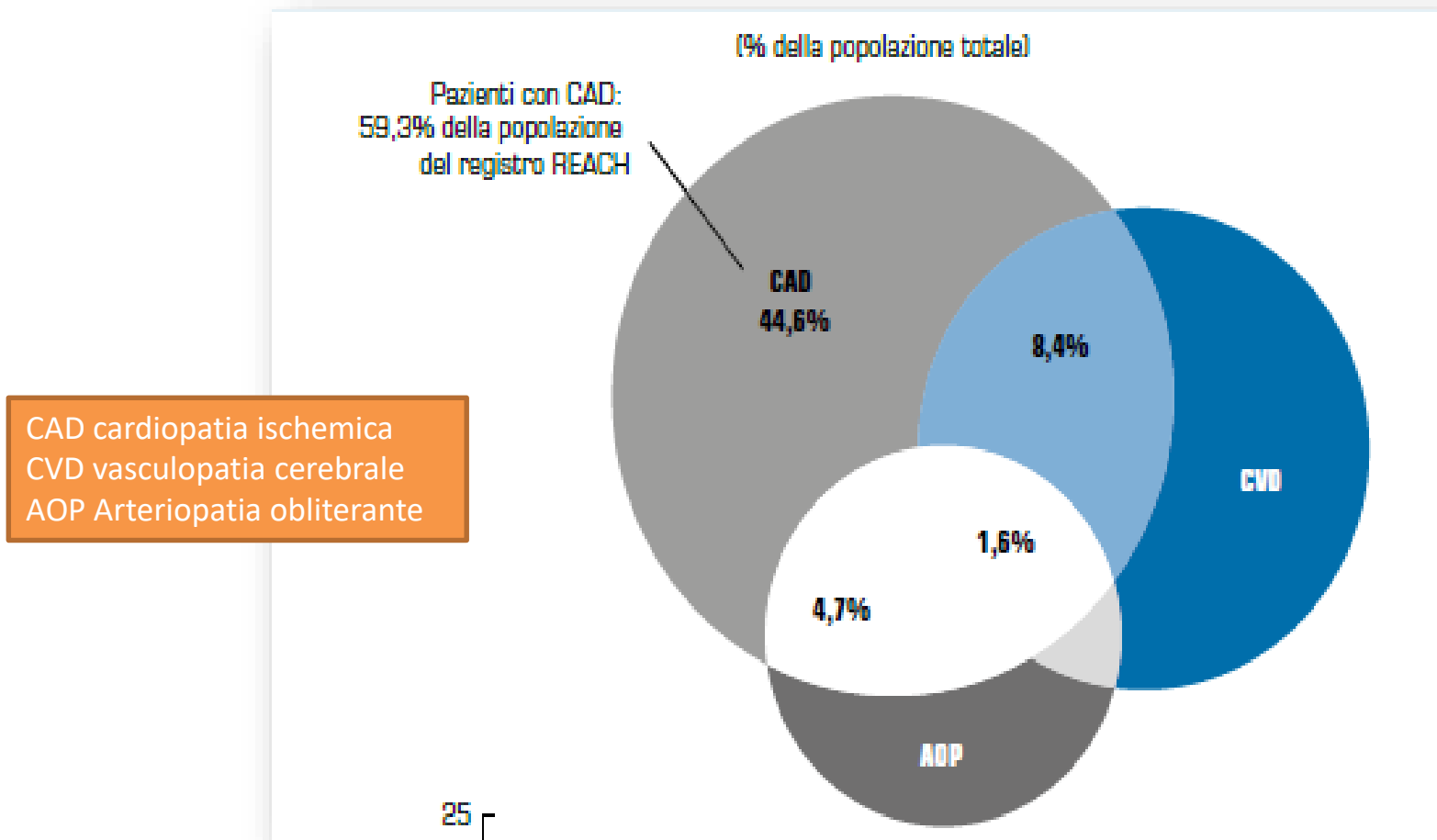
DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Metanalisi di Heald e collaboratori (JAMA 2008): 11 studi longitudinali e complessivamente 44.590 pazienti asintomatici per AOP.

L'AOP ($ABI < 0,9$) comporta un aumento di:

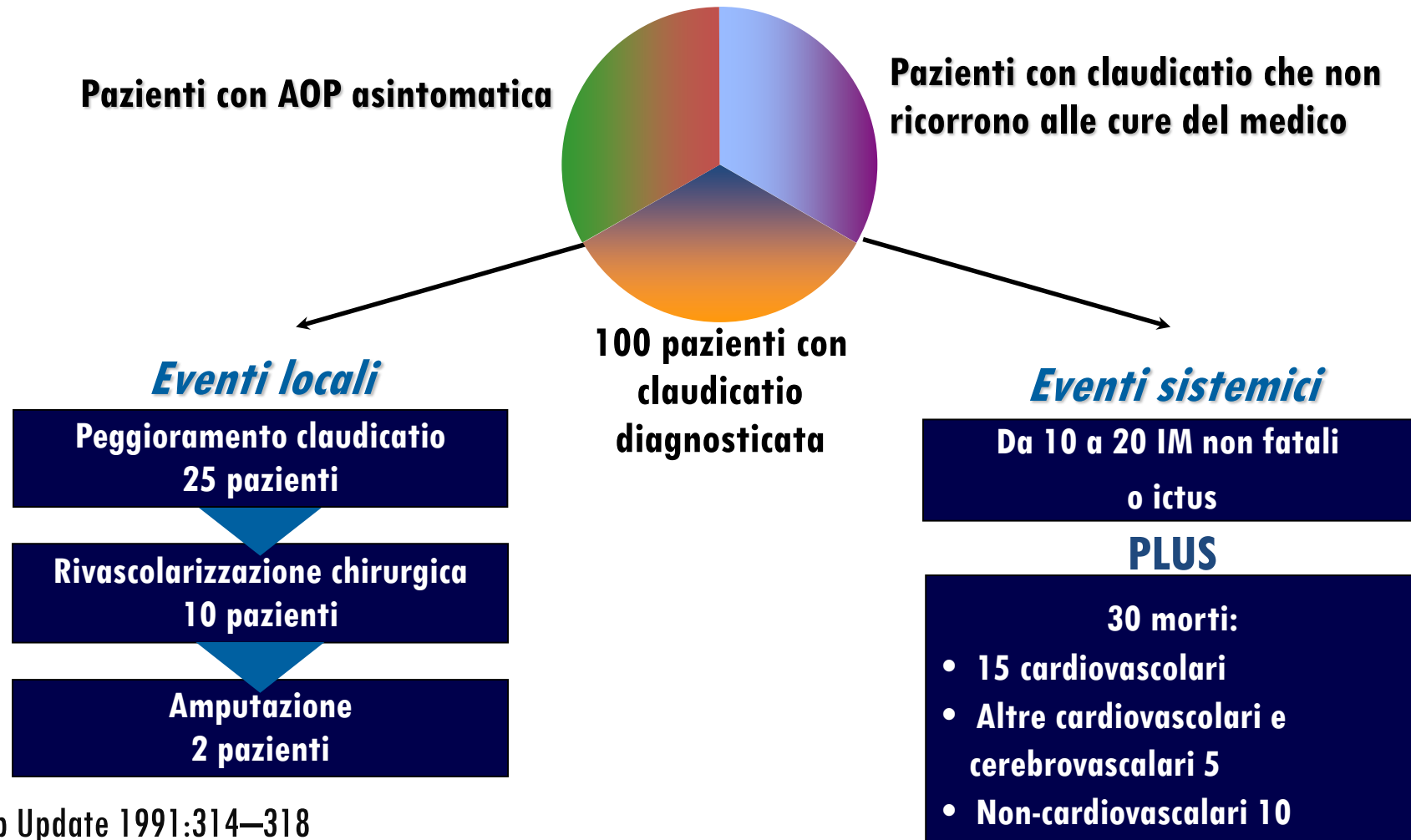
- Mortalità totale (RR 1,60)
- Mortalità cardiovascolare (RR 1,96)
- Patologia coronarica (RR 1,45)
- Incidenza di ictus (RR 1,35)

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI



Bhatt DL, et al. JAMA 2006

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI



Dormandy JA. Hosp Update 1991:314–318

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

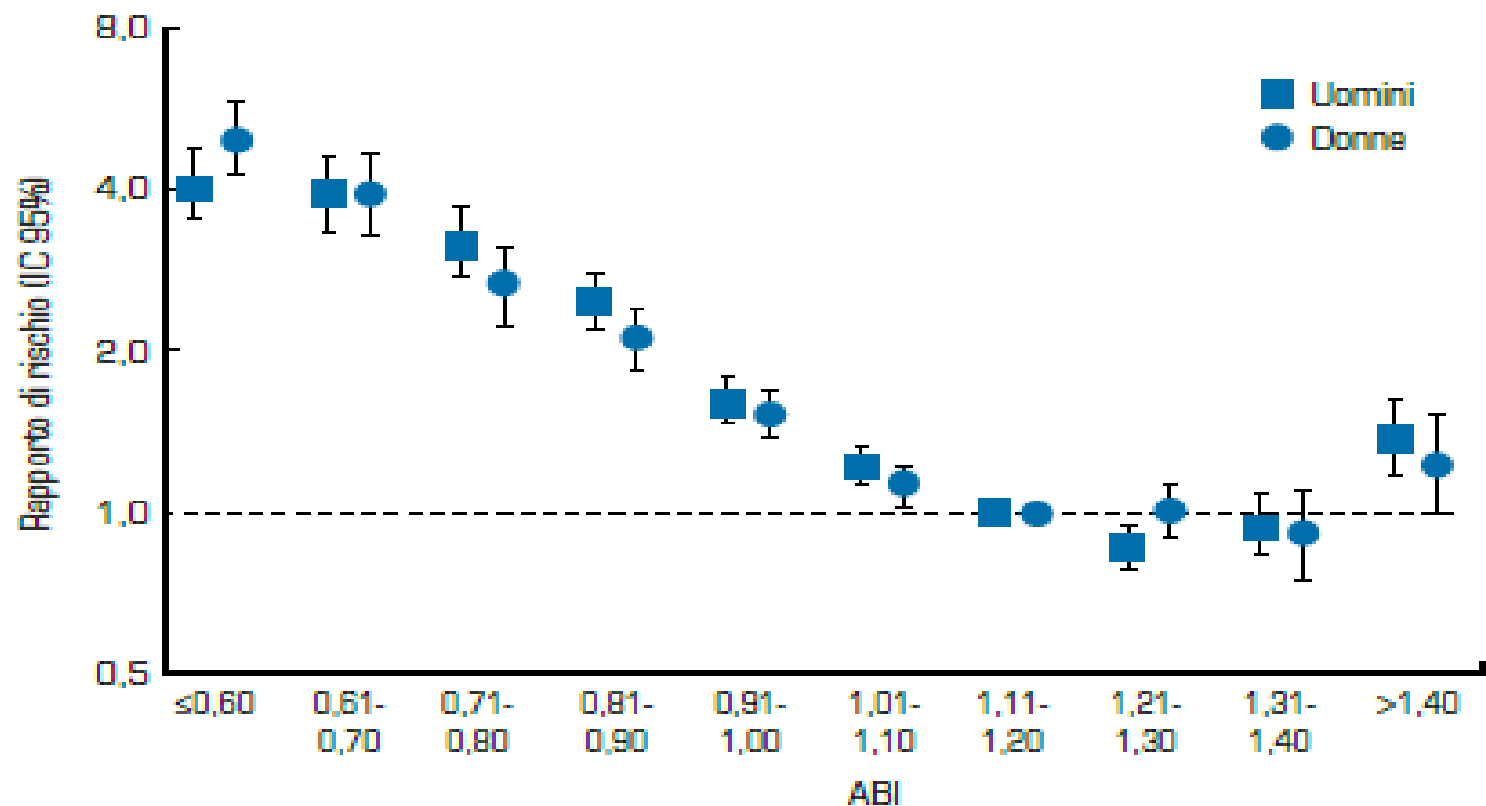
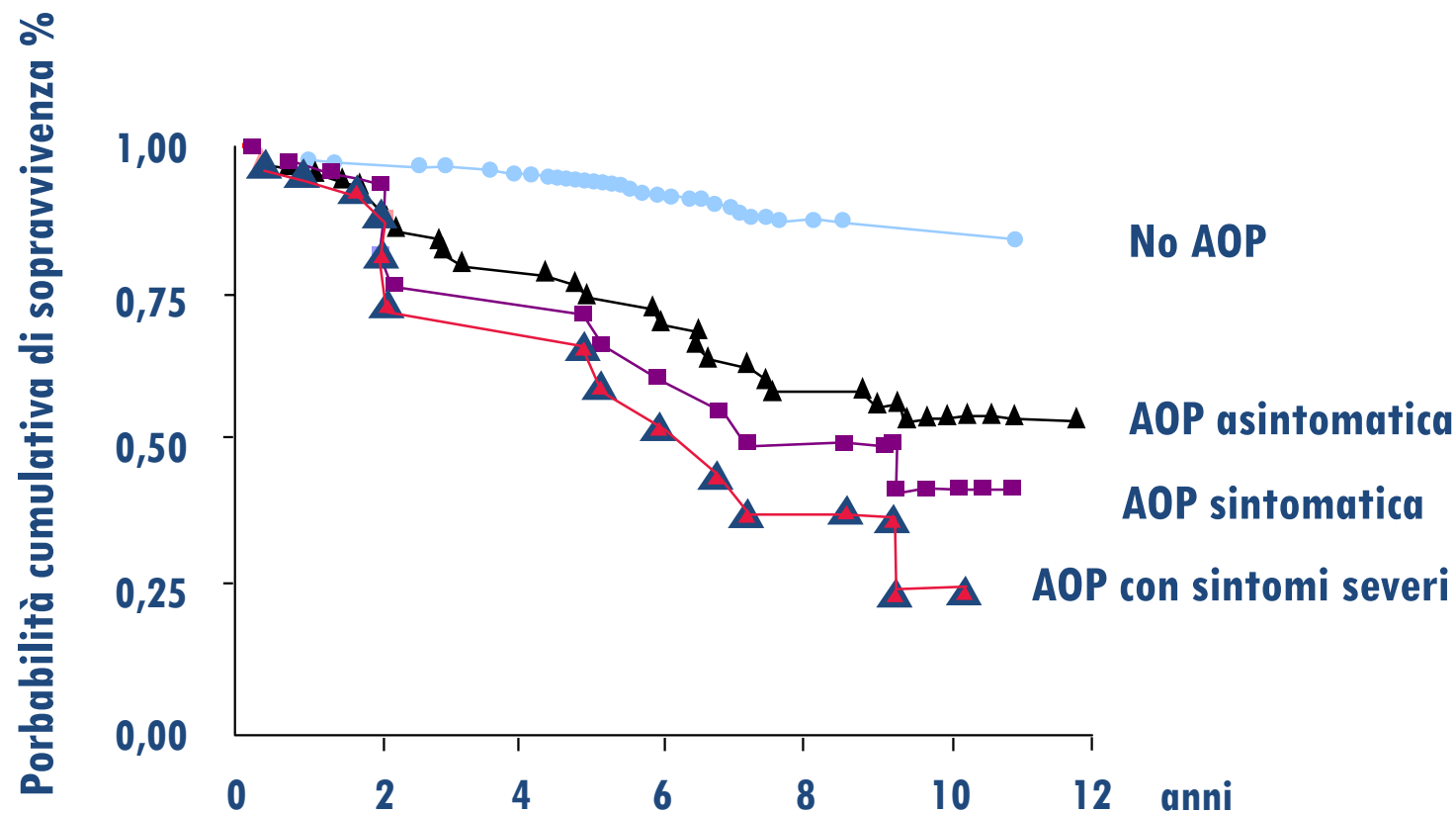


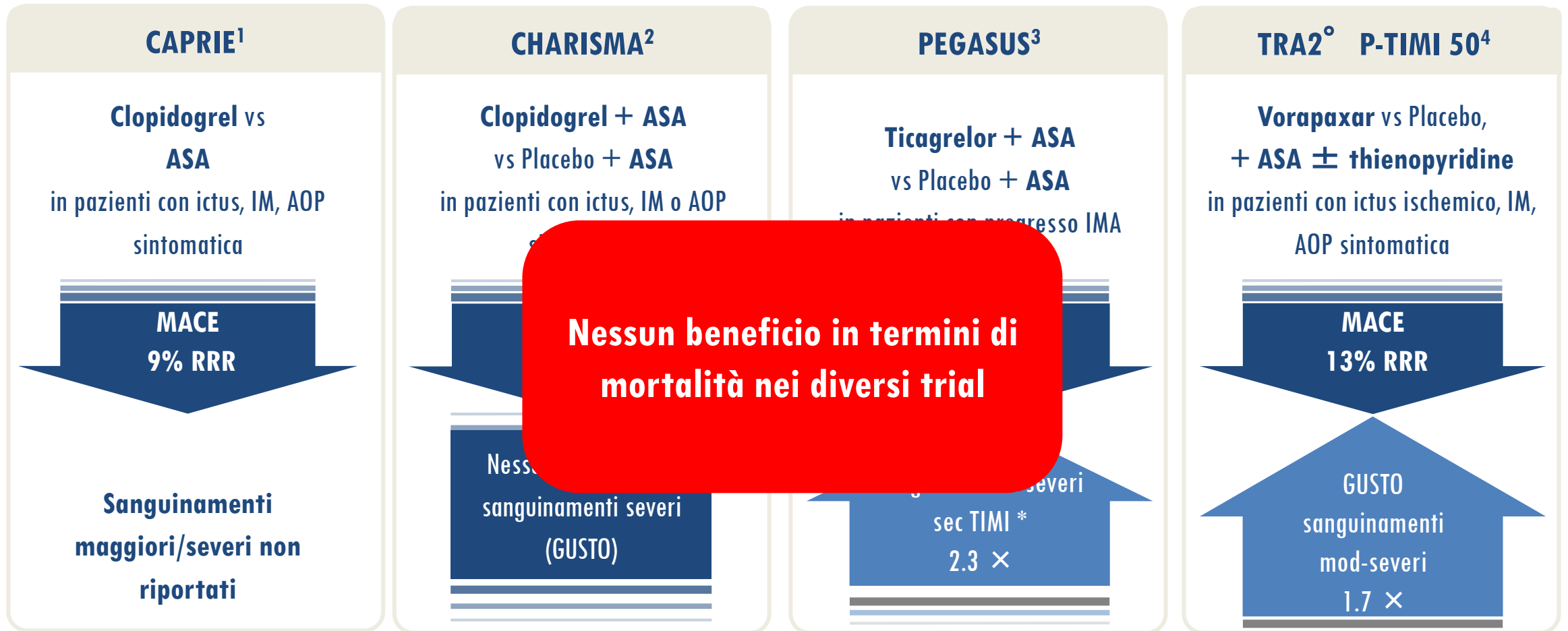
Figura 3. Rapporto tra ABI e mortalità totale
Modificata da: Fowkes FG et al. JAMA 2008

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI



Criqui MH, et al. MH. Vasc Med 2001; 6 (suppl 1): 3–7

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI



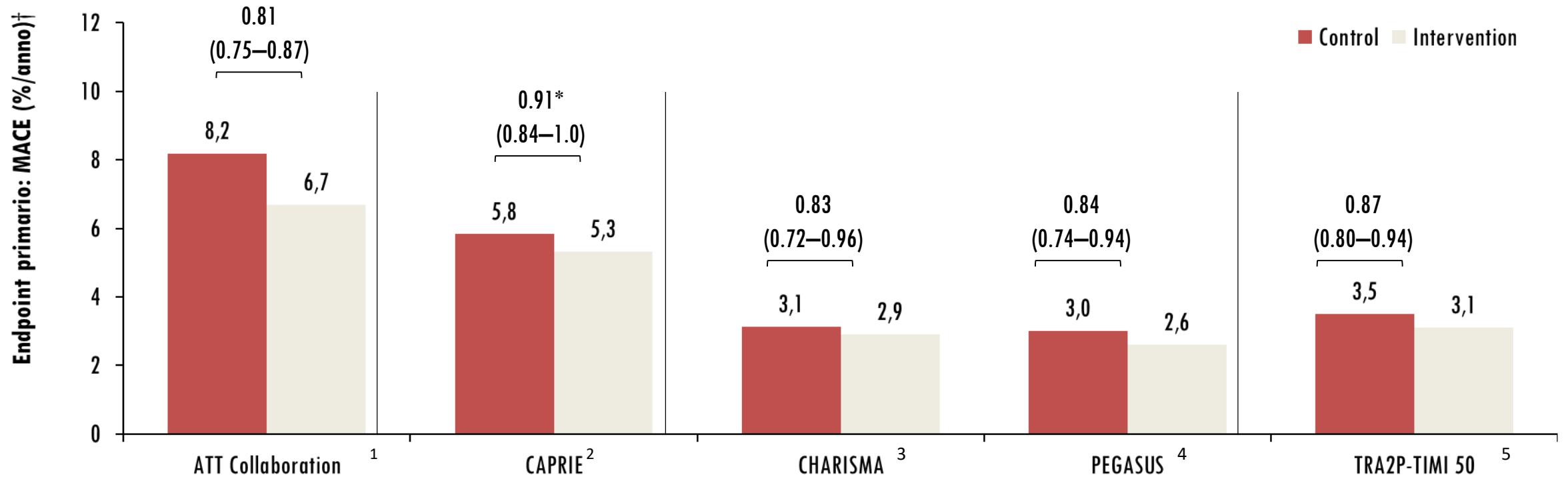
1. *Lancet* 1996; 348: 1329

2. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1982

3. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791

4. *N Engl J Med* 2012; 366: 1404

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI



Placebo || ASA

ASA || Clopidogrel

Placebo || Clopidogrel +
+ ASA || ASA

Placebo || Ticagrelor
+ ASA || + ASA

Vorapaxar vs Placebo + ASA
± Tienopiridine

% Terapie

ACEI/ARB

Statine

NR

85.3

80.4

73.5

NR

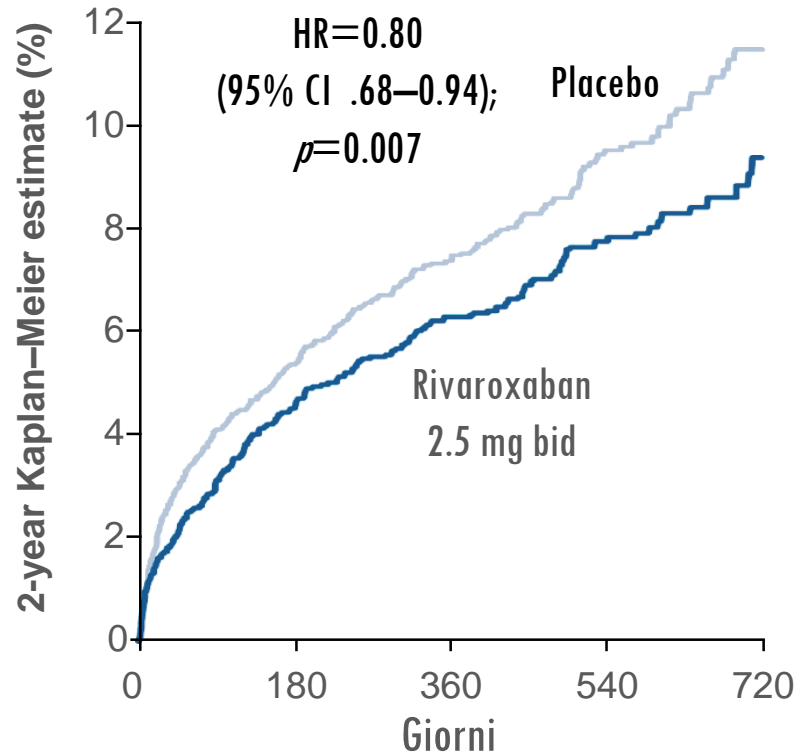
77.1–89.3

92.4

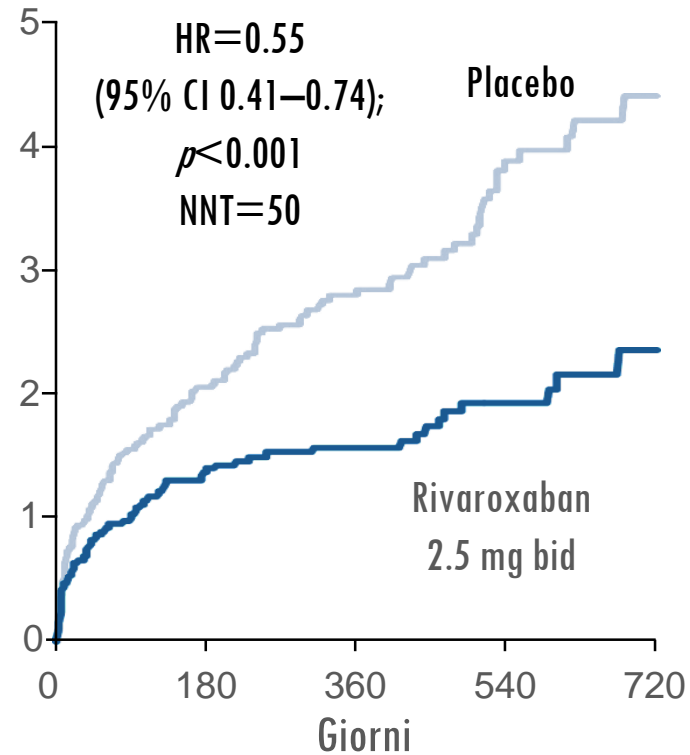
91.0

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

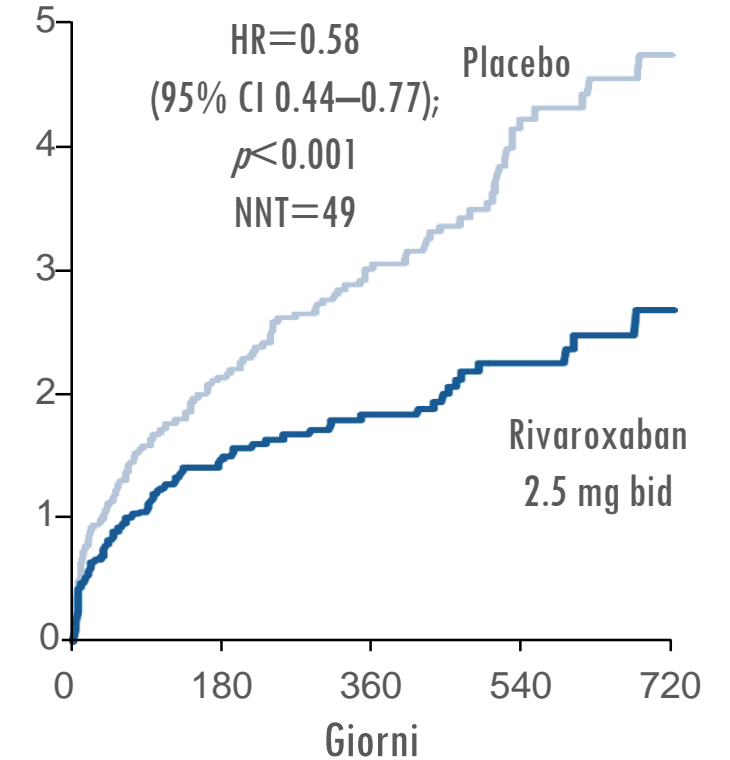
Morte CV, MI o ictus



Morte CV



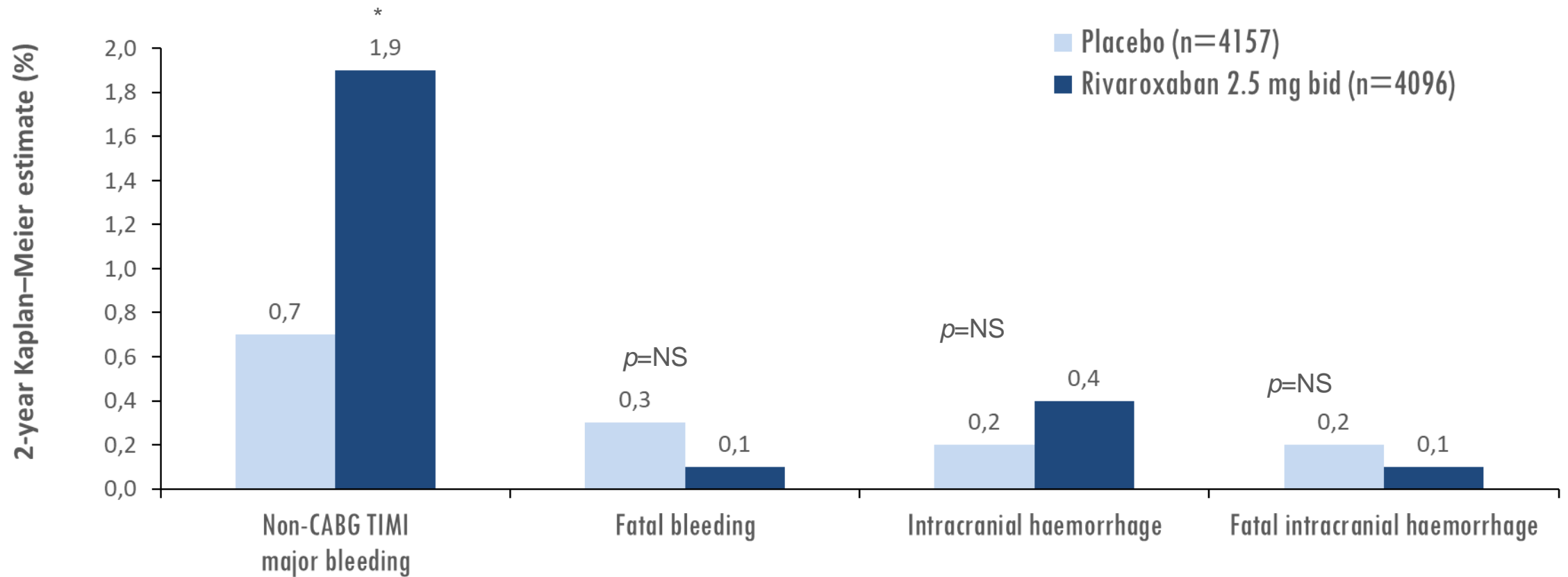
Morte totale



Mega JL *et al*, *Eur Heart J*2014;35(Suppl.):992. Abstract P5518 (poster presentation)



DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI



Mega JL et al, Eur Heart J 2014;35(Suppl.):992. Abstract P5518 (poster presentation)



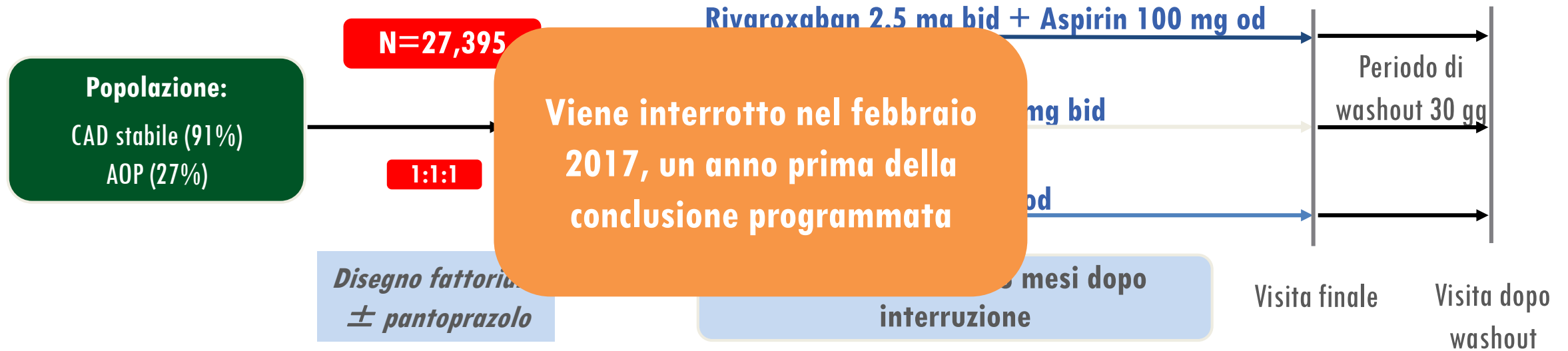
DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

A Randomized Controlled Trial of Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Patients With Coronary or Peripheral Artery Disease



(COMPASS - Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies)

Obiettivo: determinare efficacia e sicurezza di rivaroxaban, rivaroxaban + ASA o ASA da sola nel ridurre IM, ictus e morte cardiovascolare in CAD o AOP



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

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Rivaroxaban 2.5 mg BID + ASA vs ASA:

- Ridotto il composito di ictus, morte CV, IM del 24%
- Ridotto l'ictus del 42%
- Ridotto mortalità CV del 22%
- Ridotto mortalità 18%
- Incremento sanguinamenti maggiori (come atteso), ma non incremento di quelli pericolosi per la vita e fatali
- Miglioramento del beneficio clinico netto (20%)

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

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

COMPASS
PAD Study

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Criteria di inclusione

- Precedente rivascolarizzazione
- Precedente amputazione per AOP
- Claudicatio con:
 - ABI patologico (<0.90) o
 - Stenosi significativa ($\geq 50\%$)
- Precedente rivascolarizzazione carotidea o stenosi carotidea sintomatica $\geq 50\%$
- CAD + ABI <0.90

Criteria di esclusione

- Ictus ≤ 1 mese o ictus emorragico o ictus lacunare
- Scompenso cardiaco severo con FE $<30\%$ o classe NYHA III o IV
- Indicazione a DAPT o a terapia anticoagulante orale
- eGFR <15 ml/min

Anand SS et al, Lancet 2017: doi:10.1016/S0140-6736(17)32757-5

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Caratteristiche dei pazienti	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin 100 mg N=2492	Rivaroxaban 5 mg bid N=2474	ASA 100 mg N=2504
Pregressa rivascolarizzazione	26.8	28.4	26.9
Claudicatio intermittens e ABI < 0.9 oppure stenosi > 50%	45.8	45.3	45.5
Pregressa amputazione (minore o maggiore)	4.7	4.3	4.5
PAD arti inferiori sintomatica	56.5	55.0	54.3
Macroangiopatia carotidea	24.8	25.1	27.2
PAD sintomatica	81.3	80.1	81.4
CAD + ABI < 0.9	18.7	19.8	18.6

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Caratteristiche dei pazienti	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin 100 mg N=2492	Rivaroxaban 5 mg bid N=2474	ASA 100 mg N=2504
Età (media)	67.8	67.9	67.8
PA, mmHg (media)	138.9 / 77.8	138.6 / 77.5	138.6 / 77.8
Colesterolo totale, mmol/L	4.2	4.2	4.2
CAD, %	66.5	65	65.5
BMI, kg/mq	28.3	28.4	28.4
Fumatori attivi, %	27.4	27.7	27.4
Pregresso ictus, %	6.9	7.2	6.2
eGFR < 60 ml/min, %	27.6	27.5	28.2
Diabete, %	38	38	38
Farmaci ipolipemizzanti, %	83.8	83.8	82.8
ACE inibitori/ARB, %	68.8	72	70.5

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Endpoint di efficacia (primario e compositi)

- Composito di IM, ictus e morte CV — MACE
- Composito di ischemia critica acuta e cronica — MALE
- Composito di MACE e MALE
- Composito di MACE, MALE ed amputazioni maggiori

Endpoint secondario di efficacia

- Composito di eventi CV
 - Infarto fatale, IM, ictus ischemico, ischemia critica arto inferiore
 - Morte CV, IM, ictus ischemico, ischemia critica arto inferiore
- Mortalità (tutte le cause)

Endpoint primario di sicurezza

- **Sanguinamenti maggiori (ISTH modificato)**
 - Sanguinamenti fatali
 - Sanguinamenti non fatali in un organo critico (emorragia cerebrale ecc)
 - Sanguinamento nella sede chirurgica richiedente re-intervento
 - Sanguinamento condizionante re-intervento

Anand SS et al, Lancet 2017: doi:10.1016/S0140-6736(17)32757-5

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

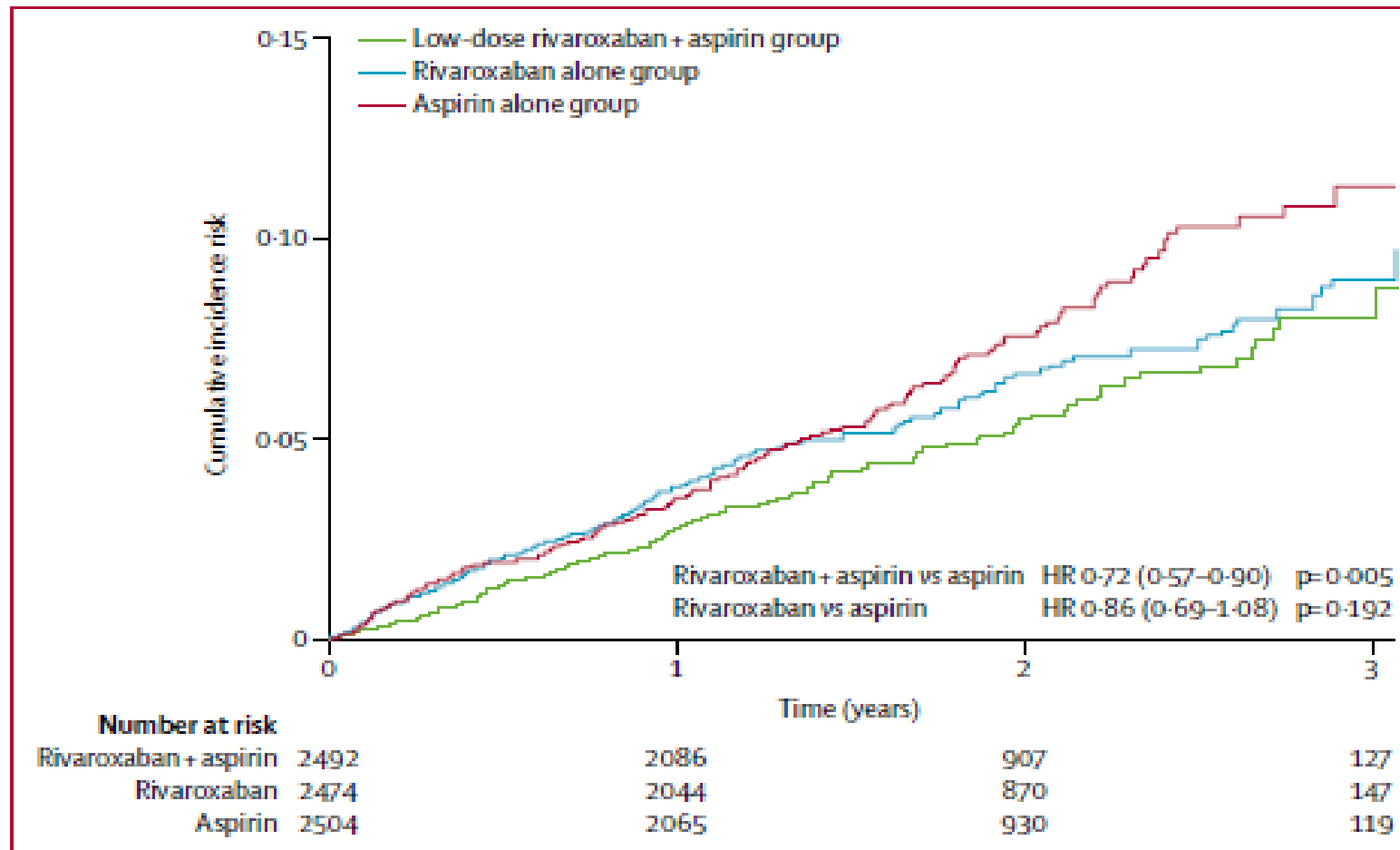
- Ischemia periferica acuta: ostruzione arteriosa acuta, clinica o radiologica, condizionante rivascolarizzazione, entro 30 giorni dall'esordio;
- Ischemia periferica cronica: ischemia severa, condizionante intervento di rivascolarizzazione (oltre i 30 giorni dall'esordio);
- Amputazione maggiore: amputazione per causa vascolare sopra al piede;
- Amputazione minore: dita o parte del piede.

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Eventi	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA N=2492	Rivaroxaban 5 mg bid N=2474	ASA N=2504	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA vs ASA	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	<i>p</i> - value
MACE	126 (5)	149 (6)	174 (7)	0.72 (0.57–0.90)	0.0047
Morte CV	64 (3)	66 (3)	78 (3)	0.82 (0.59–1.14)	—
Ictus	25 (1)	43 (2)	47 (2)	0.54 (0.33–0.87)	—
IM	51 (2)	56 (2)	67 (3)	0.76 (0.53–1.09)	—

Anand SS et al, Lancet 2017: doi:10.1016/S0140-6736(17)32757-5

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI



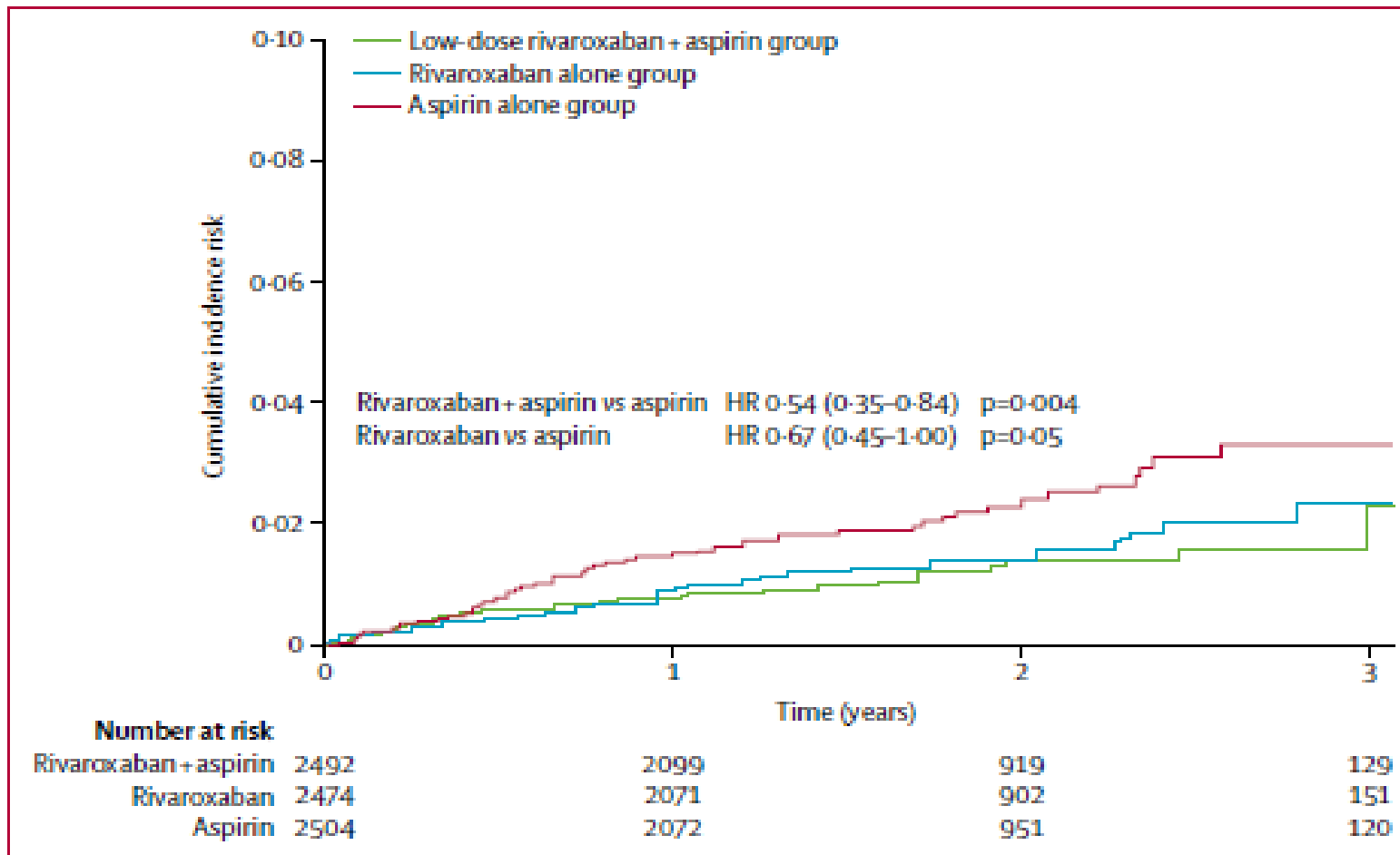
Anand SS et al, Lancet 2017: doi:10.1016/S0140-6736(17)32757-5

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Eventi	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA N=2492	Rivaroxaban 5 mg bid N=2474	ASA N=2504	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA vs ASA	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	p- value
MALE	30 (1)	35 (1)	56 (2)	0.54 (0.35–0.84)	0.0054
Amputazioni maggiori	5 (<1)	8 (<1)	17 (<1)	0.30 (0.11–0.80)	0.011
MALE + Amputazioni maggiori	32 (1)	40 (2)	60 (2)	0.54 (0.35–0.82)	0.0037

Anand SS *et al*, *Lancet* 2017: doi:10.1016/S0140-6736(17)32757-5

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI



Anand SS *et al*, *Lancet* 2017: doi:10.1016/S0140-6736(17)32757-5

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Eventi totali	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA N=2492	Rivaroxaban 5 mg bid N=2474	ASA N=2504	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA vs ASA	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	p-value
MACE o MALE con amputazioni maggiori	157 (6)	188 (8)	225 (9)	0.69 (0.56–0.85)	0.0003

Anand SS *et al*, *Lancet* 2017: doi:10.1016/S0140-6736(17)32757-5

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Eventi	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA N=2492	Rivaroxaban 5 mg bid N=2474	ASA N=2504	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA vs ASA	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	p-value
Sanguinamenti maggiori	77 (3)	79 (3)	48 (2)	1.61 (1.12–2.31)	0.0089
Fatali	4 (<1)	5 (<1)	3 (<1)	–	–
Intracranici	5 (<1)	6 (<1)	9 (<1)	0.56 (0.19–1.66)	–
Organi critici	21 (1)	26 (1)	19 (1)	1.10 (0.59–2.05)	-

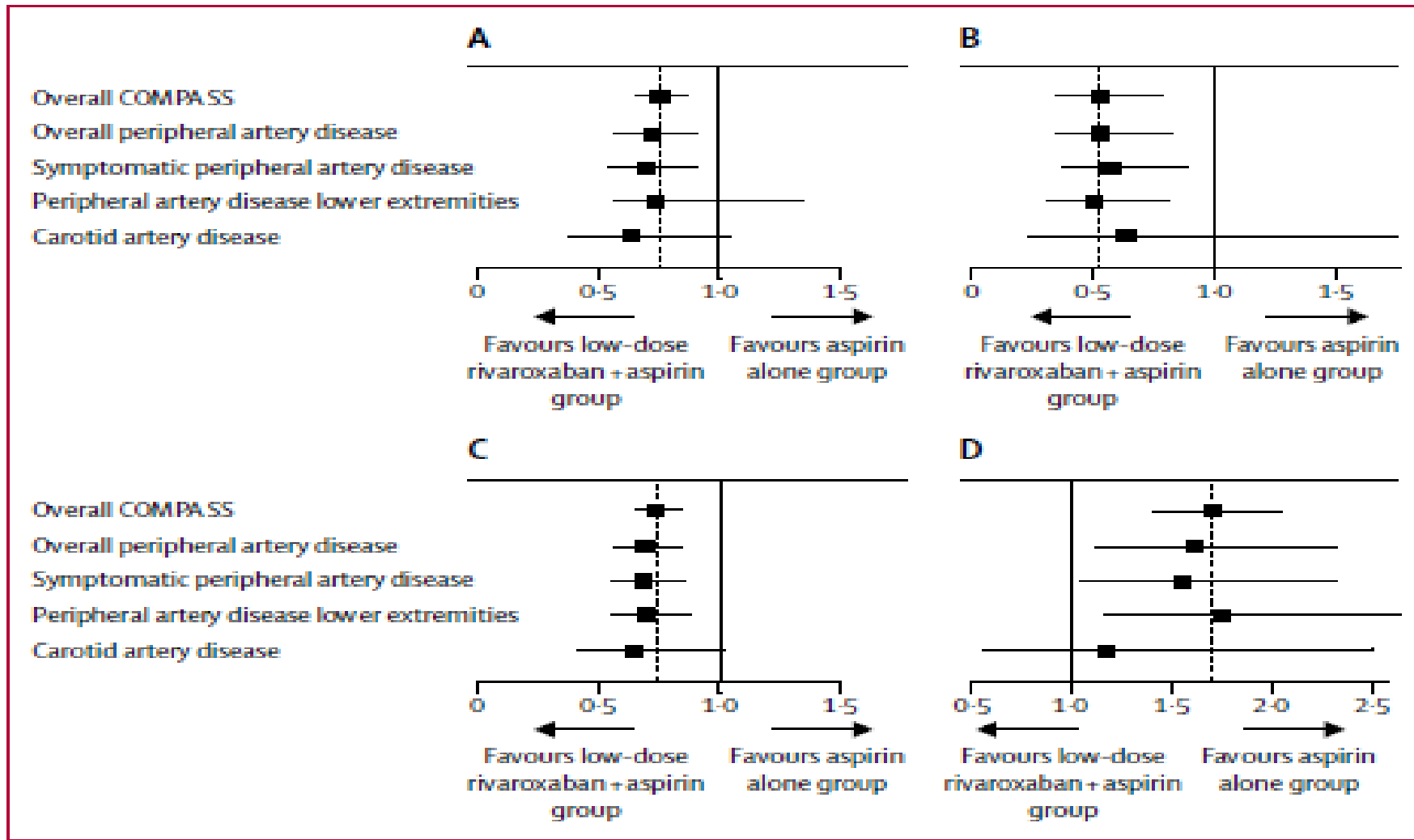
Anand SS et al, Lancet 2017: doi:10.1016/S0140-6736(17)32757-5

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Eventi dopo 21 mesi	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA N=2492	Rivaroxaban 5 mg bid N=2474	ASA N=2504	Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASA vs ASA	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	<i>p</i> -value
Beneficio clinico netto	169 (7)	207 (8)	234 (9)	0.72 (0.59–0.87)	0.0008

Anand SS et al, Lancet 2017: doi:10.1016/S0140-6736(17)32757-5

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI



DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

- **Ridotto il composito di ictus, morte CV, IM del 28%**
- **Ridotto l'ictus del 46%**
- **Ridotto mortalità CV del 18% n.s.**
- **Ridotto IM del 24% n.s.**
- **Ridotto amputazioni 70%**
- **Riduzione dei MALE del 46%**
- **Incremento sanguinamenti maggiori (60%), ma non incremento di quelli pericolosi per la vita e fatali**
- **Miglioramento del beneficio clinico netto (28%)**

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Bleeding and cancer risk in patients with vascular disease. Eikelboom J et al. ESC Congress 2018

- Sono state analizzate le diagnosi di cancro prima e dopo i sanguinamenti;
- E' stata analizzata l'associazione tra nuove diagnosi di cancro e sanguinamenti;
- E' stata analizzata l'incidenza di cancro in base al trattamento assegnato.

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Bleeding and cancer risk in patients with vascular disease. Eikelboom J et al. ESC Congress 2018

Site	Total number of new cancers diagnosed during COMPASS	New cancers diagnosed after bleeding	
		N	%
All	1,082*	257	23.8%
Gastrointestinal	307	70	22.8%
Genitourinary	138	62	44.9%

*Patients could have had more than one new cancer diagnosis

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Bleeding and cancer risk in patients with vascular disease. Eikelboom J et al. ESC Congress 2018

Population	Total N	New GI cancers (n=307)		HR (95% CI)	P value
		N	%		
GI bleeding					
After bleeding	901*	70	7.8	12.9 (9.77-17.0)	<0.0001
No prior bleeding	27,395	237	0.9		
Non-GI bleeding					
After bleeding	1,898*	29	1.5	1.77 (1.20-2.61)	0.004
No prior bleeding	27,395	278	1.0		

*Excludes patients with bleeding who were diagnosed with cancer before the bleeding event

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Bleeding and cancer risk in patients with vascular disease. Eikelboom J et al. ESC Congress 2018

Population	Total N	New GU cancers diagnoses (n=138)		HR (95% CI)	P value
		N	%		
GU bleeding					
After bleeding	462*	62	13.4	83.4 (58.6-118.6)	<0.0001
No prior bleeding	27,395	76	0.3		
Non-GU bleeding					
After bleeding	2,301*	14	0.6	1.70 (0.97-2.99)	0.06
No prior bleeding	27,395	124	0.5		

*Excludes patients with bleeding who were diagnosed with cancer before the bleeding event

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Bleeding and cancer risk in patients with vascular disease. Eikelboom J et al. ESC Congress 2018

Site of cancer	Timing of GI and GU cancer diagnosis		
	Within 6 months of bleed	Between 6 and 12 months after bleed	More than 12 months after bleed
Gastrointestinal	54 (77.1%)	6 (8.6%)	10 (14.3%)
Genitourinary	55 (88.7%)	6 (9.7%)	1 (1.6%)

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Bleeding and cancer risk in patients with vascular disease. Eikelboom J et al. ESC Congress 2018

Year	Rivaroxaban 2.5mg bid + ASA 100 mg od N (%)	Rivaroxaban 5mg bid N (%)	Aspirin 100mg od N (%)
1	271/9,152 (3.0%)	217/9,117 (2.4%)	115/9,126 (1.3%)
2	74/7,760 (1.0%)	85/7,748 (1.1%)	59/7,823 (0.8%)
3+	35/3,829 (0.9%)	29/3,815 (0.8%)	30/3,917 (0.8%)

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Bleeding and cancer risk in patients with vascular disease. Eikelboom J et al. ESC Congress 2018

Year	Rivaroxaban 2.5mg bid + ASA 100 mg od N (%)	Rivaroxaban 5mg bid N (%)	Aspirin 100mg od N (%)
1	22/268 (8.2%)	18/216 (8.3%)	8/114 (7.0%)
2	6/72 (8.3%)	6/81 (7.4%)	5/58 (8.6%)
3+	1/34 (2.9%)	2/29 (6.9%)	2/29 (6.9%)

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Costs Impact Rivaroxaban Plus Aspirin in the COMPASS Trial. Antman EM et al. AHA Congress 2017

	Riva 2.5 mg BID + ASA 100 mg OD (n=9152) N Events	ASA 100 mg OD (n=9126) N Events	Diff. N Events	Costs \$ USD		Riva 2.5 mg BID + ASA 100 mg OD N Events	Aspirin 100 mg OD N Events	Diff. N Events	Costs \$ USD
Stroke (all)	97	172	-75	-3,664,425	Heart Failure	280	265	15	115,803
Myocardial Infarction	229	269	-40	-337,667	Cardiac Arrhythmia	292	264	28	146,485
Severe Limb Ischemia	60	113	-53	-364,163	Syncope	101	86	15	72,525
Resuscitated Cardiac Arrest	56	73	-17	-15,626	TIA	51	42	9	37,907
Venous Thromboembolism	23	45	-22	-153,824	Bleeding – ER Visit	108	72	36	9,108
Angina	526	575	-49	-184,725	Bleeding – Hosp.	32	11	21	158,277
					Total event costs				-4,180,325

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Costs Impact Rivaroxaban Plus Aspirin in the COMPASS Trial. Antman EM et al. AHA Congress 2017

	Riva 2.5 mg BID + ASA 100 mg OD	Aspirin 100 mg OD	Diff.	Costs \$ USD
Vascular Surgery	72	109	-37	-319,203
Peripheral Angioplasty	143	186	-43	-804,117
Limb Amputation	41	67	-26	-558,179
PCI	446	491	-45	-703,000
Coronary Angiography	397	400	-3	-14,420
CABG	75	67	8	297,914
Carotid Angioplasty	14	12	2	27,565
Pacemaker/ICD	92	86	6	109,456
Total procedures costs				-1,963,984
TOTAL (events and procedures)				-6,144,309

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Costs Impact Rivaroxaban Plus Aspirin in the COMPASS Trial. Antman EM et al. AHA Congress 2017

Mean cost per participant (R+A vs. A)	Events (R+A vs. A)	Procedures (R+A vs. A)	Total Difference (R+A vs. A) \$USD	Mean cost per participant (R+A vs. A)	N	Events (R+A vs. A)	Procedures (R+A vs. A)	Total Difference (R+A vs. A) \$USD
				CAD only	13277	-382	22	-360
United States	-462	-220	-682	PAD only	1699	-205	-1065	-1270
Canada	-516	-155	-671	CAD + PAD	3297	-922	-741	-1663
France	-379	-165	-543	2 or more vascular beds	4158	-1069	-615	-1684
Germany	-396	-152	-548					

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI

Conclusioni

- L'associazione rivaroxaban 2.5 mg BID + ASA 100 mg/die, riduce significativamente gli eventi vascolari;
- L'associazione rivaroxaban 2.5 mg BID + ASA 100 mg/die, incrementa le emorragie maggiori, ma mantenendo il beneficio sulla mortalità;
- L'incremento delle emorragie si associa ad un aumento della diagnosi di tumore, nel primo anno dopo il trattamento;
- Dopo il primo anno di trattamento, non vi sono differenze, rispetto alla sola ASA, in termini di emorragie.

DOAC 4.0: IL PAZIENTE AL CENTRO E NUOVI PARADIGMI