FIBRILLAZIONE ATRIALE ED ICTUS CARDIOEMBOLICO

PROSPETTIVE TERAPEUTICHE E SOSTENIBILITÀ ECONOMICA

Martedì, 26 novembre 2013
ore 8.30 – 14.00

CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini – Sala delle Colonne
Via Poli, 19 – Roma



Terapia anticoagulante orale: vecchi e nuovi farmaci a confronto nei grandi trial

Maurizio Lunati MD

Direttore

SC Cardiologia 3 Elettrofisiologia

Dipartimento Cardiologico "De Gasperis"

AO Niguarda Cà Granda-Milano

maurizio.lunati@ospedaleniguarda.it

Le pietre miliari



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Geraldes, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Albert L. Waldo, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey I. Weitz, M.D., Jindřich Špinar, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Yukihiro Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D., Laura T. Grip, A.B., Shirali P. Patel, B.S., Indravadan Patel, M.D., James J. Hanyok, Pharm.D., Michele Mercuri, M.D., and Elliott M. Antman, M.D., for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators*

Phase III AF trials

	RE-LY Pradaxa	ROCKET AF Xarelto	ARISTOTLE Eliquis	ENGAGE AF-TIMI 48 Lixiana
Drug	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dose (mg) Freq	150, 110 BID	20 (15*) QD	5 (2.5*) BID	60*, 30* QD
N	18,113	14,266	18,206	21,105
Design	PROBE	2 x blind	2 x blind	2 x blind
AF criteria	AF x 1 <6 mths	AF x 2 (≥ 1 in <30d)	AF or AFl x 2 <12 mths	AF x 1 <12 mths
% VKA naive	50%	38%	43%	40%

*Dose adjusted in patients with ↓drug clearance. **Max of 10% with CHADS-2 score = 2 and no stroke/TIA/SEE

PROBE = prospective, randomized, open-label, blinded end point evaluation VKA = Vitamin K antagonist

RELY®
Study of stroke prevention in atrial fibrillation

Fibrillazione Atriale non valvolare con almeno 1 fattore di rischio aggiuntivo

1. Pregresso stroke o TIA,
2. Frazione di eiezione < 40%,
3. Scompenso cardiaco classe NYHA ≥ II,
4. Età > 75 anni,
5. Età 65-74 in presenza di diabete, ipertensione arteriosa o cardiopatia ischemica documentata.

PROBE:

Prospective Randomized Open Trial with Blinded Adjudication of Events

R

PROBE

DOPPIA CECITA'

follow-up medio 2 anni

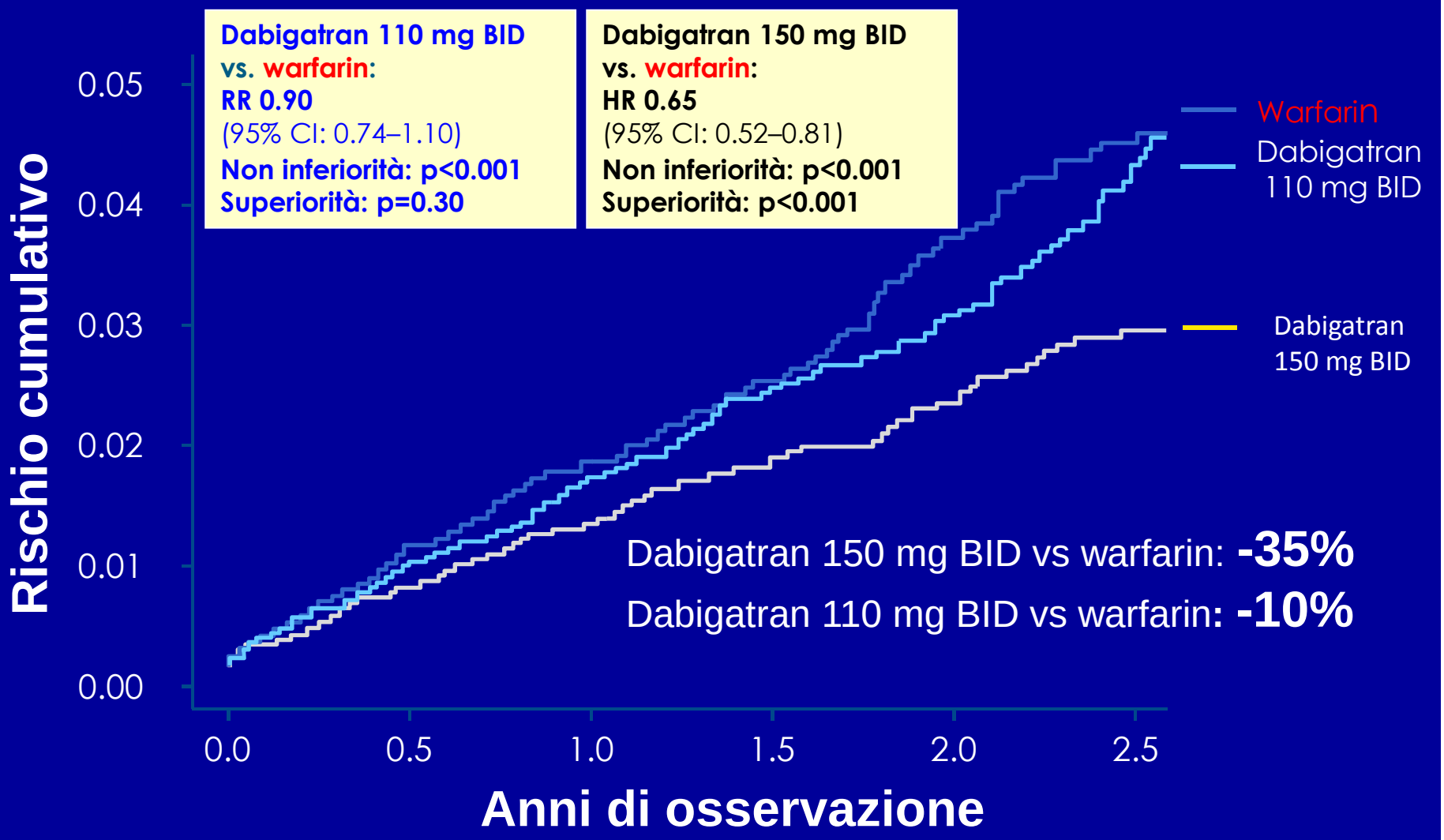
Warfarin 1 mg, 3 mg, 5 mg (INR 2.0-3.0) N=6022	**Dabigatran etexilato** 110 mg bid N=6015	**Dabigatran etexilato** 150 mg bid N=6076

Obiettivo:

1. Testare la *non-inferiorità* di dabigatran versus Warfarin;
2. Nel caso si dimostri la *non-inferiorità,* valutare l'eventuale *superiorità;*
3. Endpoint primario*: Ictus cerebrale o embolia sistemica*

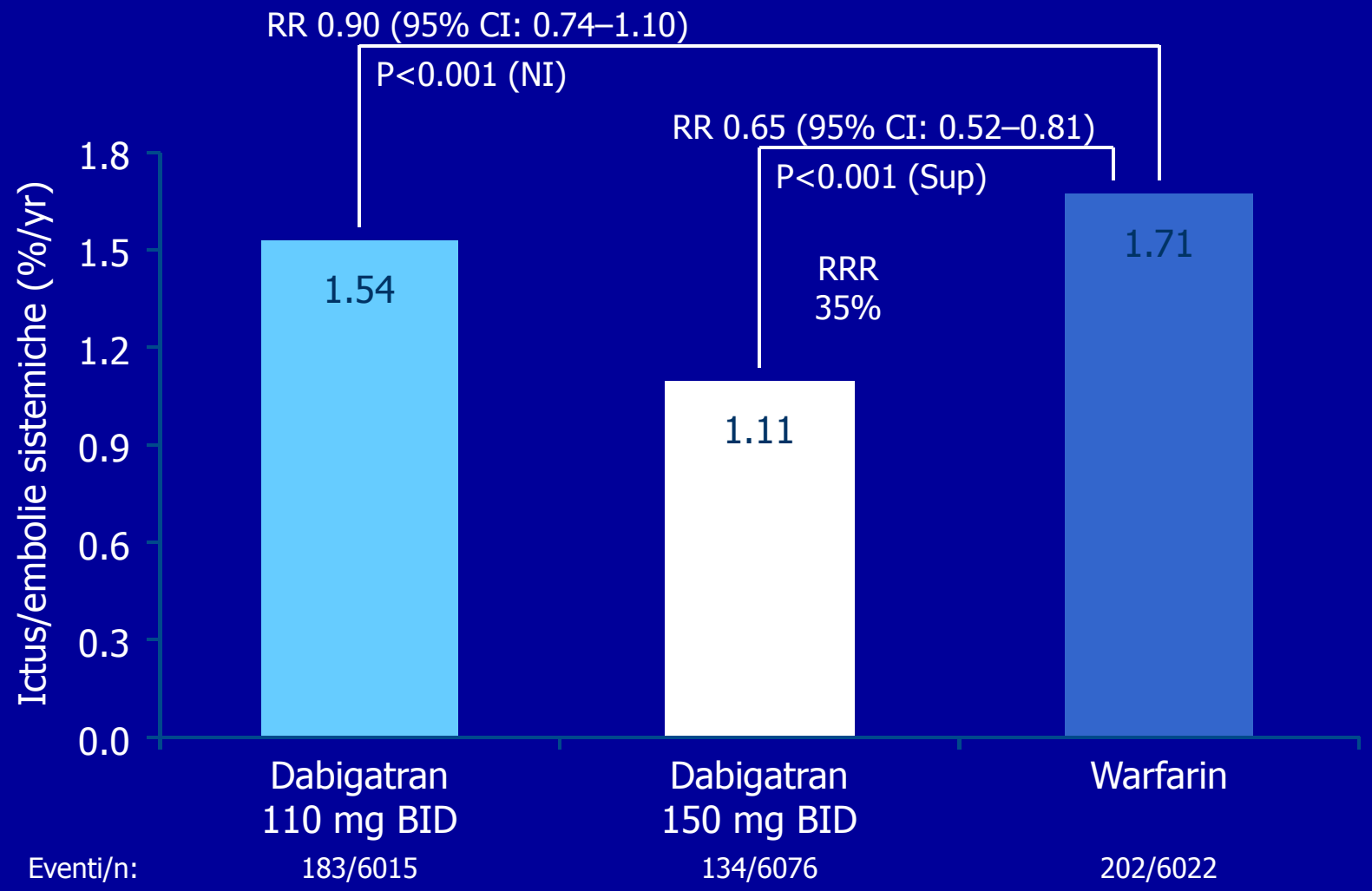
Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6

RE-LY: stroke or systemic embolism



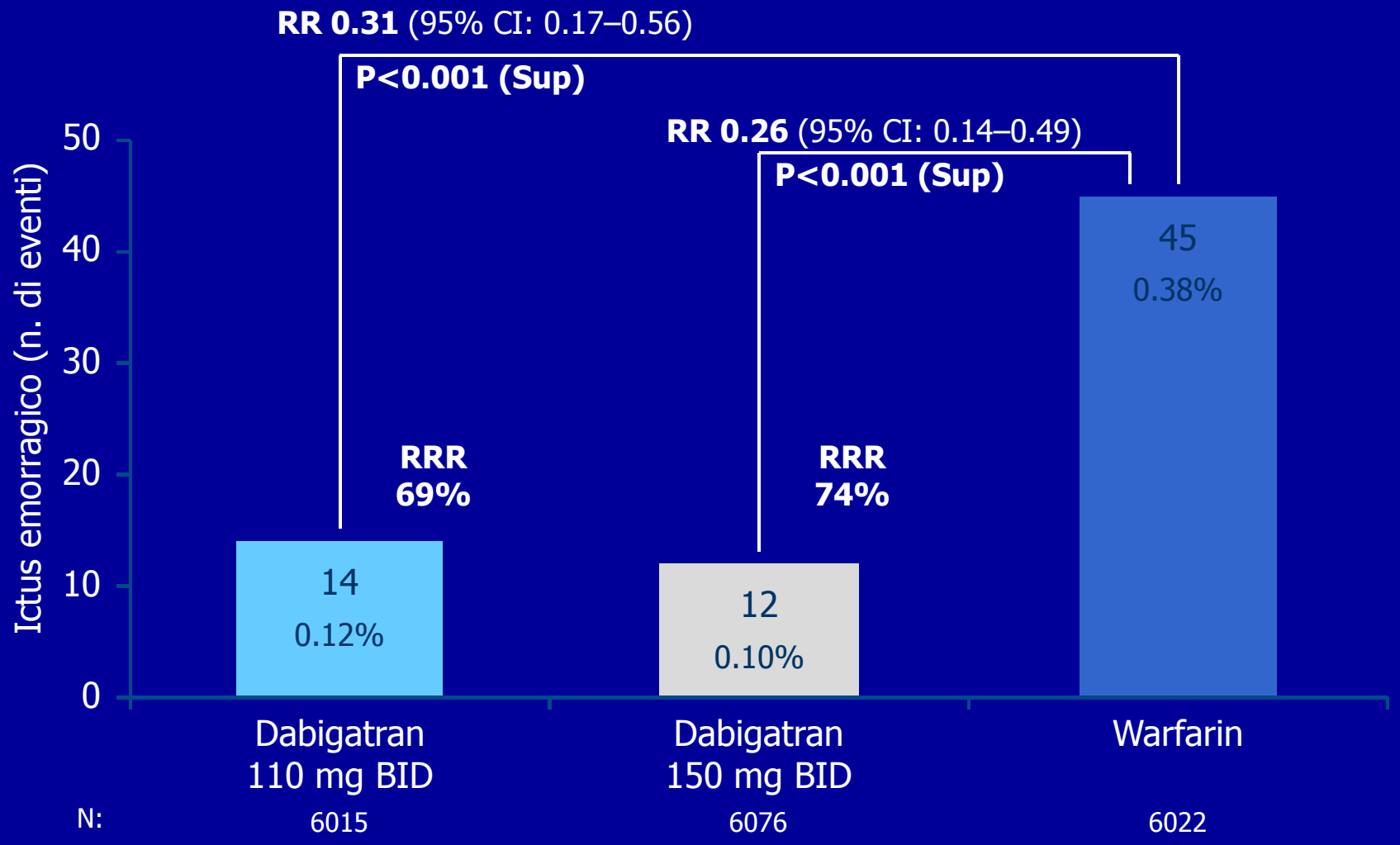
Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875–6

Incidenza di ictus o embolia sistemica



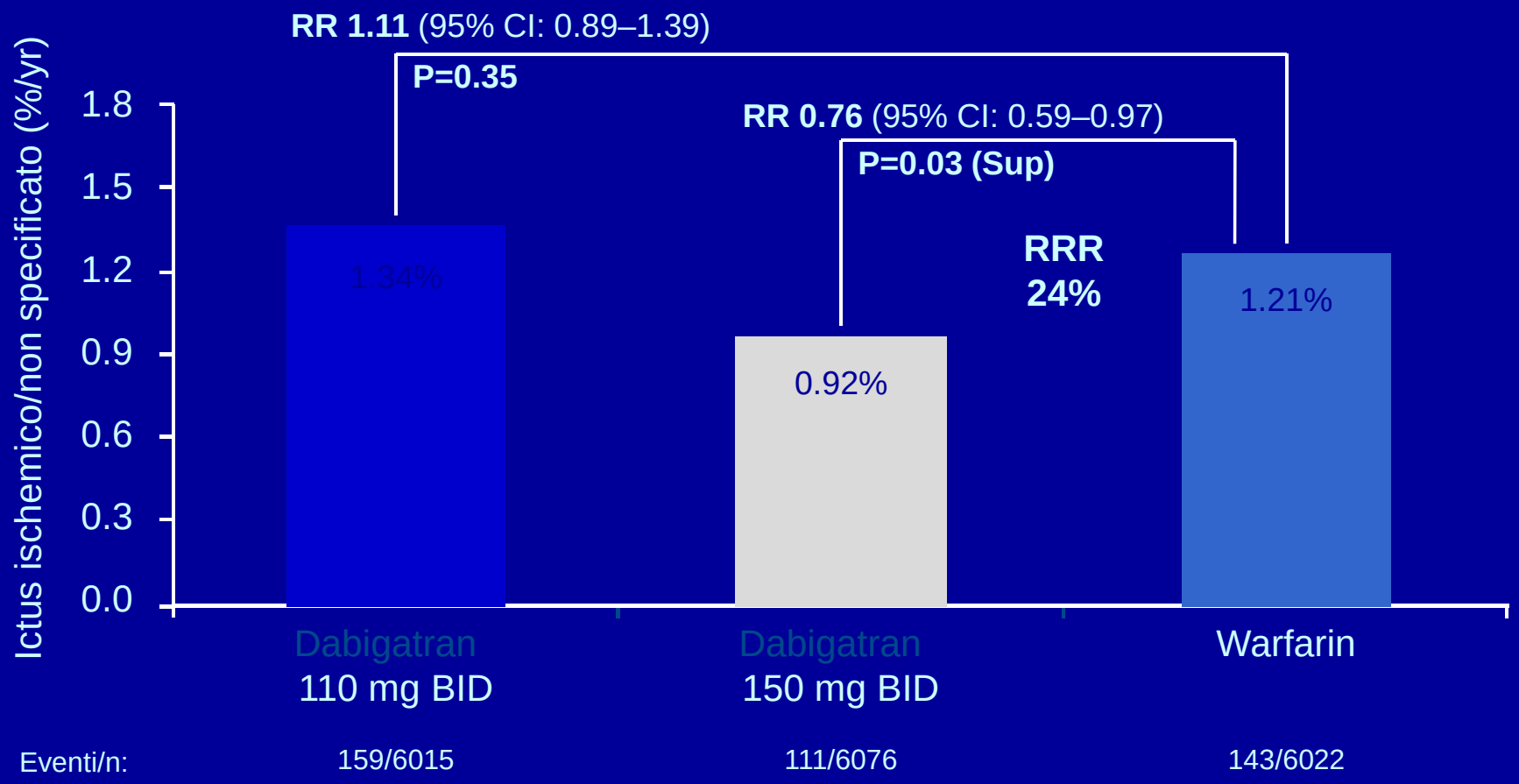
BID = due volte al giorno; NI = non inferiorità; RR = rischio relativo;
RRR = riduzione del rischio relativo; Sup = superiorità

Ictus emorragico



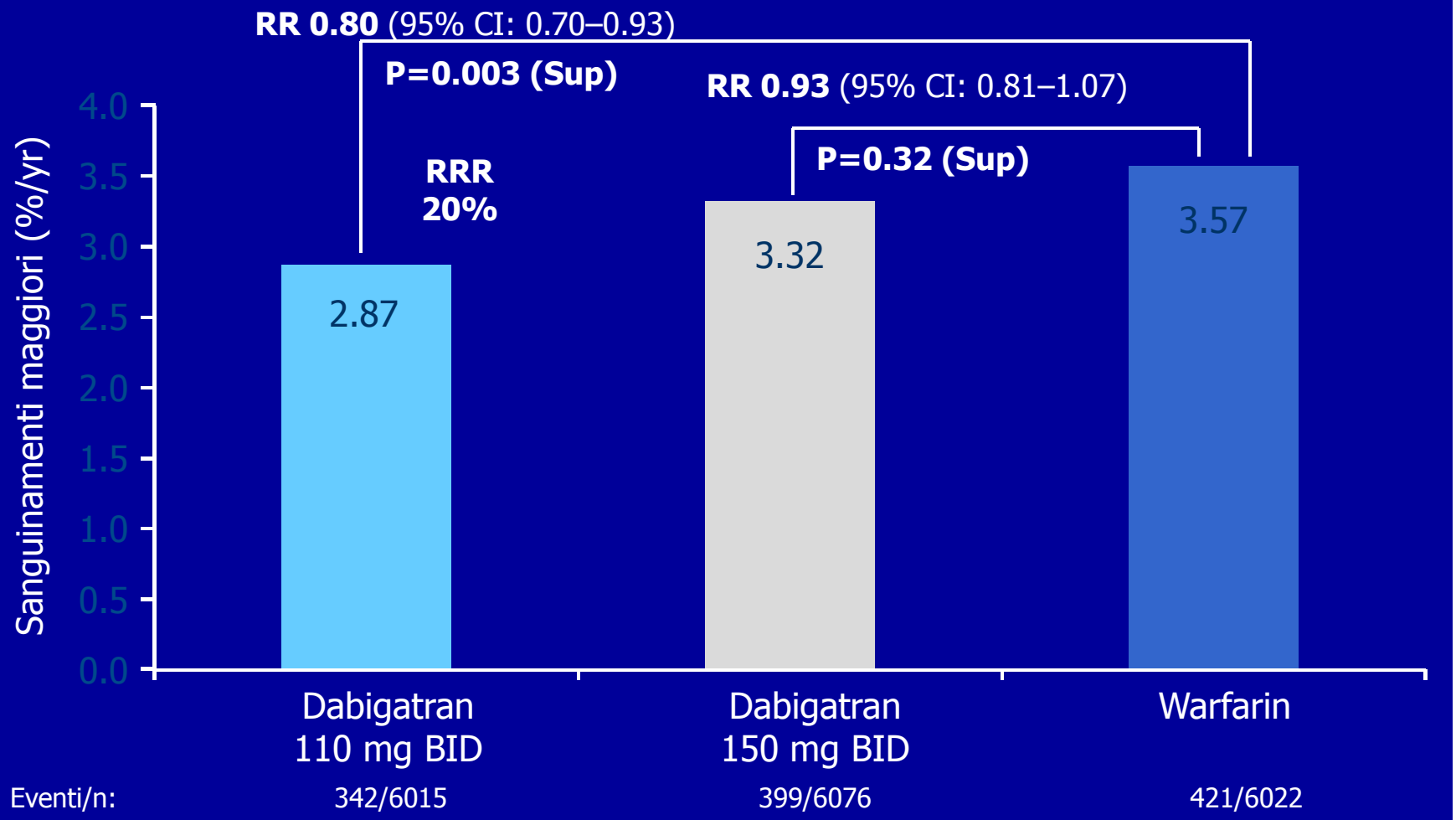
BID = due volte al giorno; RR = rischio relativo; RRR = riduzione del rischio relativo; Sup = superiorit

Ictus ischemico



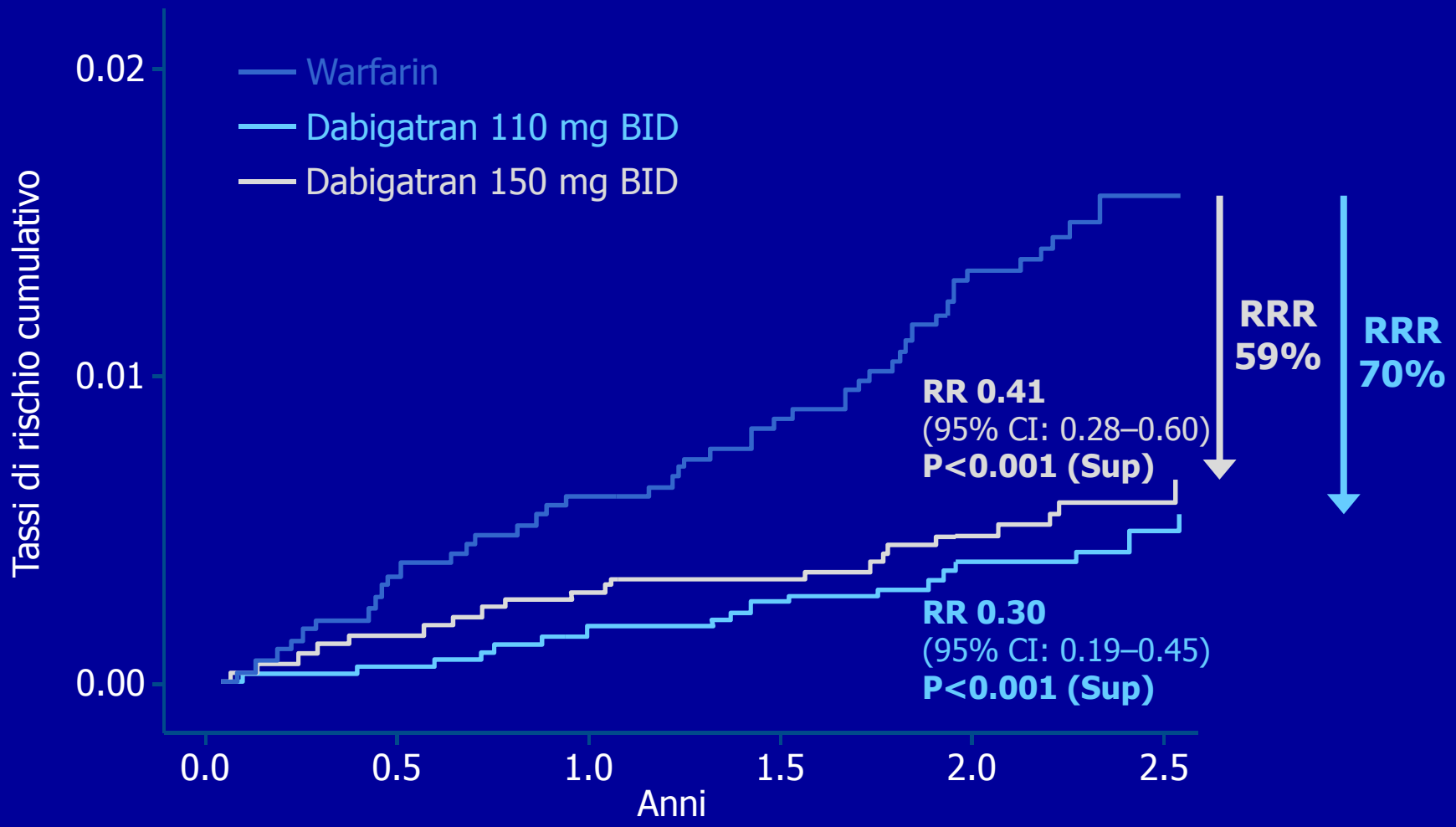
BID = due volte al giorno; RR = rischio relativo; RRR = riduzione del rischio relativo; Sup = superiorit

Sanguinamenti maggiori



BID = due volte al giorno; RR = rischio relativo; RRR = riduzione del rischio relativo; Sup = superiorit

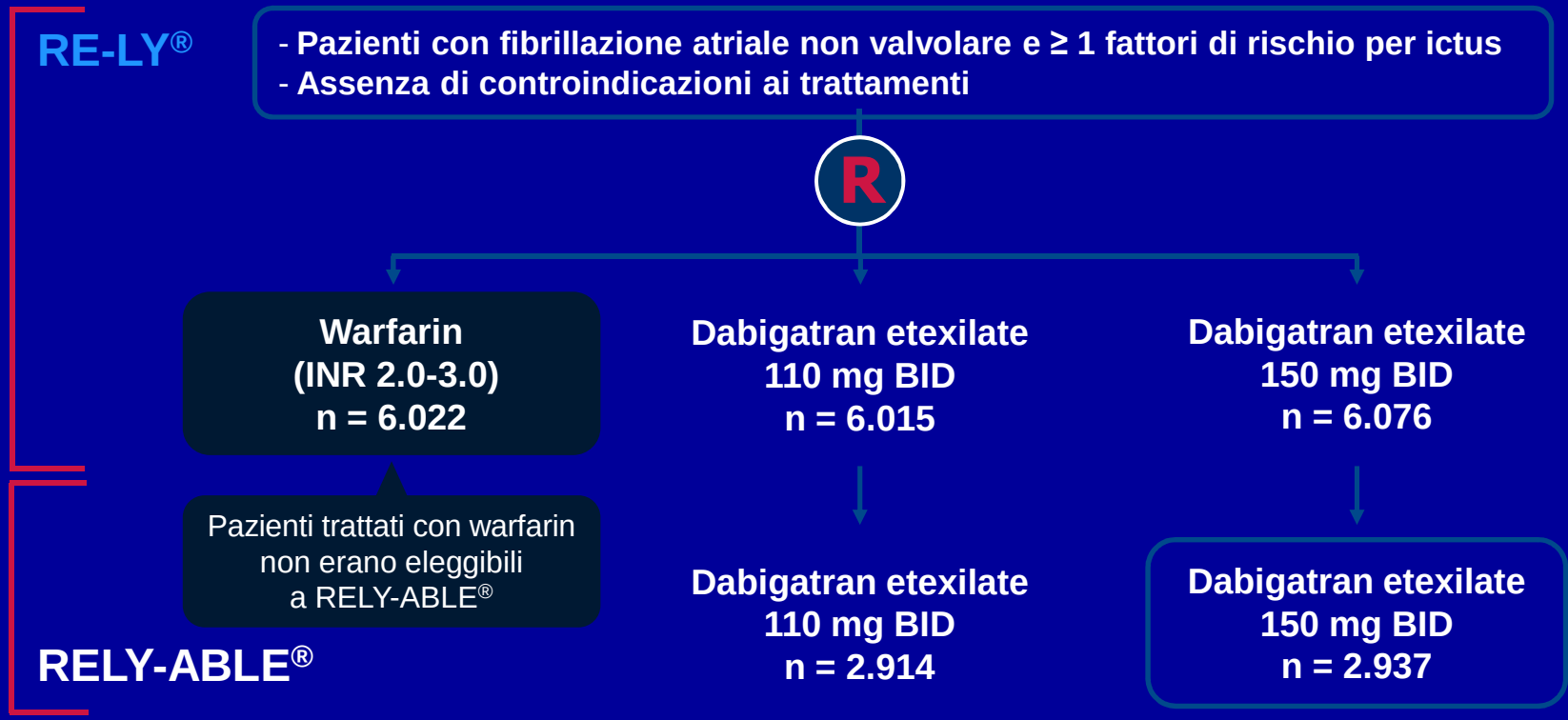
Tempo alla prima emorragia intracranica



BID = due volte al giorno; RR = rischio relativo; RRR = riduzione del rischio relativo; Sup = superiorità

RELY-ABLE®

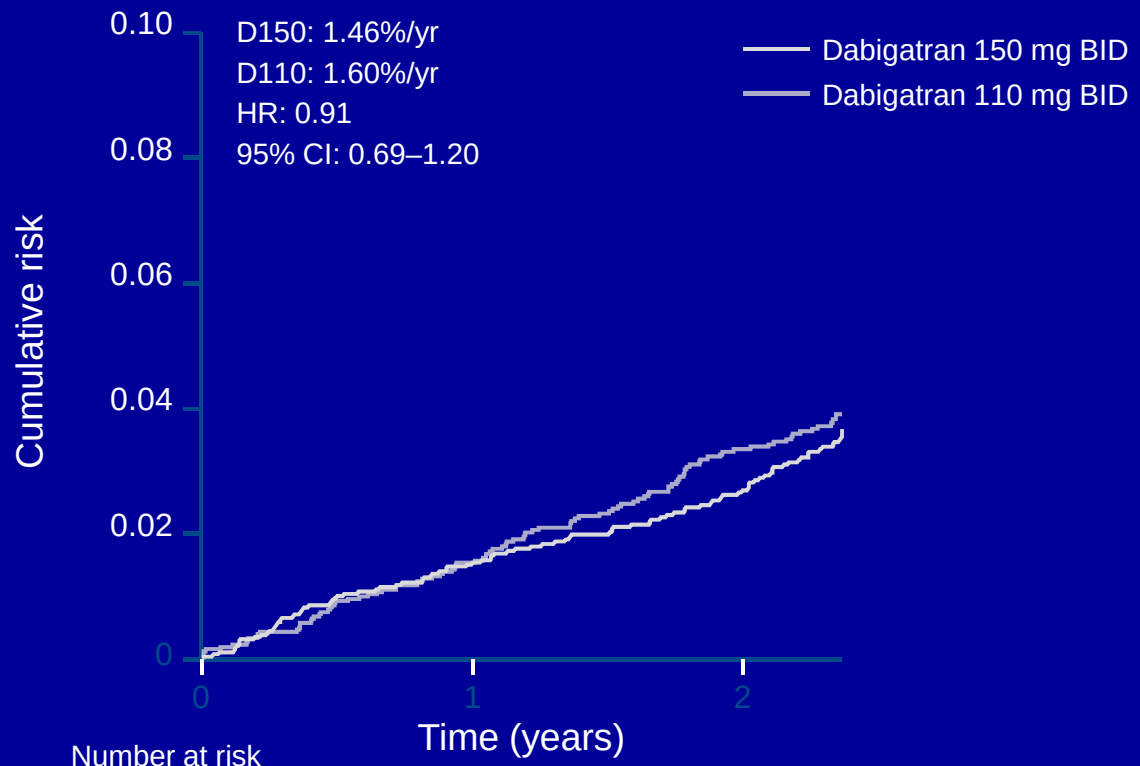
OBIETTIVO: confermare il profilo di sicurezza di entrambi i dosaggi di Dabigatran nel trattamento a lungo termine in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare



Connolly SJ, et al. Randomized Comparison of the Effects of Two Doses of Dabigatran Etexilate on Clinical Outcomes Over 4.3 Years: Results of the RELY-ABLE Double-blind Randomized Trial. Presentato il 7 November 2012 al Congresso American Heart Association Scientific Sessions 2012. http://www.newshome.com/af-stroke/atrial-fibrillation-stroke/rely-able-webcast-connolly.aspx

Stroke/systemic embolism: RELY-ABLE®

- Rates of stroke and systemic embolism remained low during 2.3 years of treatment with dabigatran following RE-LY®



Number at risk				
D110	2914	2831	2716
D150	2937	2830	2738

Mean follow-up: 2.3 years

BID = twice daily; D150 = dabigatran 150 mg BID; D110 = dabigatran 110 mg BID; HR = hazard ratio

Connolly SJ. Presented at AHA 2012, Los Angeles, USA



Studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, sulla non-inferiorità

FA con 2 o 3 fattori di rischio*
***Oppure ictus*, TIA o embolia sistemica**

R

N=14 264; doppio cieco
45 paesi, 1178 centri

Rivaroxaban 20 mg UID
(15 mg UID per CrCl 30–49 mL/min)

Warfarin
INR target 2.0–3.0

Outcome primari: qualsiasi ictus o embolia sistemica non-SNC e endpoint composito di eventi di sanguinamento maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti

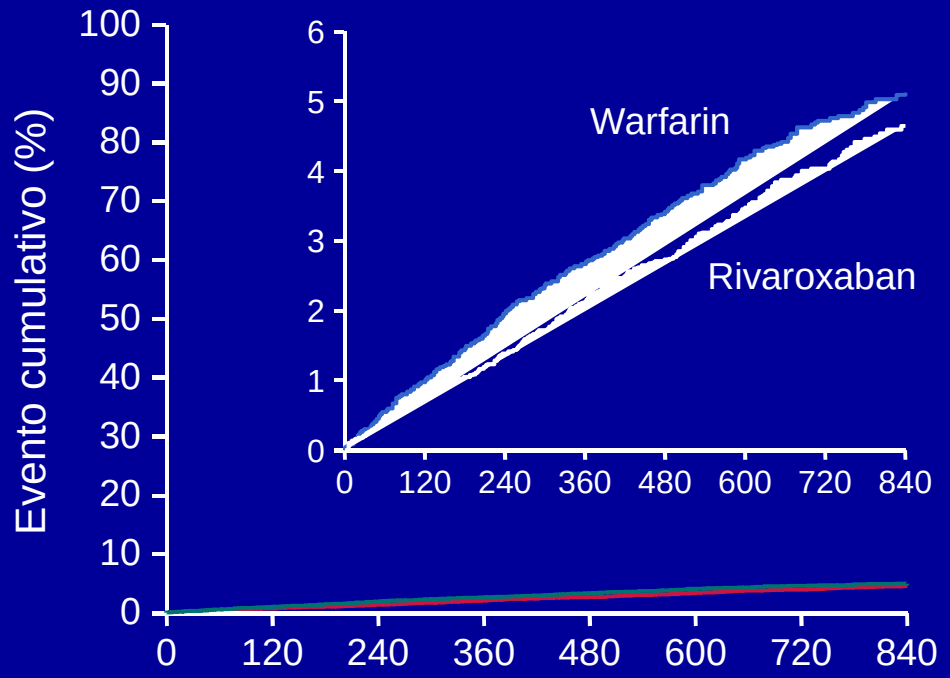
Outcome secondari: ogni categoria di eventi di sanguinamento ed eventi avversi; composito di ictus, embolia sistemica non-SNC e morte vascolare

***Fattori di rischio includevano insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥75 anni, diabete; arruolamento di pazienti senza ictus pregresso, TIA o embolia sistemica e solo 2 fattori limitati al 10%**

Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–91

ROCKET-AF: ictus e embolia non SNC, analisi di non inferiorità (popolazione ITT)

Outcome di efficacia primaria



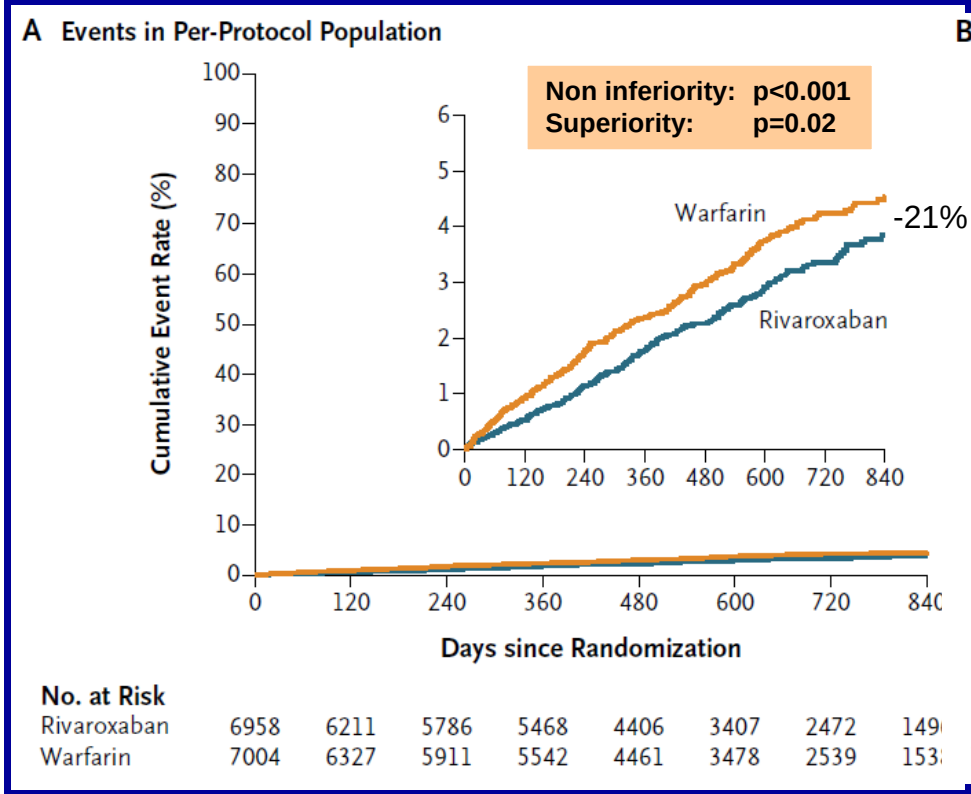
N. A rischio								
Rivaroxaban	7081	6879	6683	6470	5264	4105	2951	1785
Warfarin	7090	6871	6656	6440	5225	4087	2944	1783

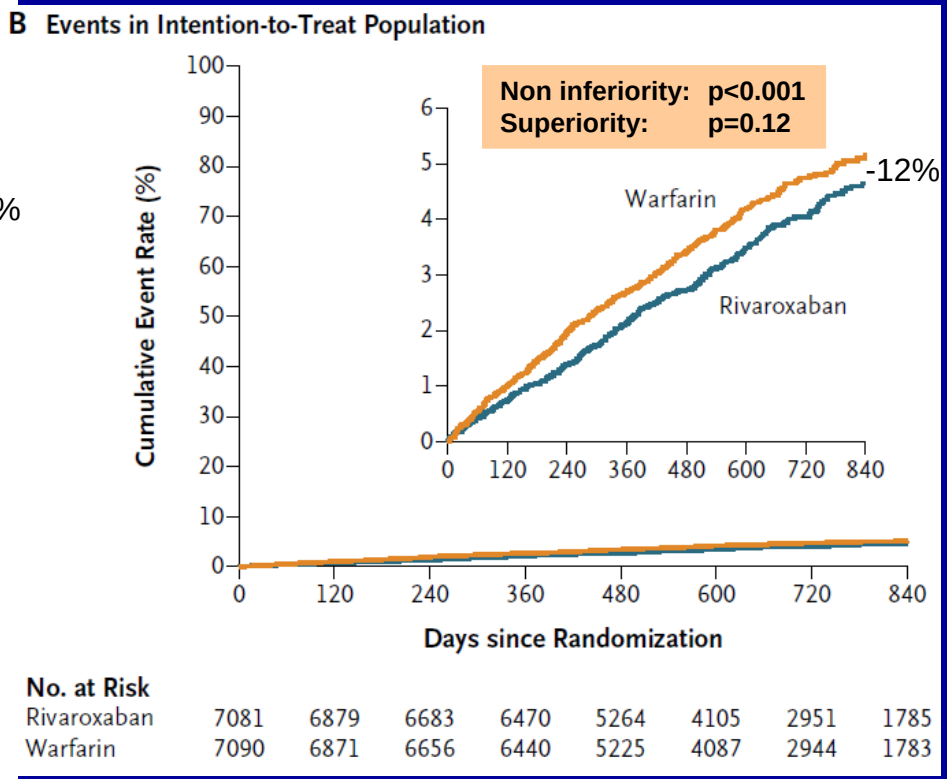
	Rivaroxaban	Warfarin
Evento	2.1	2.4

HR 0.88 (95% CI: 0.75–1.03)
P<0.001 (non inferiorità)

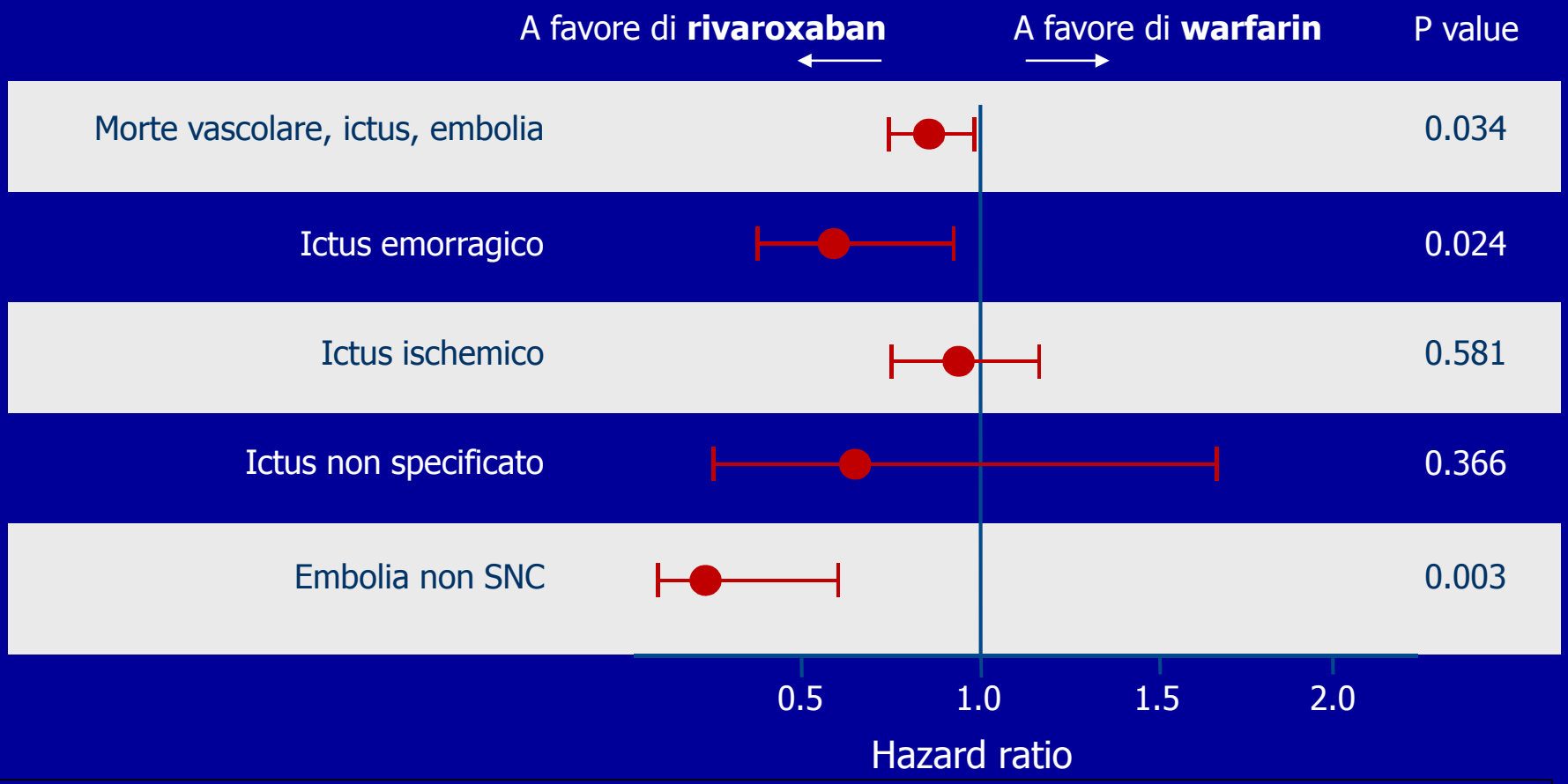
ITT = intention to treat

ROCKET-AF: stroke or systemic embolism Per-Protocol and Intention-to-treat



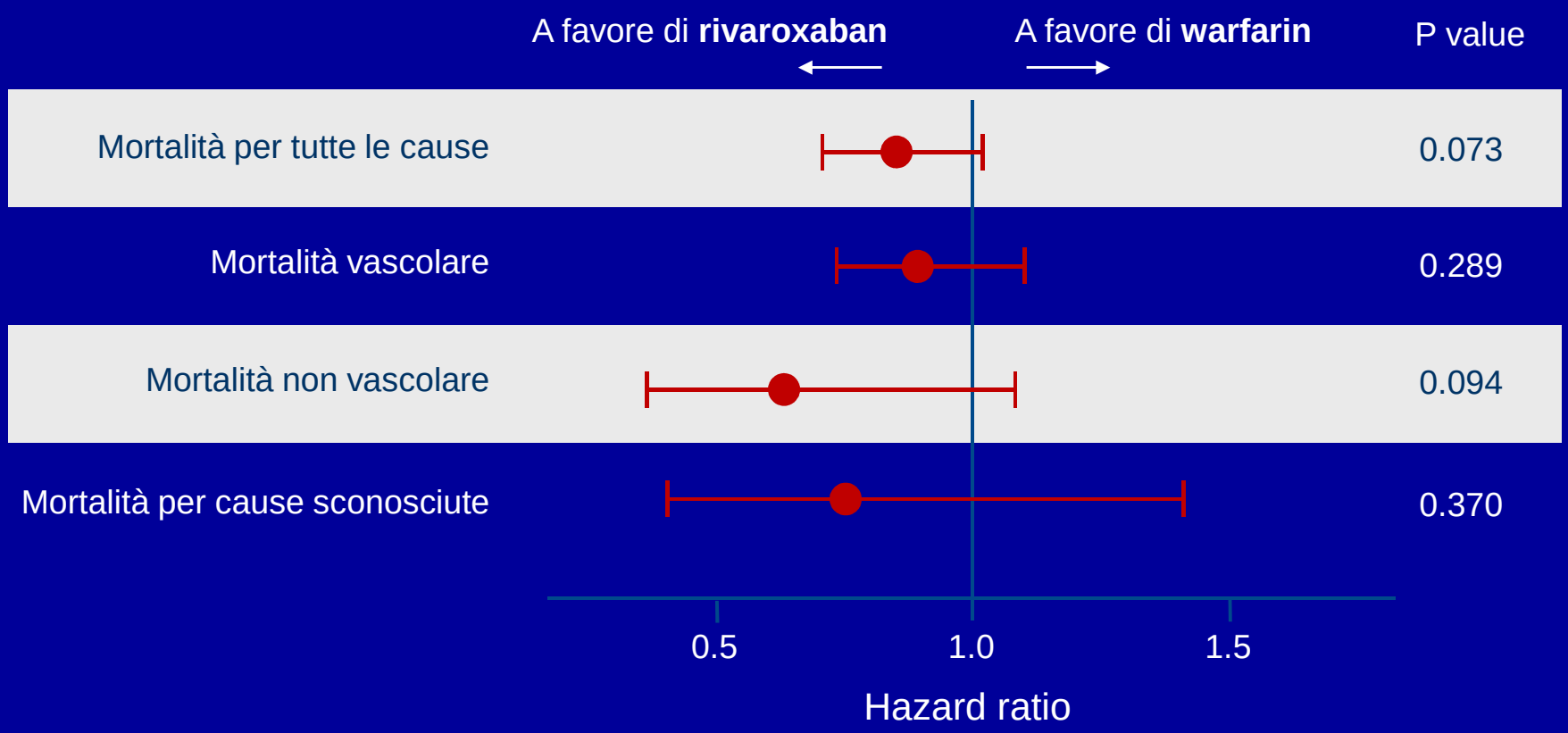


ROCKET-AF: outcome secondari di efficacia (I)



Basato sulla popolazione di sicurezza on-treatment; barre di errore = intervallo di confidenza al 95%;

ROCKET-AF: outcome secondari di efficacia (II)



Basato sulla popolazione di sicurezza on-treatment; barre di errore = intervallo di confidenza al 95%;
Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883–91



Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità

FA con ≥1 fattore di rischio per ictus*

R

N=18 201; doppio cieco
39 nazioni, 1034 Centri

Apixaban 5 mg BID
(2,5 mg BID in pazienti selezionati†)

Warfarin
INR target 2,0–3,0

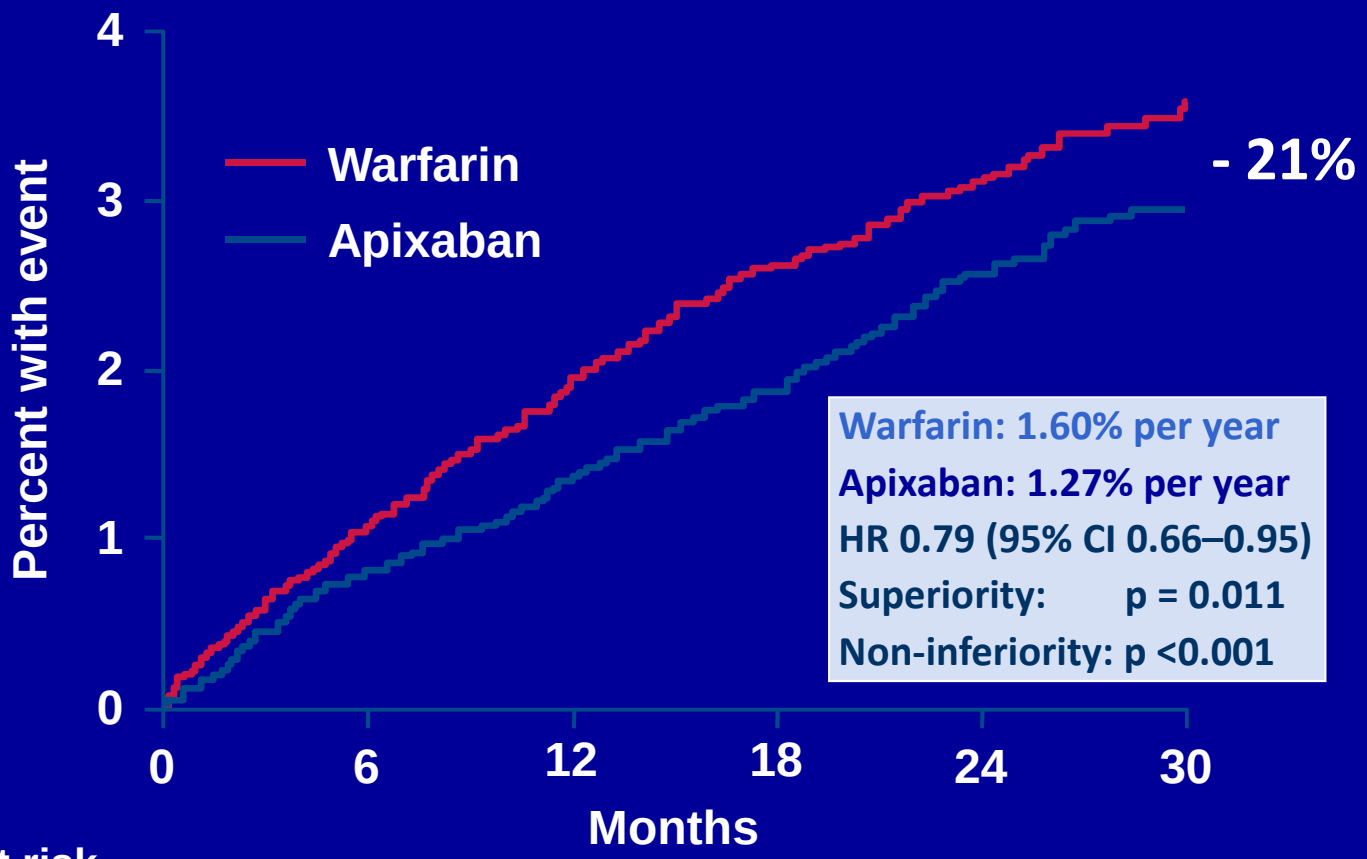
Obiettivo primario: qualsiasi ictus o embolia sistemica e sanguinamento maggiore

Obiettivi secondari: morte per qualsiasi causa + composito sanguinamenti maggiori e sanguinamenti non-maggiori clinicamente rilevanti

*I fattori di rischio includevano: età≥75 anni, ictius pregresso, TIA, embolia sistemica, insufficienza cardiaca o LVEF ≤40%, diabete mellito, o ipertensione; †per pazienti che rispondevano a due dei seguenti criteri: età ≥80 anni, peso ≤60 kg, o livelli di cretininemia ≥1.5 mg/dL(133 µmol/L); BID = bis in die; INR = international normalized ratio; LVEF = left ventricular ejection fraction; TIA = transient ischaemic attack

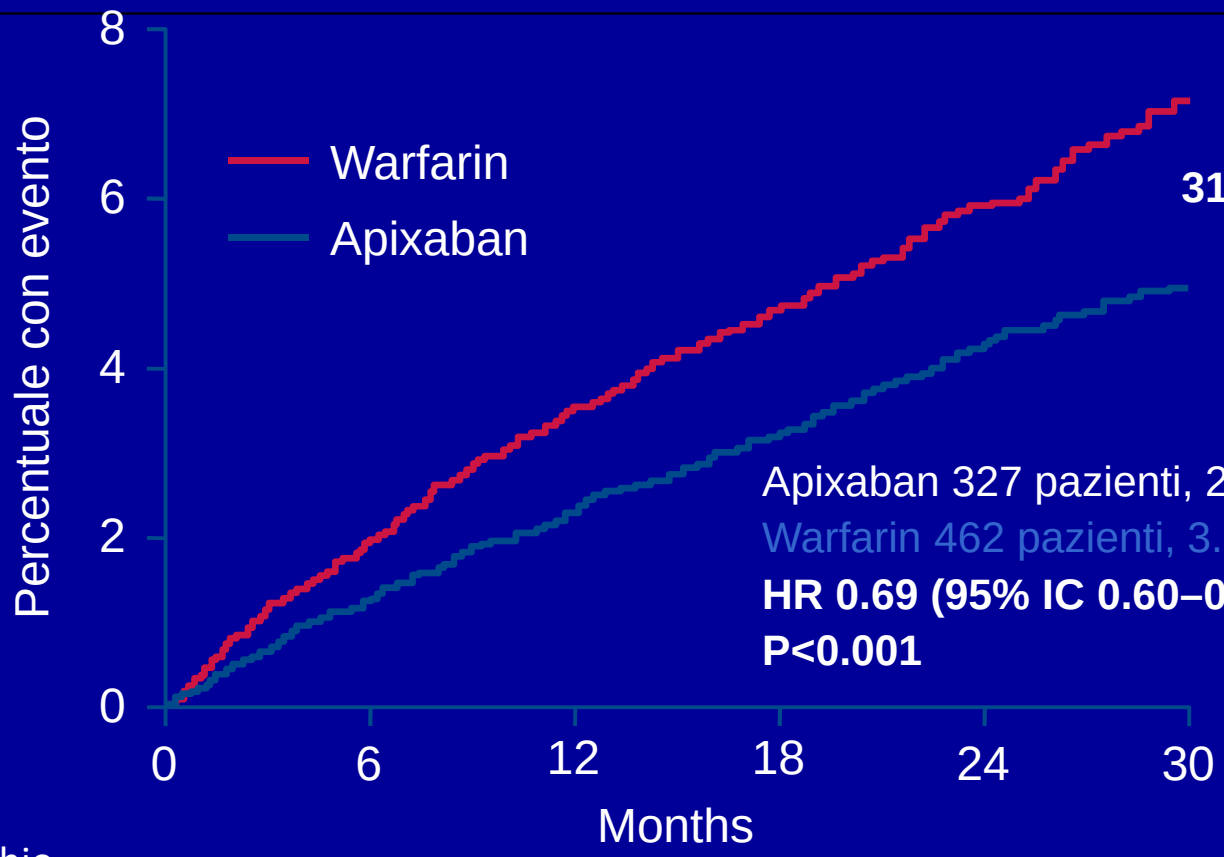
Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981–92

ARISTOTLE: stroke or systemic embolism



No. at risk						
Apixaban	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	5972	3405	1768

ARISTOTLE: sanguinamenti maggiori



N° a rischio						
Apixaban	9088	8103	7564	5365	3048	1515
Warfarin	9052	7910	7335	5196	2956	1491

IC = intervallo di confidenza; HR = hazard ratio; RRR = riduzione del rischio relativo

ARISTOTLE: outcome di efficacia

Outcome	Apixaban (n=9120) Tasso eventi (%/anno)	Warfarin (n=9081) Tasso eventi (%/anno)	HR (95% CI)	valore di p
Ictus o embolia sistemica*	**1.27**	**1.60**	**0.79 (0.66, 0.95)**	**0.011**
Ictus	**1.19**	**1.51**	**0.79 (0.65, 0.95)**	**0.012**
ischemico o incerto	**0.97**	**1.05**	**0.92 (0.74, 1.13)**	**0.42**
emorragico	**0.24**	**0.47**	**0.51 (0.35, 0.75)**	**<0.001**
Embolia sistemica (ES)	**0.09**	**0.10**	**0.87 (0.44, 1.75)**	**0.70**
Mortalità per tutte le cause*	**3.52**	**3.94**	**0.89 (0.80, 0.998)**	**0.047**
Ictus, ES, o mortalità per tutte le cause	**4.49**	**5.04**	**0.89 (0.81, 0.98)**	**0.019**
Infarto del miocardio	**0.53**	**0.61**	**0.88 (0.66, 1.17)**	**0.37**

*Parte della sequenza del test sequenziale per evitare l'errore di tipo I
IC = intervallo di confidenza; HR = hazard ratio

Edoxaban and stroke prevention in AF: Phase III ENGAGE-AF TIMI-48

- Randomized, double-blind study[1,2]
- ~21 105 patients with AF
- Efficacy and safety of edoxaban 30 mg and 60 mg OD vs warfarin for stroke prevention
- Primary outcome:
  - Composite of stroke and SE
- Secondary outcomes:
  - Composite of stroke, SE, and all-cause mortality
  - Major bleeding events

Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013

Edoxaban and stroke prevention in AF: Phase III ENGAGE-AF TIMI-48

Hazard Ratio (97.5% CI) for Stroke or Systemic Embolic Events (Primary Efficacy End Point)

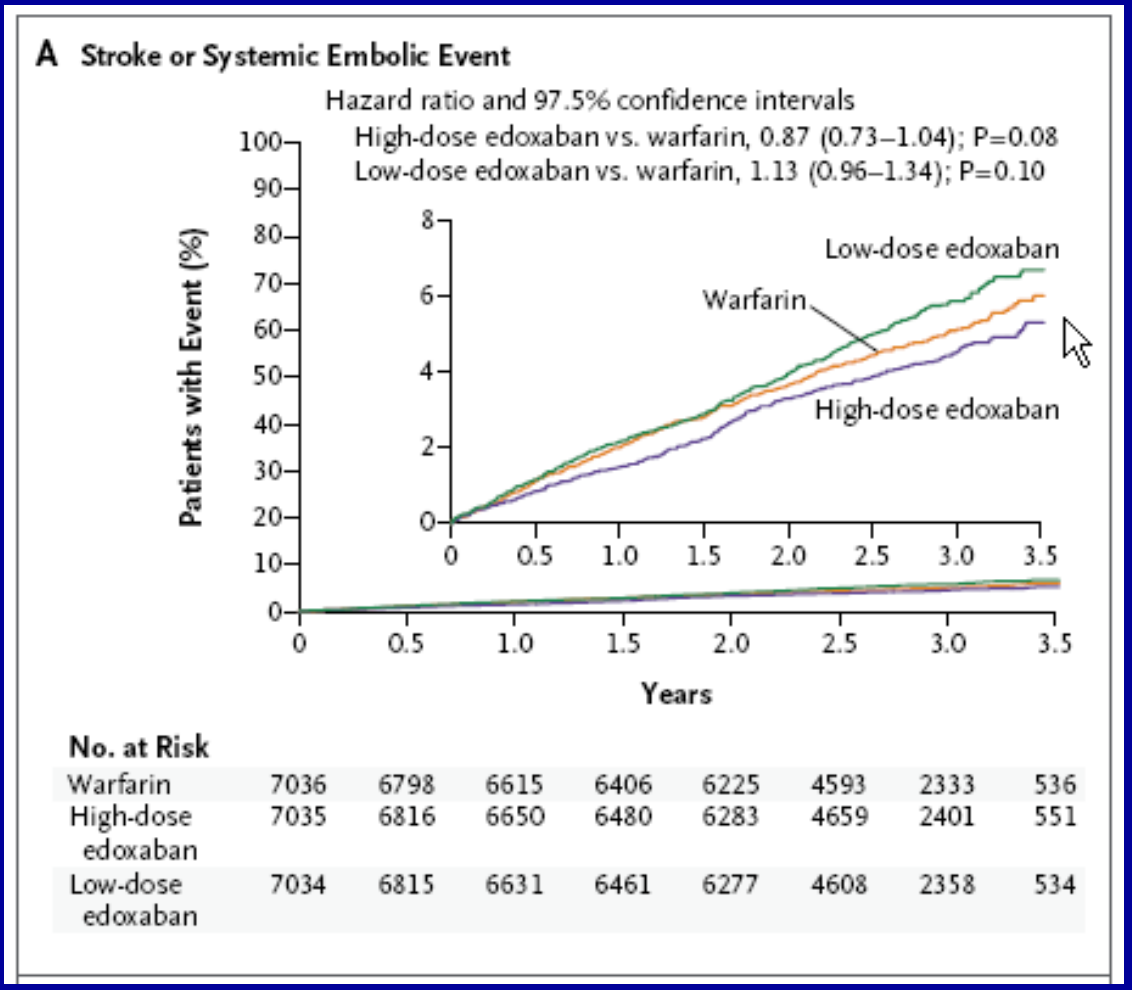
Regimen vs warfarin	HR (97.5% CI)	p for noninferiority/superiority
High-dose edoxaban	0.79 (0.63–0.99)	<0.001/0.02
Low-dose edoxaban	1.07 (0.87–1.31)	0.005/0.44

Hazard Ratio (95% CI) for Major Bleeding (Principal Safety End Point)

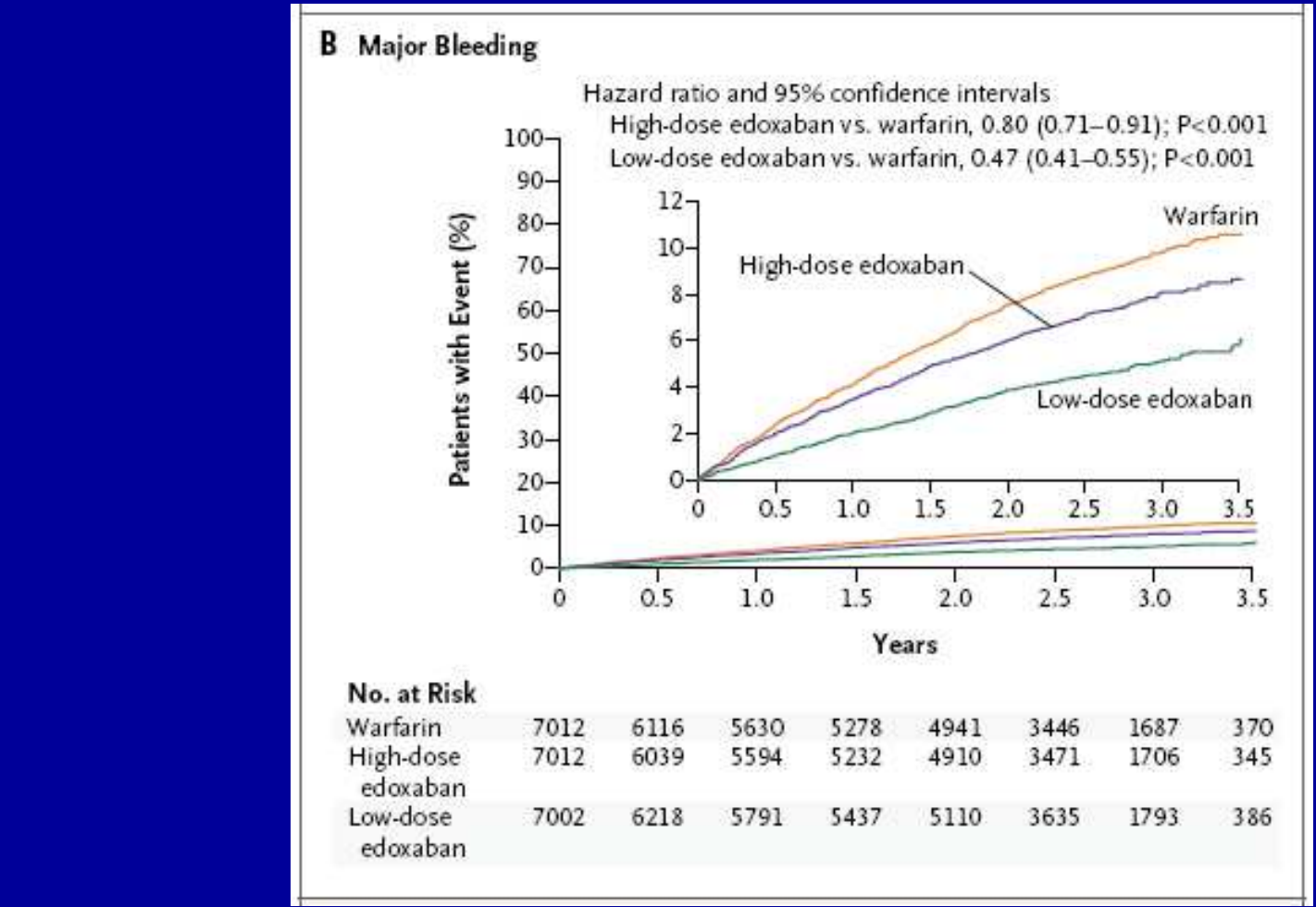
Regimen vs warfarin	HR (95% CI)	p
High-dose edoxaban	0.80 (0.71–0.91)	<0.001
Low-dose edoxaban	0.47 (0.41–0.55)	<0.001

Engage AF TIMI 48

Edoxaban and stroke prevention in AF: Phase III ENGAGE-AF TIMI-48



Edoxaban and stroke prevention in AF: Phase III ENGAGE-AF TIMI-48



Engage AF TIMI 48

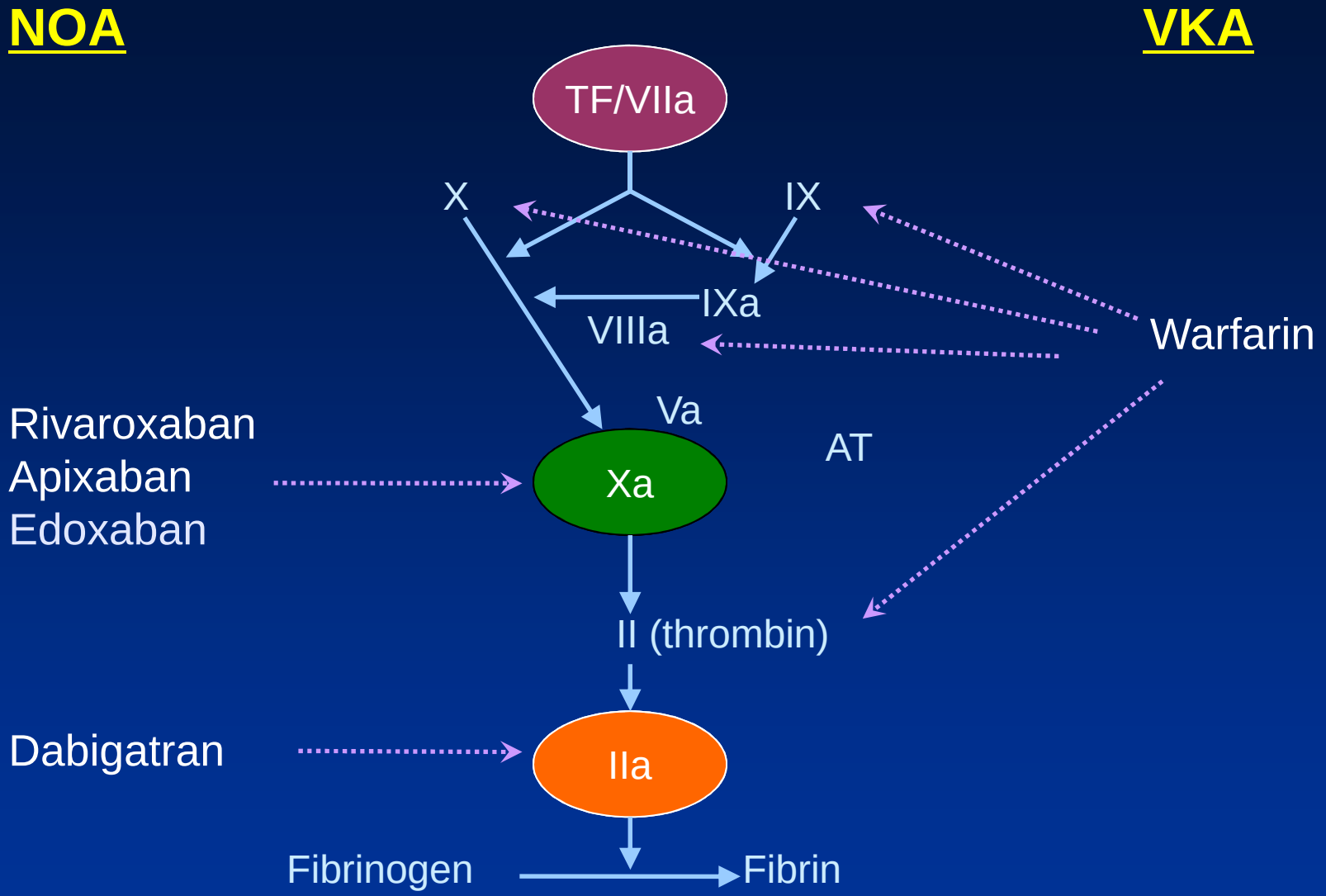
Confronto tra gli studi – popolazioni arruolate

Parametro	RELY N = 18 113	ROCKET-AF N = 14 264	ARISTOTLE N = 18 201	ENGAGE-AF N = 21 105
Disegno dello studio:	Multicentrico (951 centri), randomizzato, utilizzo di warfarin in aperto, dosaggi di dabigatran in doppia cecità (PROBE)	Multicentrico (1178 centri), randomizzato, doppia cecità, double dummy	Multicentrico (1030 centri), randomizzato, doppia cecità, double dummy	Multicentrico (1393 centri), randomizzato, doppia cecità, double dummy
Dose	**Dabigatran: 110 mg b.i.d. 150 mg b.i.d.**	**Rivaroxaban: 20 mg o.d. (15 mg o.d. se VFG 30-49 cc/min)**	**Apixaban: 5 mg b.i.d. (2.5 mg o.d. se età > 80, peso <60 o creatininemia > 1.5 mg/dl**	**Edoxaban: 30 o.d. 60 o.d.**
Endpoint primario	**Composito di ictus (ischemico ed emorragico) ed embolia sistemica**	**Composito di ictus (ischemico ed emorragico) ed embolia sistemica**	**Composito di ictus (ischemico ed emorragico) ed embolia sistemica**	**Composito di ictus (ischemico ed emorragico) ed embolia sistemica**
Durata del follow up (media anni)	**2.0**	**1.8**	**1.9**	**2.8**
Endpoint primario di sicurezza	Sanguinamenti maggiori, inclusi i sanguinamenti pericolosi per la vita e quelli fatali	Composito di sanguinamenti maggiori e non maggiori clinicamente rilevanti	Sanguinamenti maggiori (criteri ISTH)	Sanguinamenti maggiori (criteri ISTH)
Età (anni)	71.5 (media)	73 (mediana)	70 (mediana)	72 (mediana)
VFG (ml/min)	68	67	Non riportato	
$CHADS_2$ Score medio	**2.1**	**3.5**	**2.1**	**2.8**
TTR (medio%)	**64**	**55**	**62**	**68.4**
Analisi statistica	Intention to treat	• Per protocol (non-inferiority; superiority) • Intention to treat (post-hoc for superiority)	Intention to treat	Intention to treat Modified intention to treat

I progressi dei NAO vs la terapia con VKA

VKA	Dabigatran (anti IIa-profarm.)	Rivaroxoban (anti Xa)	Apixaban (anti Xa)	Edoxaban (anti Xa)
Risposta NON prevedibile/ aggiustamenti di dose	Dose fissa per giorno 150 mg bid / 110 mg bid	Dose fissa per giorno 20 mg oid / 15 mg od	Dose fissa per giorno 5 mg bid/ 2,5 mg bid	Dose fissa per giorno 60mg bid/ 30 mg od
Finestra terapeutica Ristretta (INR 2-3)	Non necessità di monitoraggio dell'effetto	Non necessità di monitoraggio dell'effetto	Non necessità di monitoraggio dell'effetto	Non necessità di monitoraggio dell'effetto
Ore a C max / T/2 (Azione: insorg./cessaz.) Variabile	12-17	5-9 (y) 11-13 (e)	12	9-11
Monitoraggio routinario della coagulazione Frequente	Consigliato aPTT (aderenza T) -	Consigliato PT (aderenza T) -	NA	NA
Farmaco-resistenza Numerose interazioni con i farmaci/cibo	Controindicazione per: ketoconazole, dronederone	Controindicazione per: ketoconazolo, HIV proteasi inibitori	Controindicazione per: ketoconazolo, rifampicina	Controindicazione per: verapamil chinidina

Anticoagulant Targets



Adapted from Weitz JI. Thromb Haemost 2007; 5 Suppl 1:65-7
and from Wolfram Current Vascular Pharmacology, 2011, 9, 350-357

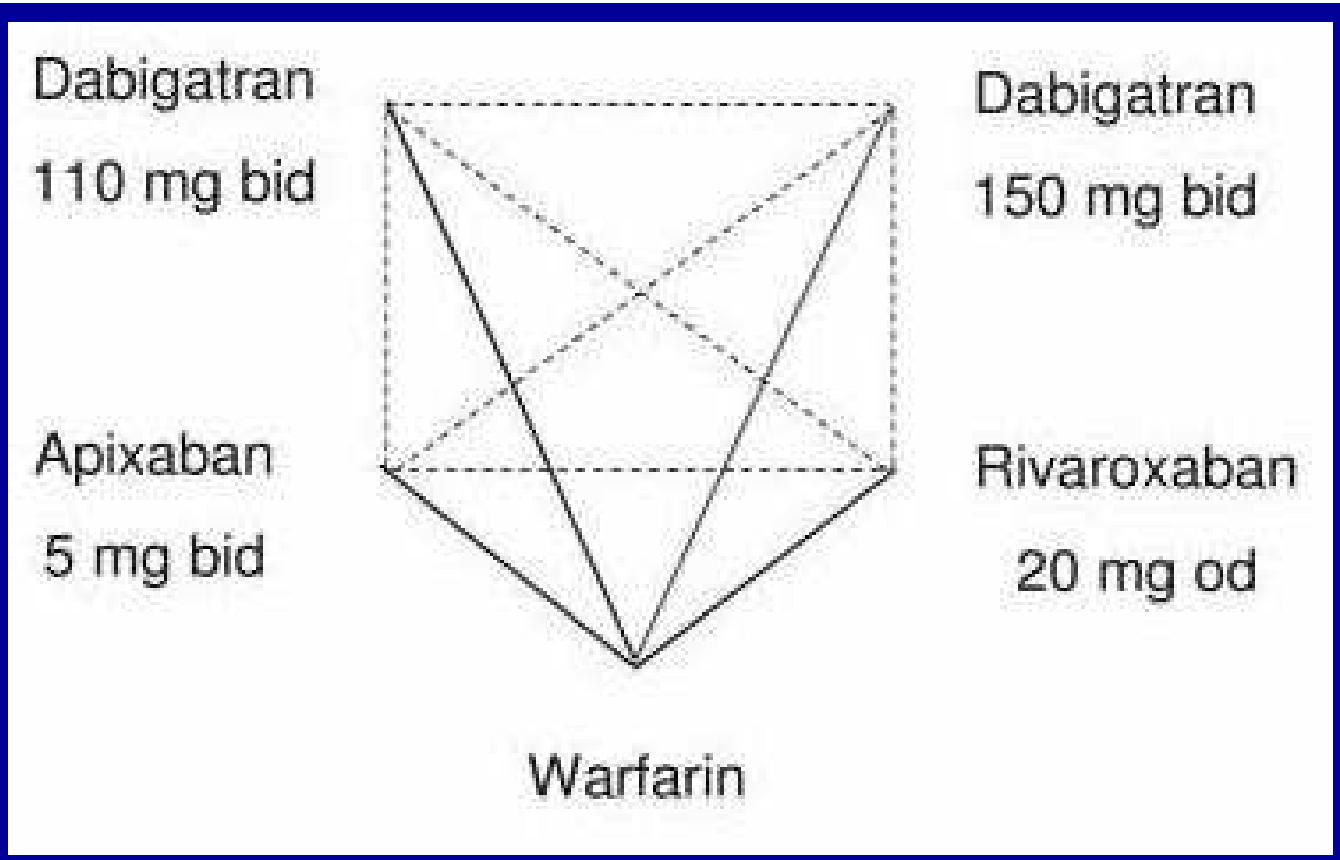
RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE
Risultati Principali

Effetto su major end-points	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 110 mg	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban 60 mg	Edoxaban 30 mg
End-point primario: Non-inferiorità	Dimostrata	Dimostrata	Dimostrata	Dimostrata	Dimostrata	
End-point primario: Superiorità	Dimostrata (Intention-to-treat)		Dimostrata (Safety as-treated population)	Dimostrata (Intention-to-treat)	Dimostrata (Modified Intention-to-treat)	
Riduzione ictus emorragico	Dimostrata	Dimostrata	Dimostrata	Dimostrata	Dimostrata	Dimostrata
Riduzione ictus ischemico	Dimostrata					Dimostrata
Riduzione emorragie maggiori		Dimostrata		Dimostrata	Dimostrata	Dimostrata
Riduzione emorragie intra-craniche	Dimostrata	Dimostrata	Dimostrata	Dimostrata	Dimostrata	Dimostrata
Riduzione emorragie fatali		Dimostrata	Dimostrata	Dimostrata		

Invited Editorial Focus
© Schattauer 2012

Head-to-head or indirect comparisons of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: What's next?

Job Harenberg; Svetlana Marx; Martin Wehling
Department of Clinical Pharmacology, Medical Faculty Mannheim, Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Germany



Direct comparisons
Indirect comparisons (network meta-analysis)

Conclusioni:
NAO nei pazienti con FA non valvolare

1. Tutti sono clinicamente equivalenti al W (‘non inferiori’) in termini di efficacia.
2. Tutti riducono l’incidenza di emorragie intracraniche e fatali rispetto al W.
3. Tutti hanno maggiore praticità d’uso (no controlli INR, non interazioni di rilievo con il cibo, scarse interazioni con i farmaci).
4. Sull’end-point primario Dabigatran 150 (ITT), Apixaban (ITT), Rivaroxaban (OT), Edoxaban 60 (ITT) sono superiori al W

- **Allo stato attuale la differenza tra i NOA dipende dalle preferenze del medico (valutando il profilo di rischio del proprio paziente rispetto a quello presente nei gruppi trattati in ogni studio), dai pro e contro di ogni molecola, dai costi**

- **Facendo un confronto indiretto tra i quattro farmaci si potrebbe ipotizzare quale preferire in un determinato paziente:**

paz ad alto rischio trombotico ⇒ ***Dabigatran 150 mg bid***
paz ad alto rischio emorragico ⇒ ***Apixaban 5 mg bid***
paz con IRC ⇒ ***Un inibitore diretto del fattore Xa***
paz con scarsa compliance ⇒ ***Rivaroxaban 20 mg od, Edoxaban 60 mg od***

- **Gli studi di fase 4 chiariranno definitivamente la sicurezza ed efficacia dell'introduzione su larga scala di questi farmaci**