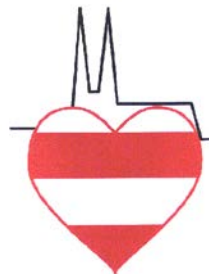
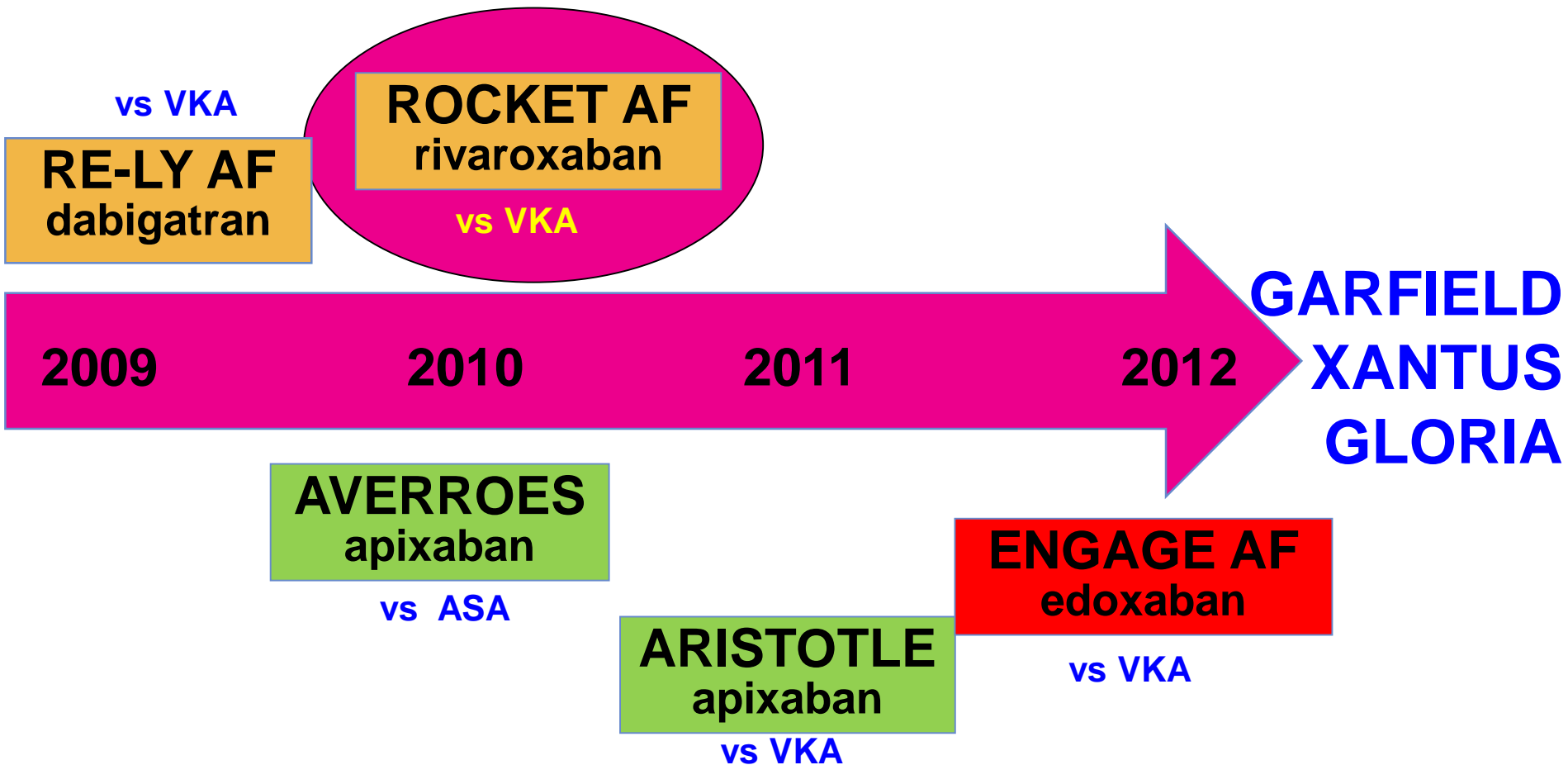


# OD KLINICKÉHO VÝZKUMU K DŮKAZŮM V REÁLNÉM SVĚTĚ

Ludka O.  
FN Brno a LF MU



# FIBRILACE SÍNÍ



Connolly SJ et al. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51. Patel MR et al. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91. Coppens M et al. *Eur Heart J.* 2014 Jul 21;35(28):1856-63. Granger CB et al. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92. Giugliano RP et al. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2093-104. <http://www.tri-london.ac.uk/>; Camm AJ et al. XANTUS Investigators. *Eur Heart J.* 2016 Apr 7;37(14):1145-53. Huisman MV et al. *Am Heart J.* 2014 Mar;167(3):329-34.

# Rivaroxaban v reálné klinické praxi

---



XANTUS PASS  
REVISIT US  
RELIEF study  
Kanadský průzkum

*Camm AJ et al. XANTUS Investigators. Eur Heart J. 2016 Apr 7;37(14):1145-53.*

*Craig I. Coleman, et al. Current Medical Research and Opinion, DOI: 10.1080/03007995.2016.1237937*

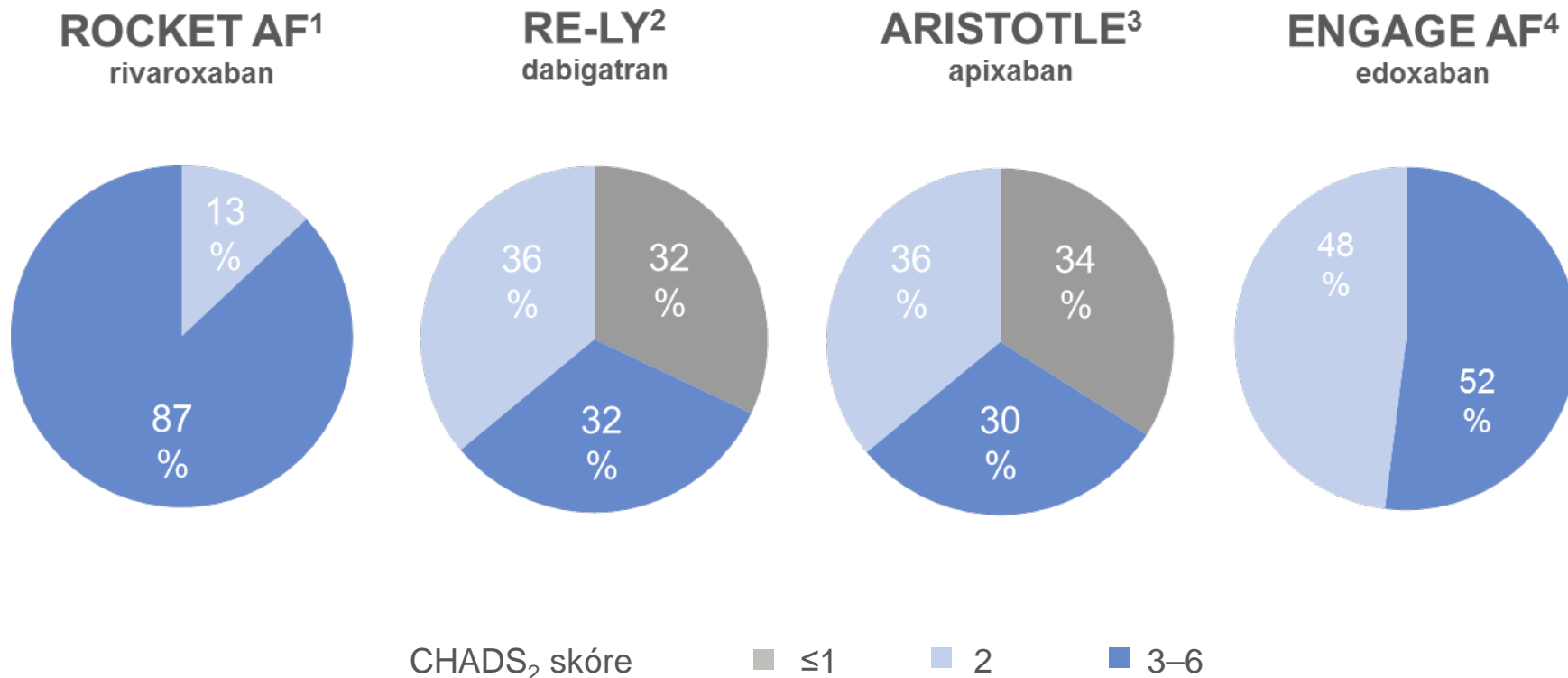
*To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1237937>*

*Coleman CI et al. Int J Cardiol. 2016 Jan 15;203:882-4.*

*Andrade JG et al. Can J Cardiol. 2016 Jun;32(6):747-53.*

# Pacienti s FS ve studii ROCKET AF měli vyšší riziko CMP než pacienti v jiných studiích III. fáze

## Distribuce pacientů podle CHADS<sub>2</sub> skóre



1. Patel MR et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891; 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151;  
3. Granger CB et al. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992; 4. Giugliano RP et al. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-2104

# Srovnání studií III. fáze: rozdíly v charakteristice pacientů....

		ROCKET AF <sup>1</sup> (n=14,264)	ARISTOTLE <sup>2</sup> (n=18,201)	ENGAGE AF <sup>3</sup> (n=21,105)	RE-LY <sup>4,5</sup> (n=18,113)
<b>Průměr CHADS<sub>2</sub>-Skóre</b>		3.5	2.1	2.8	2.1
C	Srdeční selhání*	62%	35%	57%	32%
H	Hypertenze	91%	87%	94%	79%
A	Věk ≥75 let	43%	31%	40%	40%
D	Diabetes mellitus	40%	25%	36%	23%
S <sub>2</sub>	Předchozí CMP nebo TIA <sup>#</sup>	55%	19%	28%	20%
<b>Středně závažná renální insuficience</b>		<b>21%</b>	<b>15%</b>	<b>19%</b>	<b>19%</b>
Prospektivně testovaná „renální“ dávka		✓	✗	✗	✗

\* LVEF <40%; <sup>#</sup>Data zahrnují pacienty se systémovou embolií

Pacienti s FS ve studii ROCKET AF měli vyšší riziko CMP než pacienti v jiných studiích III. fáze s NOAC

# Tři typy dat z reálné klinické praxe

**XAMOS**

**XALIA**

**XANTUS**

Phase  
IV Trials

Real  
World  
Evidence

Prospective  
Registries

Retrospective  
Registries/  
Administrative  
Databases

**RELIEF**

**REVISIT-US**

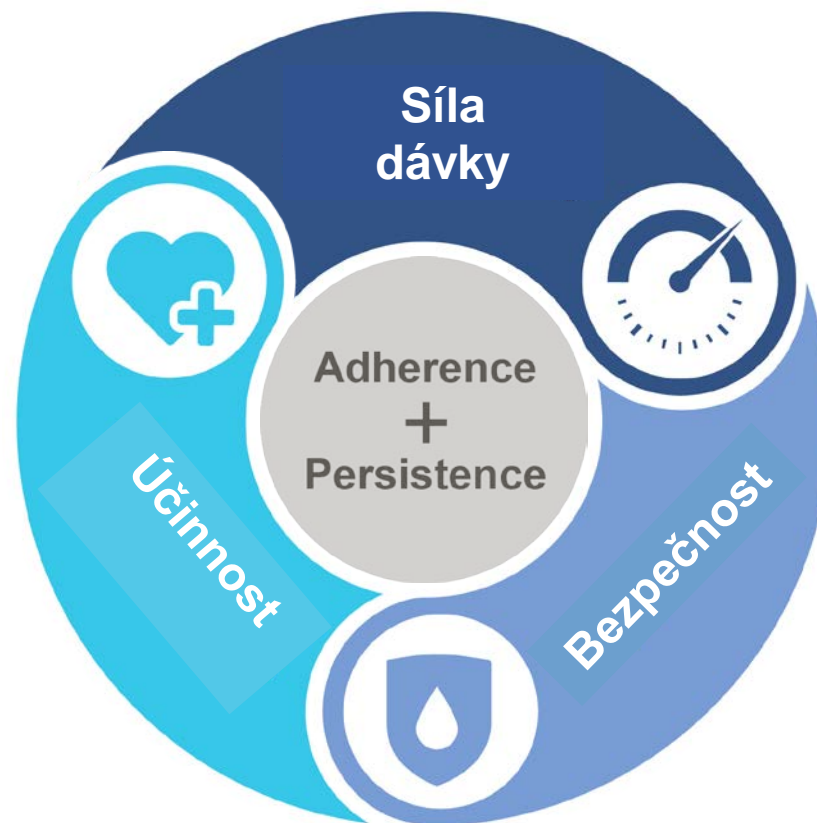
**XALIA**

**VTE Garfield**  
global anticoagulant registry in the field

**AF Garfield**  
global anticoagulant registry in the field

**NOAC Register**

# Co je třeba vzít v potaz při posuzování dat z RLE ?



Předepisovaná síla musí být rutinně uváděna v observačních studiích, které hodnotí bezpečnost. Následná úprava dat podle síly umožní validní srovnání odhadovaných rizik<sup>1</sup>



## **XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation**

**A. John Camm<sup>1\*</sup>, Pierre Amarenco<sup>2</sup>, Sylvia Haas<sup>3</sup>, Susanne Hess<sup>4</sup>, Paulus Kirchhof<sup>5,6</sup>, Silvia Kuhls<sup>7</sup>, Martin van Eickels<sup>4</sup>, and Alexander G.G. Turpie<sup>8</sup>, on behalf of the XANTUS Investigators**

<sup>1</sup>Cardiovascular and Cell Sciences Research Institute, St George's, University of London, Cranmer Terrace, SW170RE London, UK; <sup>2</sup>Department of Neurology and Stroke Center, Paris-Diderot Sorbonne University, Paris, France; <sup>3</sup>Vascular Center, Marich, Germany; <sup>4</sup>Global Medical Affairs, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Germany; <sup>5</sup>Centre for Cardiovascular Sciences, University of Birmingham and Sandwell & West Birmingham Hospitals NHS Trust, Birmingham, UK; <sup>6</sup>Department of Cardiovascular Medicine, University of Münster, Münster, Germany; <sup>7</sup>Global Integrated Analysis, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Wuppertal, Germany; and <sup>8</sup>Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

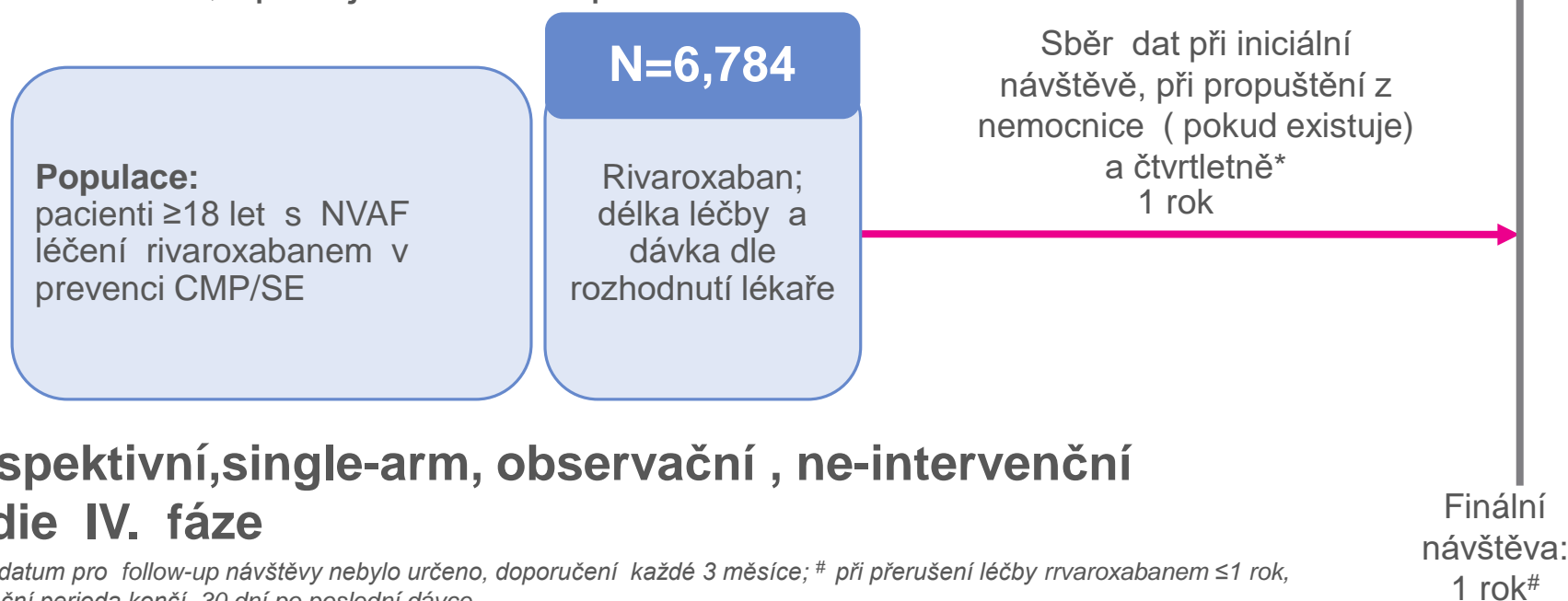
Received 27 July 2015; revised 11 August 2015; accepted 20 August 2015

6784  
neselektovaných  
pacientů v 311  
centrech léčených  
rivaroxabanem



# XANTUS: Cíl a design studie

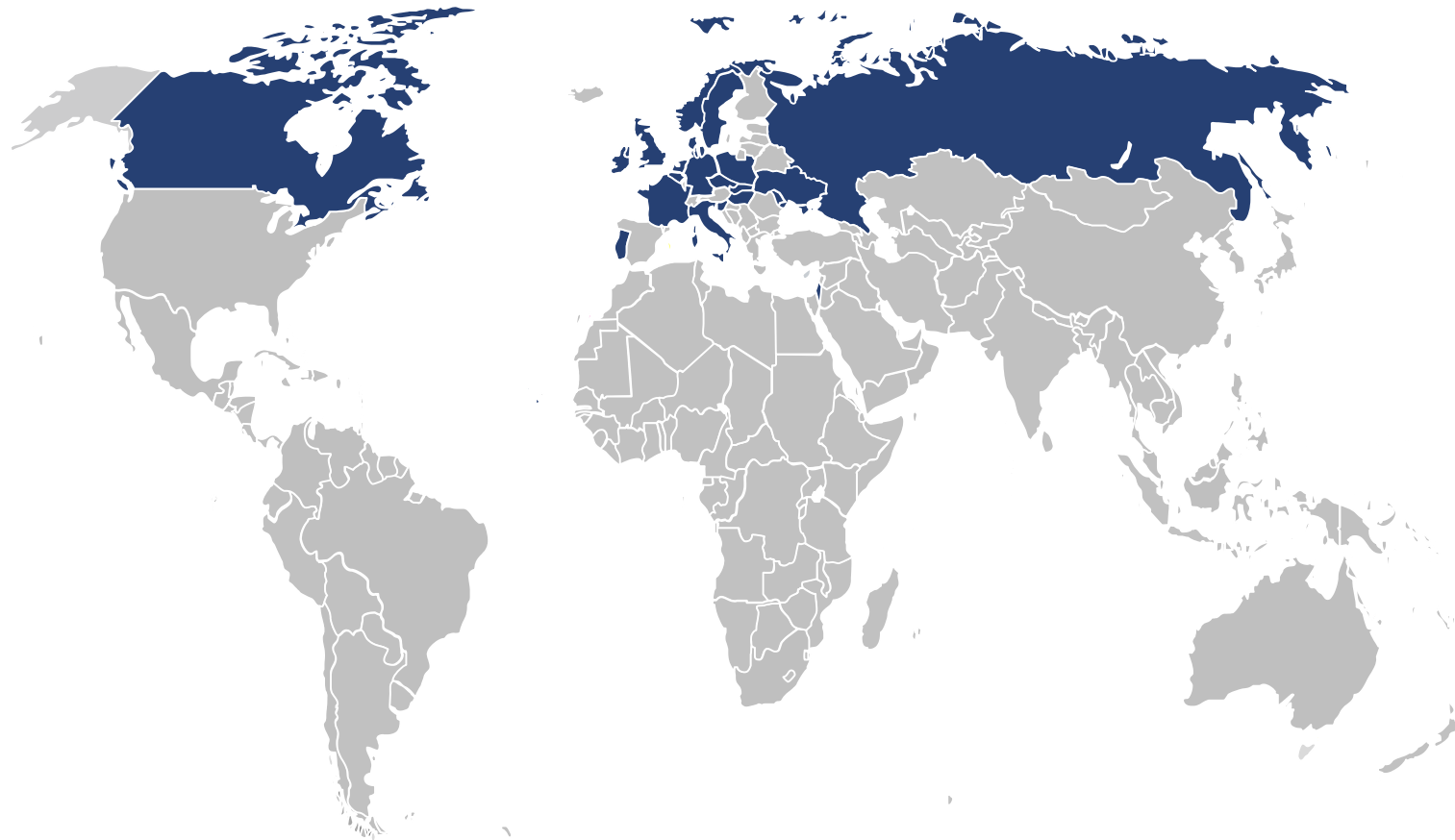
- ◆ Získání dat: AE u pacientů s NVAF léčených rivaroxabanem a určit bezpečnosti profil u různých rizikových skupin pacientů v prostředí reálné klinické praxe
- ◆ Primární cíle: závažná krvácení (major bleeding ISTH definice), úmrtí ze všech příčin, kterékoliv jiné nežádoucí účinky
- ◆ Sekundární cíle: tromboembolické příhody, nezávažná krvácení, perzistence na léčbě, spokojenost s terapií



## Prospektivní, single-arm, observační, ne-intervenční studie IV. fáze

Přesné datum pro follow-up návštěvy nebylo určeno, doporučení každé 3 měsíce; <sup>#</sup> při přerušení léčby rivaroxabanem  $\leq 1$  rok, observační perioda končí 30 dní po poslední dávce.

# XANTUS: Účastníci se země ČR 197 pacientů v 11 centrech



- ◆ Pacienti byli zařazeni od června 2012 do prosince 2013 v 311 centrech v Evropě a Kanadě
- ◆ Belgie, Kanada, Česká republika, Dánsko, Francie, Německo, Maďarsko, Irsko, Izrael, Moldávie, Nizozemí, Norsko, Polsko, Portugalsko, Rusko, Slovensko, Slovinsko, Švédsko, Ukrajina, Velká Británie

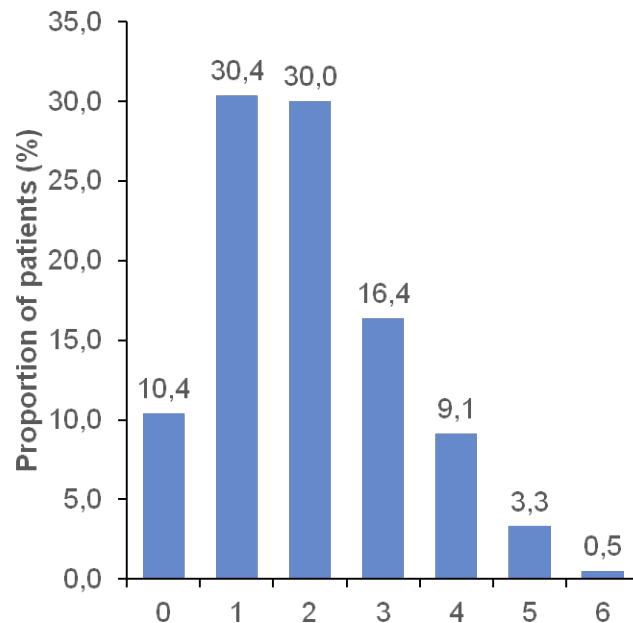
# XANTUS: Základní demografické charakteristiky pacientů

	Rivaroxaban (N=6784)
Věk ( roky)	
Průměr ± SD	71.5±10.0
Věk <65, n (%)	1478 (21.8)
Věk ≥65–≤75, n (%)	2782 (41.0)
Věk >75, n (%)	2524 (37.2)
Pohlaví (muži): n (%)	4016 (59.2)
Hmotnost (kg): průměr ± SD	83.0±17.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): průměr ± SD	28.3±5.0
BMI >30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	1701 (25.1)
AF, n (%)	
Nově dignostikovaná	1253 (18.5)
Paroxysmální	2757 (40.6)
Persistující	923 (13.6)
Permanentní	1835 (27.0)
Údaj chybí	16 (0.2)

	Rivaroxaban (N=6784)
Creatinine clearance, n (%)	
<15 ml/min	20 (0.3)
≥15–<30 ml/min	75 (1.1)
≥30–<50 ml/min	545 (8.0)
≥50–≤80 ml/min	2354 (34.7)
>80 ml/min	1458 (21.5)
Chybějící údaj	2332 (34.4)
Existující komorbidity, n (%)	
Hypertenze	5065 (74.7)
Diabetes mellitus	1333 (19.6)
Předchozí CMP/SE/TIA	1291 (19.0)
Srdeční selhání	1265 (18.6)
Předchozí IM	688 (10.1)
Výchozí hospitalizace, n (%)	1226 (18.1)

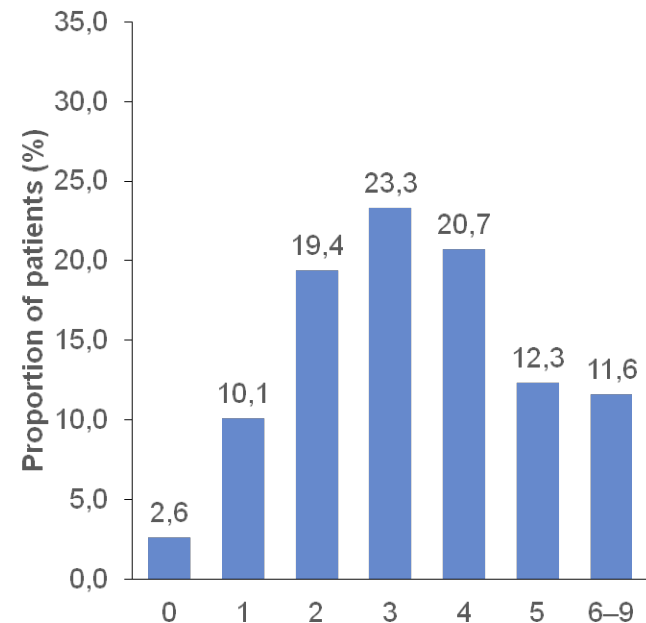
# XANTUS: Základní demografické charakteristiky pacientů – Rozdělení dle rizikových faktorů

**Průměrné skóre±SD = 2.0±1.3**



**CHADS<sub>2</sub> score**

**Průměrné skóre±SD = 3.4±1.7**

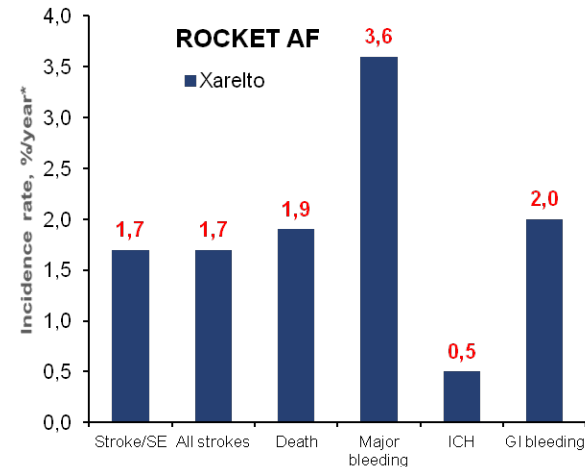
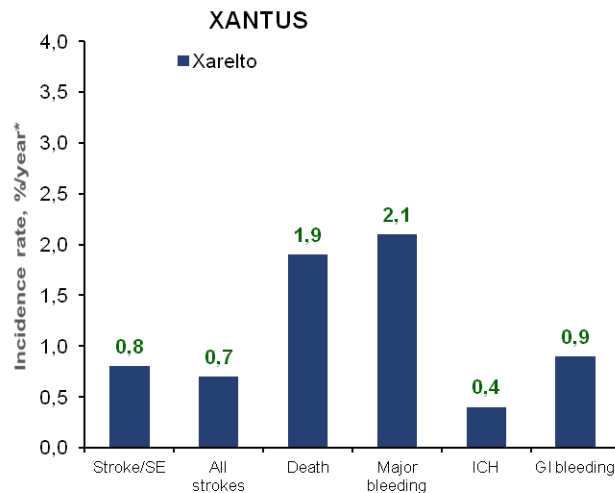


**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score\***

\*3 patients had missing CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores

# Srovnání primárních cílů: XANTUS versus ROCKET AF

	CHADS <sub>2</sub>	Předchozí CMP/SE#
ROCKET AF <sup>1</sup>	3.5	55%
XANTUS <sup>2</sup>	2.0	19%



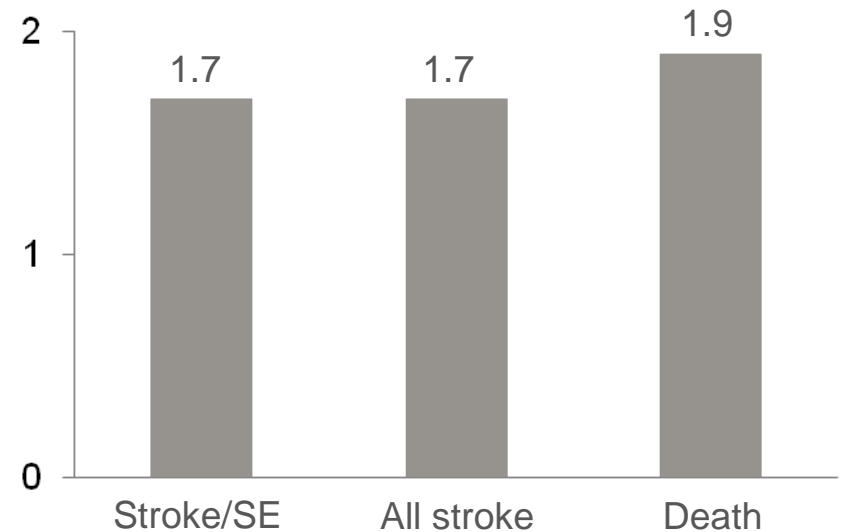
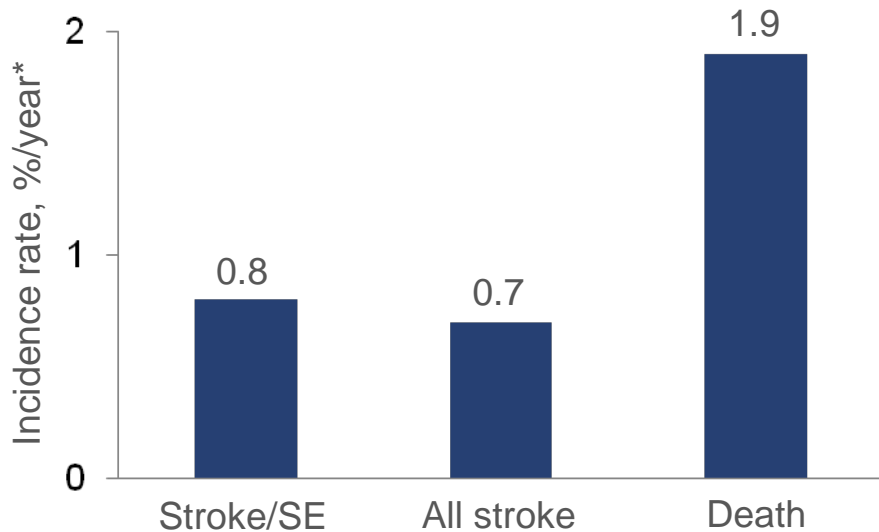
Stroke/SE-CMP/SE; all stroke – všechny CMP; death – úmrtí; major bleeding – závažné krvácení;

#Includes prior stroke, SE or TIA; \*Events per 100 patient-years

1. Patel MR et al, N Engl J Med 2011;365:883–891; 2. Camm AJ et al, Eur Heart J 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466

# Main Efficacy Outcomes: XANTUS versus ROCKET AF

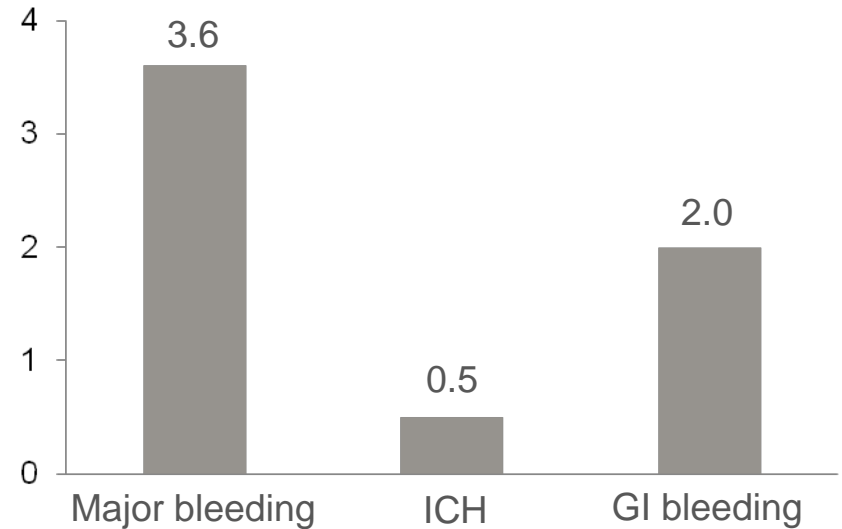
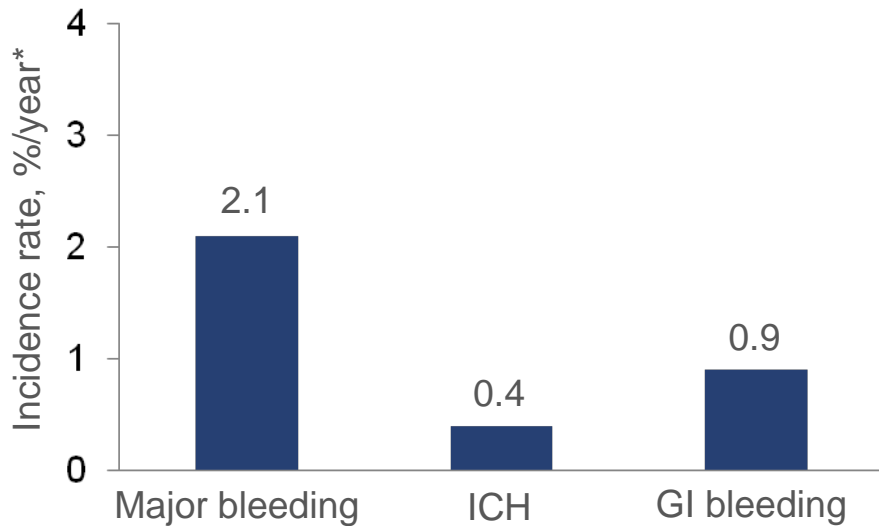
	CHADS <sub>2</sub>	Prior stroke <sup>#</sup>
XANTUS <sup>1</sup>	2.0	19%
ROCKET AF <sup>2</sup>	3.5	55%



<sup>#</sup>Includes prior stroke, SE or TIA; \*Events per 100 patient-years

# Main Safety Outcomes: XANTUS versus ROCKET AF

	CHADS <sub>2</sub>	Prior stroke <sup>#</sup>
XANTUS <sup>1</sup>	2.0	19%
ROCKET AF <sup>2</sup>	3.5	55%



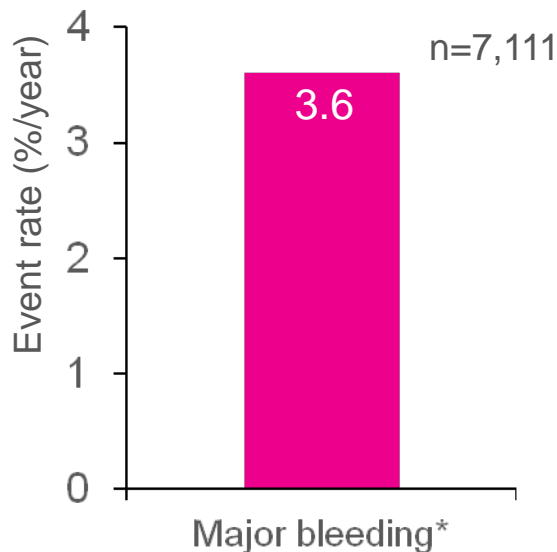
<sup>#</sup>Includes prior stroke, SE or TIA; \*Events per 100 patient-years

# Real-World Data Reaffirming Findings from ROCKET AF

## Clinical Trial

### **ROCKET AF<sup>1</sup>**

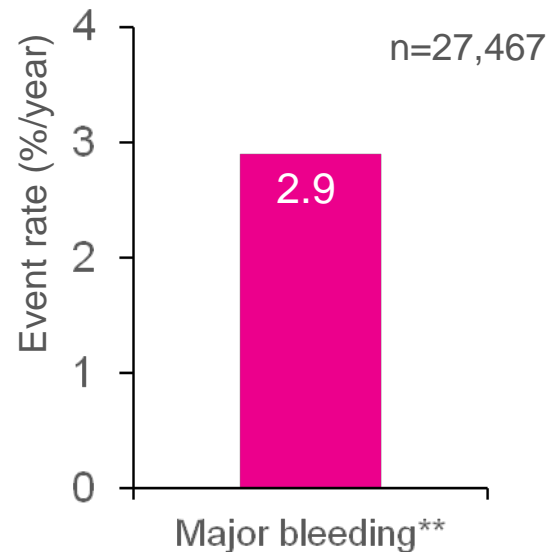
mean CHADS<sub>2</sub>-Score 3.5



## Retrospective Database

### **US DoD PMSS<sup>2</sup>**

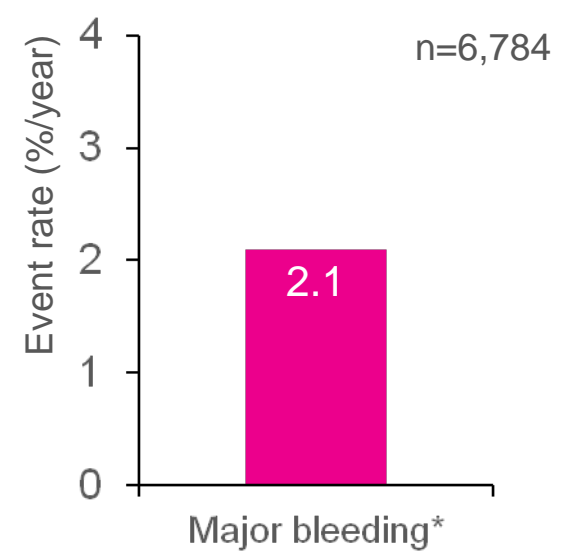
mean CHADS<sub>2</sub>-Score 2.2



## Prospective Study

### **XANTUS<sup>3</sup>**

mean CHADS<sub>2</sub>-Score 2.0



Consistent results for major bleeding across clinical trial, prospective Registry, and retrospective database in patients with NVAf treated with rivaroxaban

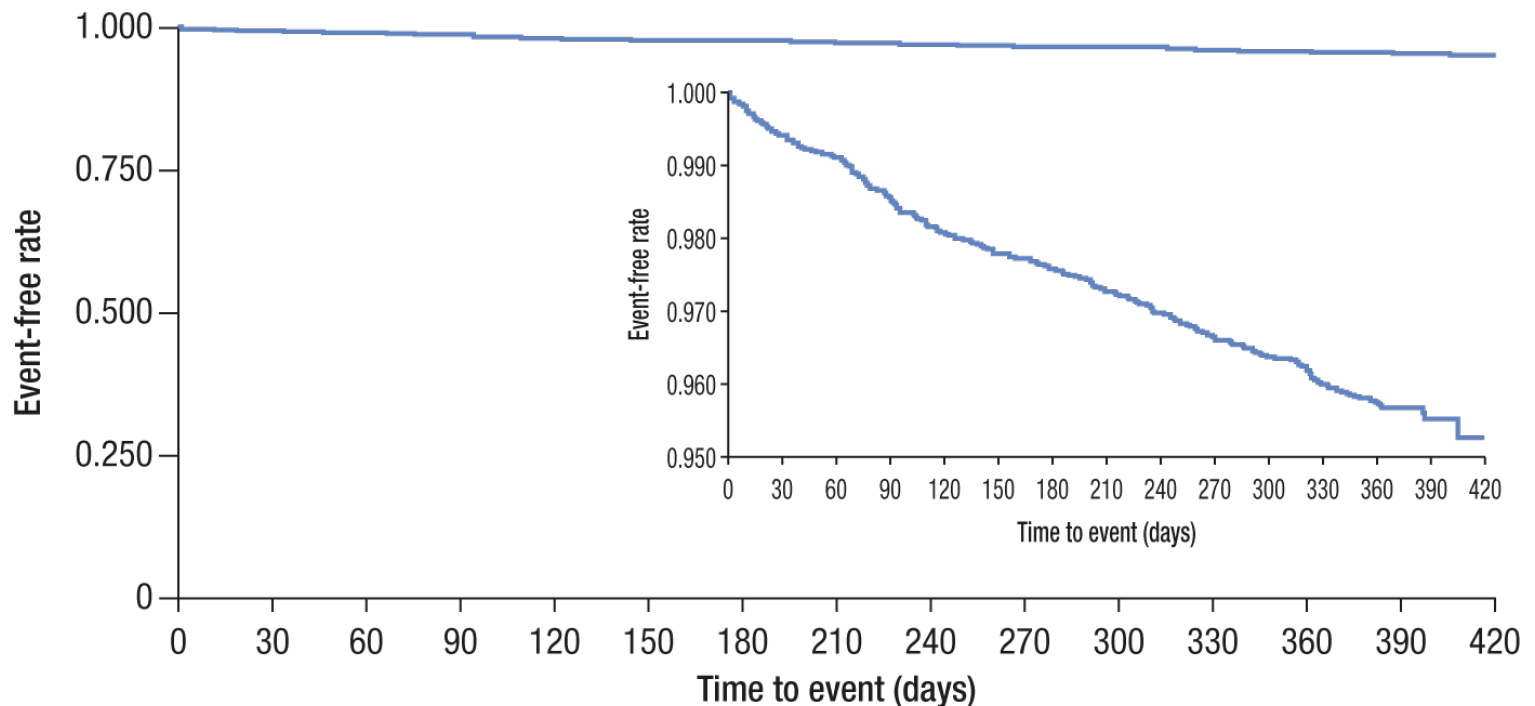
**Results are not intended for direct comparison**

US DoD PMSS = US Department of Defense Post-Marketing Surveillance Study; \*Major bleeding definitions according to ISTH; \*\*Major bleeding was defined by the Cunningham algorithm<sup>4</sup>; 1. Patel MR et al. *N Engl J Med* 2011; 365(10):883-891; 2. Tamayo S et al. *Clin Cardiol*. 2015;38(2):63-68; 3. Camm AJ et al, *Eur Heart J* 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466; 4. Cunningham A et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(6):560-566

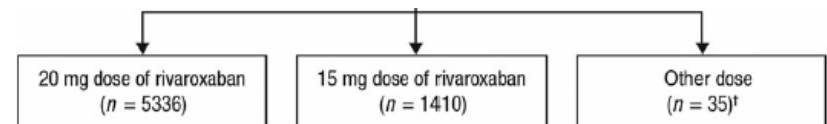


# XANTUS: Podíl pacientů bez výskytu primárního cíle vyžadujícího léčbu (Kaplan–Meier)

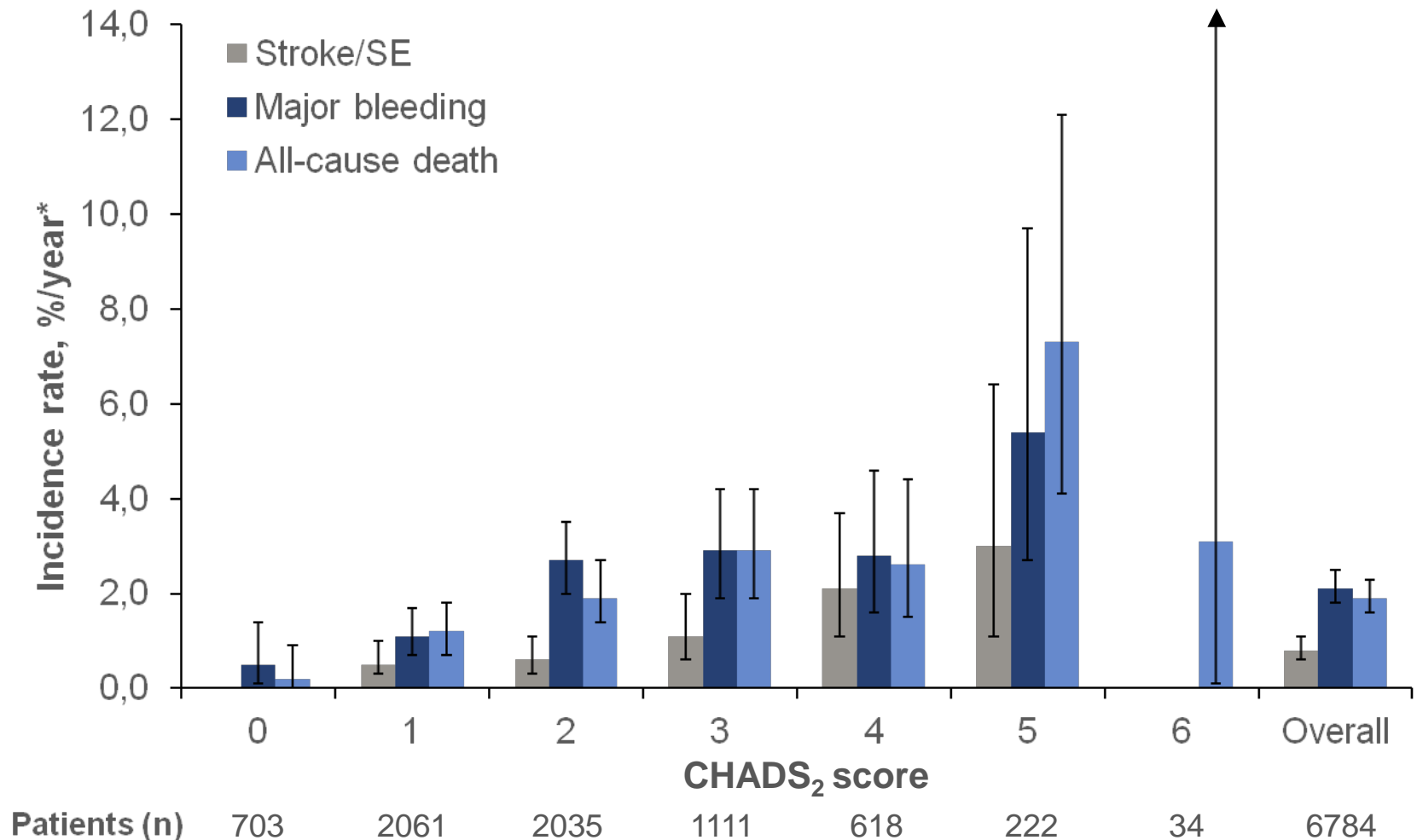
- ◆ U 96.1% pacientů (n=6522) se nevyskytl žádný cílový ukazatel (úmrtí ze všech příčin, závažné krvácení, CMP/SE)



Patients at risk: 6784 6515 6332 6181 6016 5896 5812 5713 5633 5549 5458 5237 4258 1139 510



# XANTUS: Incidence léčbu vyžadujících CMP/SE, závažných krvácení a úmrtí ze všech příčin dle CHADS<sub>2</sub> Score



Events were centrally adjudicated \*Events per 100 patient-years

1. Camm AJ et al, *Eur Heart J* 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466;

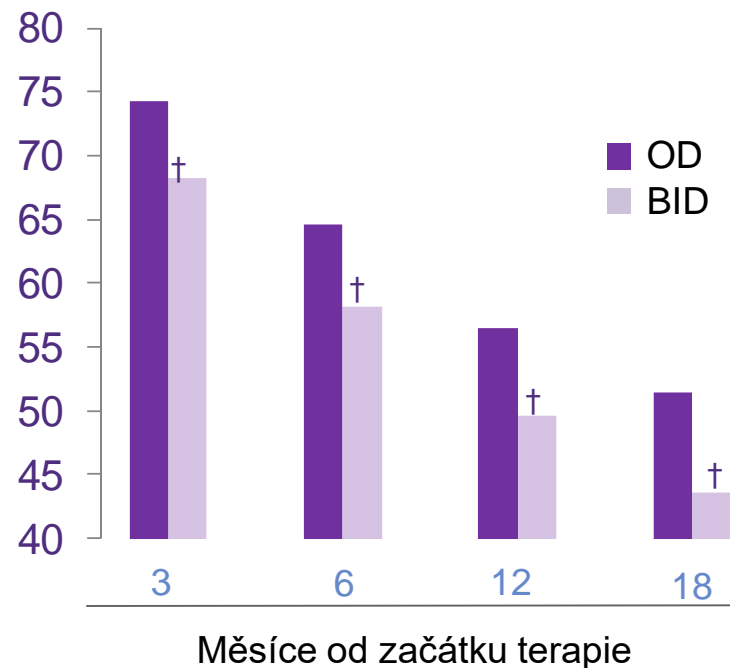
# XANTUS: Perzistence na léčbě

10,697 pacientů s NVAF – antidiabetická a antihypertenzní terapie (US: 2004–2009)

**Perzistence na rivaroxabanu ve studii XANTUS byla 80% ve 12 měsíci**



**Adherence over time**  
Proportion of days covered  $\geq 0.8$

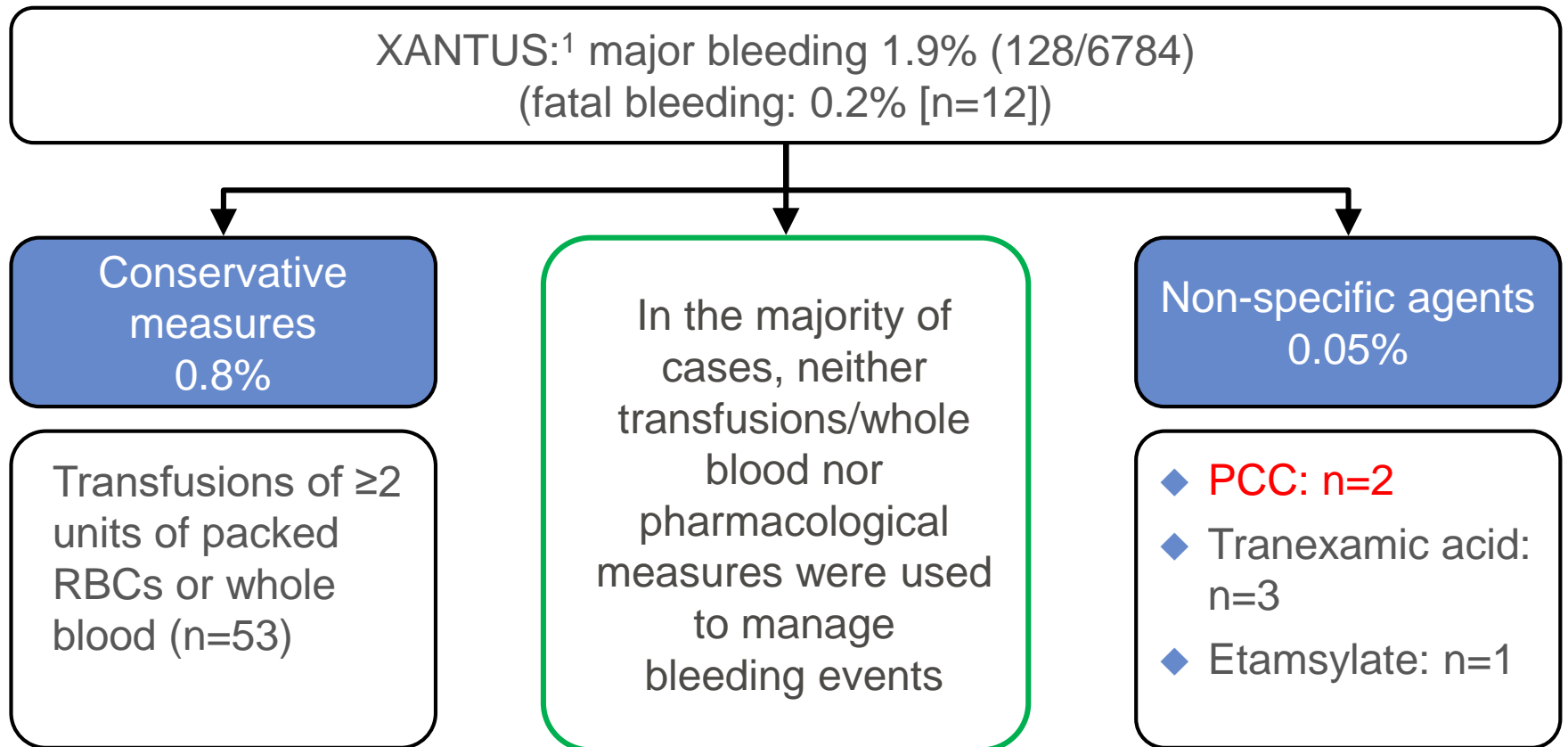


\*Mean exposure: 447 days OD, 406 days BID;  
† $p < 0.05$ .

AF: atrial fibrillation; BID: twice daily; OD: once daily.

Laliberté F, et al *Adv Ther.* 2012;**29**:675–690.

# XANTUS: Management závažných krvácení



Findings consistent with ROCKET AF<sup>2</sup> and the Dresden NOAC Registry<sup>3</sup>

# Použití PCC koncentráту ve studii ROCKET AF – subanalýza závažných krvácivých příhod

**Table 5 Pharmacologic management post-major bleed**

Characteristic	Rivaroxaban (n = 431)	Warfarin (n = 409)
<b>Within 1 day post-bleed</b>		
Vitamin K	32 (7.4%)	54 (13.2%)
Protamine	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Desmopressin	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Epsilon-aminocaproic acid	2 (0.5%)	3 (0.7%)
Tranexamic acid	2 (0.5%)	11 (2.7%)
Prothrombin complex concentrates	4 (0.9%)	9 (2.2%)
Recombinant factor VIIa	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Factor VIII concentrate	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Factor IX concentrate	0 (0.0%)	3 (0.7%)
<b>Within 2 days post-bleed</b>		
Vitamin K	34 (7.9%)	60 (14.7%)
Protamine	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Desmopressin	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Epsilon-aminocaproic acid	2 (0.5%)	3 (0.7%)
Tranexamic acid	3 (0.7%)	14 (3.4%)
Prothrombin complex concentrates	4 (0.9%)	9 (2.2%)
Recombinant factor VIIa	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Factor VIII concentrate	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Factor IX concentrate	0 (0.0%)	3 (0.7%)
Aspirin discontinued	31 (7.2%)	38 (9.3%)
<b>Within 3–5 days post-bleed</b>		
Vitamin K	6 (1.4%)	18 (4.4%)
Protamine	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Desmopressin	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Epsilon-aminocaproic acid	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tranexamic acid	3 (0.7%)	8 (2.0%)
Prothrombin complex concentrates	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Recombinant factor VIIa	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Factor VIII concentrate	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Factor IX concentrate	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Aspirin discontinued	38 (8.8%)	41 (10.0%)

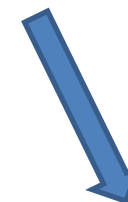
Komentář:

Použití PCC koncentráту ve studii ROCKET AF v průběhu prvních 24 hod ( n= 14 143\* )



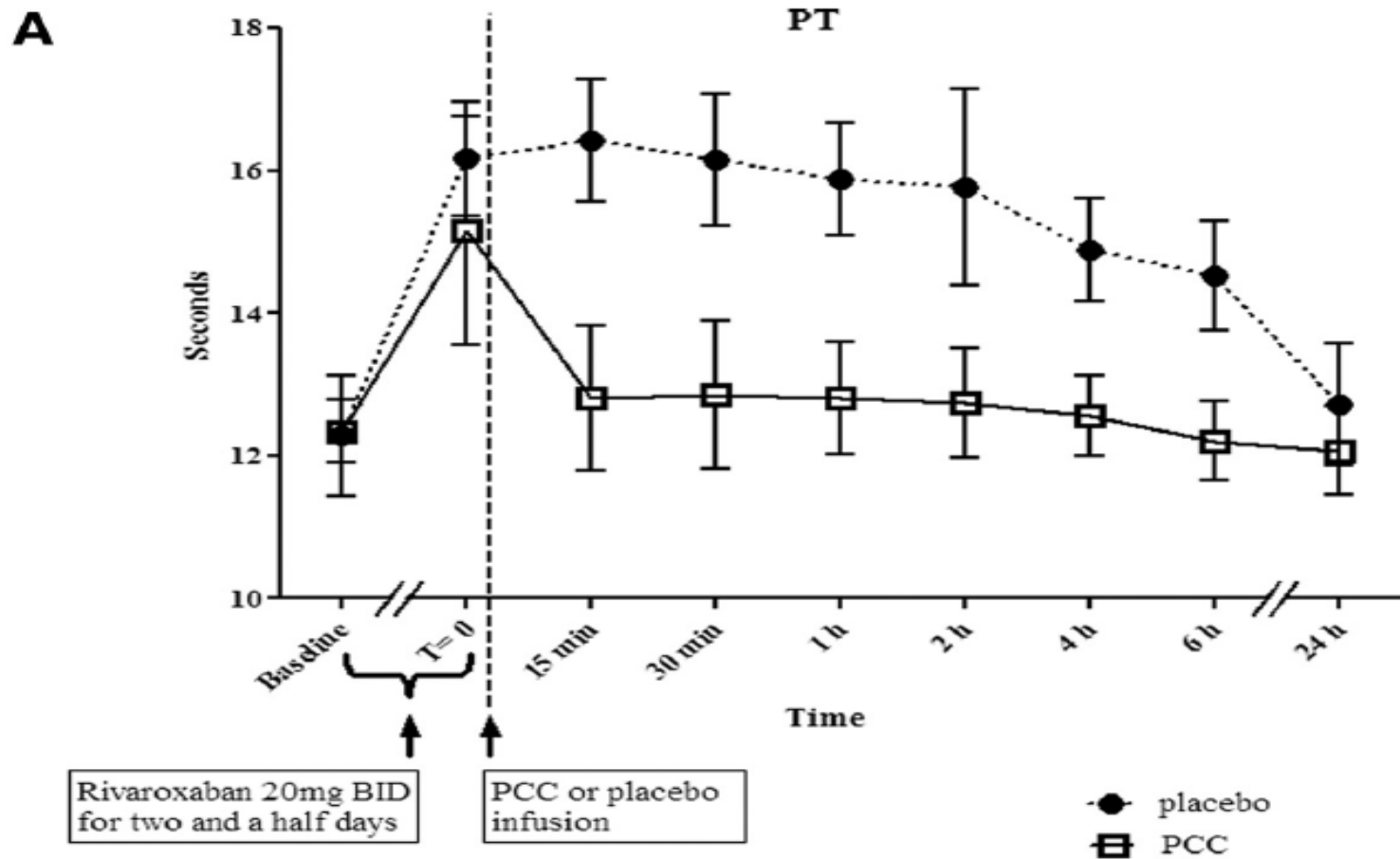
Rivaroxaban  
4 pacienti

\* safety populace



Warfarin  
9 pacientů

# Účinek PCC po podání rivaroxabanu na prothrombinový čas – účinek již za 15 min.





# XANTUS: Souhrn

---

- ◆ XANTUS je první velká, mezinárodní, prospektivní studie s rivaroxabanem u široké populace pacientů s NVAF
  - Pacienti byli v nižším celkovém riziku než pacienti zařazení do studie III. fáze ROCKET AF (CHADS<sub>2</sub> 2,0 vs 3,5)
- ◆ U více než 96% pacientů léčených rivaroxabanem se nevyskytl žádný cílový ukazatel tzn. CMP/SE, závažné krvácení vyžadující léčbu (MB) či úmrtí (ze všech příčin)
- ◆ Ve studii XANTUS rivaroxaban prokázal nízký výskyt CMP/SE (0,8%), závažných krvácení (2,1%) včetně intrakraniálního a GI krvácení (0,9%)
  - Výskyt těchto ukazatelů je se všeobecně vyšší u pacientů s vyšším rizikem
  - **Závažné krvácení** bylo většinou léčeno konzervativně, „reversal agents“ byly použity vzácně (PCC ve 2 případech)
- ◆ Perzistence k léčbě a spokojenost pacientů byly vysoké
  - 80% pacientů zůstávalo na léčbě rivaroxabanem



Current Medical Research and Opinion



ISSN: 0300-7995 (Print) 1473-4877 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/icmo20>

## Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study

### REVISIT-US

Craig I. Coleman, Matthias Antz, Kevin Bowrin, Thomas Evers, Edgar P. Simard, Hendrik Bonnemeier & Riccardo Cappato

# Real-world Evidence of Stroke prevention In patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States



# Cíl, design a metodologie studie

---

Cíl : Zhodnocení účinnosti a bezpečnosti warfarinu, rivaroxabanu a apixabanu v reálné klinické praxi. Zhodnocení benefit – risk profilu jednotlivých OAC.

Retrospektivní analýza provedená za použití údajů z databáze US MarketScan (komerční databáze pojišťoven a databáze Medicare) z období 1/1/2012-31/10/2014

## ◆ Vstupní kritéria:

- Dospělý pacient s nově nasazenou OAC v indikaci prevence CMP/SE u pacientů s NVAF (rivaroxaban, apixaban, dabigatran nebo warfarin)
- Vstupní CHA2DS2-VASC score  $\geq 2$
- $\geq 2$  ICD-9 kód pro diagnózu NVAF
- $\geq 180$  dní kontinuální pokrytí lékařskou péčí a lékařským předpisem

## ◆ Vylučující kritéria:

- Patient s předchozí historií CMP/SE nebo ICH

Coleman CI et al. Real-world Evidence on Stroke prevention In patients with atrial Fibrillation in the United States (REVISIT-US) [Presentation at ECAS 2016] Available at: [http://clinicaltrialresults.org/Slides/REVISIT\\_US\\_Slides.pptx](http://clinicaltrialresults.org/Slides/REVISIT_US_Slides.pptx)

Craig I. Coleman, et al. Current Medical Research and Opinion, DOI: 10.1080/03007995.2016.1237937

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1237937>

**REVISIT-US**

L.CZ.MA.05.2016.0033

# REVISIT-US design studie

---

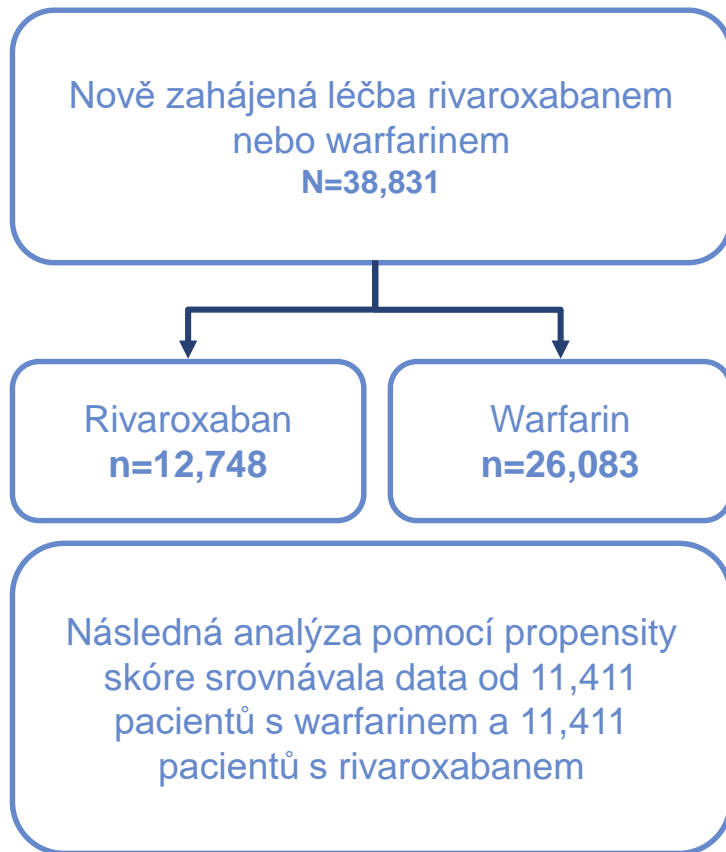
- Kombinovaný endpoint ischemické CMP a intrakraniálního krvácení (ICH)
  - Vysoce pravděpodobně kódován přesněji s menší variabilitou ve zdrojových datech a má stejný význam pro hodnocení poměru benefit /riziko u pacientů s nevalvulární FS
  - Použito kódování dle validovaného ICD-9 algoritmu a použití kódu pro primární diagnózu
  - Vyloučení pacientů s předchozí příhodou
- Použití analýzy pomocí propensity skóre

Coleman CI et al. Real-world Evidence on Stroke prevention in patients with atrial Fibrillation in the United States (REVISIT-US) [Presentation at ECAS 2016] Available at: [http://clinicaltrialsresults.org/Slides/REVISIT\\_US\\_Slides.pptx](http://clinicaltrialsresults.org/Slides/REVISIT_US_Slides.pptx)

Craig I. Coleman, et al. *Current Medical Research and Opinion*, DOI: 10.1080/03007995.2016.1237937  
To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1237937>

L.CZ.MA.05.2016.0033

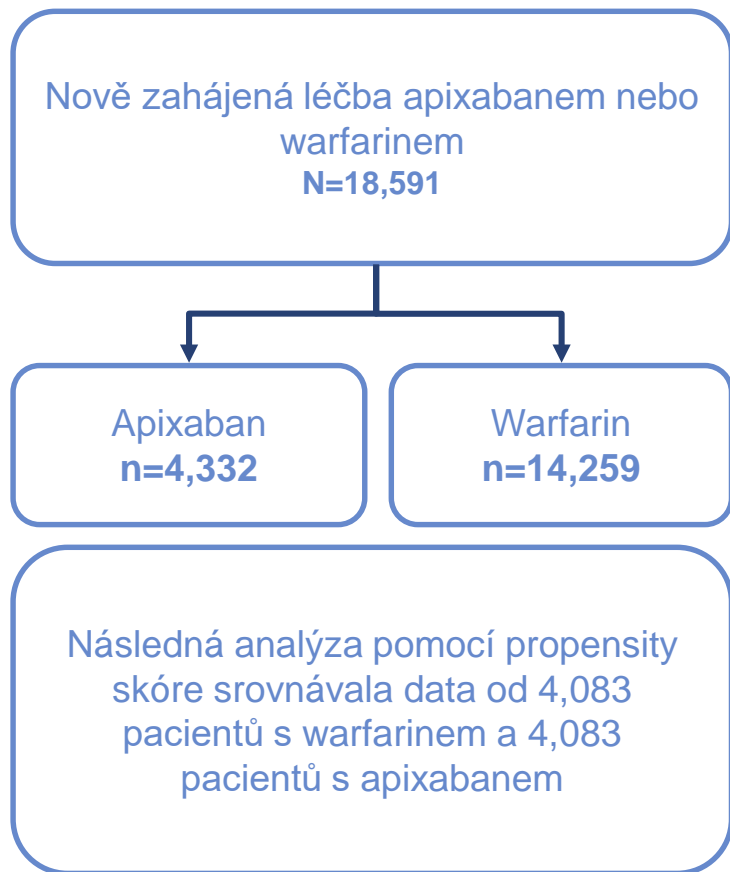
# REVISIT-US Základní charakteristiky Rivaroxaban vs Warfarin



Charakteristika pacientů		
Parametr	Rivaroxaban (n=11,411) 7,715 PYs	Warfarin (n=11,411) 6,271 PYs
Průměrný věk (SD)	70.70 (10.99)	70.72 (11.35)
Muži, %	53.6	53.9
CHADS <sub>2</sub> skóre, 180. den; průměr (SD)	1.92 (1.08)	1.94 (1.08)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skóre, 180. den; průměr (SD)	3.46 (1.37)	3.48 (1.35)
HASBLED skóre, 180. den; průměr (SD)	1.62 (0.69)	1.62 (0.71)
Redukovaná dávka, %	17.3	NA

PYs, paciento/roky  
SD, směrodatná odchylka

# REVISIT-US Základní charakteristiky Apixaban vs Warfarin



Charakteristika pacientů		
Parametr	Apixaban (n=4,083) 2,125 PYs	Warfarin (n=4,083) 1,951 PYs
Průměrný věk (SD)	71.15 (11.32)	71.00 (11.25)
Muži, %	53.2	53.6
CHADS <sub>2</sub> skóre, 180. den; průměr (SD)	1.93 (1.07)	1.92 (1.07)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skóre, 180. den; průměr (SD)	3.47 (1.38)	3.47 (1.35)
HASBLED skóre, 180. den; průměr (SD)	1.65 (0.69)	1.66 (0.72)
Redukovaná dávka, %	15.5	NA

PYs, paciento/roky  
SD, směrodatná odchylka

**REVISIT-US**

Coleman CI et al. Real-world Evidence on Stroke prevention in patients with atrial Fibrillation in the United States (REVISIT-US) [Presentation at ECAS 2016] Available at: [http://clinicaltrialresults.org/Slides/REVISIT\\_US\\_Slides.pptx](http://clinicaltrialresults.org/Slides/REVISIT_US_Slides.pptx)

Craig I. Coleman, et al. Current Medical Research and Opinion, DOI: 10.1080/03007995.2016.1237937

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1237937>

L.CZ.MA.05.2016.0033

# REVISIT US – Signifikantní redukce v kombinovaném primárním cíli pro rivaroxaban vs warfarin

- ◆ Rivaroxaban v porovnání s warfarinem prokázal
  - Signifikantní 47% redukci ve výskytu intrakraniálních krvácení (ICH)
  - Ne-signifikantní 29% snížení výskytu ischemické cévní mozkové příhody (iCMP)
  - Signifikantní 39% snížení ve výskytu kombinovaného endpointu ICH a iCMP

	Rivaroxaban	Warfarin	HR (95% CI) rivaroxaban vs. warfarin	HR (95% CI) rivaroxaban vs. warfarin
	Výskyt (%/rok)	Výskyt (%/rok)		
ICH	0.49	0.96	0.53 (0.35–0.79)*	
iCMP	0.54	0.83	0.71 (0.47–1.07)	
Kombinovaný cíl	0.95	1.6	0.61 (0.45–0.82)*	

\*p<0.05

0,125 0,25 0,5 1 2 4

Favors rivaroxaban      Favors warfarin

Coleman CI et al. Real-world Evidence on Stroke prevention In patients with aTtrial Fibrillation in the United States (REVISIT-US) [Presentation at ECAS 2018] Available at: [http://clinicaltrialsresults.org/Slides/REVISIT\\_US\\_Slides.pptx](http://clinicaltrialsresults.org/Slides/REVISIT_US_Slides.pptx)

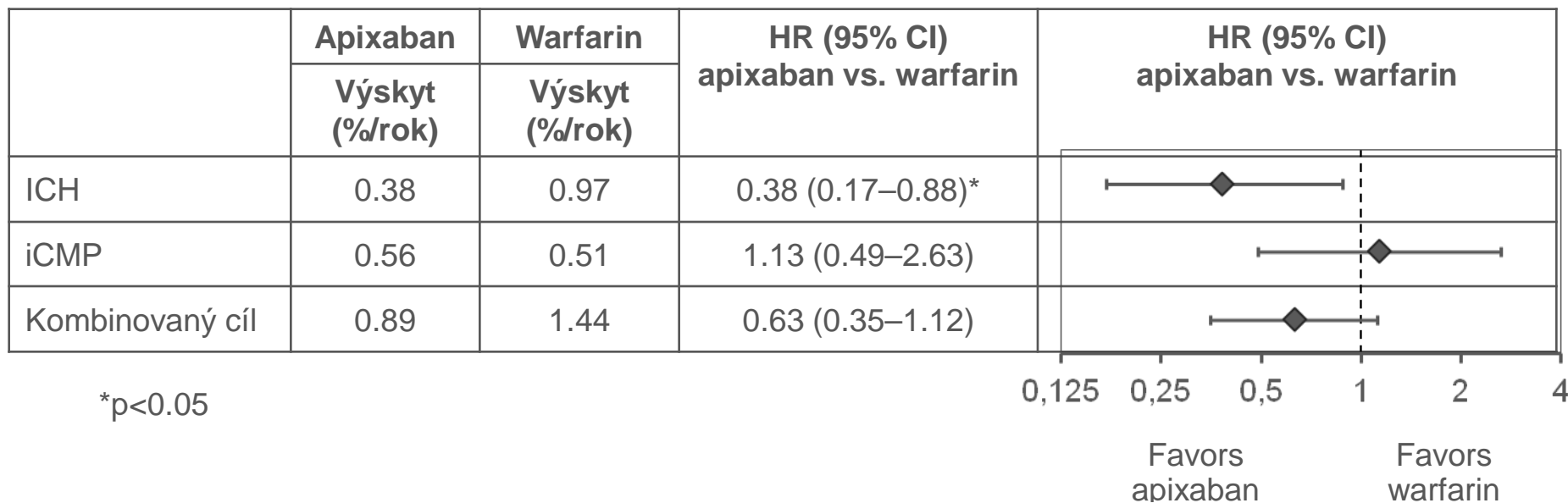
Craig I. Coleman, et al. Current Medical Research and Opinion, DOI: 10.1080/03007995.2016.1237937

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1237937>

**ReVISIT-US**  
L.CZ.MA.05.2016.0033

# REVISIT US – Nesignifikantní redukce v kombinovaném primárním cíli pro Apixaban vs warfarin

- ◆ Apixaban vs warfarin prokázal
  - Signifikantní 62% redukci intrakraniálních krvácení (ICH)
  - Nesignifikantní 13% zvýšení ischemické cévní mozkové příhody (iCMP)
  - Nesignifikantní 37% snížení ve výskytu kombinovaného endpointu ICH a iCMP



Coleman CI et al. Real-world Evidence on Stroke prevention in patients with atrial Fibrillation in the United States (REVISIT-US) [Presentation at ECAS 2016] Available at: [http://clinicaltrialsresults.org/Slides/REVISIT\\_US\\_Slides.pptx](http://clinicaltrialsresults.org/Slides/REVISIT_US_Slides.pptx)

Craig I. Coleman, et al. Current Medical Research and Opinion, DOI: 10.1080/03007995.2016.1237937

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1237937>

**ReVISIT-US**

L.CZ.MA.05.2016.0033



# REVISIT US komentovaný poster – data dabigatran

**Table 3. Characteristics of patients in the matched dabigatran versus warfarin cohorts at baseline**

Parameter	Dabigatran (n=15,679)	Warfarin (n=15,679)
Patient-years	12,057	9764
Age, years, mean (SD)	69.96 (10.96)	69.90 (11.30)
Male, % (n)	55.3 (8674)	55.2 (8658)
CHADS <sub>2</sub> score, mean (SD)	1.85 (1.05)	1.85 (1.05)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score, mean (SD)	3.34 (1.33)	3.35 (1.30)
HAS-BLED score, mean (SD)	1.55 (0.70)	1.55 (0.69)

SD, standard deviation.



# REVISIT US

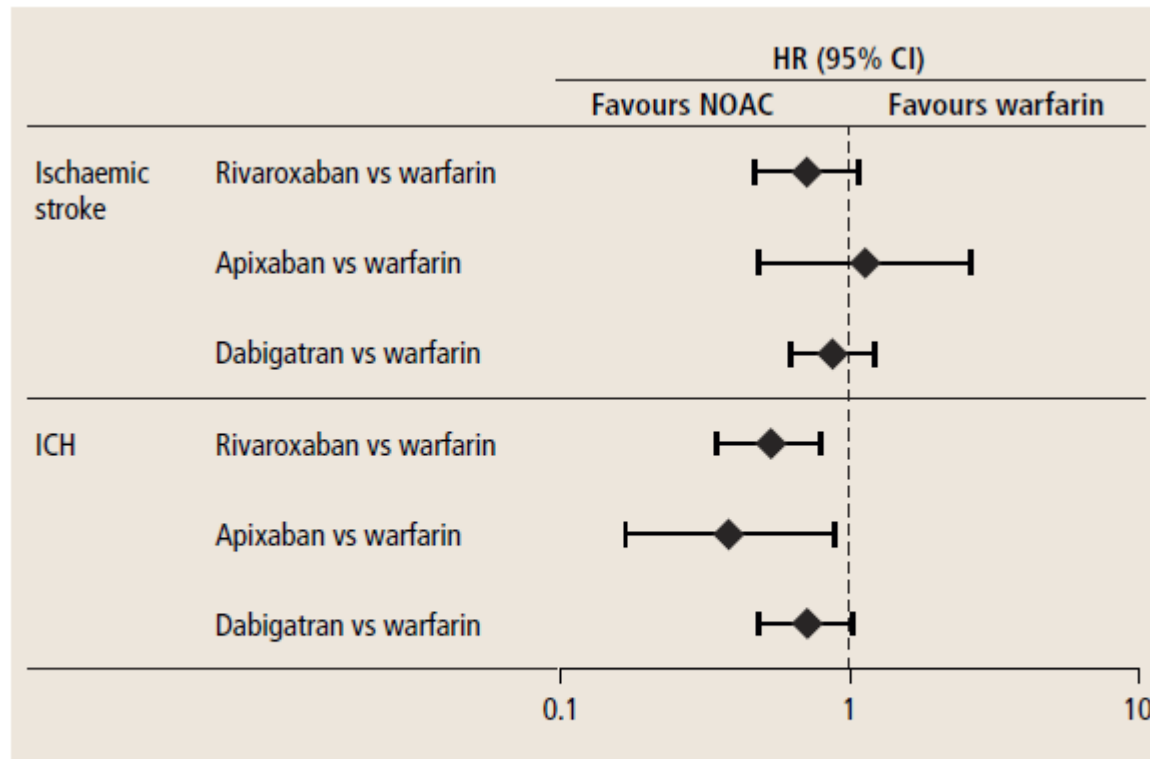
**Table 4. Propensity score-adjusted treatment effects (HRs)**

	N	Ischaemic stroke	ICH	Combined*
Rivaroxaban, n	11,411	42	38	73
Warfarin, n	11,411	52	60	103
HR (95% CI)	–	0.71 (0.47–1.07)	0.53 (0.35–0.79)	0.61 (0.45–0.82)
Apixaban, n	4083	12	8	19
Warfarin, n	4083	10	19	28
HR (95% CI)	–	1.13 (0.49–2.63)	0.38 (0.17–0.88)	0.63 (0.35–1.12)
Dabigatran, n	15,679	72	56	119
Warfarin, n	15,679	68	64	123
HR (95% CI)	–	0.87 (0.63–1.22)	0.71 (0.49–1.02)	0.79 (0.62–1.02)

\*Patients could have more than one event.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ICH, intracranial haemorrhage.

# REVISIT US



**Figure 2.** Results of matched cohort analyses.

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ICH, intracranial haemorrhage; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant.

# REVISIT US souhrn posteru

---

## ◆ Primární cílový ukazatel

Rivaroxaban v porovnání s warfarinem prokázal statisticky signifikantní 39% redukci v kombinovaném endpointu ischemické CMP a ICH (Table 4)

Apixaban a dabigatran v porovnání s warfarinem prokázal nesignifikantní redukci v kombinovaném endpointu ischemické CMP a ICH (Table 4)

## ◆ Ischemická CMP

Rivaroxaban a dabigatran v porovnání s warfarinem prokázal nesignifikantní redukci ischemické CMP 29% a 13%, příslušně (Table 4 and Figure 2)

Apixaban v porovnání s warfarinem prokázal nesignifikantní zvýšení ischemické CMP 13% (Table 4 and Figure 2)

## ◆ Intrakraniální krvácení

V porovnání s warfarinem rivaroxaban a apixaban prokázal signifikantní redukci ICH 47% a 62%, příslušně (Table 4 and Figure 2)

Redukce rizika ICH u dabigatranu versus warfarin byla 29%, nicméně nesignifikantně (Table 4 and Figure 2)

# Studie RELIEF REal-Life Evidence on Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation

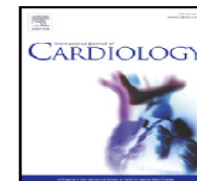
International Journal of Cardiology 203 (2016) 882–884



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijcard](http://www.elsevier.com/locate/ijcard)



Correspondence

## REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation — The RELIEF study



Craig I. Coleman <sup>a,\*</sup>, Matthias Antz <sup>b</sup>, Birgit Ehlken <sup>c</sup>, Thomas Evers <sup>d</sup>

<sup>a</sup> University of Connecticut School of Pharmacy, Storrs, CT, USA

<sup>b</sup> Hospital Oldenburg, Department of Cardiology, Oldenburg, Germany

<sup>c</sup> IMS Health, Munich, Germany

<sup>d</sup> Bayer Pharma AG, Wuppertal, Germany

- ◆ Retrospektivní analýza databáze německých ambulantních pacientů dle IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer (dlouhodobá EMR database)
- ◆ Propensity score-matched survival analysis

Rivaroxaban  
n=1046

VKA  
n=4062

# Cíle a uspořádání studie

## Cíl

- ◆ Porovnání účinnosti rivaroxabanu s VKA v kompozitním kardiovaskulárním cíli (podobný jako v X-VeRT):
  - Ischemická CMP
  - TIA
  - Infarkt myokardu
  - Intracerebrální krvácení a ostatní netraumatická intrakraniální krvácení včetně subdurálního krvácení
- ◆ Popsat výskyt událostí u každého výše popsaného individuálního cíle

## Design

- ◆ retrospektivní analýza databáze Německých ambulantních pacientů nebo data z Německé databáze primární péče za použití dlouhodobých záznamů o pacientech (German outpatients or in German primary care using IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer (a longitudinal EMR database))
- ◆ Propensity score-matched survival analýza

EMR, Electronic Medical Record

# Selekční kritéria

## Vstupní kritéria

- ◆ U pacientů nově zahájená léčba rivaroxabanem nebo VKA
- ◆ Věk  $\geq 18$  let v den první preskripce studijního léku (= index date)
- ◆ Diagnóza NVAF v den zahájení studie nebo v jakémkoli čase během 365 dní před tímto dnem
- ◆ follow-up  $\geq 360$  dní po index date
- ◆ Evidence aktivit pacienta během 90 dní před index date

## Vylučující kritéria

- ◆ Pacienti valvulární AF
- ◆ Preskripce AC (rivaroxaban, VKA) před index date
- ◆ Dávka méně než 15 mg rivaroxabanu OD
- ◆ Preskripce více než jednoho OAC (rivaroxaban, VKA) v index date nebo během follow-up

## Studie RELIEF prokázala příznivý profil rivaroxabanu u pacientů s NVAF v reálné klinické praxi

Endpoint	Rivaroxaban n=1039		VKA n=1039	
	n	(%/year)	n	(%/year)
Compozitní endpoint	20	(1.97)	37	(3.68)
Ischemická CMP	7	(0.69)	16	(1.58)
Transitorní ischemická ataka	6	(0.59)	11	(1.08)
Intracerebrální krvácení	1	(0.10)	3	(0.29)
Jiné netraumatické intracranální krvácení	0	(0)	1	(0.10)
Infarkt myokardu	6	(0.59)	7	(0.69)



# RELIEF SOUHRN

---

- ◆ Ve studii RELIEF rivaroxaban potvrzuje příznivý účinnostní profil s nižším výskytem relevantních CV příhod ( ischemická CMP, TIA, ICH, IM) ve srovnání s VKA (1.97 vs. 3.68 %/yr, HR 0.54, p = 0.0245)<sup>1</sup>
- ◆ 'Xarelto' prokázalo méně ischemických CMP (0.69 vs. 1.58 %/yr) rovněž i intrakraniálního krvácení (0.1 vs. 0.29 %/yr) v porovnání s VKA <sup>1</sup>
- ◆ Průměrné CHADS<sub>2</sub>-score 1.7
- ◆ Data z ROCKET AF, XANTUS, and RELIEF potvrzují účinnost a bezpečnost Xarelta v prevenci CMP/SE u pacientů z různými riziky dle CHADS<sub>2</sub>-skóre<sup>a,1,2,3</sup>

<sup>a</sup> Rivaroxaban is only approved for stroke prevention in NVAf patients with one or more risk factors; mean CHADS<sub>2</sub> for rivaroxaban users—scores: RELIEF 1.7, XANTUS 2.0, ROCKET AF 3.5

1. Coleman et al., Int J Card Med 2015; 203 (2016); 882–884
2. Patel et al, N Engl J Med 2011;365:883–891;
3. Camm AJ et al, Eur Heart J 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466





Canadian Journal of Cardiology ■ (2016) 1–7

## Clinical Research

# Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention

Jason G. Andrade, MD,<sup>a,b</sup> Andrew D. Krahn, MD,<sup>b</sup> Allan C. Skanes, MD,<sup>c</sup> Daniel Purdham, PhD,<sup>d</sup>  
Antonio Ciaccia, MSc,<sup>d</sup> and Sean Connors, MD, PhD<sup>e</sup>

<sup>a</sup> *Department of Medicine, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada*

<sup>b</sup> *Heart Rhythm Services, the Division of Cardiology, Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada*

<sup>c</sup> *Department of Medicine, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada*

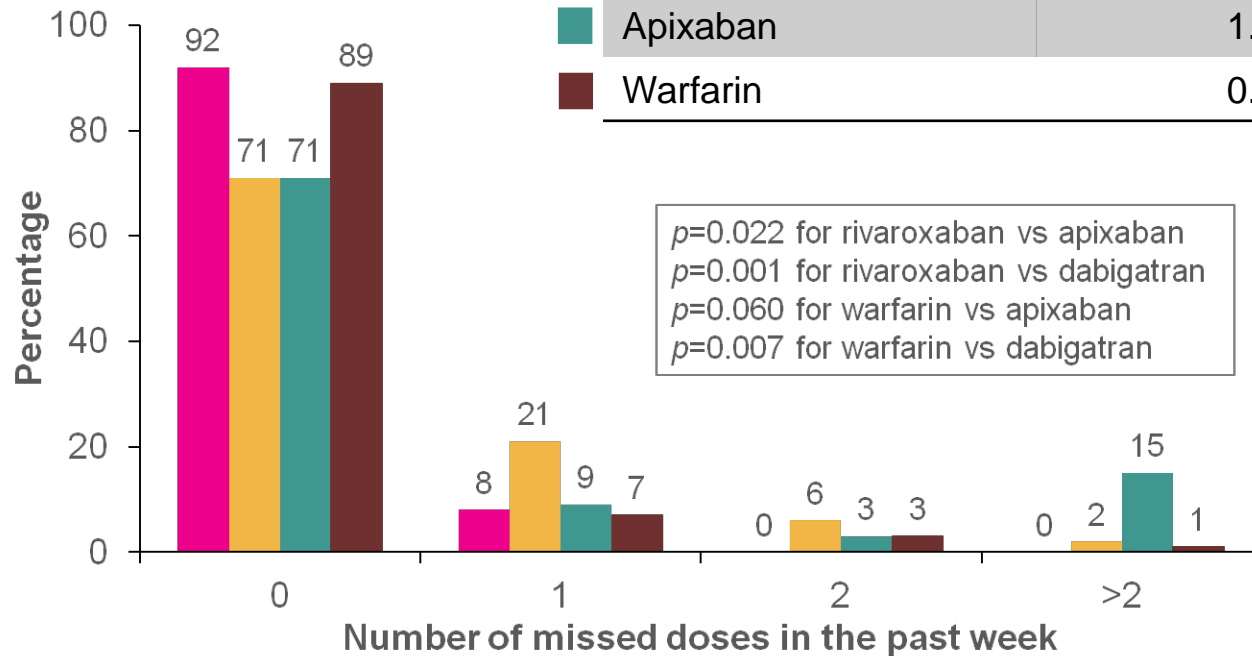
<sup>d</sup> *Bayer Healthcare, Mississauga, Ontario, Canada*

<sup>e</sup> *Department of Cardiology, Memorial University of Newfoundland, St John's, Newfoundland and Labrador, Canada*

# Self-Reported Adherence in Canadian Study

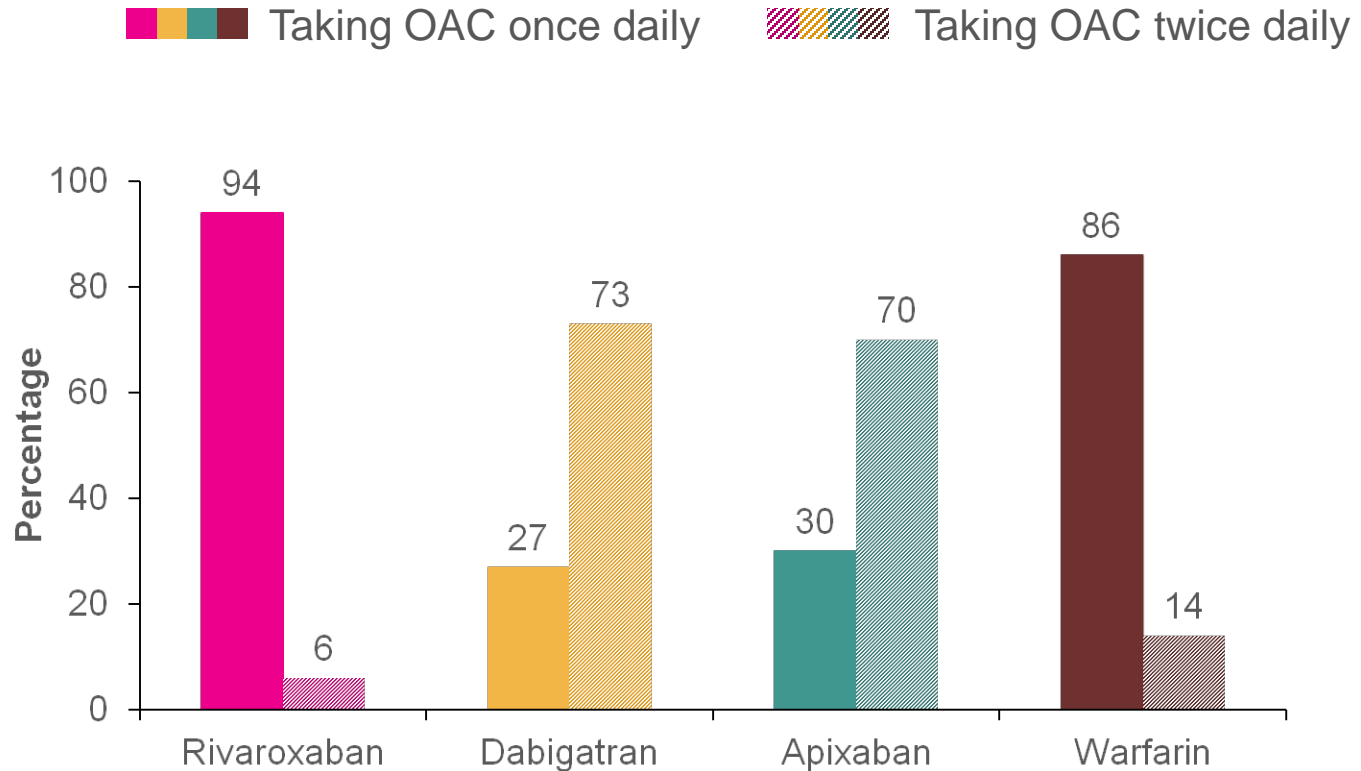
## Therapy adherence

Drug	Mean number of missed doses
Rivaroxaban	0.1
Dabigatran	0.4
Apixaban	1.2
Warfarin	0.2

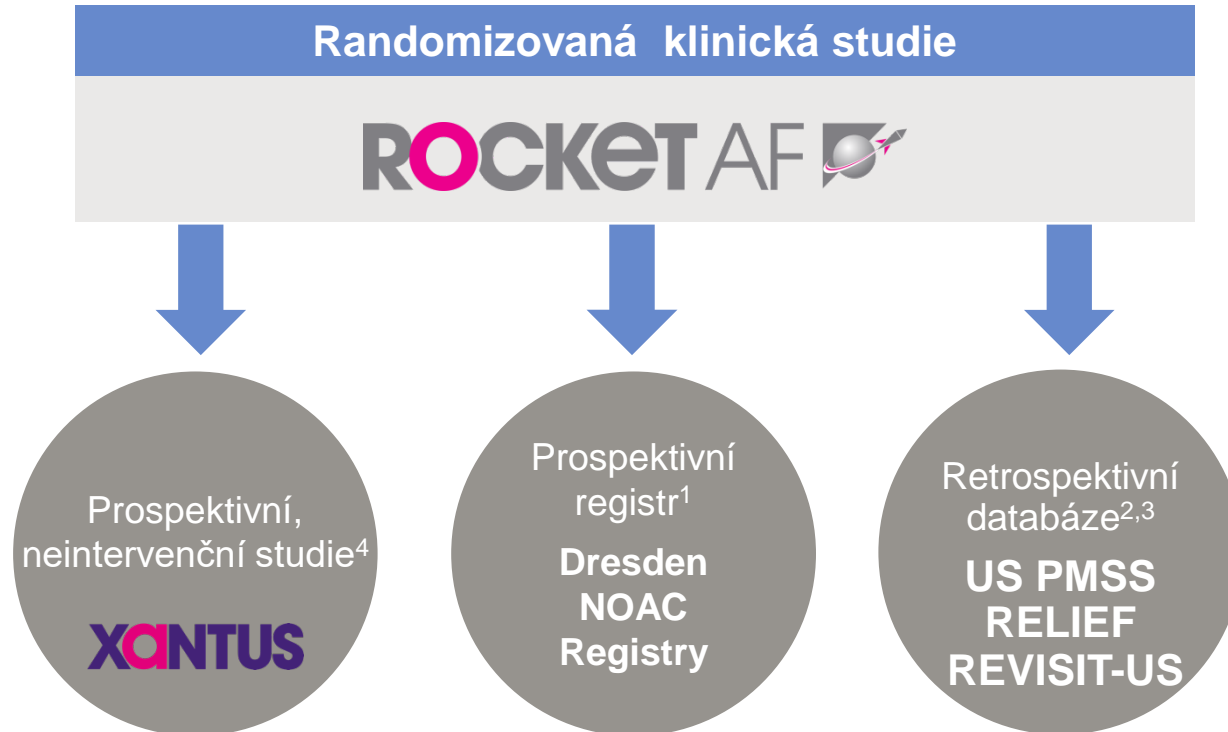


# One-Third of Twice-Daily Prescribed Medications Were Being Taken Once Daily

## Therapy adherence



# Rivaroxaban poskytuje konzistentní a unikátní data u různě rizikových skupin pacientů



1. Beyer-Westendorf J *et al*, *Blood* 2014;124:955–962; 2. Tamayo S *et al*, *Clin Cardiol* 2015;38:63–68;

3. Coleman C *et al*, *Int J Card Med* 2015;203:882–884; 4. Camm AJ *et al*, *Eur Heart J* 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466

Děkuji Vám za pozornost

