

Läkemedelskommittén Halland inbjuder till fortbildningsmöte

# Antikoagulantia - Waran ?

Allt du nånsin velat veta men varit  
för skraj att fråga om

## Program

- Nya alternativ till Waran vid förmaksflimmer - När? Hur bra? Till vem? Hur dyrt? Compliance?
- Djup ventrombos och lungemboli - kort om diagnostik, behandling, profylax
- Lågmolekylära hepariner- När och hur? Hur hantera ASA, klopidogrel, Waran i samband med operationer, tandutdragning mm?
- Frågor och diskussion!

## Programansvariga

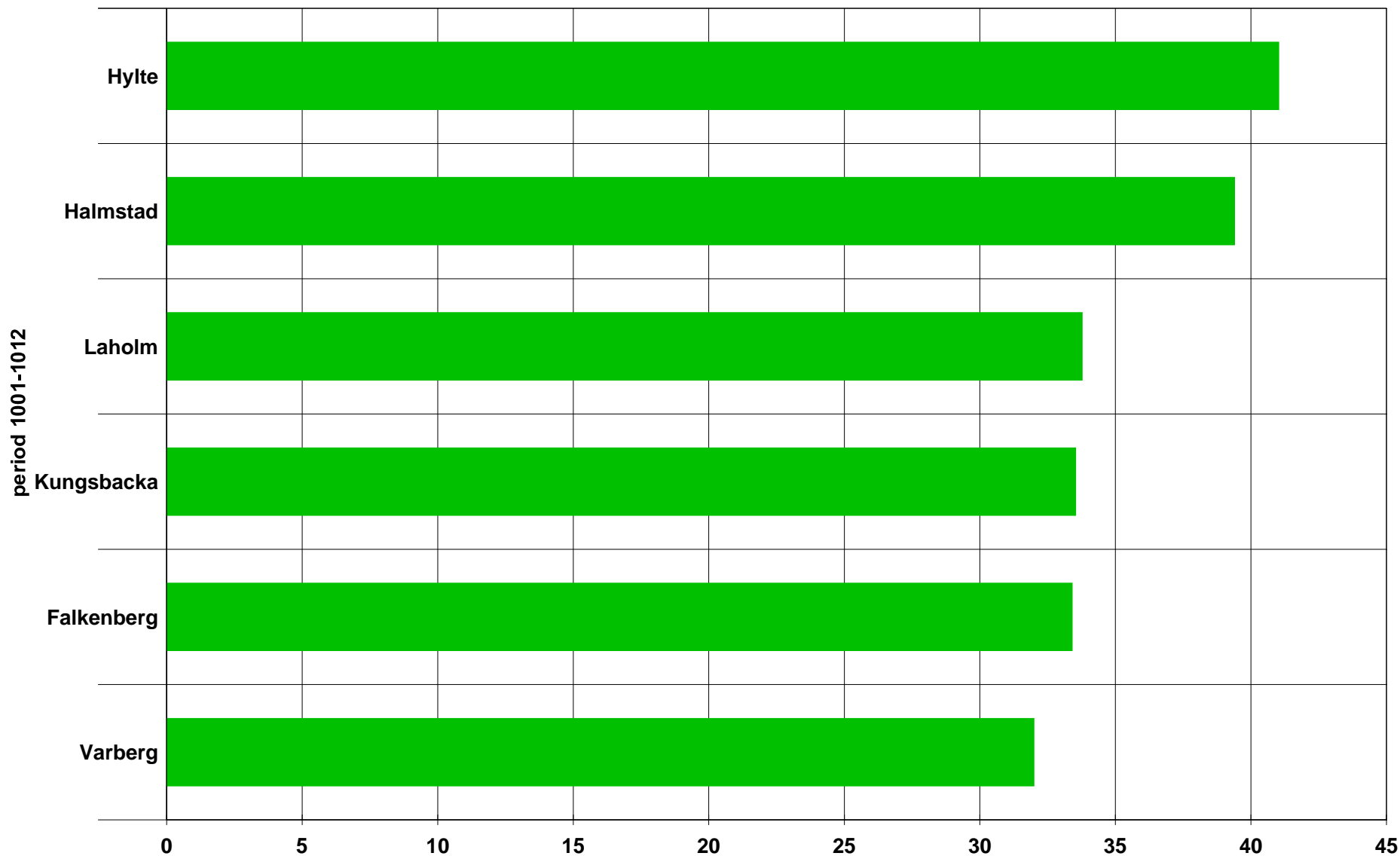
Claes Lagerstedt, öl medicinklin Halmstad, Johan Engdahl, öl medicinklin Halmstad, Anders Hernborg, allmänläk, informationsläkare Läkemedelskommittén, Bengt Sandstedt, öl Med.mott. Kba (vid mötet i Kba ev.) + ev. Varbergskardiolog i Vbg

WARAN 2010

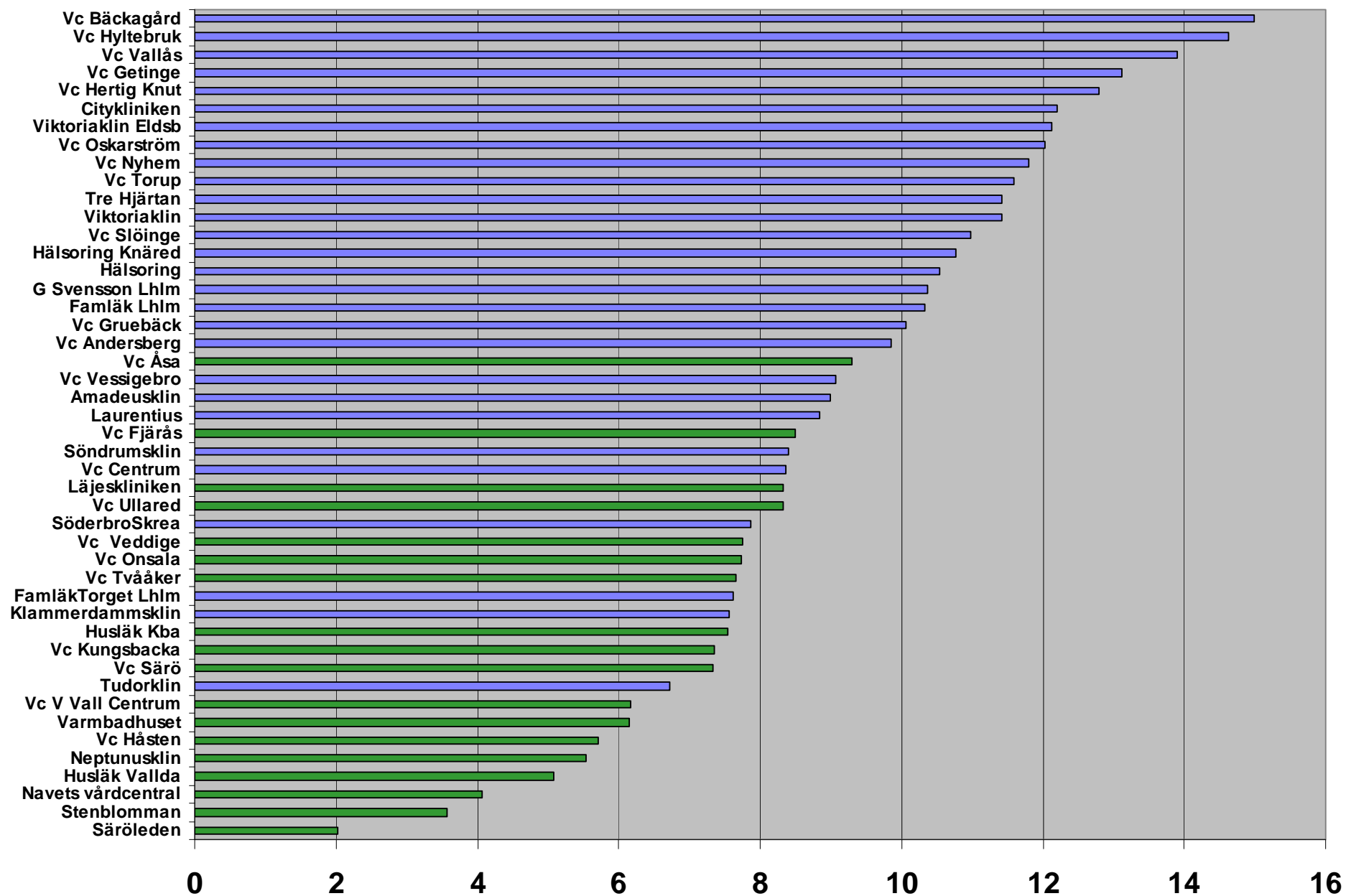
DDD/1000 inv/dag per Hallandskommun

Patient: Hallands län Ålder: >65år

Arbetsplats: Hallands län



## Förskrivn. WARAN 1002-1101 i DDD/listad pat >65år inom Vv Halland



*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

published on August 30, 2009, at NEJM.org.

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\*

# RE-LY: A Non-inferiority Trial



Atrial fibrillation  
≥1 Risk Factor  
Absence of contra-indications  
*951 centers in 44 countries*

*Blinded Event Adjudication.*

R

Open

Blinded

Warfarin  
adjusted  
(INR 2.0-3.0)  
N=6000

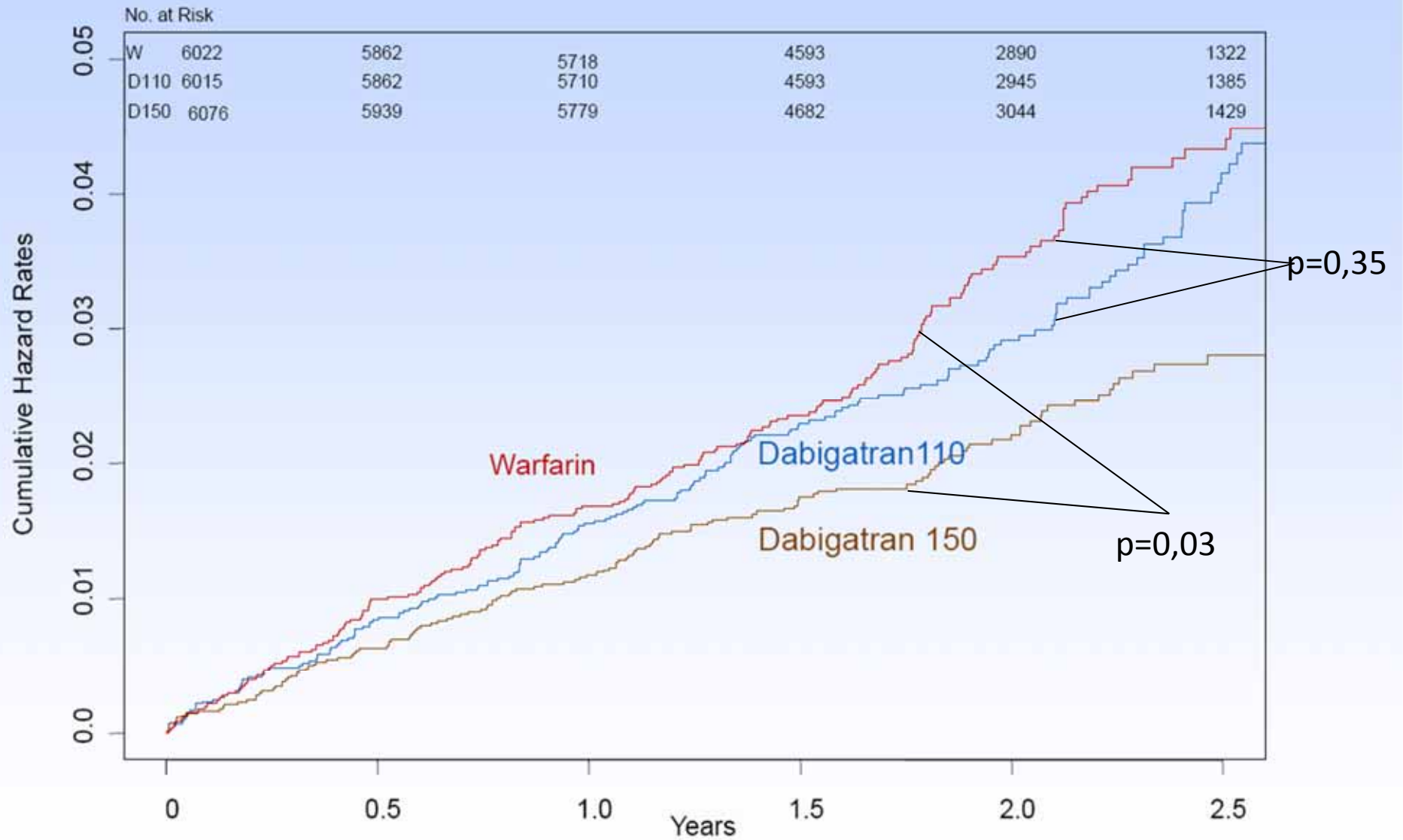
Dabigatran  
Etexilate  
110 mg BID  
N=6000

Dabigatran  
Etexilate  
150 mg BID  
N=6000

# Dabigatran

- Dabigatran Etexilate, a pro-drug, is rapidly converted to dabigatran
- 6.5% bioavailability, 80% excreted by kidney
- Half-life of 12-17 hours
- Phase 2 data identified 220 mg daily and 150 mg BID as target doses

# Stroke or Systemic Embolism



# 1<sup>o</sup> Outcome: Superiority Analysis



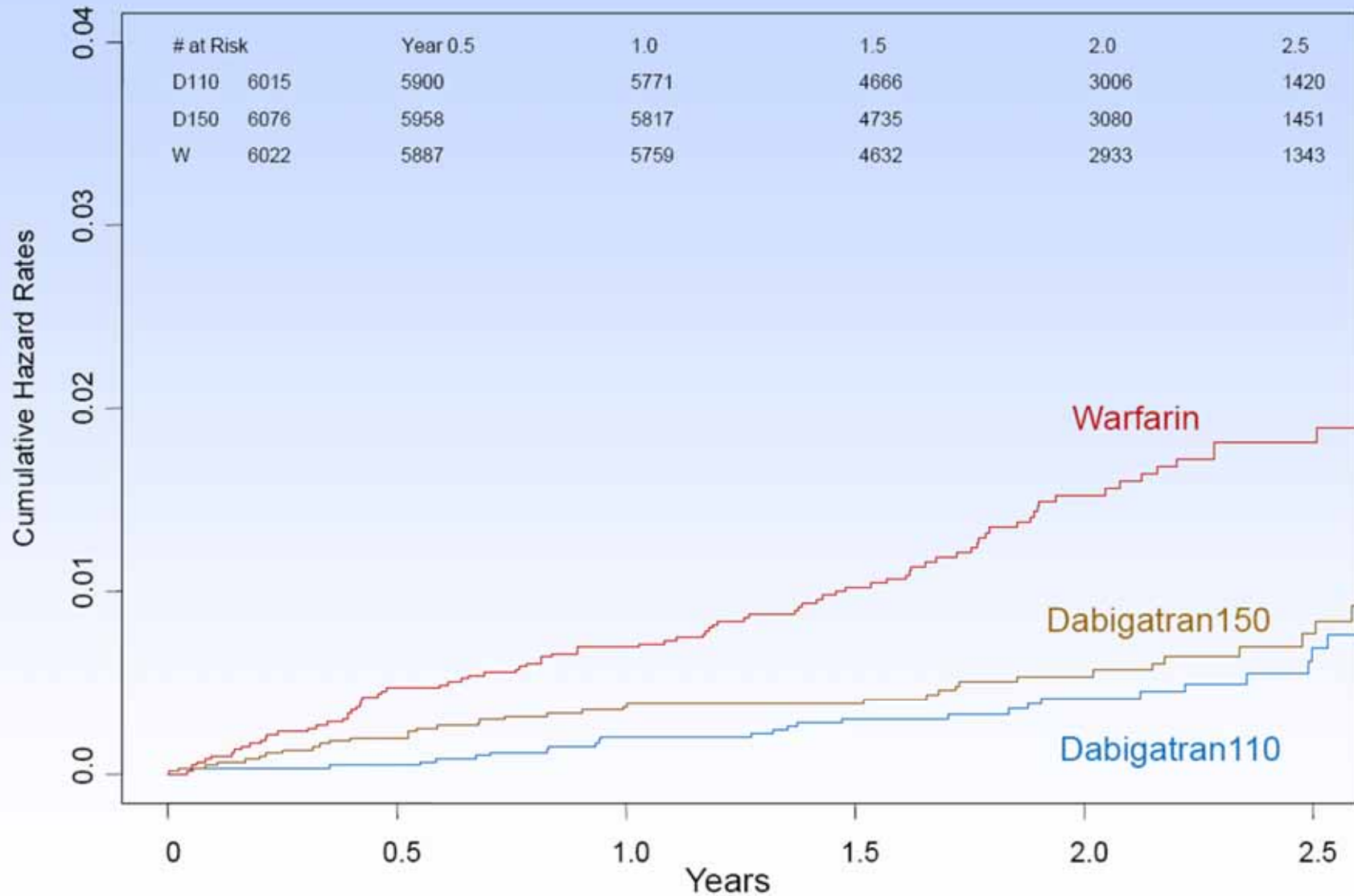
	D 110mg	D 150mg	warfarin	D 110mg vs. Warfarin		D 150mg vs. Warfarin	
	Annual rate	Annual rate	Annual rate	RR 95% CI	P*	RR 95% CI	P
→ Stroke or systemic Embolism	1.5 %	1.1 %	1.7 %	0.91 0.74-1.11	0.34	0.66 0.53-0.82	<0.001
Stroke	1.4 %	1.0 %	1.6 %	0.92 0.74-1.13	0.41	0.64 0.51-0.81	<0.001



# Bleeding

	D 110mg	D 150mg	warfarin	D 110mg vs. Warfarin		D 150mg vs. Warfarin	
	Annual rate	Annual rate	Annual rate	RR 95% CI	p	RR 95% CI	p
Total	14.6%	16.4%	18.2%	0.78 0.74-0.83	<0.001	0.91 0.86-0.97	0.002
→ Major	2.7 %	3.1 %	3.4 %	0.80 0.69-0.93	0.003	0.93 0.81-1.07	0.31
Life- Threatening major	1.2 %	1.5 %	1.8 %	0.68 0.55-0.83	<0.001	0.81 0.66-0.99	0.04
Gastro- intestinal Major	1.1 %	1.5 %	1.0 %	1.10 0.86-1.41	0.43	1.50 1.19-1.89	<0.001

# All Intracranial Bleeding

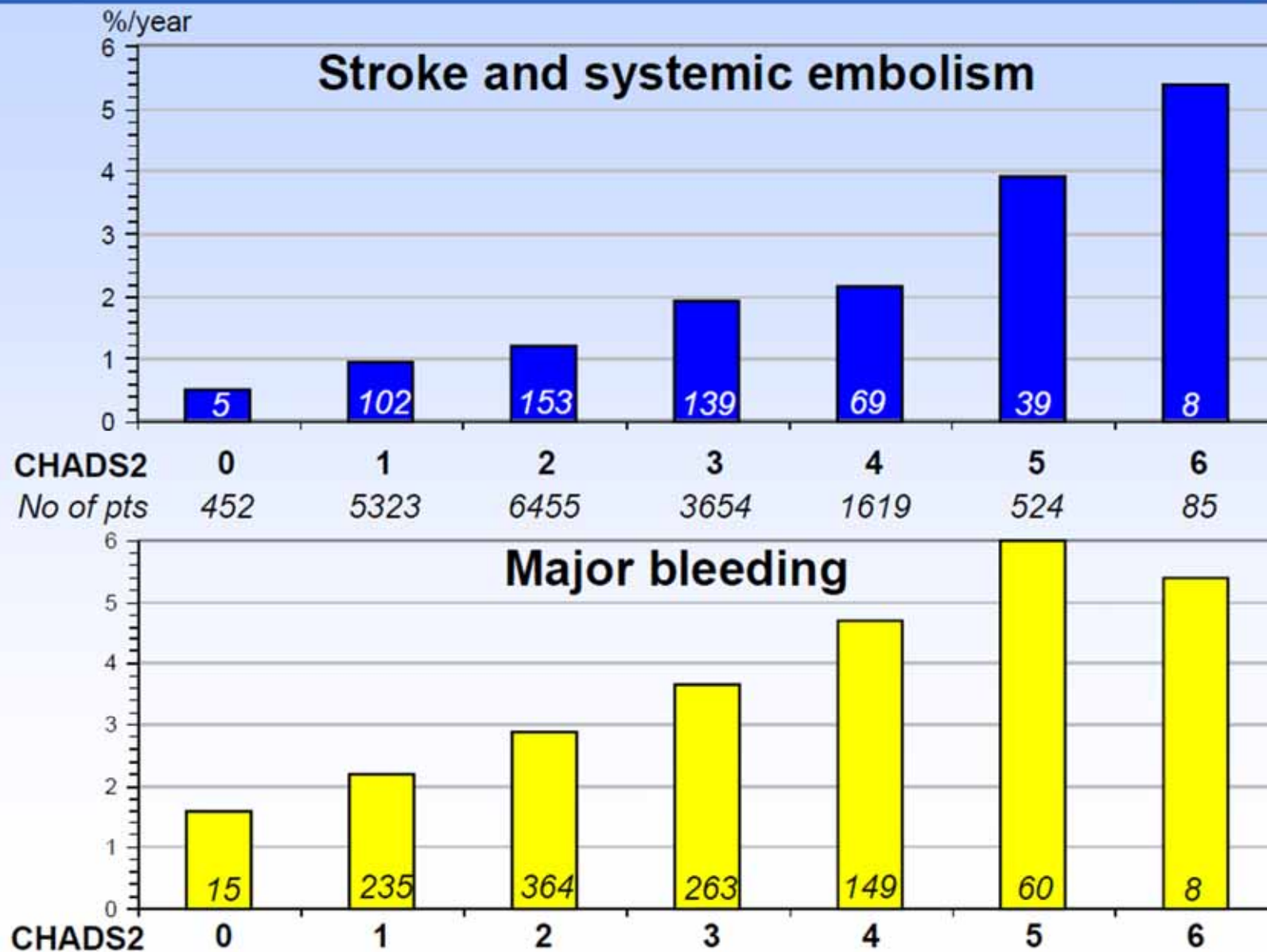


# CHADS2 score – overall event rates

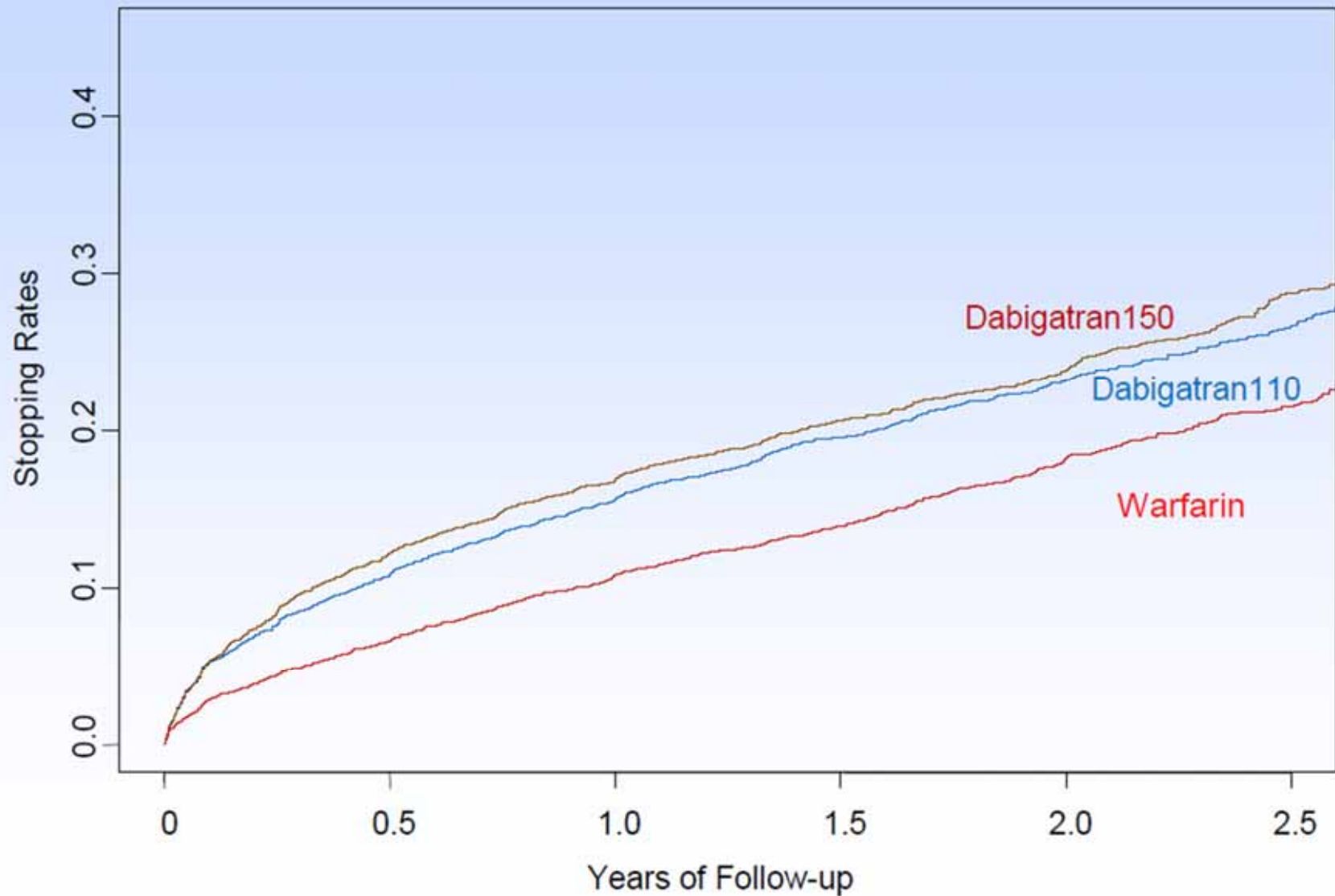


**RELY<sup>®</sup>**

Study of stroke prevention  
in atrial fibrillation

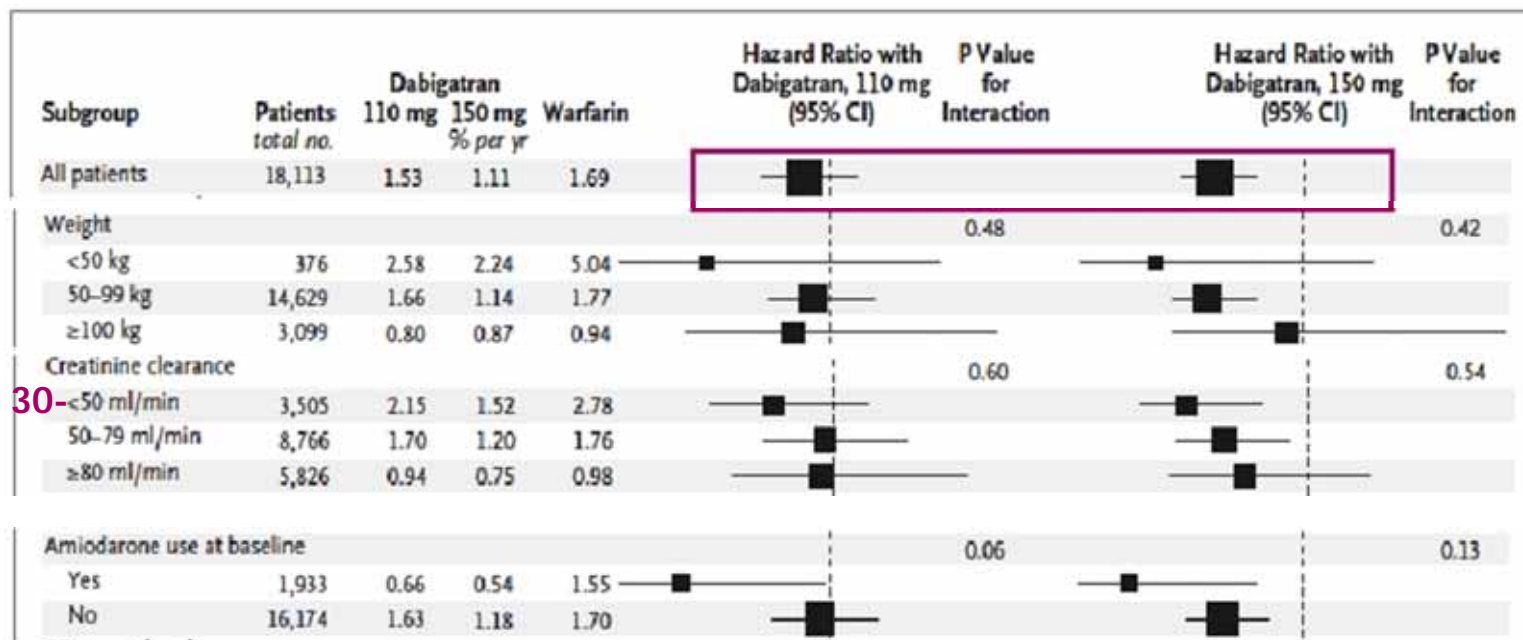
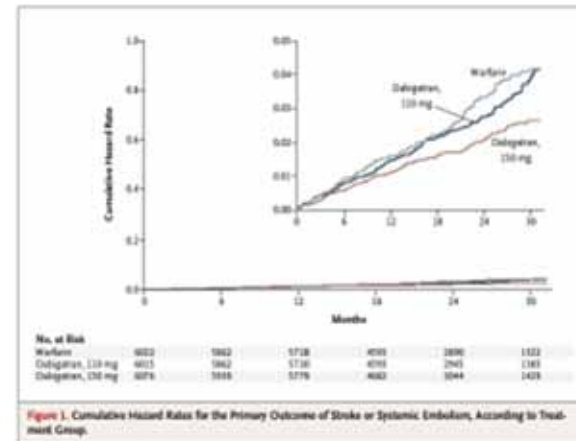


# Permanent Discontinuation



### Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

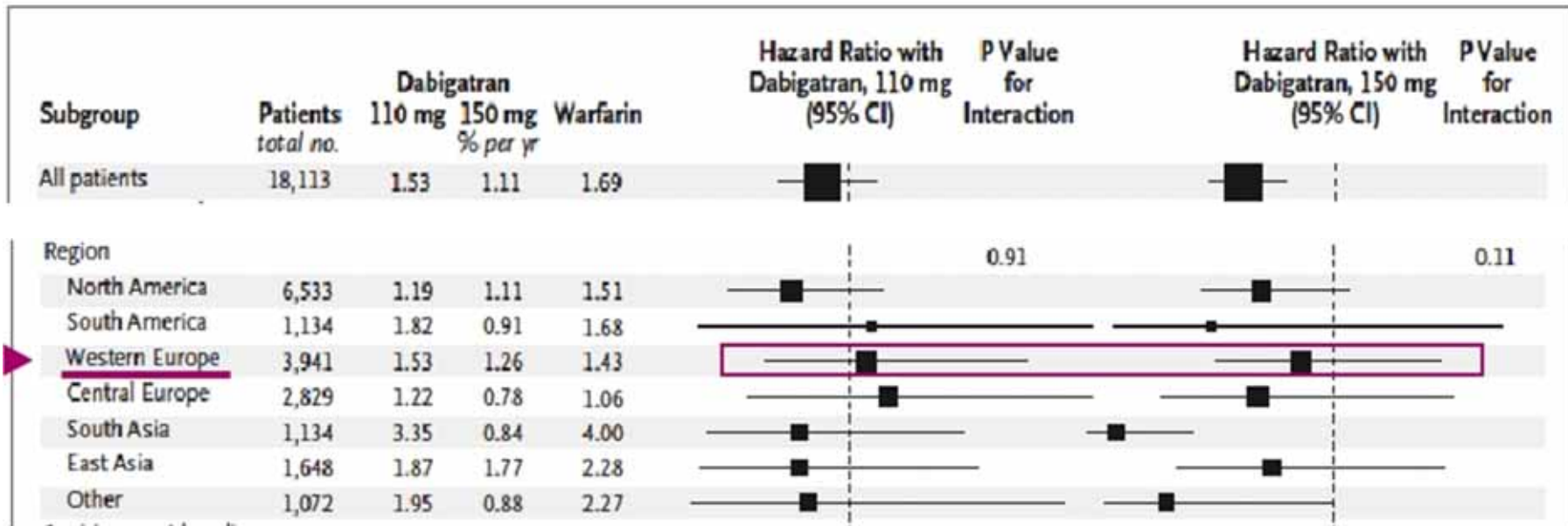
Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Ezekowitz, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Patel, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Elison Thrombela, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., 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. Jayne, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators<sup>a</sup>



Högre dos eller ökad exponering --> ökad effekt

RE-LY studien

## Regionala skillnader i effekt



Ingen effektfördel för dabigatran i Västeuropa!

# Primary outcome (stroke or systemic embolism)

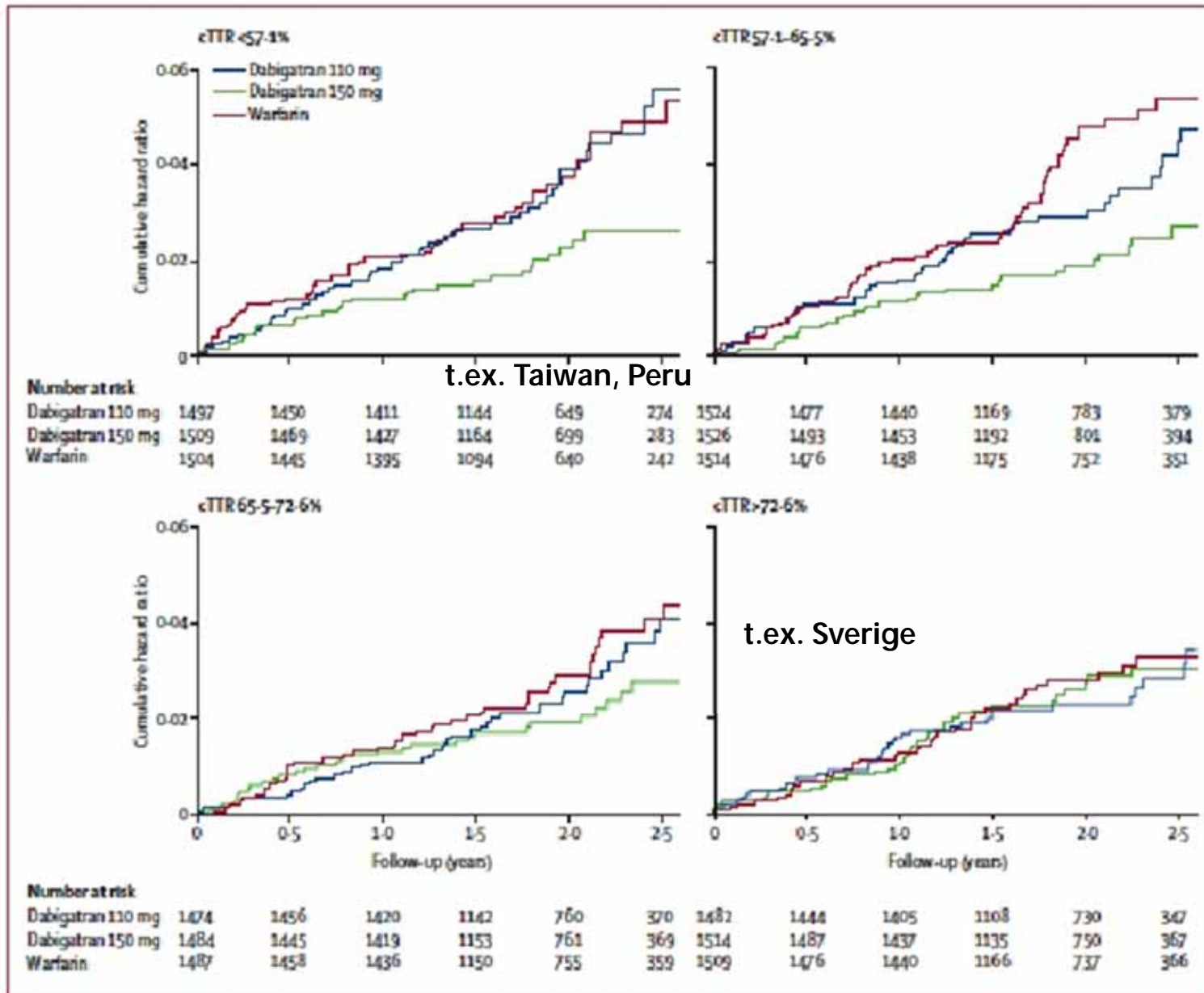


Figure 2: Time to primary outcome in each quartile of centre's mean time in therapeutic range  
cTTR=centre's mean time in therapeutic range.

# Major bleeding events

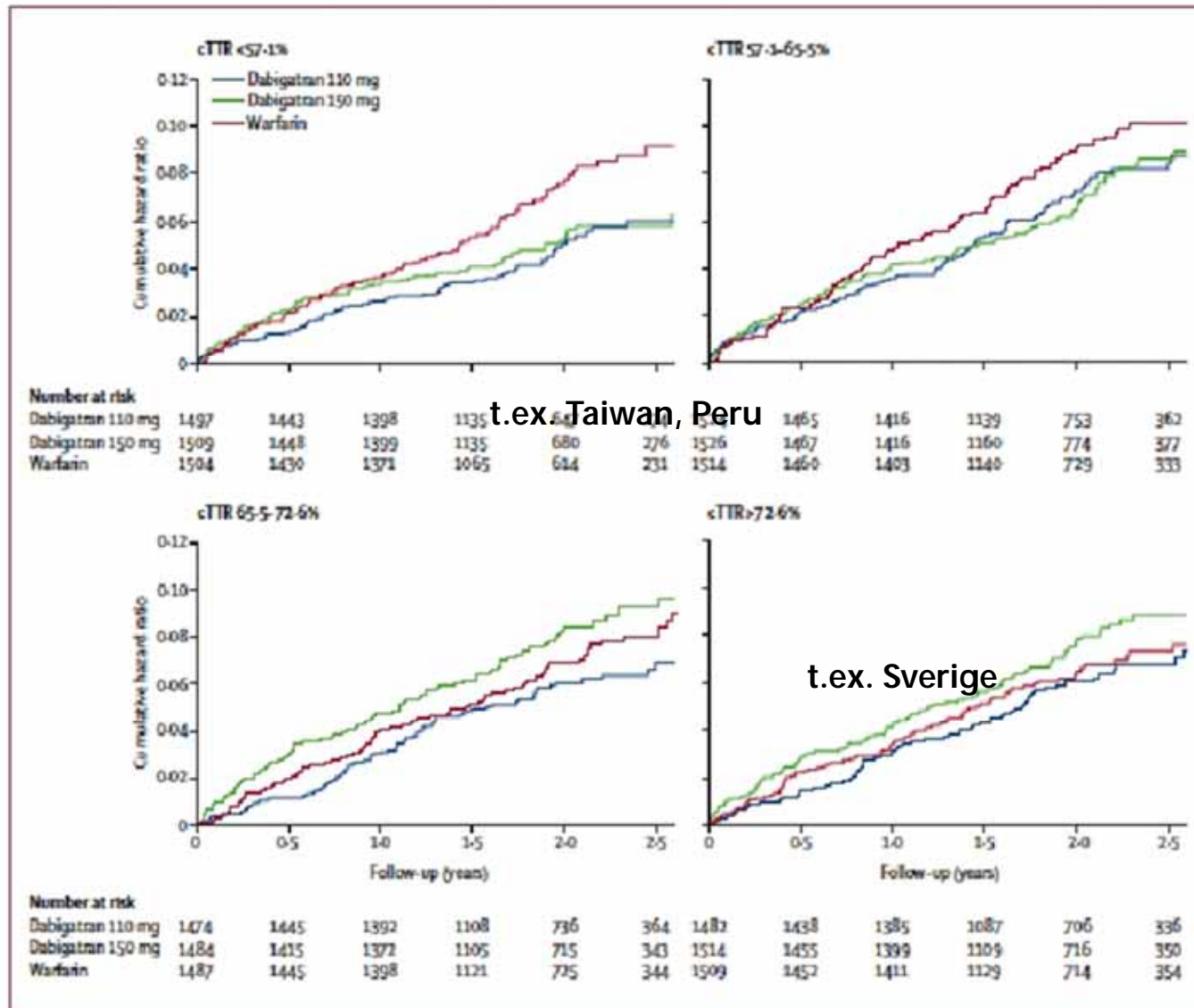
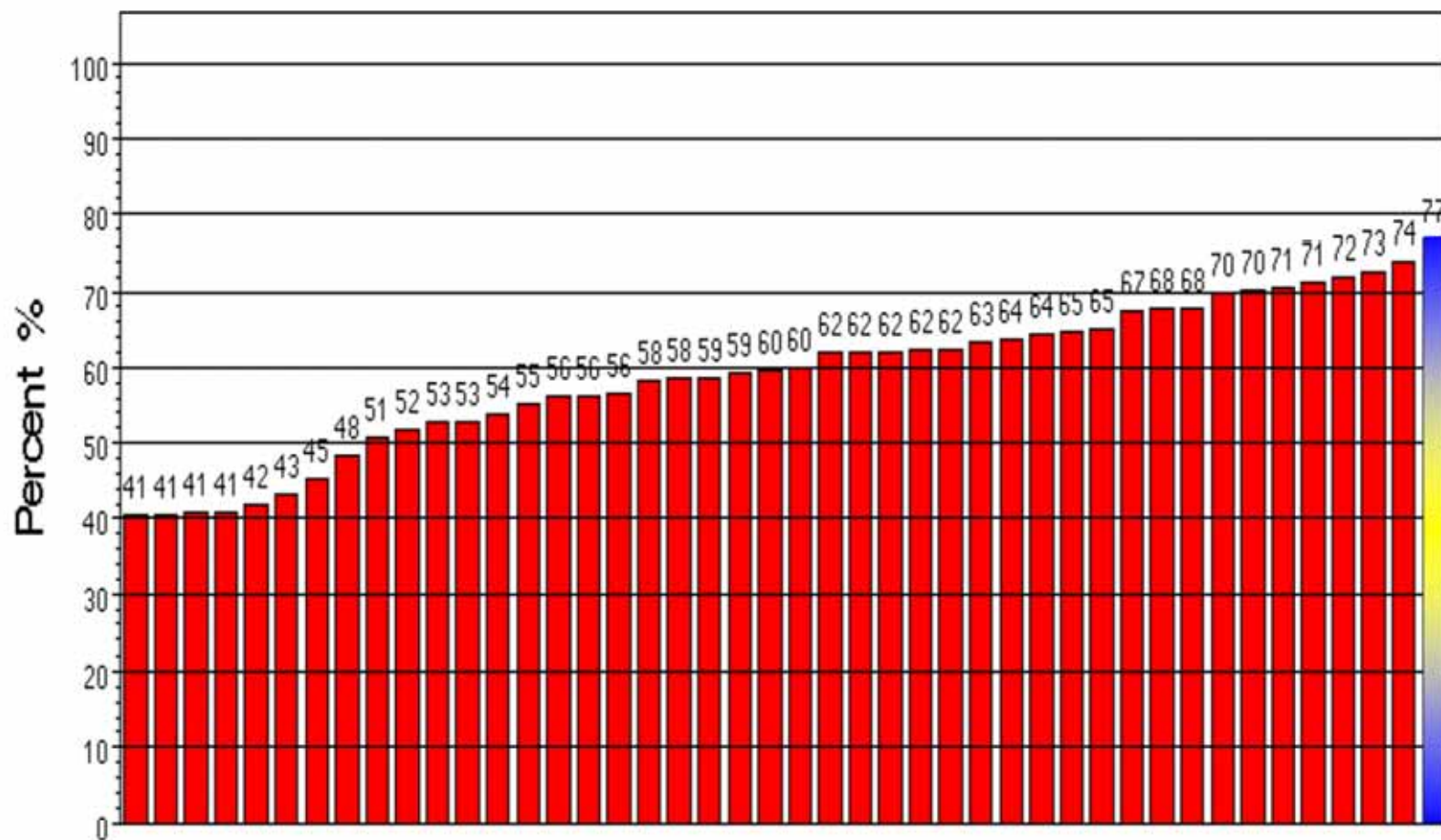


Figure 3: Time to major bleeding event in each quartile of centre's mean time in therapeutic range  
 cTTR=centre's mean time in therapeutic range.



## Country based variation in average TTR



Wallentin L. Oral presentation at AHA, Orlando, Nov 15th 2009

Dabigatran etexilate is in clinical development and not licensed for clinical use in stroke prevention for patients with atrial fibrillation

TTR = Time in Therapeutic Range, andel av tid inom INR 2,0 – 3,0

# Conclusions

Hela patientpopulationen, ej relevant för Sverige (högre TTR)

- For stroke and major bleeding both doses of dabigatran provide advantages over warfarin
  - 150 mg BID is superior in efficacy with similar bleeding
  - 110 mg BID is noninferior in efficacy with less bleeding
  - Both doses provide less intracranial bleeding
  - Similar net clinical benefit with the two dabigatran doses
- For stroke and intracranial bleeding the reductions with Dabigatran are consistent irrespective of centre based INR control and CHADS score  $\geq 1$ .
- For mortality the advantages of Dabigatran may be greater at sites with poorer INR control

Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition  
Compared with vitamin K antagonism for prevention  
of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

**ROCKET AF** 

**OBS Ännu ej tidskriftspublicerad**

Kenneth W. Mahaffey, MD and Keith AA Fox, MB ChB

on behalf of the ROCKET AF Investigators

**ROCKET AF** 

# Study Design

## Atrial Fibrillation

### Risk Factors

- CHF
  - Hypertension
  - Age  $\geq 75$
  - Diabetes
- At least 2 or 3 required\*
- OR
- Stroke, TIA or Systemic embolus

**Rivaroxaban**

20 mg daily  
15 mg for Cr Cl 30-49 ml/min

Randomize  
Double Blind /  
Double Dummy  
(n ~ 14,000)

**Warfarin**

INR target - 2.5  
(2.0-3.0 inclusive)

Monthly Monitoring  
Adherence to standard of care guidelines

**Primary Endpoint: Stroke or non-CNS Systemic Embolism**

\* Enrollment of patients without prior Stroke, TIA or systemic embolism and only 2 factors capped at 10%

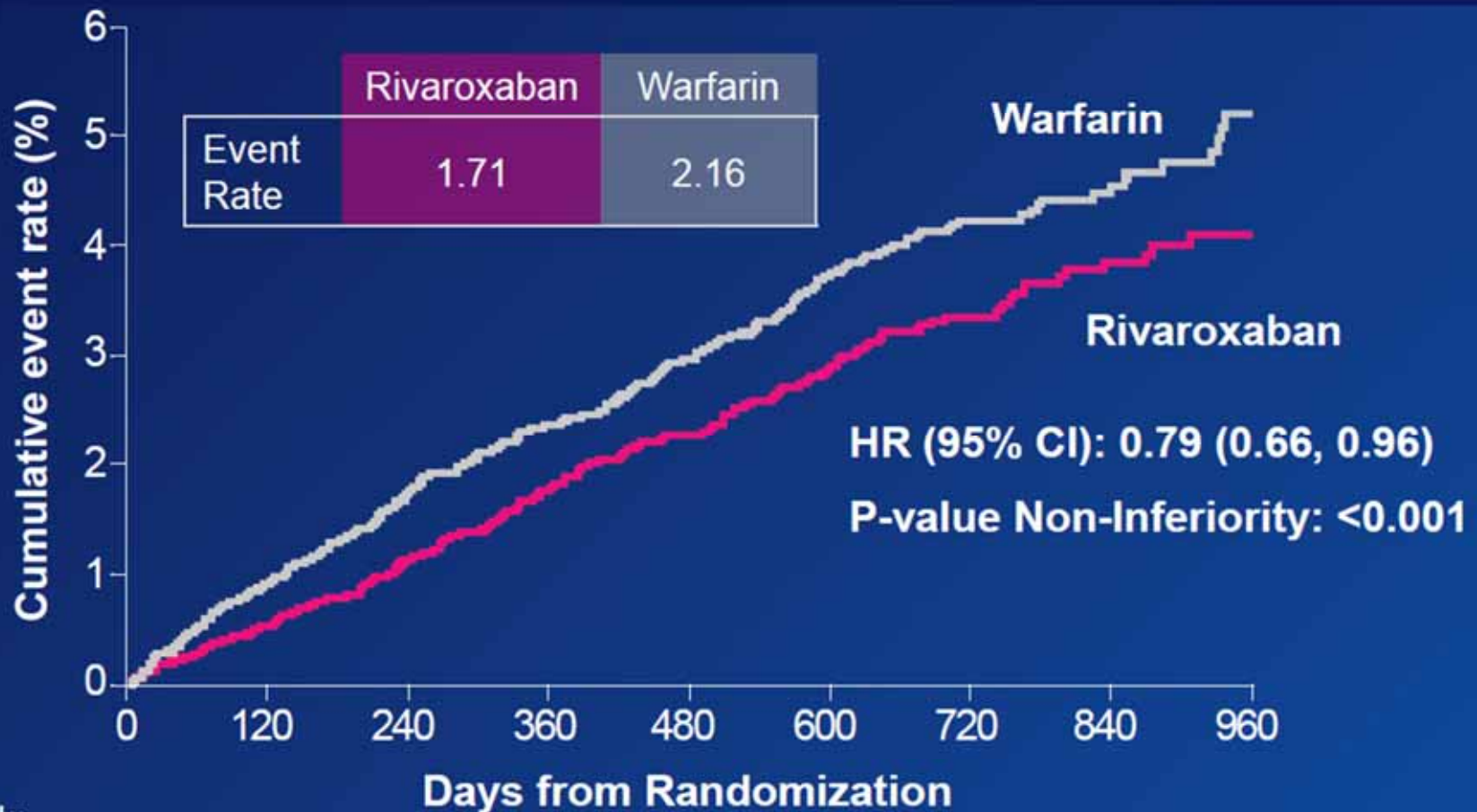
# Baseline Demographics

	Rivaroxaban (N=7081)	Warfarin (N=7090)
CHADS <sub>2</sub> Score (mean)	3.48	3.46
2 (%)	13	13
3 (%)	43	44
4 (%)	29	28
5 (%)	13	12
6 (%)	2	2
Prior VKA Use (%)	62	63
Congestive Heart Failure (%)	63	62
Hypertension (%)	90	91
Diabetes Mellitus (%)	40	39
Prior Stroke/TIA/Embolism (%)	55	55
Prior Myocardial Infarction (%)	17	18

Based on Intention-to-Treat Population

# Primary Efficacy Outcome

## Stroke and non-CNS Embolism



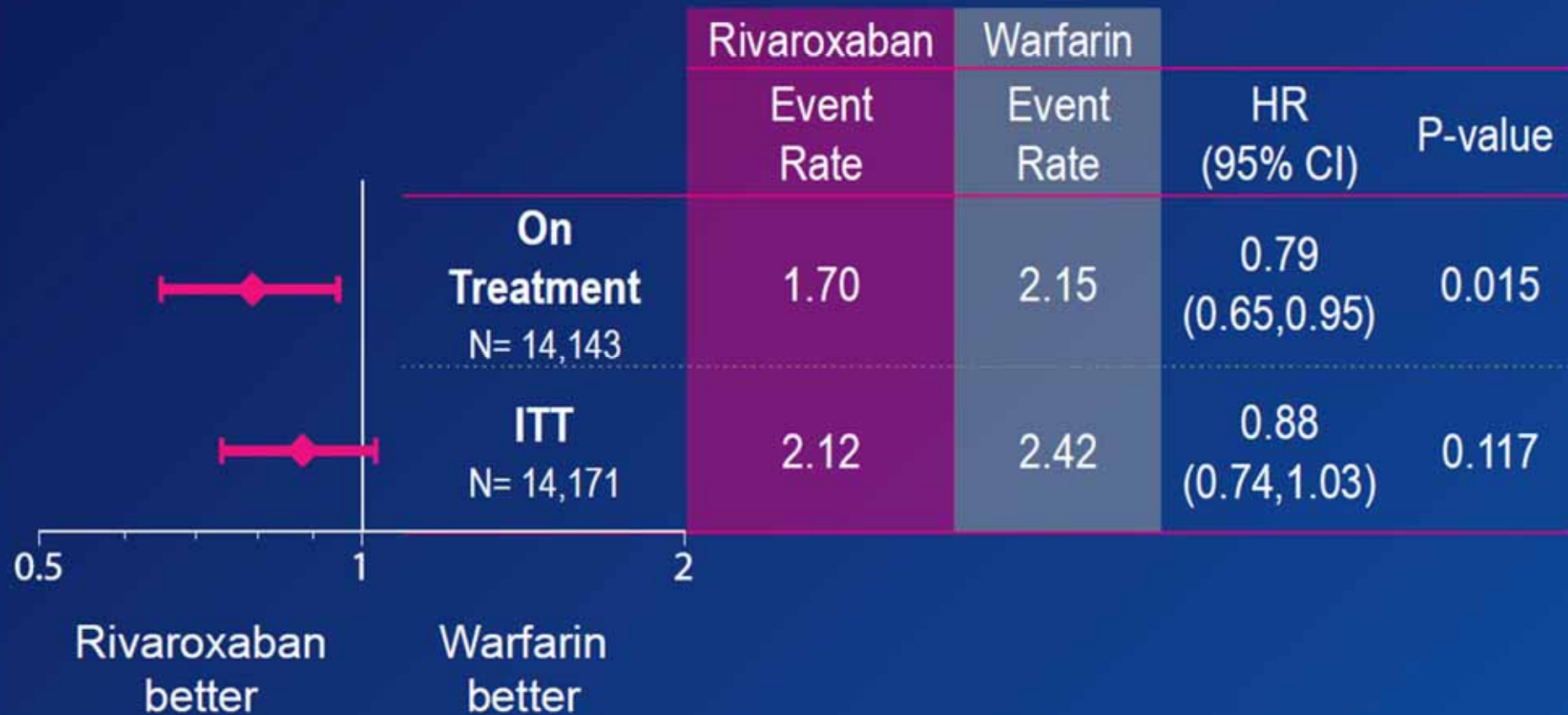
No. at risk:

Rivaroxaban	6958	6211	5786	5468	4406	3407	2472	1496	634
Warfarin	7004	6327	5911	5542	4461	3478	2539	1538	655

Event Rates are per 100 patient-years  
Based on Protocol Compliant on Treatment Population

# Primary Efficacy Outcome

## Stroke and non-CNS Embolism



Event Rates are per 100 patient-years  
Based on Safety on Treatment or Intention-to-Treat thru Site Notification populations

# Key Secondary Efficacy Outcomes

	Rivaroxaban	Warfarin		
	Event Rate	Event Rate	HR (95% CI)	P-value
Vascular Death, Stroke, Embolism	4.51	4.81	0.94 (0.84, 1.05)	0.265
Stroke Type				
Hemorrhagic	0.26	0.44	0.58 (0.38, 0.89)	0.012
Ischemic	1.62	1.64	0.99 (0.82, 1.20)	0.916
Unknown Type	0.15	0.14	1.05 (0.55, 2.01)	0.871
Non-CNS Embolism	0.16	0.21	0.74 (0.42, 1.32)	0.308
Myocardial Infarction	1.02	1.11	0.91 (0.72, 1.16)	0.464
All Cause Mortality	4.52	4.91	0.92 (0.82, 1.03)	0.152
Vascular	2.91	3.11	0.94 (0.81, 1.08)	0.350
Non-vascular	1.15	1.22	0.94 (0.75, 1.18)	0.611
Unknown Cause	0.46	0.57	0.80 (0.57, 1.12)	0.195

Event Rates are per 100 patient-years  
Based on Intention-to-Treat Population

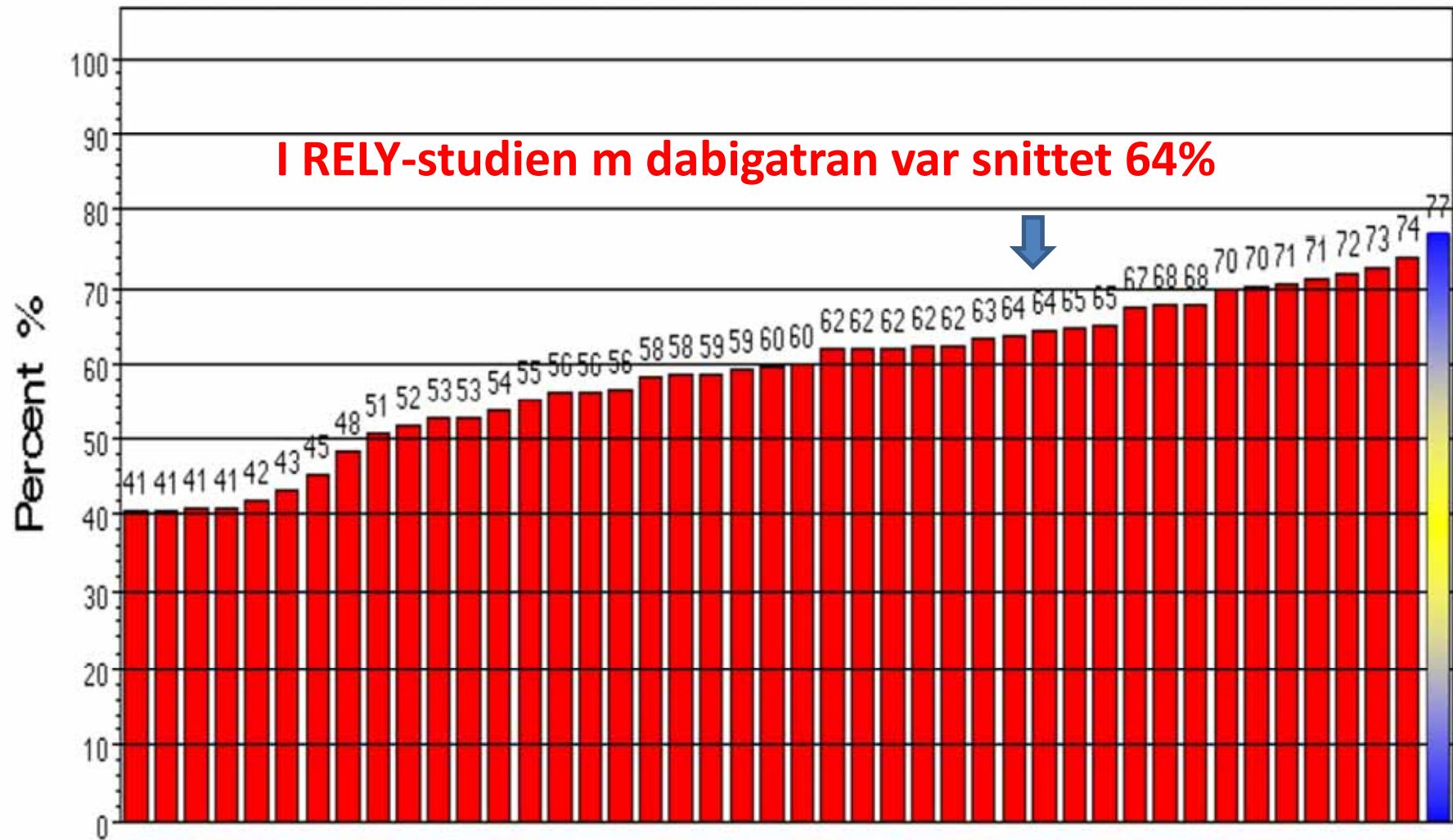


# Time in Therapeutic Range (TTR) INR Data

INR range	Warfarin
	Median (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> )
<1.5	2.7 (0.0 – 9.0)
1.5 to <1.8	7.9 (3.5 – 14.0)
1.8 to <2.0	9.1 (5.3 – 13.6)
2.0 to 3.0	57.8 (43.0 – 70.5)
>3.0 to 3.2	4.0 (1.9 – 6.5)
>3.2 to 5.0	7.9 (3.3 – 13.8)
>5.0	0.0 (0.0 – 0.5)

Based on Rosendaal method with all INR values included  
Based on Safety Population

# Country based variation in average TTR



# Primary Safety Outcomes

	Rivaroxaban	Warfarin		
	Event Rate	Event Rate	HR (95% CI)	P- value
Major and non-major Clinically Relevant	14.91	14.52	1.03 (0.96, 1.11)	0.442
Major	3.60	3.45	1.04 (0.90, 1.20)	0.576
Non-major Clinically Relevant	11.80	11.37	1.04 (0.96, 1.13)	0.345

Event Rates are per 100 patient-years  
Based on Safety on Treatment Population

# Summary

## ▶ Efficacy:

- Rivaroxaban was non-inferior to warfarin for prevention of stroke and non-CNS embolism.
- Rivaroxaban was superior to warfarin while patients were taking study drug.
- By intention-to-treat, rivaroxaban was non-inferior to warfarin but did not achieve superiority.

## ▶ Safety:

- Similar rates of bleeding and adverse events.
- Less ICH and fatal bleeding with rivaroxaban.

## ▶ Conclusion:

- Rivaroxaban is a proven alternative to warfarin for moderate or high risk patients with AF.

# AVERROES

## *Apixaban Versus ASA To Reduce the Risk Of Stroke*

Coordinated by Population Health Research institute  
Hamilton, Ontario, Canada

Sponsors: Bristol-Myers Squibb Co. & Pfizer, Inc.

S. Connolly Disclosure: Received research grants,  
lecture and consulting fees from sponsors

# AVERROES Design

36 countries, 522 centres

AF and  $\geq 1$  risk factor, and demonstrated or expected unsuitable for VKA

Apixaban 5 mg BID

2.5 mg BID in selected patients

R

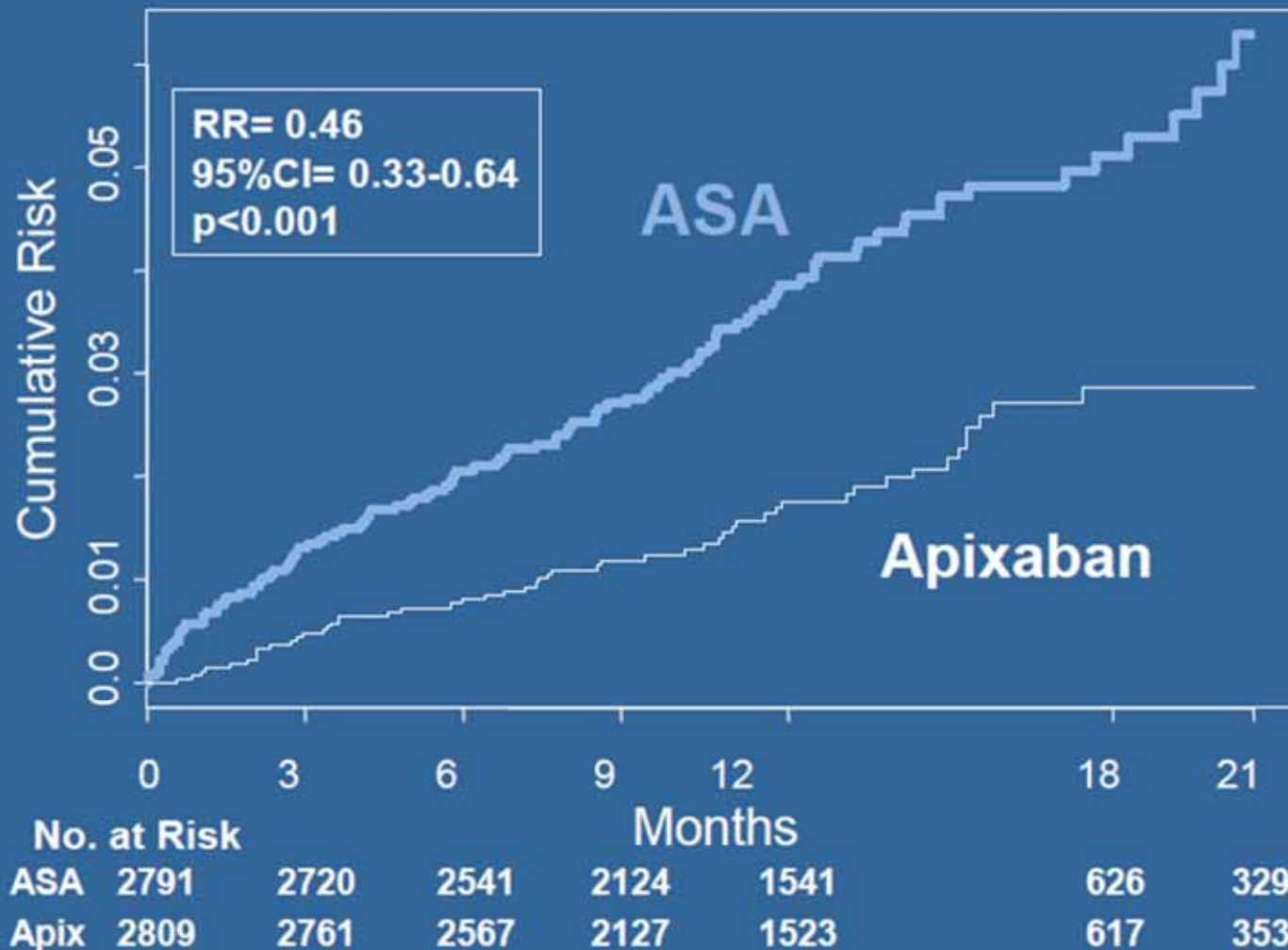
5,600 patients

Double-Blind

ASA (81-324 mg/d)

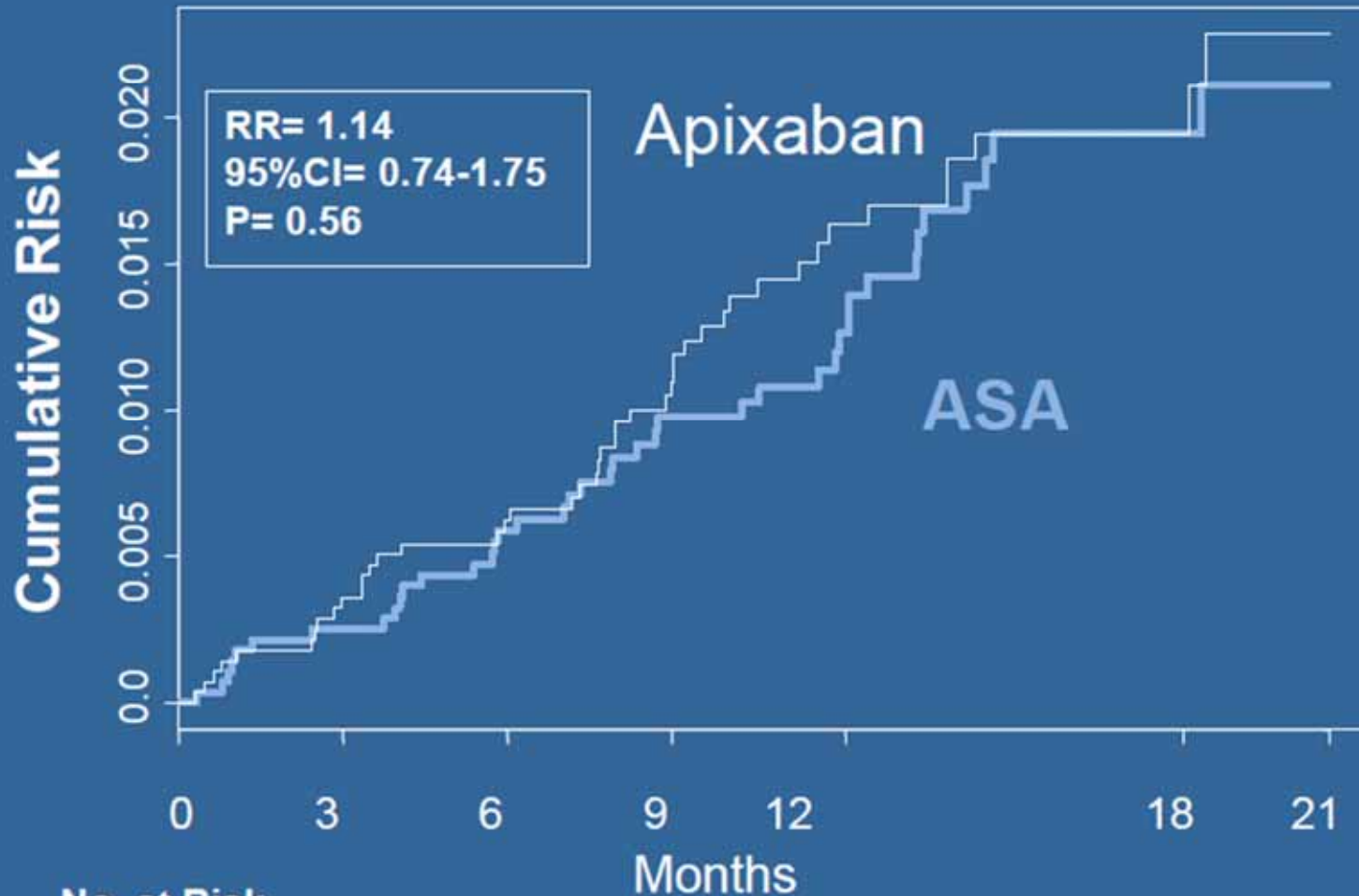
Primary Outcome: Stroke or Systemic Embolic Event (SEE)

# Stroke or Systemic Embolic Event



preliminary Results

# Major Bleeding

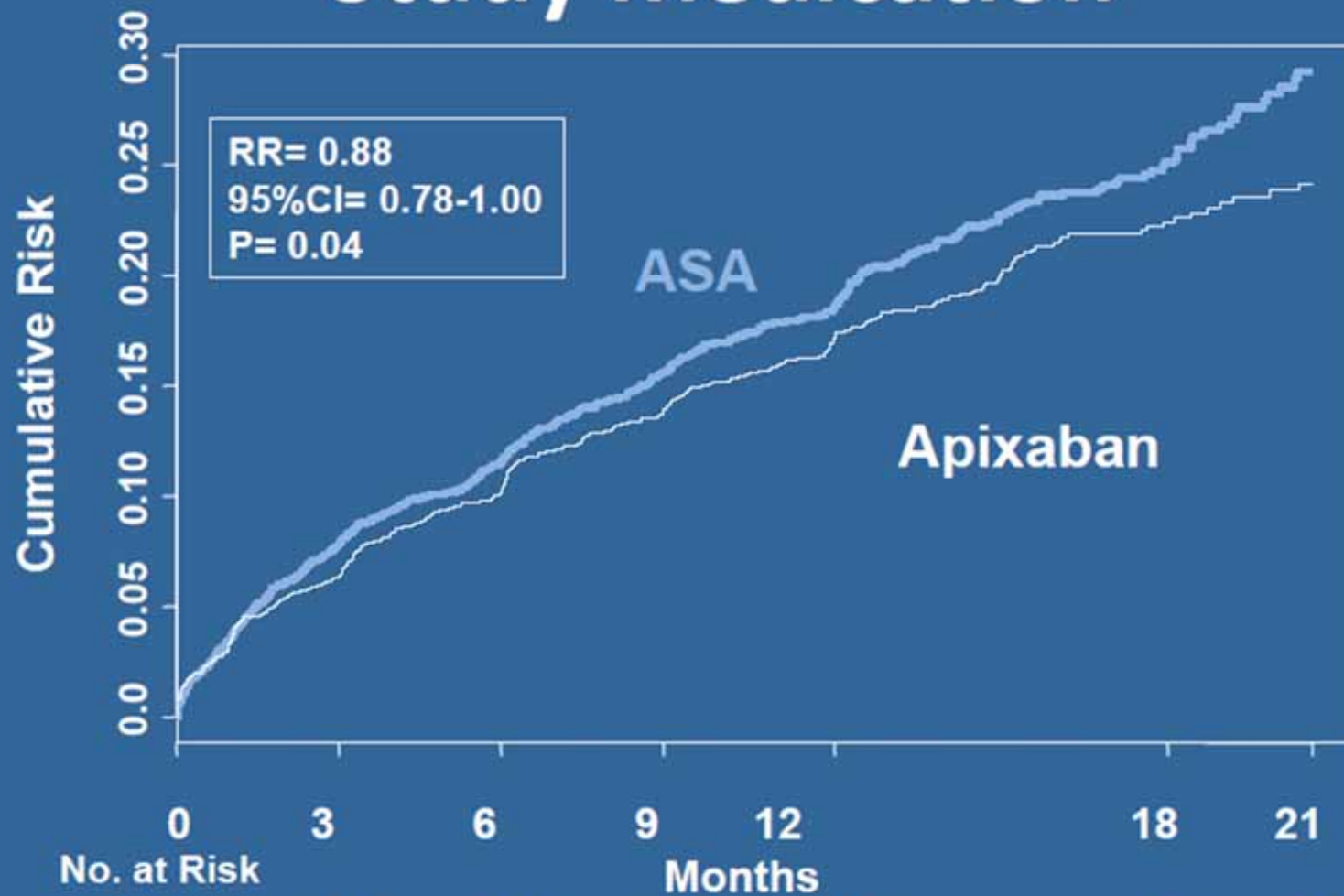


No. at Risk							
	0	3	6	9	12	18	21
ASA	2791	2744	2572	2152	1570	642	340
Apix	2809	2763	2567	2123	1521	622	357

preliminary Results



# Permanent Discontinuation of Study Medication



preliminary Results

# 1000 Patients Treated with Apixaban for one year, instead of ASA

- Expect to Prevent
  - 18 strokes, mostly larger
  - 10 deaths\*
  - 31 cardiovascular hospitalizations
  
- At a cost of
  - 2 major bleeds\*

\* Statistically Non-significant

## **NLT gruppen**

**NLT gruppen (Nya LäkemedelsTerapier) är tillsatt på uppdrag av Sveriges landstingsdirektörer. NLT gruppen ska vid behov värdera nya läkemedelsterapier och eventuella andra problemställningar kring läkemedel och ge landstingen en rekommendation på lösningar.**

### **Syfte:**

- tidigt systematiskt bedöma värdet av vissa nya läkemedelsterapier
- ta fram rekommendation för initialt förhållningssätt för införande och uppföljning

### **Mål:**

- Inom 90 dagar föreslå Landstingsdirektörsgruppen en modell för hantering av ny läkemedelsterapi

**NLT-gruppen**

**Landstingsdirektörsnätverket**

**NLT-gruppens rekommendation till landstingen gällande  
strokeförebyggande behandling med nya antikoagulantia vid  
förmaksflimmer**

NLT-gruppens rekommendation till landstingen föranleds av ett eventuellt godkännande av dabigatran och andra nya antikoagulantia som alternativ till warfarin vid förebyggande behandling mot stroke vid förmaksflimmer.

## **NLT-gruppens rekommendation är:**

- **att ingen förskrivning av nya antikoagulantia (s.k. "off-label" förskrivning) ska förekomma innan ett godkännande föreligger för profylaktisk behandling mot stroke vid förmaksflimmer och inte heller innan TLV-beslut om förmån på denna indikation föreligger**
- **att landstingen inväntar kommande beslutsstöd från berörda myndigheter inom det aktuella behandlingsområdet, innan lokala behandlingsanvisningar implementeras i sjukvården. SBU avser att utge en Alert-rapport och Läkemedelsverket en monografi om dabigatran, om och när det blir godkänt. Socialstyrelsen förväntas utge förslag till uppdaterade nationella riktlinjer för hjärtsjukvård bl a omfattande nya antikoagulantia innan sommaren 2011.**

Om beslut om godkänd indikation tas under våren kan beslut från TLV angående eventuell inkludering av dabigatran i läkemedelsförmånen avseende "profylax mot stroke vid förmaksflimmer" **förväntas komma tidigast efter sommaren 2011.**

- att landstingen även fortsättningsvis måste kunna
- erbjuda kompetent rådgivning till alla antikoagulantibehandlade patienter. Detta omfattar bl a **råd vid akuta blödningsbiverkningar och inför operativa ingrepp.**
- **att uppföljning av alla patienter som behandlas med nya antikoagulantia ska ske genom registrering i ett nationellt kvalitetsregister eller motsvarande.** Detta gäller såväl vid nyinsättning som vid övergång från warfarinbehandling

## *Viktiga skillnader mellan kliniska prövningar och vanlig sjukvård*

- **Patientselektionen** noggrann (oftast strikt urval och färre ”problem” med polyfarmaci/multi-sjuklighet i prövningar) --> begränsad generaliserbarhet till ”vanliga” patienter?
- **Informations- & samtyckesprocedurer** --> mycket välinformerade och välmotiverade patienter (= god compliance?) i prövningen!
- **Uppföljningen** är mer noggrann än i vanlig sjukvård --> bättre compliance och minskad risk
- *Resultat från kliniska prövningar speglar effekt och säkerhet under **optimala förhållanden** och kan inte utan vidare översättas till resultat i sjukvården!*

**Hur säkrar man behandling av ”rätt” patienter och god compliance i den vanliga sjukvården?**

## *Monitorering är inte bara ett "problem"!*

- Ger möjlighet till **individualisering** när det är till nytta för patienten (n.b. antikoagulantia med snäv terapeutisk bredd!)
- **Ökar fokus på behandlingen och förbättrar compliance** (medicinintag och även andra delar av behandlingen)
- Bättre uppföljning och återkoppling --> bättre risk/vinst ratio?
- **Är "Warankontrollerna" bara ett problem och inte en tillgång?** (även om warfarin i sig kunde vara ett mer okomplicerat läkemedel)

**Alla antikoagulantia för långtidsbehandling bör (vid behov) kunna monitoreras för bästa effekt och bästa säkerhet!!**



# Warfarin

Väldokumenterat  
Individualiserat  
Beprövat

Välkända problem  
finns, men också sätt  
att lösa dem

**Monitorering (+ utbildning)**

Effektiv och  
säker terapi

God  
följsamhet

Effektiv "disease  
management"

*Erfarenhet endast  
från studiesituationen  
och med patienter som  
kan randomiseras till  
warfarinbehandling*

??

*Problem finns (t.ex.  
avsaknad av antidot)  
men ännu ej lösningar*

# Dabigatran

Rivaroxaban?  
Apixaban?