Prévention de l'AVC dans la fibrillation atriale : données en vie réelle

Laurent Fauchier

Cardiologie. Pôle Cœur Thorax Vaisseaux
Centre Hospitalier Universitaire Trousseau

2018 © 24ème Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

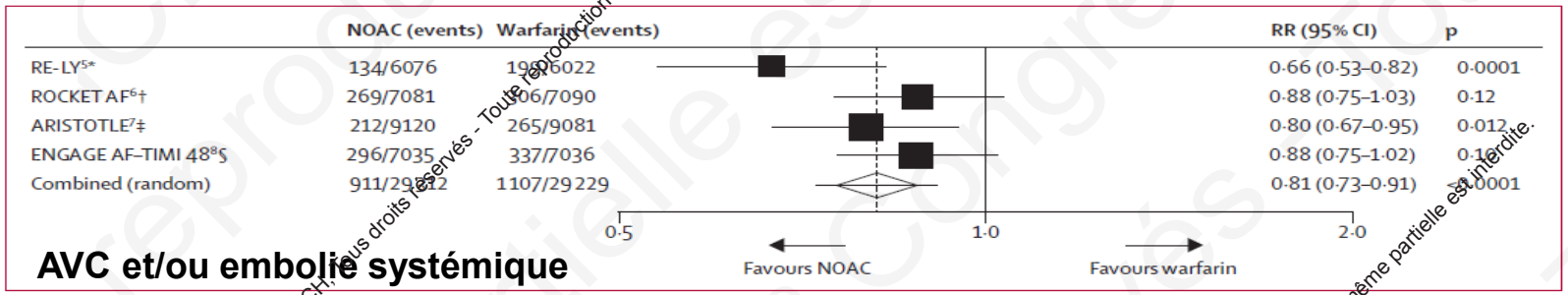
Liens d'intérêt

Laurent Fauchier:

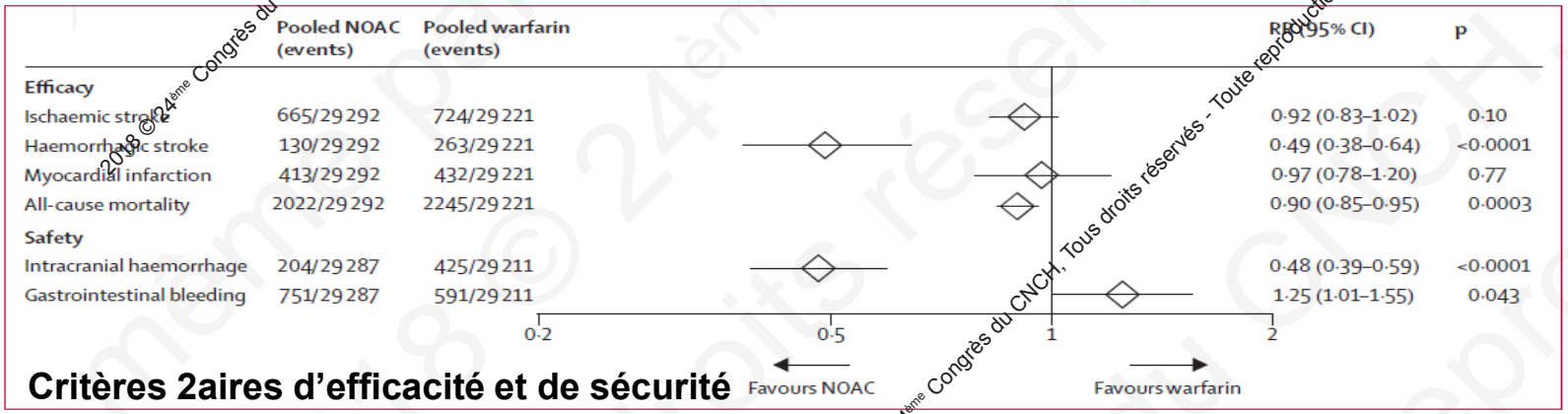
Orateur ou consultant : Bayer, BMS Pfizer, Boehringer Ingelheim Medtronic, Novartis.

2018 © 24ème Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Fibrillation atriale : AOD vs AVK



AVC et/ou embolie systémique



Critères 2aires d'efficacité et de sécurité

Ruff CT et al, Lancet 2013

Données de la « vraie vie », données des essais cliniques

	Données de la « vraie vie »	Données essais cliniques
Inclusions	Patients non-sélectionnés	Patients sélectionnés
Critères principaux	Efficacité Tolérance Prise en charge	Efficacité Tolérance
Taille de l'échantillon	Basé sur plusieurs variables (taille du centre, financement)	Définie par la puissance statistique requise
Forces	Les patients représentatifs de la pratique quotidienne	Les patients sont sélectionnés et scrupuleusement suivi
Limites	Les procédures et la définition des événements peuvent varier d'une personne et d'un centre à l'autre ; les différences peuvent ne pas être identifiables ; potentiel biais de déclaration	Les résultats illustrent-ils les pratiques quotidiennes ?

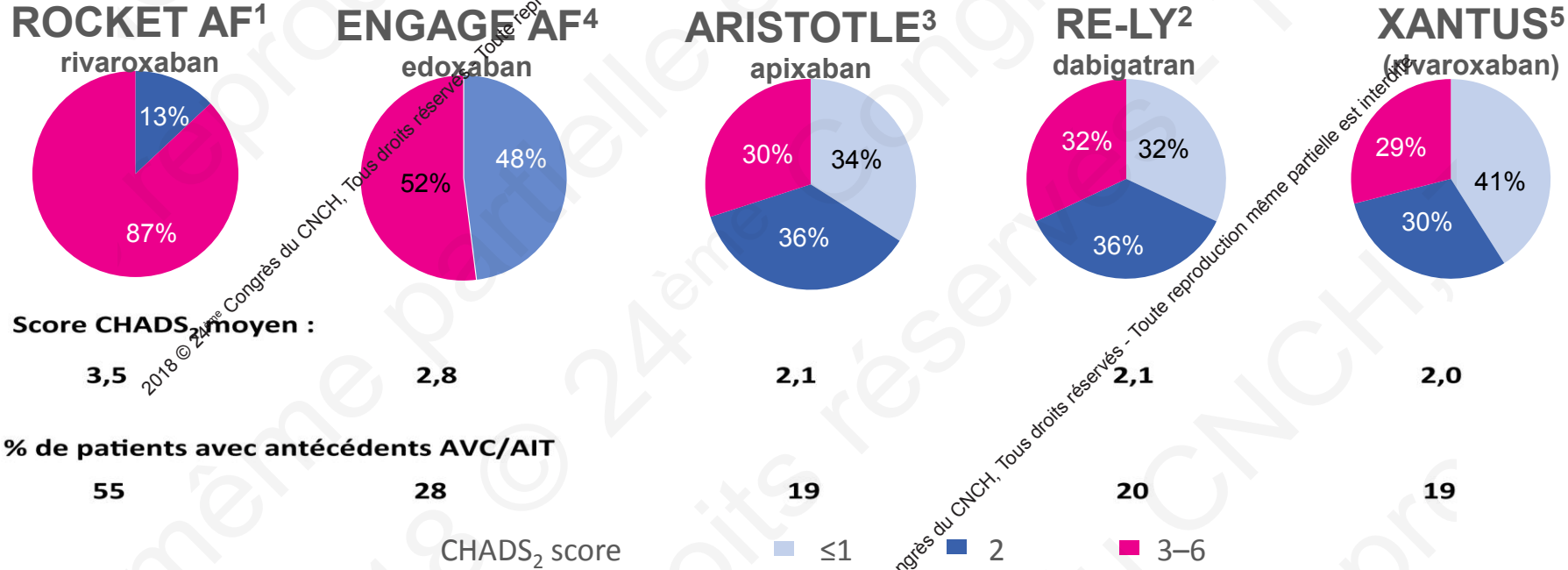
XANTUS : 1ère étude prospective, observationnelle, internationale d'un AOD

- Première étude prospective, observationnelle, internationale d'un AOD dans la prévention des AVC chez une large population de patients atteints de FA non valvulaire (FANV)
  - 6 784 adultes atteints de FANV ayant débuté récemment un traitement par Xarelto en monoprise
  - Recrutés entre Juin 2012 et Décembre 2013
  - Dans 311 centres en Europe, au Canada et en Israël
  - Patients suivis pendant 1 an tous les 3 mois
  - Si arrêt prématuré : suivi pendant 30 jours après la dernière prise du traitement[1]

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

2018 © 24ème Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © 24ème Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

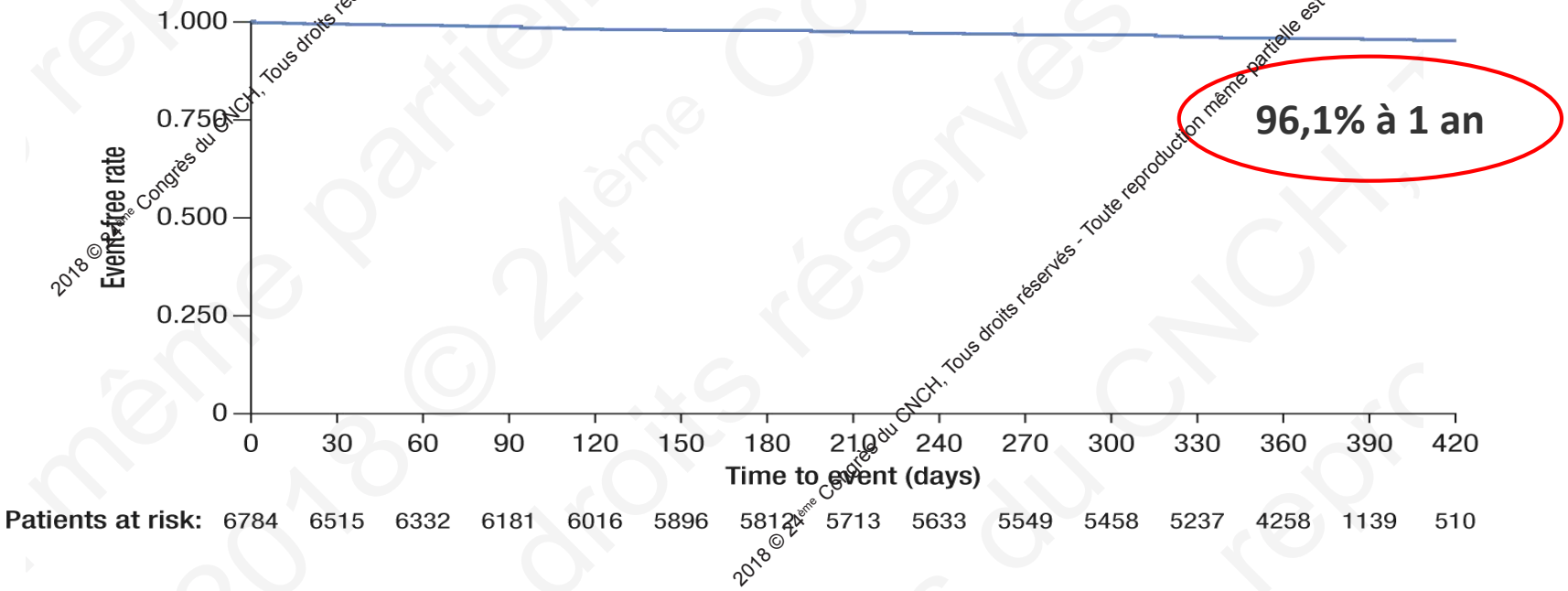
Les patients de ROCKET-AF : les patients les plus à risque



1. Patel MR et al, N Engl J Med 2011;365:883–91 ; 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139–51 ; 3. Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981–92 ; 4. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013;369:2093–104 ; 5. doi:10.1093/eurheartj/ehv466

XANTUS : 96,1 % des patients indemnes d'événements

- Au total, 6 522 (96,1 %) patients n'ont pas présenté d'événement : événement hémorragique majeur, AVC/ES ou décès toutes causes



XANTUS : événements hémorragiques adjudiqués

	Rivaroxaban (N = 6 784)	
	Incidence, n (%)	Incidence, %/année ($IC_{95\%}$)*
Evénements hémorragiques majeurs	128 (1,9)	**2,1 (1,8–2,5)**
Conduisant au décès du patient	12 (0,2)	0,2 (0,1–0,3)
Touchant un organe critique	43 (0.6)	0.7 (0.5–0.9)
Hémorragie intracrânienne	26 (0.4)	0.4 (0.3–0.6)
Saignement au niveau d'une muqueuse*	60 (0.9)	1.0 (0.7–1.3)
GI	52 (0.8)	0.9 (0.6–1.1)
Chute du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dL‡	52 (0.8)	0.9 (0.6–1.1)
Transfusion de ≥2 culots globulaires ou de concentrés de GR	53 (0.8)	0.9 (0.6–1.1)
Saignements non majeurs	878 (12.9)	15.4 (14.4–16.5)

*Evénements pour 100 patient-années. #Ces chiffres concernent les événements hémorragiques majeurs GI ou au niveau des muqueuses. ‡Représente les EHM. Les patients pouvaient avoir de multiples événements hémorragiques dans différentes catégories

Forces et limites de XANTUS

- **Forces**
  - Assez grande taille pour la population d'évaluation
  - Design prospectif
  - Comité d'adjudication indépendant

- **Limites**
  - Étude en ouvert, pas de bras comparateur
  - Patients ayant accepté de participer (prise de conscience d'être dans une étude observationnelle, état cognitif préservé)
  - Résultats non ajustés sur les caractéristiques à l'inclusion des patients

2018 © 24ème Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Similar populations of rivaroxaban-treated NVAF patients in ROCKET-AF and XANTUS

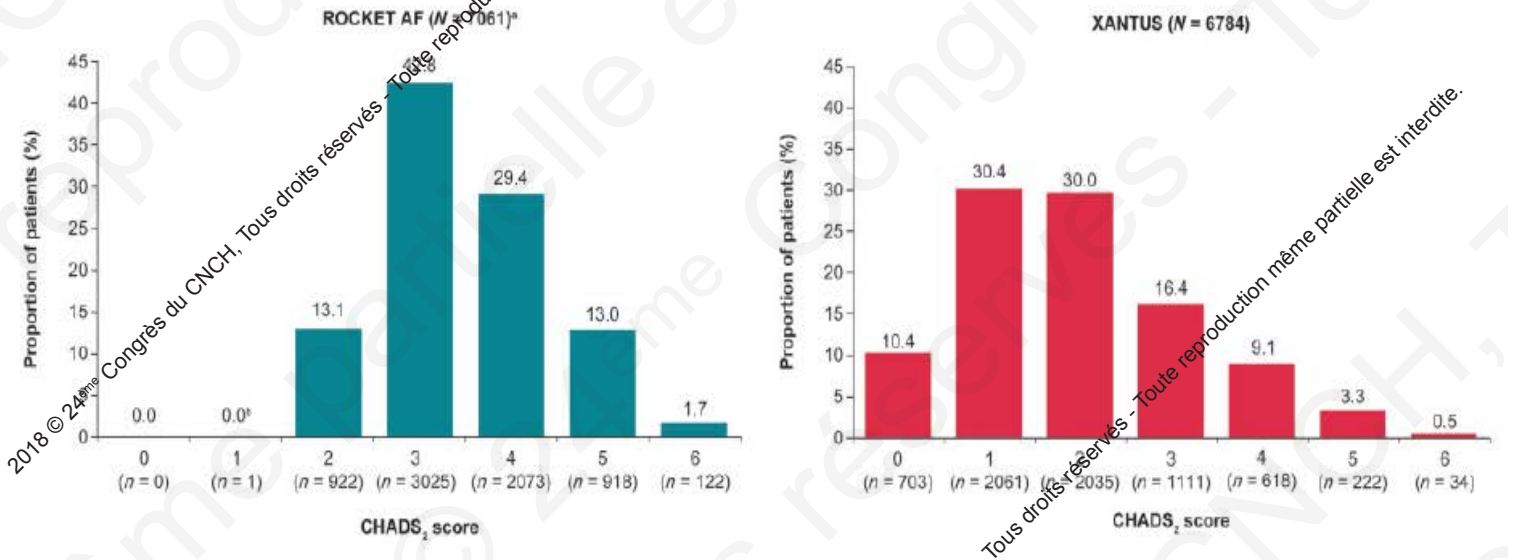


Figure 1 Baseline $CHADS_2$ score in (*A*) ROCKET AF[5] and (*B*) XANTUS.[6] [a]Safety population excluding site 042012. [b]Value at two decimal places 0.01. AF, atrial fibrillation.

Camm AJ et al. *Europace* 2018

Similar populations of rivaroxaban-treated NVAF patients in ROCKET-AF and XANTUS

Table I Baseline characteristics in XANTUS and ROCKET AF

Baseline characteristic	XANTUS: overall (*N* = 6784)	XANTUS: after exclusion of patients with $CHADS_2$ score of 0 or 1 (*N* = 4020)	ROCKET AF (rivaroxaban arm): safety population (*N* = 7061)[a]
Age (years)			
<65	21.8	14.0	23.3
≥65 to <75	36.8	25.5	33.2
≥75	41.4	60.5	43.5
Hypertension	74.7	89.4	90.2
Congestive heart failure	18.6	28.6	62.7
Diabetes	19.6	31.4	40.2
Prior stroke/TIA/non-CNS SE	19.0	32.1	55.0
$CHADS_2$ score			
2	30.0	50.6	13.1
3	16.4	27.6	42.8
≥4	12.9	21.8	44.1
Female	40.8	43.7	39.5
Vascular disease[b]	24.8	31.9	5.6[c]

Camm AJ et al. *Europace* 2018

Similar populations of rivaroxaban-treated NVAF patients in ROCKET-AF and XANTUS

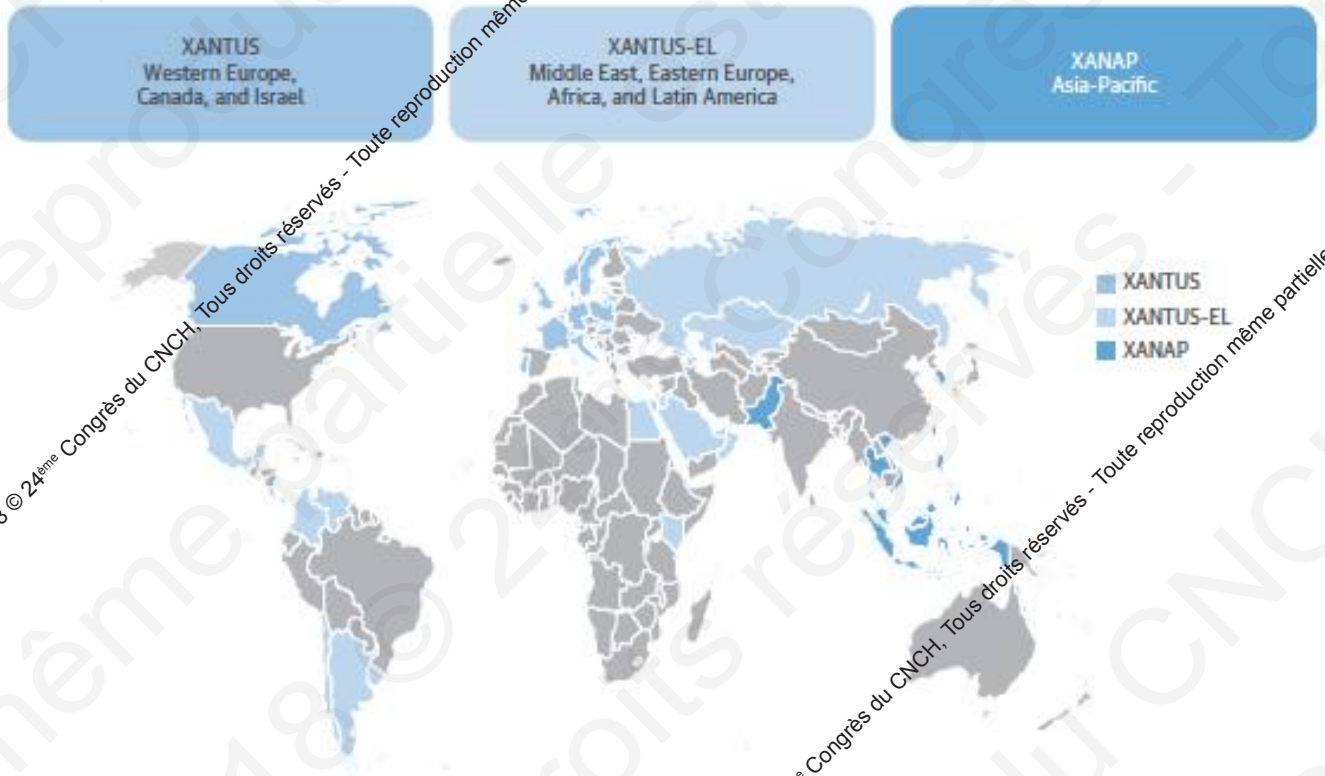
Table 2 Incidence rates of treatment-emergent adjudicated outcomes and MAIC rate ratios after weighting for $CHADS_2$ score and gender

Outcome	XANTUS pre-matching ($N = 6784$)	XANTUS (excluding $CHADS_2$ 0 and 1) pre-matching ($N = 4020$)	XANTUS post-matching ($N = 2492$)[a]	ROCKET AF ($N = 7061$)[b]	MAIC rate ratio
Major bleeding	2.10 (1.75–2.50)	2.89 (2.36–3.50)	3.10 (2.44–3.94)	3.60 (3.26–3.97)[c]	0.86 (0.67–1.12)
Stroke/non-CNS SE	0.83 (0.62–1.10)	1.13 (0.81–1.54)	1.54 (1.09–2.19)	1.70 (1.47–1.96)	0.91 (0.62–1.32)
MI	0.44 (0.29–0.64)	0.52 (0.32–0.82)	0.75 (0.46–1.22)	0.92 (0.75–1.11)	0.82 (0.49–1.39)
Death	1.93 (1.60–2.31)	2.62 (2.12–3.20)	3.22 (2.53–4.09)	1.87 (1.63–2.14)	1.72 (1.31–2.27)
Vascular death[d]	1.00 (0.76–1.28)	1.43 (1.07–1.88)	1.83 (1.33–2.51)	1.53 (1.32–1.78)	1.19 (0.84–1.70)

Incidence rates shown as %/year (95% CI); MAIC rate ratio shown as ratio (95% CI).
[a]Effective sample size.
[b]Rivaroxaban arm.
[c]Major bleeding safety population ($n = 7111$).
[d]Defined as death due to cardiovascular causes or intracranial/extracranial bleeding.
AF, atrial fibrillation; CI, confidence interval; CNS, central nervous system; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; MI, myocardial infarction; SE, systemic embolism.

Camm AJ et al. *Europace* 2018

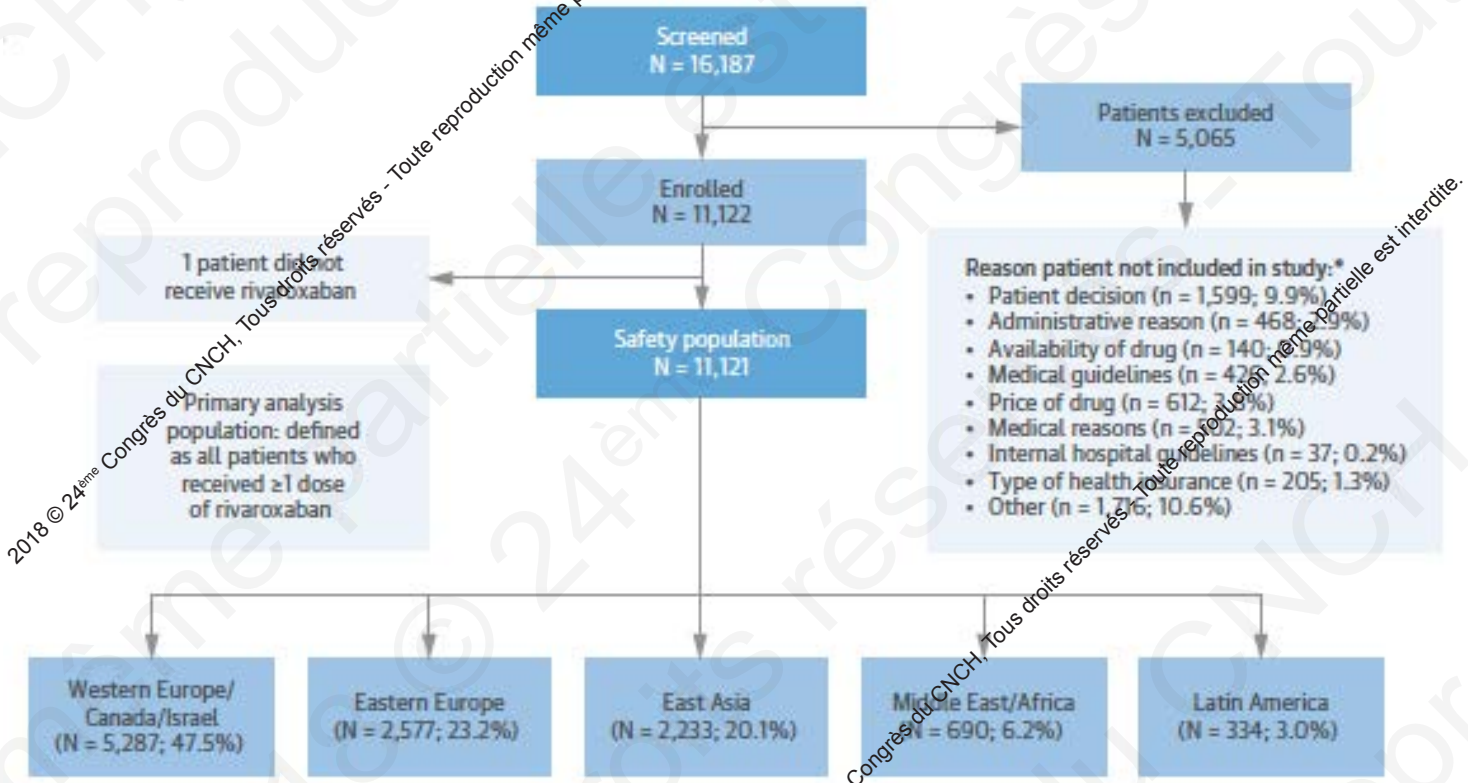
XANTUS pooled analysis



Kirchhof P et al. *J Am Coll Cardiol* 2018

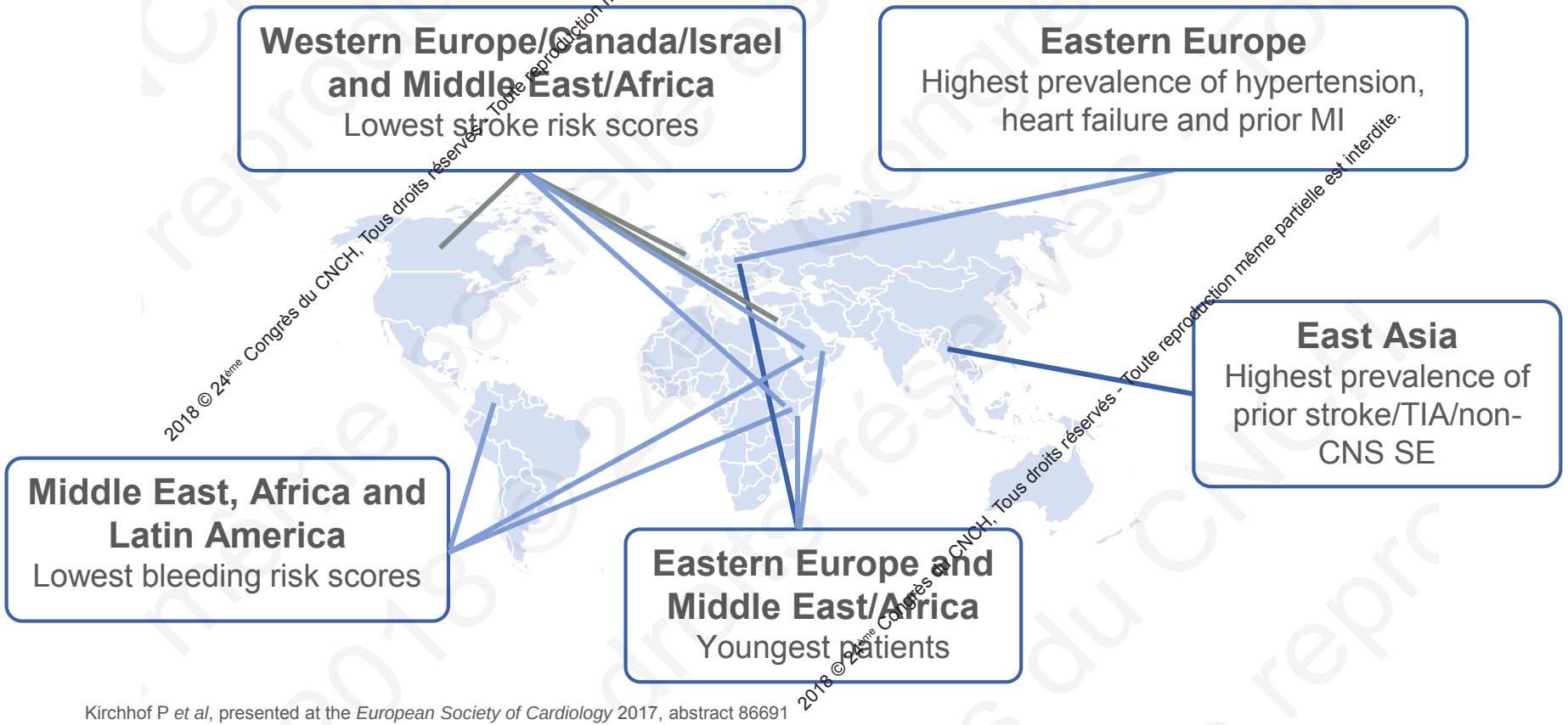
2018 © 24ème Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

XANTUS pooled analysis



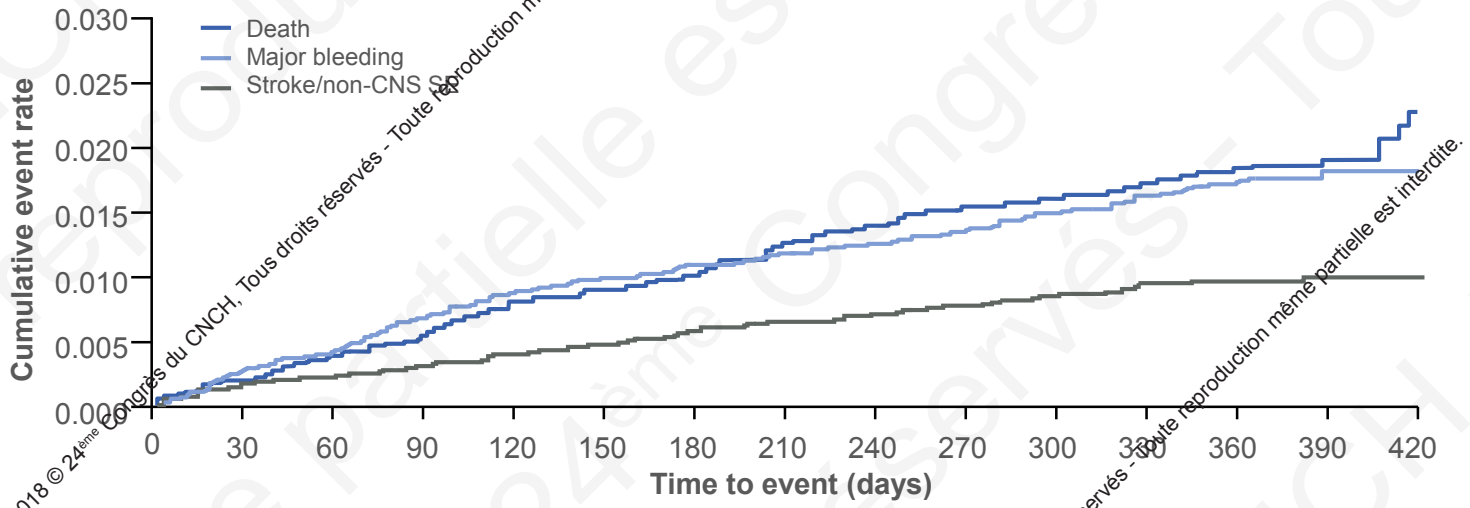
Kirchhof P et al. *J Am Coll Cardiol* 2018

Baseline Demographics and Clinical Characteristics: Main Differences in XANTUS by Region



Kirchhof P *et al*, presented at the *European Society of Cardiology* 2017, abstract 86691

XANTUS pooled: Treatment-Emergent Major Bleeding, Stroke/non-CNS SE and Death in Safety Population



Number of patients at risk															
Major bleeding	11121	10720	10394	10138	9823	9618	9439	9239	9091	8917	8703	8313	6734	1862	844
Stroke/SE*	11121	10729	10404	10155	9842	9637	9456	9257	9108	8939	8724	8332	6748	1864	843
Death	11121	10726	10403	10153	9847	9648	9471	9272	9125	8961	8751	8361	6772	1871	845

Over 96% of the XANTUS pooled safety population# did not experience any of the events of treatment-emergent major bleeding, stroke/non-CNS SE or all-cause death

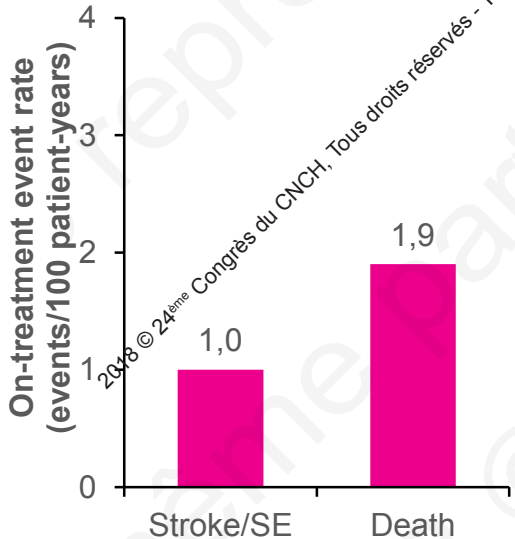
*Non-CNS SE; #Safety population n=11,121

Kirchhof P *et al*, presented at the *European Society of Cardiology* 2017, abstract 86691

Rivaroxaban Is Highly Effective and Provides a Beneficial Safety Profile in the Real World

XANTUS Pooled

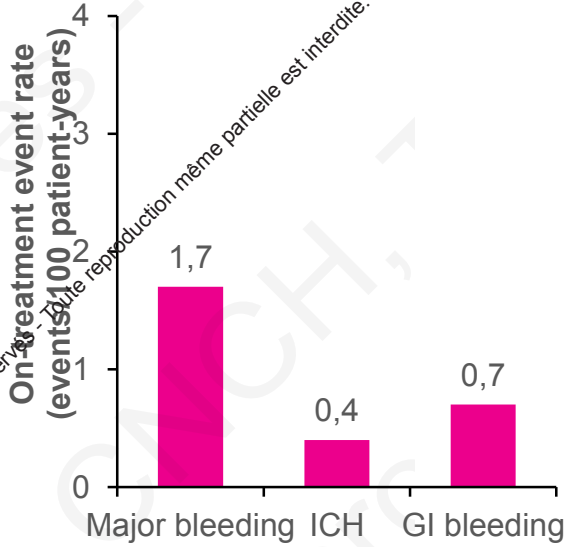
Effectiveness*



Baseline	XANTUS Pooled*
$CHADS_2$, mean	2.0
Age, years, mean	70.5
Heart failure	21%
Hypertension	76%
Diabetes	22%
Prior stroke#	21%
Prior MI	9%

XANTUS Pooled

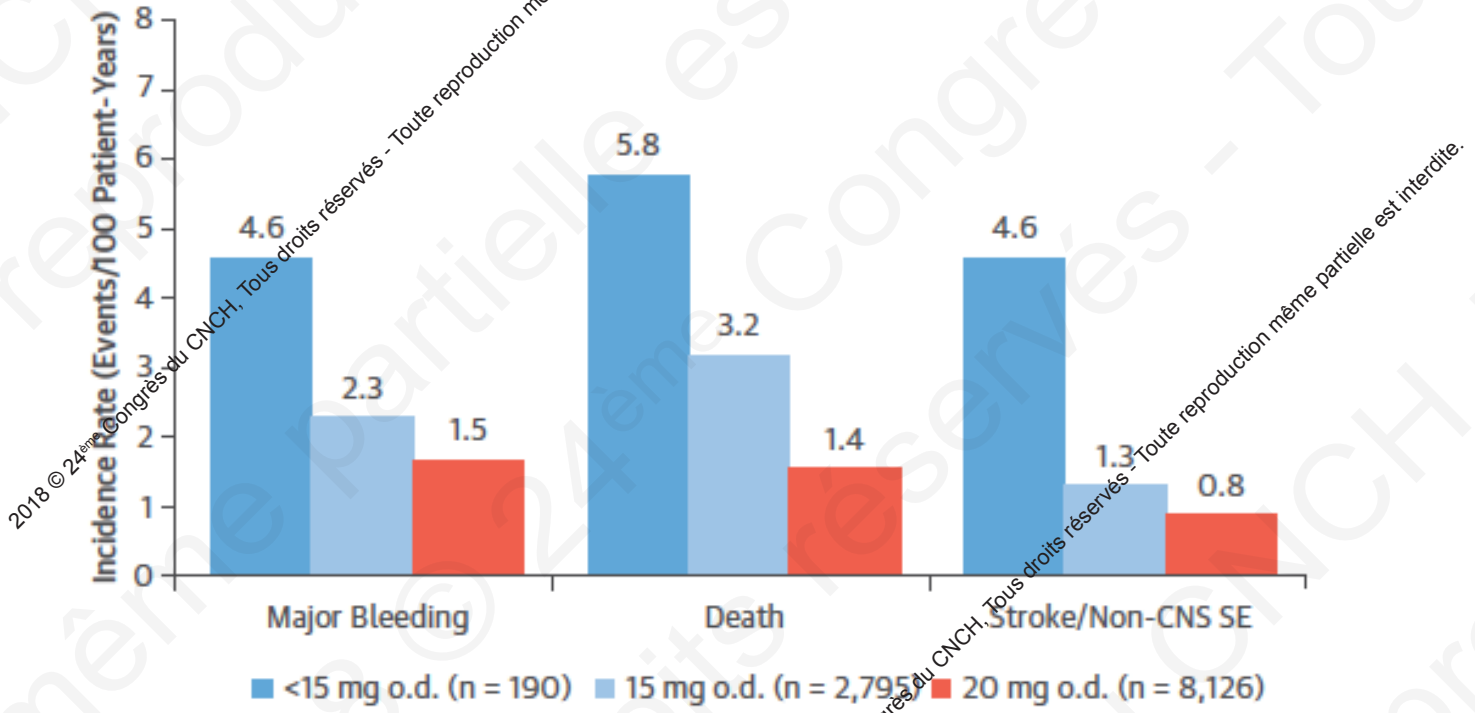
Safety*



*Results based on safety population n=11,121; #includes prior stroke, SE or TIA

Kirchhof P *et al*, presented at the *European Society of Cardiology* 2017, abstract 86691

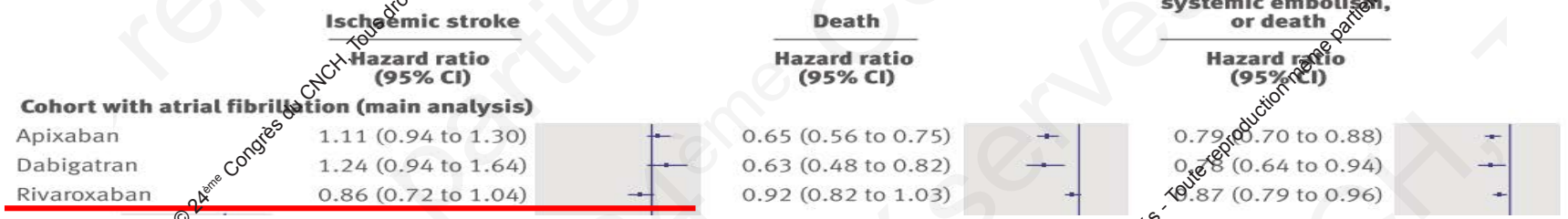
XANTUS pooled analysis: dose and events



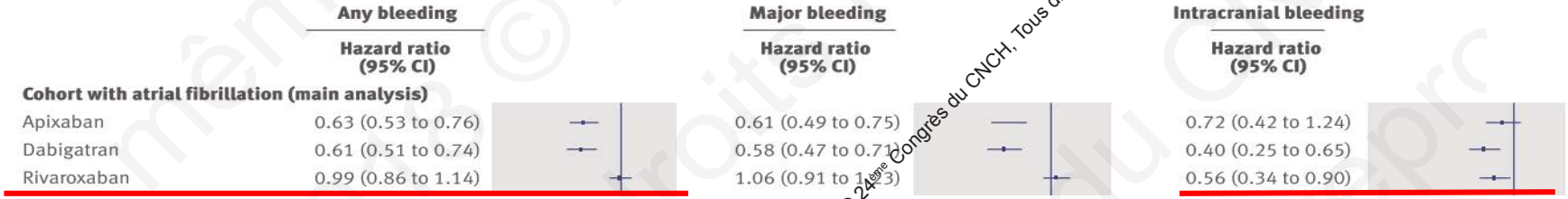
Kirchhof P et al. *J Am Coll Cardiol* 2018

NOACs and warfarin in patients with AF: Propensity weighted nationwide cohort study

- 61 678 patients with non-valvular AF naïve to oral anticoagulants
- warfarin (n=35 436, 57%), dabigatran 150 mg (n=12 701, 21%), rivaroxaban 20 mg (n=7192, 12%), apixaban 5 mg (n=6349, 10%)
- **Effectiveness**:



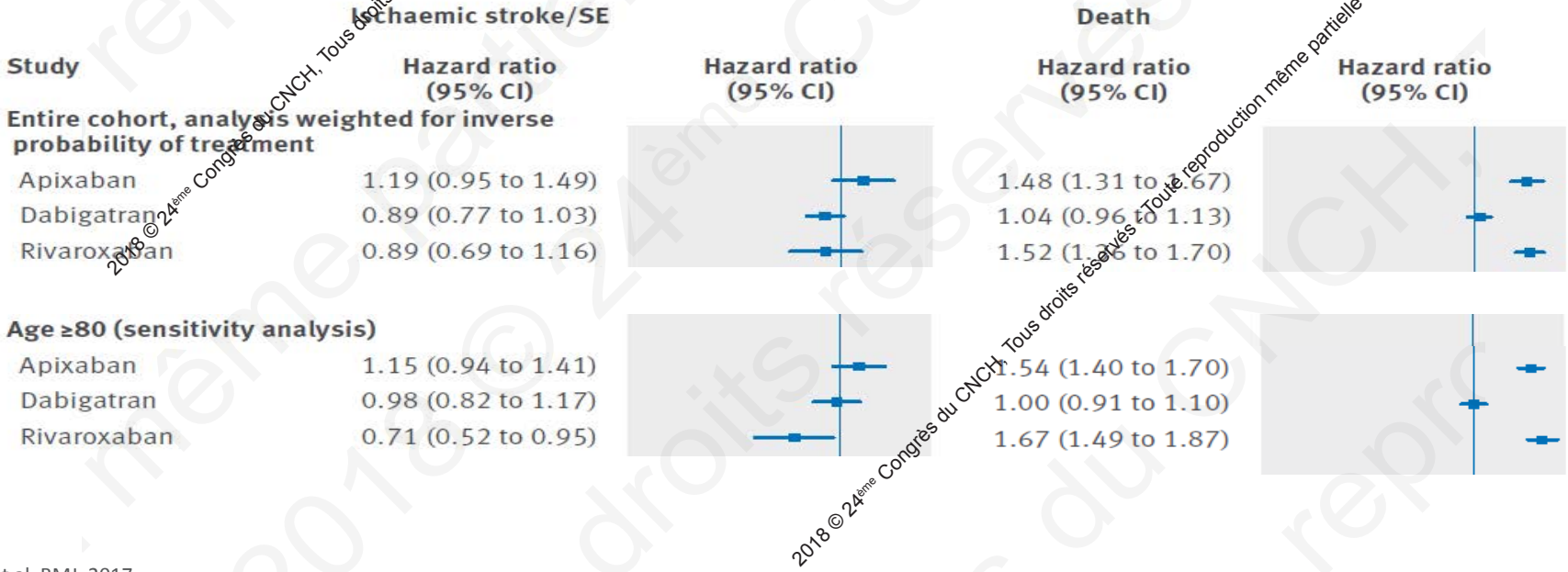
- **Safety**:



Larsen et al. BMJ 2016

Reduced dose NOACs and warfarin in patients with AF: Propensity weighted nationwide cohort study

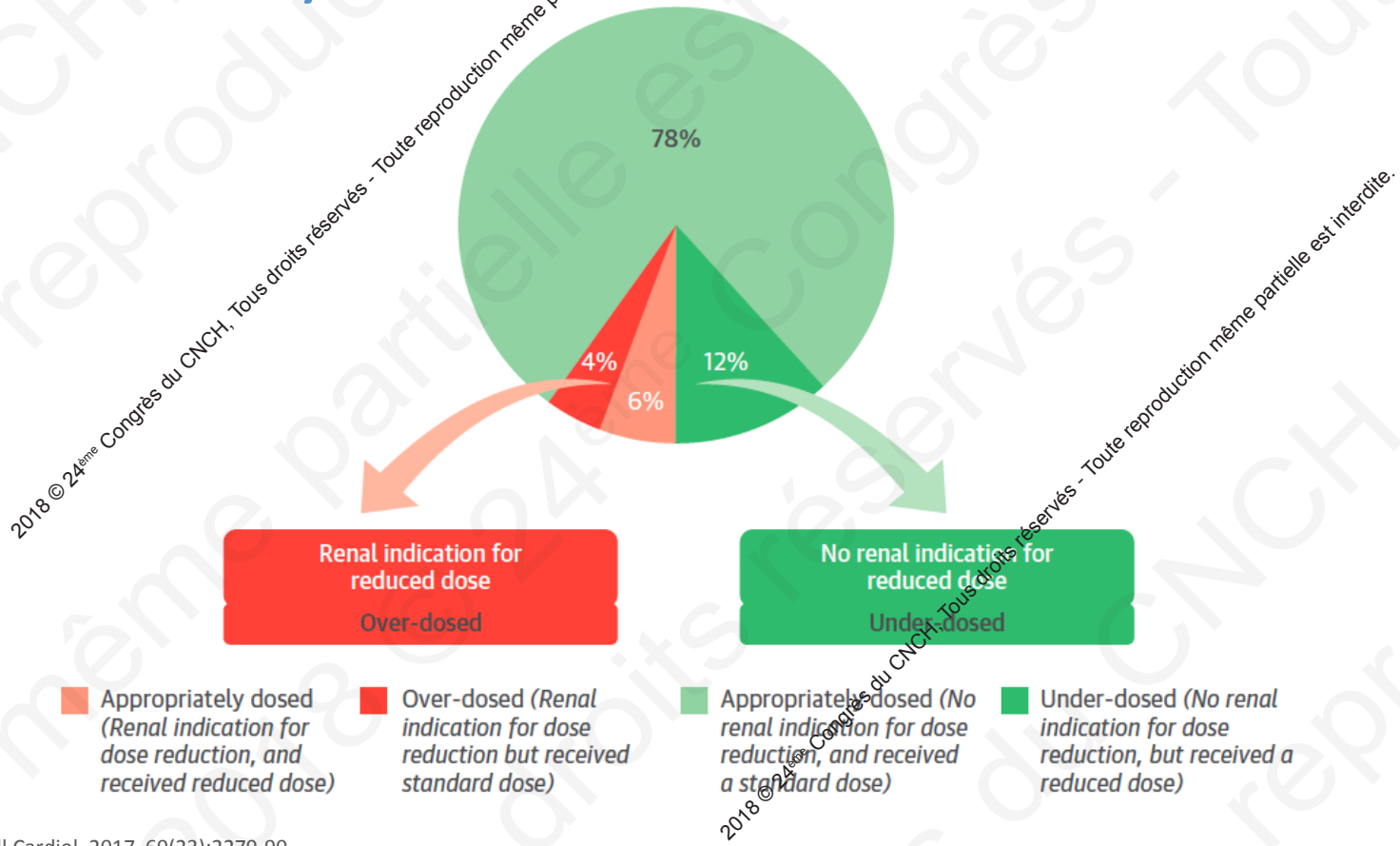
- 55,644 patients with non-valvular AF naïve to oral anticoagulants
- warfarin (n=38,893, 57%), dabigatran 110 mg (n=8,875, 21%), rivaroxaban 15 mg (n=3,476, 12%), apixaban 2.5 mg (n=4,400, 10%)



Nielsen et al. BMJ 2017

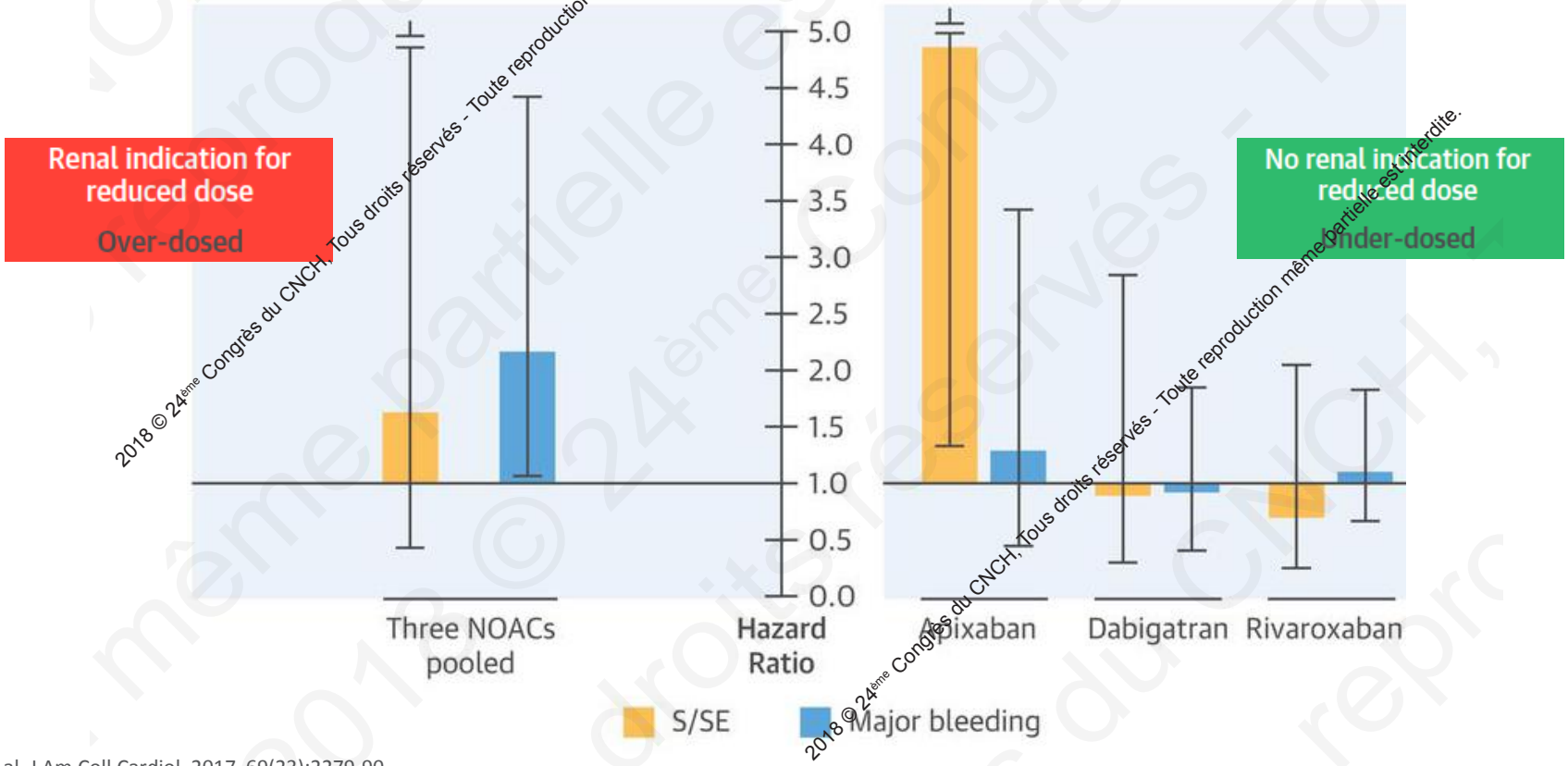
2018 © 24ème Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.
2018 © 24ème Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Prevalence and impact of inappropriate NOAC dosing (dose reduction)



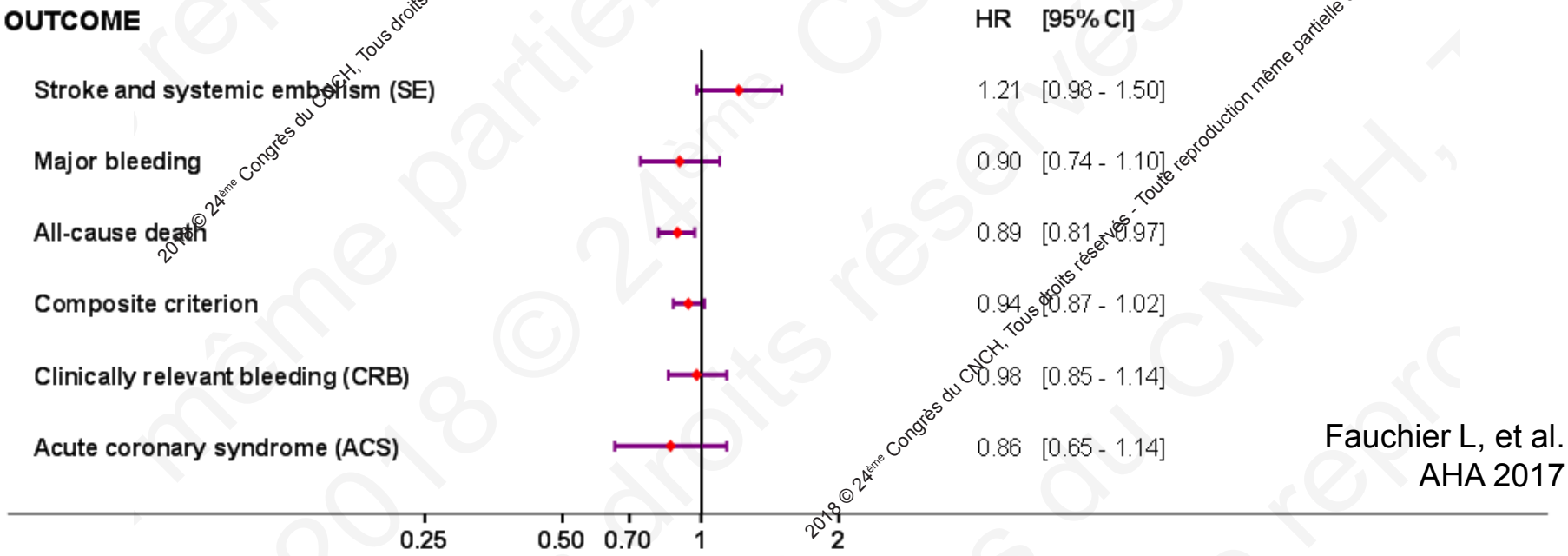
Yao X et al. J Am Coll Cardiol. 2017, 69(23):2279-90

Prevalence and impact of inappropriate NOAC dosing (dose reduction)



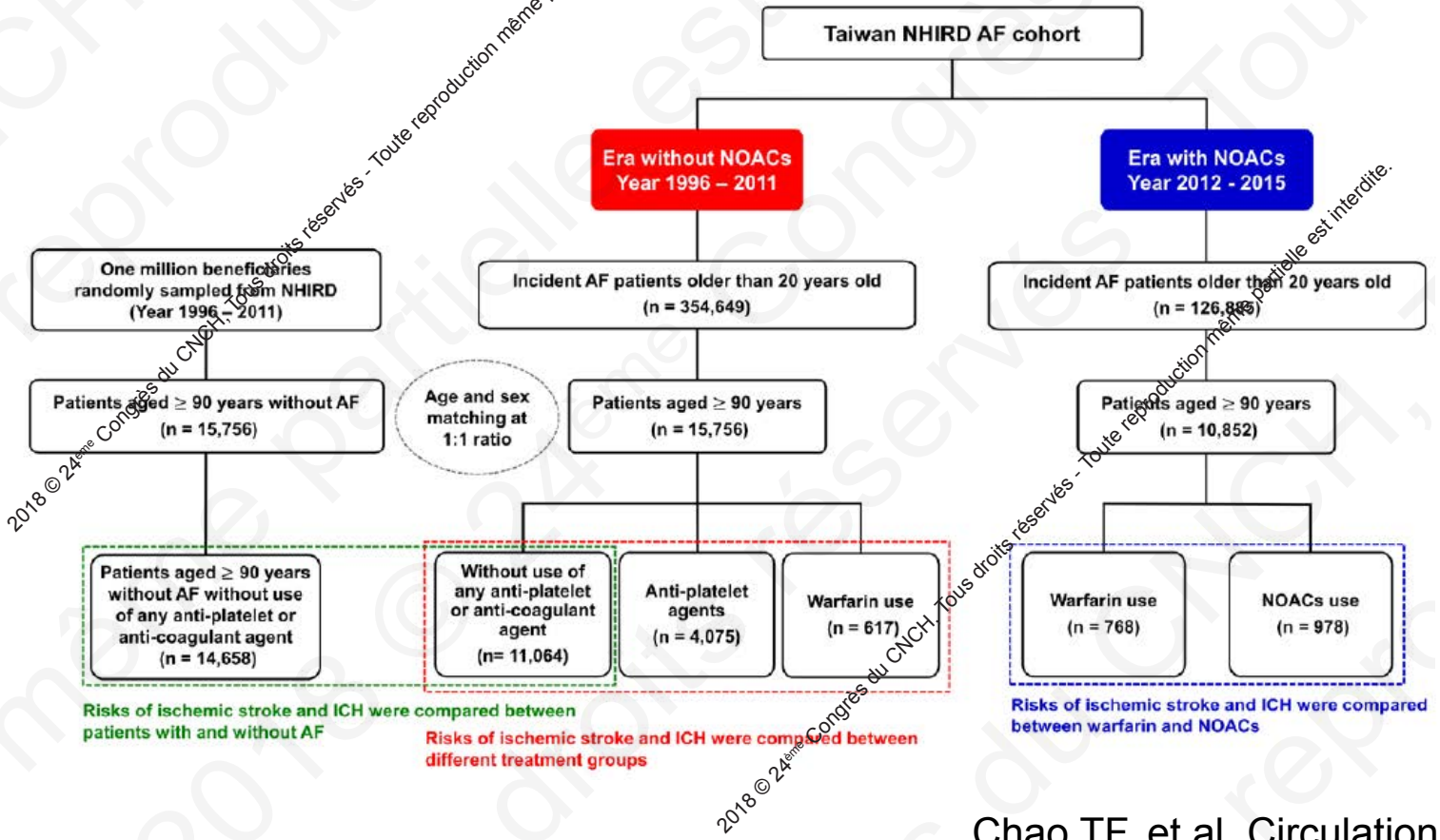
Yao X et al. J Am Coll Cardiol. 2017, 69(23):2279-90

Effectiveness and safety: ≥85 years patients - SNIIRAM
Matched analysis, rivaroxaban 15mg (n=7,762) *vs* VKA (n=7,774)



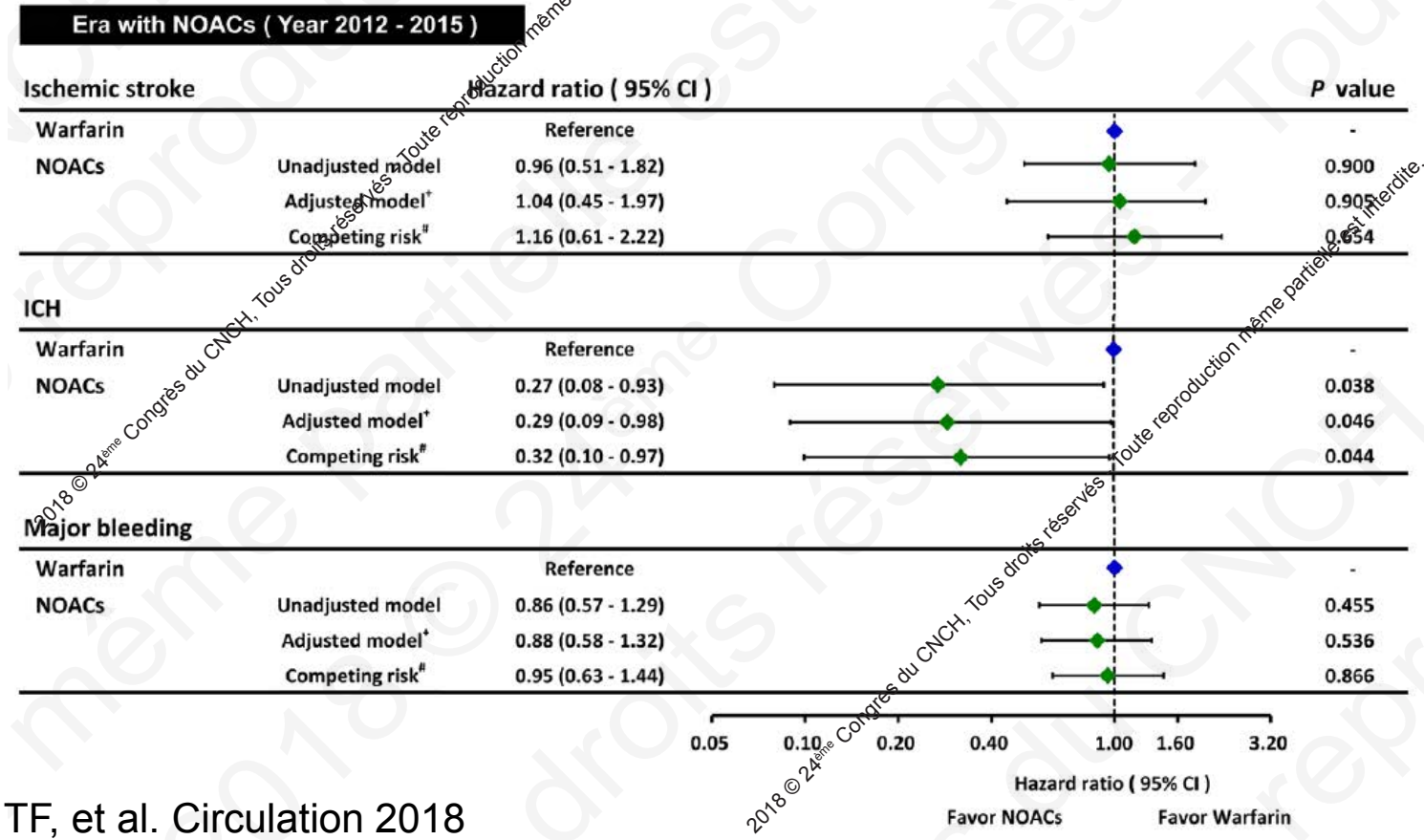
Fauchier L, et al.
AHA 2017

Oral Anticoagulants for Very Elderly Patients With AF



Chao TF, et al. Circulation 2018

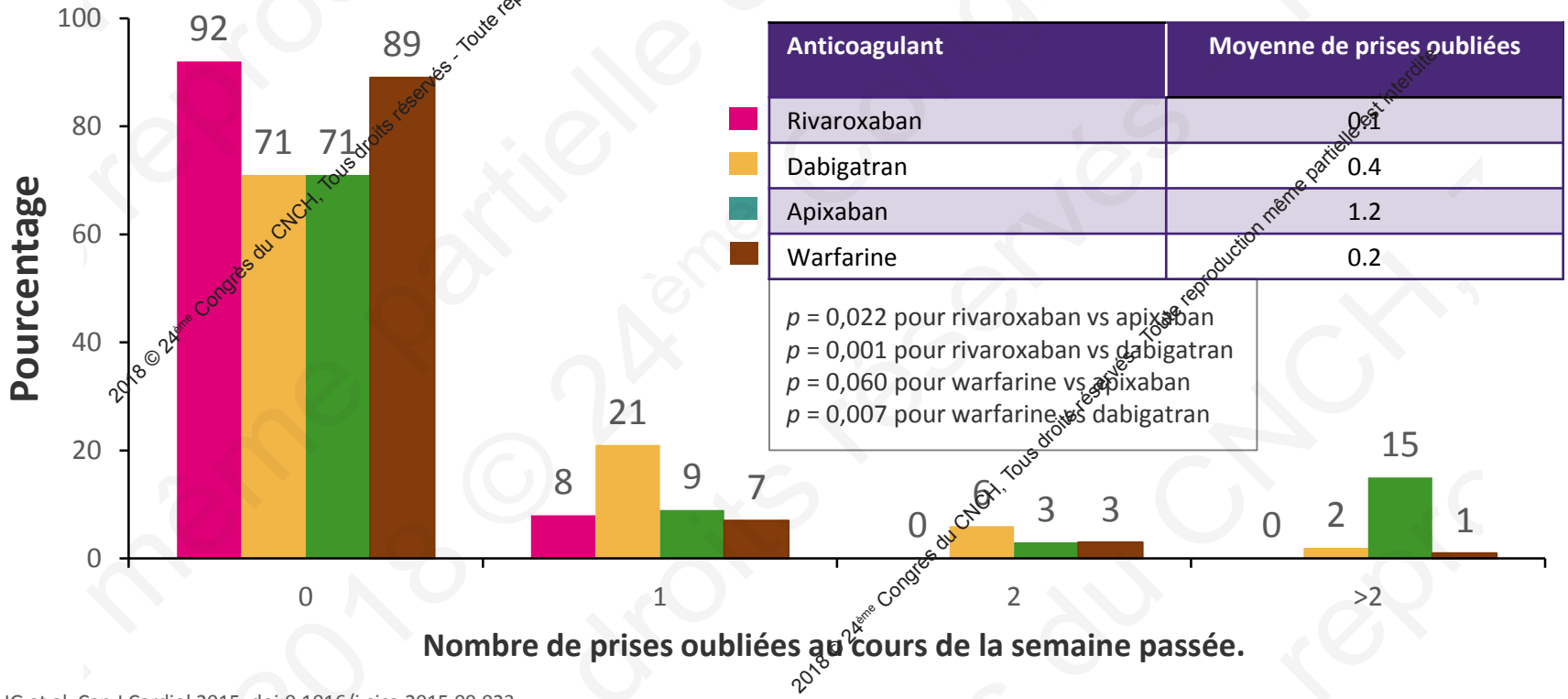
Oral Anticoagulants for Very Elderly Patients With AF



Chao TF, et al. Circulation 2018

Etude Canadienne d'auto-évaluation de l'observance

Observance au traitement

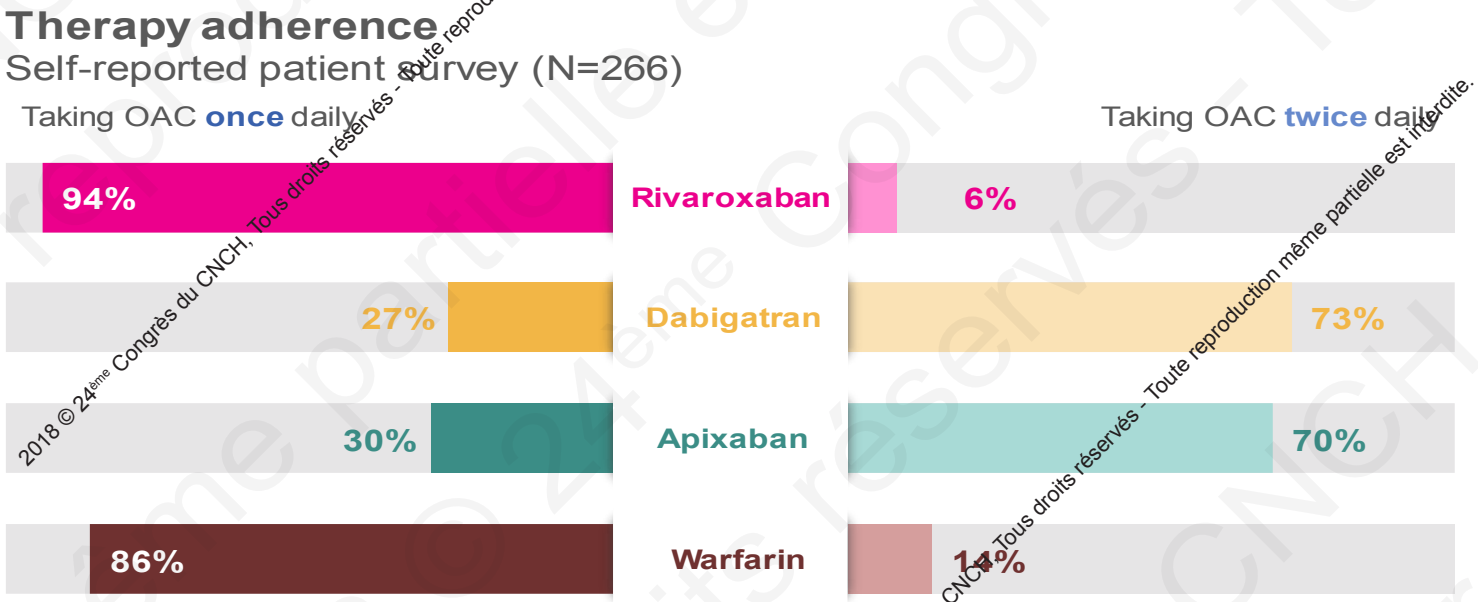


Anticoagulant	Moyenne de prises oubliées
Rivaroxaban	0.1
Dabigatran	0.4
Apixaban	1.2
Warfarine	0.2

p = 0,022 pour rivaroxaban vs apixaban
p = 0,001 pour rivaroxaban vs dabigatran
p = 0,060 pour warfarine vs apixaban
p = 0,007 pour warfarine vs dabigatran

Andrade JG et al, Can J Cardiol 2015; doi:0.1016/j.cjca.2015.09.023

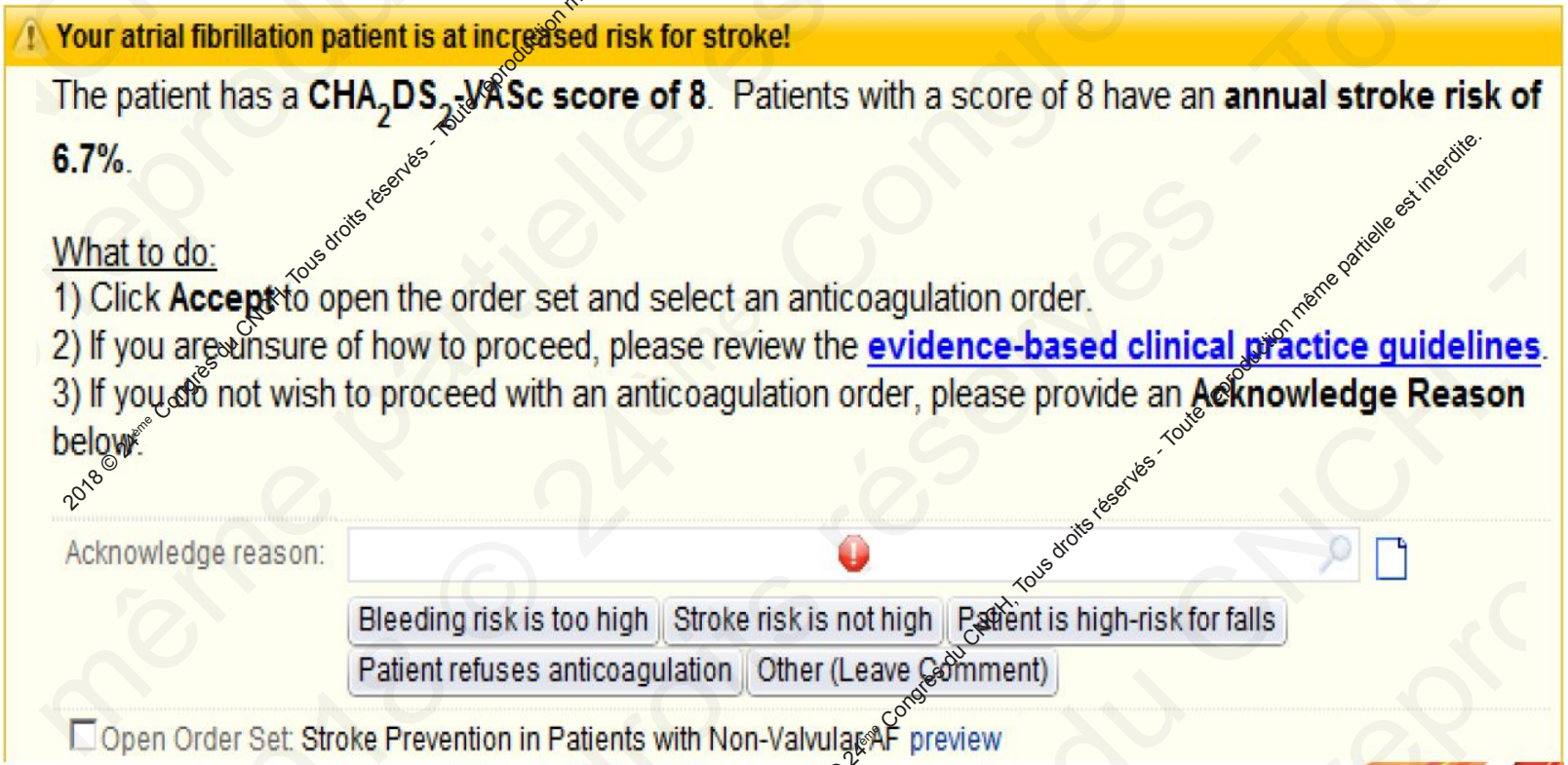
One-Third of Twice-Daily Prescribed Medications Were Being Taken Once Daily



Andrade JG *et al*, *Can J Cardiol* 2015;doi:0.1016/j.cjca.2015.09.023

AF-ALERT

SCIENTIFIC 20
SESSIONS 18



Piazza G et al. AHA 2018

AF-ALERT

SCIENTIFIC SESSIONS 2018

Baseline Clinical Characteristics

Characteristic	Alert N = 248	Control N = 210	p-value
Mean age ± SD, years	73.5 ± 11.8	73.3 ± 13	0.95
Male, n (%)	136 (54.8)	117 (55.7)	0.85
Race/Ethnicity, n (%)			
White	201 (81.1)	175 (83.3)	0.53
Hispanic/Latino	16 (6.5)	11 (5.2)	0.58
Black or African-American	25 (10.1)	16 (7.6)	0.36
Other	22 (8.9)	19 (9.0)	0.95
Mean BMI ± SD, kg/m^2	28.3 ± 7.3	27.4 ± 7.1	0.13
Cardiomyopathy, n (%)	46 (18.6)	33 (15.7)	0.42
Mean ejection fraction ± SD, (%)	38 ± 15	38.9 ± 14.9	0.88
Cancer (active or within past 5 years), n (%)	136 (54.8)	117 (55.7)	0.35
Coronary artery disease, n (%)	96 (38.7)	70 (33.3)	0.23
Concomitant medications, n (%)			
Aspirin	137 (55.2)	106 (50.5)	0.31
P2Y12 receptor inhibitor	18 (7.3)	8 (3.8)	0.11
Median CHA_2DS_2-VASc score (minimum, maximum), points	4 (1, 9)	4 (1, 8)	0.46
Median HAS-BLED score (minimum, maximum), points	3 (0, 7)	3 (0, 7)	0.53

Piazza G et al. AHA 2018

AF-ALERT

SCIENTIFIC 20 SESSIONS 18

Primary Efficacy Endpoint

Characteristic, n (%)	Alert N = 248	Control N = 210	p-value
Clinical response to alert		-	-
Open stroke prevention order set	88 (35.4)		
Read AF guidelines	2 (0.8)		
Exit and provide rationale	158 (63.7)		
Rationale for not prescribing anticoagulation*		-	-
Bleeding risk	122 (50.0)		
Fall risk	31 (12.0)		
Other	95 (38.0)		
Anticoagulation prescribed during hospitalization	64 (25.8)	20 (9.5)	<0.0001
Anticoagulation prescribed at discharge	59 (23.8)	27 (12.9)	0.003
Anticoagulation prescribed at 90 days	69 (27.8)	36 (17.1)	0.007
Anticoagulation prescribed during hospitalization, at discharge, and at 90 days	**48 (19.4)**	**15 (7.1)**	**<0.001**

Piazza G et al. AHA 2018

AF-ALERT

SCIENTIFIC 20 SESSIONS 18

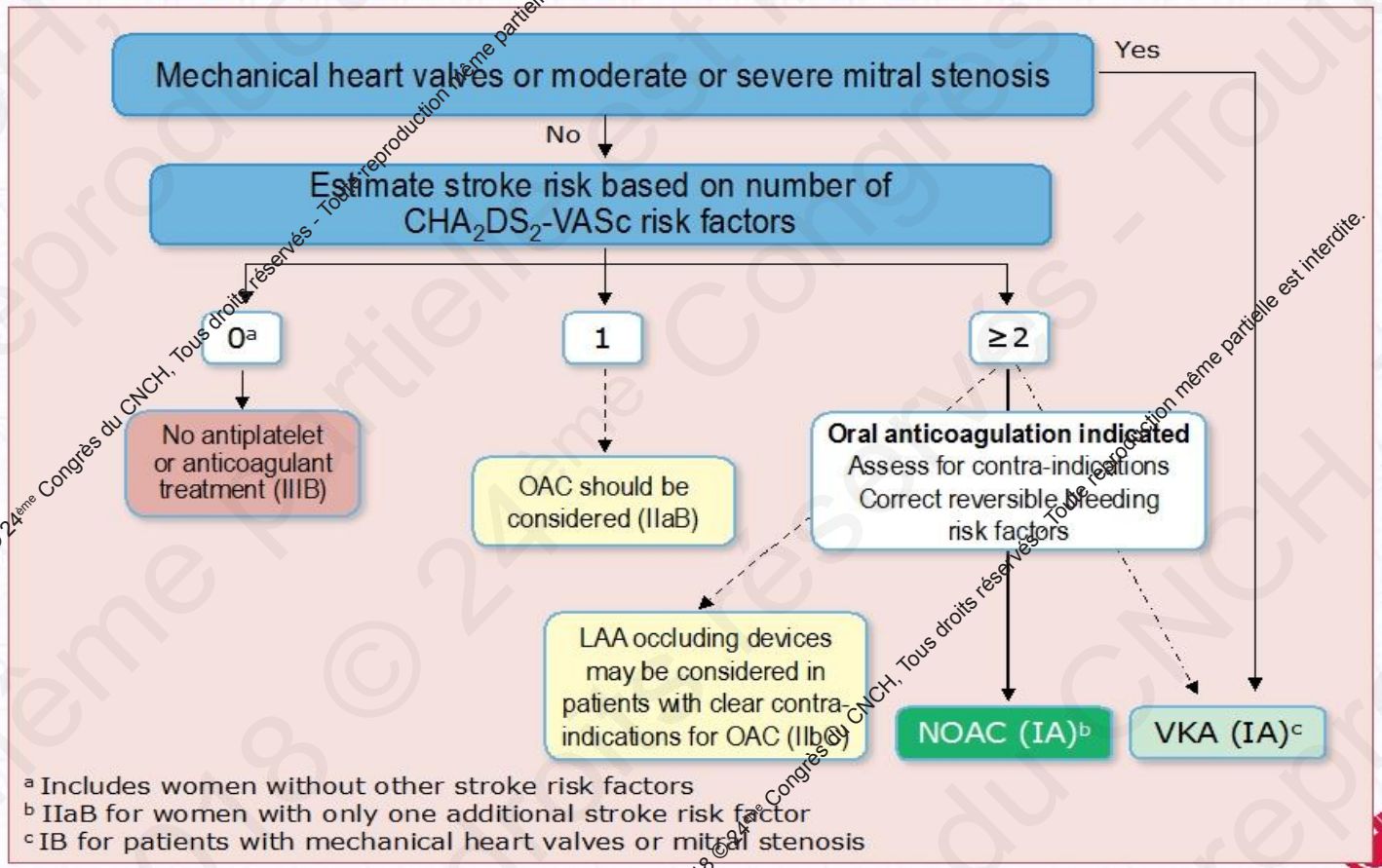
Secondary Efficacy and Primary Safety Endpoints

Outcome, n (%)	Alert N = 248	Control N = 210	p-value
Death, myocardial infarction, stroke, TIA, or systemic embolic event	**28 (11.3)**	**46 (21.9)**	**0.002**
Death	25 (10.1)	31 (14.8)	0.13
Myocardial infarction	3 (1.2)	18 (8.6)	<0.001
Stroke or TIA	0 (0)	4 (1.9)	0.04
Stroke, TIA, or systemic embolic event	0 (0)	5 (2.4)	0.02
Major or clinically relevant non-major bleed	11 (4.4)	16 (7.6)	0.15

Piazza G et al. AHA 2018

2016 ESC guidelines for the management of AF

Stroke prevention in atrial fibrillation



European Heart Journal - doi:10.1093/eurheartj/ehw210