



HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA NOACs TRÊN ĐỜI THỰC: CÓ GÌ KHÁC SO VỚI NGHIÊN CỨU RCT?

PGS.TS.BS Mai Duy Tôn

Giám đốc Trung tâm Đột quỵ - Bệnh viện Bạch Mai

*Trưởng Bộ môn Đột quỵ và Bệnh lý mạch máu-
Trường ĐH Y dược-ĐHQGHN*

This presentation is financial supported by Boehringer Ingelheim

**Nghiên cứu ngẫu nhiên có sự kiểm soát chặt chẽ và nghiêm ngặt tuyển bệnh
nên cần thiết có những sự kiểm chứng trên thực tế sử dụng thuốc**

**Nghiên cứu
ngẫu nhiên**

Nghiên cứu quan sát



ĐƯỢC PHÊ DUYỆT



**Dân số nghiên cứu được
kiểm soát chặt chẽ**

**Đối tượng
bệnh nhân
rộng hơn**

**So sánh với
các thuốc
khác**

**Kết cục khác với
nghiên cứu
ngẫu nhiên**

**Điều kiện
lâm sàng
khác biệt**

Sau khi thuốc được lưu hành rộng rãi, việc được sử dụng trên nhiều nhóm bệnh nhân và trên những điều kiện thực hành lâm sàng khác nhau đã tạo điều kiện cho các nghiên cứu quan sát ra đời

RCT, randomized controlled trial
Sherman et al. NEJM 2016;375:2293; Nallamothu et al. Circulation 2008;118:1294



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

Nghiên cứu quan sát có thể

- Kiểm tra xem kết quả của một nghiên cứu ngẫu nhiên có được xác nhận trong thực hành lâm sàng hàng ngày hay không?
- Cung cấp thông tin về tính an toàn, hiệu quả và việc sử dụng các nguồn lực y tế trong chăm sóc hàng ngày (thường không thể làm rõ bởi nghiên cứu ngẫu nhiên)
- Hỗ trợ trong việc ra quyết định lâm sàng, quản lý và chi trả bảo hiểm

RCT, randomized controlled trial
Sherman et al. NEJM 2016;375:2293; Nallamothu et al. Circulation 2008;118:1294



Tiêu chí đánh giá một nghiên cứu trên thực hành lâm sàng RWEs

Thiết kế nghiên cứu được thiết lập bằng phương pháp thống kê phù hợp ví dụ phương pháp điểm xu hướng

Cỡ mẫu lớn

Tiến hành từ quỹ độc lập

Có tính nhất quán giữa các nghiên cứu trên thực hành lâm sàng với nhau và nhất quán với kết quả của nghiên cứu ngẫu nhiên trước đó

CMS, Centers for Medicare and Medicaid Services



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

Các nguồn dữ liệu chính của RWE đến từ các kho lưu trữ và được tiến hành Tiền cứu hoặc Hồi cứu



Prospective: primary/new data collection; retrospective: existing/secondary data



Các nghiên cứu hồi cứu trên thế giới thực

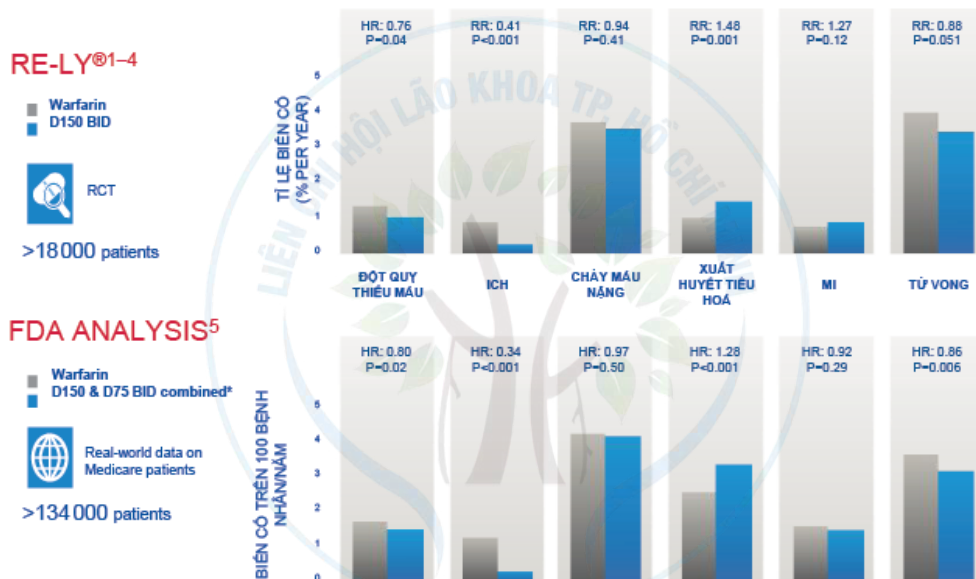


HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH



Nghiên cứu giữa Dabigatran và Warfarin
trên thực tế lâm sàng ?

Phân tích độc lập từ FDA vào năm 2015 với hơn 134 000 bệnh nhân
tuân theo những kết quả từ nghiên cứu RE-LY®



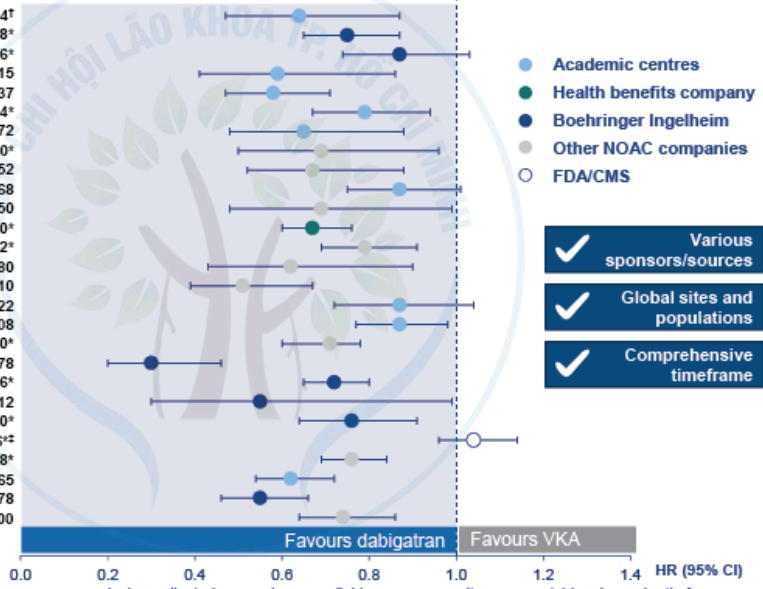
In the USA, the licensed doses for Dabigatran® are: 150 mg BID and 75 mg BID for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with NVAF. *84% of patients were on dabigatran 150 mg BID
1. Connolly et al. N Engl J Med 2009; 2. Connolly et al. N Engl J Med 2010; 3. Connolly et al. N Engl J Med 2014; 4. Dabigatran®. EU SPC 2016; 5. Graham et al. Circulation 2015

Nhiều phân tích trong thế giới thực liên tục xác nhận rằng dabigatran có hồ sơ an toàn tốt hơn so với VKA

Nguy cơ chảy máu lớn khi dùng dabigatran vs VKAs

- 27 phân tích
- 1,1 triệu bệnh nhân
- Dabigatran vs VKA về nguy cơ chảy máu nặng

- Larsen 2014, n=18 144[†]
- Seeger 2015, n=38 378*
- Villines 2015, n=25 586*
- Chan 2016a, n=14 315
- Larsen 2016, n=48 137
- Yao 2016, n=28 614*
- Chan 2016b, n=11 172
- Lip 2016, n=9030*
- Halvorsen 2017, n=19 352
- Nielsen 2017 (lower dose), n=47 768
- Hohnloser 2017, n=6250
- Adeboyeje 2017, n=31 970*
- Amin 2017, n=33 462*
- Kohsaka 2017, n=10 180
- Hohnloser 2018, n=10 010
- Vinogradova 2018, n=76 122
- Ujeyl 2018, n=47 308
- Lip 2018, n=73 980*
- Blin 2019, n=16 778
- chneeweiss 2019, n=58 896*
- Koretsune 2019, n=9212
- Song 2019, n=37 960*
- Graham 2019, n=269 296**
- Amin 2019, n=52 548*
- Lee 2019, n=43 165
- Blin 2020, n=40 978
- Rutherford 2020, n=23 500



Methodology criteria for analyses included are: new-user design; adjusted comparisons available, e.g. propensity score matching; hazard ratio for major bleeding available; adequate sample size of ≥3000 patients; and analyses published from 2014 to October 2020. Other limitations may apply. *US licensed doses dabigatran 150 mg/75 mg BID (D150/75); *VKa-naïve stratum, D150; **Major extracranial bleeding. References are provided in slide notes

Nghiên cứu giữa các NOACs trên thực tế lâm sàng ?

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

NOACs chứng minh được lợi ích về mặt an toàn và hiệu quả khi so sánh với Warfarin trên bệnh nhân rung nhĩ

	Dabigatran ^{1,2} 150 mg BID 110 mg BID	Apixaban ^{3,4} 5/2.5 mg BID	Rivaroxaban ⁵ 20/15 mg OD	Edoxaban 60/30 mg OD
Chảy máu nặng	Tương đương ↓ 20%	↓ 31%	Tương đương	↓ 20%
Đột quy thuyên tắc	↓ 24% Tương đương	Tương đương	Tương đương	Tương đương
Đột quy xuất huyết	↓ 74% ↓ 64%	↓ 49%	↓ 42%	Tương đương

No direct head-to-head comparisons.

Relative risk reductions vs warfarin. TTHT: Thuyên tắc hệ thống.

1. Connolly et al. N Engl J Med 2014; 2. Dabigatran EU SPC 2017; 3. Granger et al. N Engl J Med 2011; 4. Lopes et al. 2012; 5. Patel et al. N Engl J Med 2011; 6. Giugliano et al. N Engl J Med 2013

Phân tích độc lập từ FDA vào năm 2016

Health
authorities



Tiêu chí về an toàn

- ICH, chảy máu ngoại sọ bao gồm chảy máu tiêu hoá nặng và tử vong



Phương pháp

- Phân tích hồi cứu trên dữ liệu dân số bảo hiểm Medicare tại Mỹ (11/ 2011–06/ 2014)
- Theo dõi đến khi xuất hiện biến cố về lợi ích, tử vong, kết thúc nghiên cứu, ngưng nghiên cứu, chuyển sang dùng OAC khác.
- Phương pháp hồi quy Cox có điều chỉnh xu hướng



Patients

- Người dùng NVAF, mới dabigatran 150 mg BID, hoặc rivaroxaban 20 mg OD, tuổi ≥65
- N=118 891 (52 240 dabigatran, 66 651 rivaroxaban)
- Thời gian theo dõi : <4 tháng

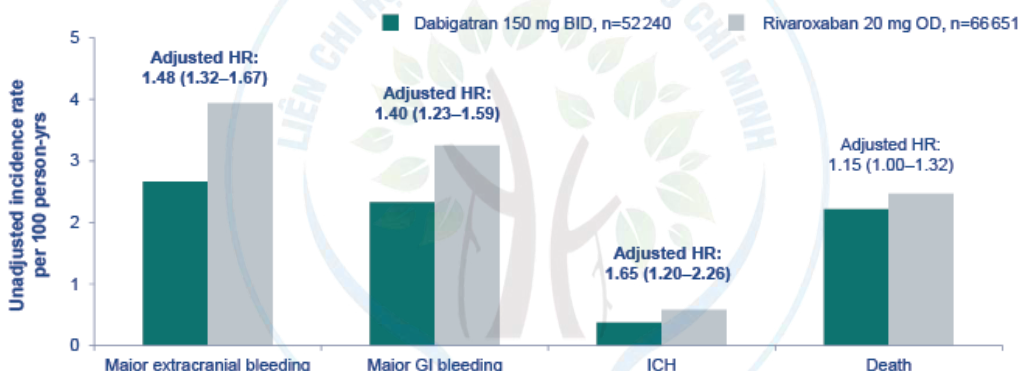


Funding

- Interagency agreement between the CMS and FDA

CMS, Centers for Medicare and Medicaid Services; IPTW, inverse probability of treatment weighting
Graham et al. JAMA Intern Med 2016;176:1662–71

Phân tích độc lập từ FDA vào năm 2016



Trong nghiên cứu của FDA 2016, Dabigatran giảm có ý nghĩa nguy cơ xuất huyết ngoài sọ nặng, xuất huyết tiêu hoá nặng và xuất huyết nội sọ so với Rivaroxaban trên thực tế hơn 118.000 bệnh nhân

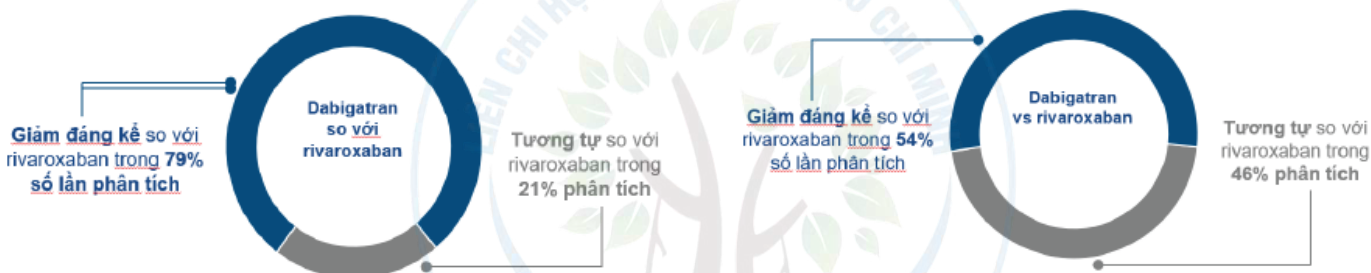
Adjusted HR (95% CI) comparing inverse probability of treatment-weighted new-user cohorts; bold values indicate statistical significance; average follow-up duration <4 months
Graham et al. JAMA Intern Med 2016

15

Kết quả tổng hợp các nghiên cứu Hồi cứu của NOAC

14 phân tích từ > 450 000 bệnh nhân cho thấy **nguy cơ chảy máu nặng** đối với dabigatran **ít hơn** rivaroxaban

13 phân tích từ hơn 450 000 bệnh nhân điều tra dabigatran và rivaroxaban về **nguy cơ xuất huyết nội sọ**



Methodology criteria for analyses included are: new-user design; adjusted comparisons available, e.g. propensity score matching; hazard ratio for ICH available; adequate sample size of ≥ 3000 patients; and analyses published from 2014 to October 2020. Other limitations may apply. *Estimate of HR and 95% CI based on inverse of published data; †US licensed doses dabigatran 150 mg/ 75 mg BID (D150/75). A5, apixaban 5 mg BID. References are provided in slide notes

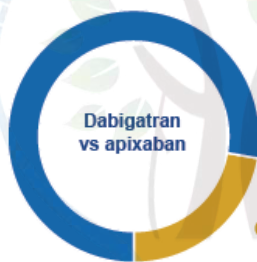


Phân tích dữ liệu trên thế giới thực cho về tính an toàn của Dabigatran và apixaban trên xuất huyết nội sọ



9

Phân tích từ >300.000 bệnh nhân đánh giá dabigatran với apixaban trên nguy cơ xuất huyết nội sọ



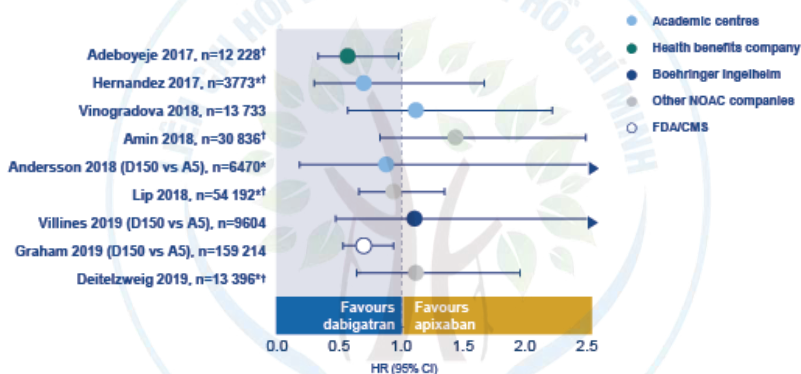
Tương đương apixaban trong 78% các phân tích

Giảm có ý nghĩa so với apixaban trong 22% các phân tích

Methodology criteria for analyses included are: new-user design; adjusted comparisons available, e.g. propensity-score matching; hazard ratio for ICH available; adequate sample size of ≥3000 patients; and analyses published from 2014 to June 2019. Other limitations may apply. References are provided in slide notes

Phân tích dữ liệu trên thế giới thực cho về tính an toàn của Dabigatran và apixaban trên xuất huyết nội sọ

Risk of ICH with dabigatran vs apixaban



Methodology criteria for analyses included are: new-user design; adjusted comparisons available, e.g. propensity-score matching; hazard ratio for ICH available; adequate sample size of ≥3000 patients; and analyses published from 2014 to June 2019. Other limitations may apply. [†]Estimate of HR and 95% CI based on Inverse of published data points; ^{††}US licensed doses dabigatran 150 mg/75 mg BID. A5, apixaban 5 mg BID; CMS, Centers for Medicare and Medicaid Services; D150, dabigatran 150 mg BID. References are provided in slide notes

Nghiên cứu tiến cứu trên thế giới thực

19

Ưu thế của nghiên cứu Tiến cứu

RETROSPECTIVE VERSUS PROSPECTIVE

RETROSPECTIVE	PROSPECTIVE
Retrospective means looking backwards (into the past)	Prospective means looking forward (into the future)
A retrospective study is a type of cohort study that analyzes two groups of people: those with the disease under study as well as a very similar group of people who do not have the disease	A prospective study is a type of cohort study where the researcher enrol participants into the study before they develop the disease or outcome in question
Involves a group of people who already have the disease under study	Involves a group of people who don't have the disease under study

Visit www.PEDIAA.com

- Dữ liệu thu thập cho nghiên cứu hồi cứu có thể được lấy từ các báo cáo y tế từ các chẩn đoán trước đó, các bài báo cũ, tạp chí, báo, v.v. Một nghiên cứu tiến cứu, không sử dụng các tạp chí và báo cũ làm công cụ thu thập dữ liệu. Dữ liệu chủ yếu được thu thập bằng cách quan sát và phỏng vấn đối tượng do nghiên cứu tiến cứu liên quan đến các sự kiện chưa xảy ra nên thường không có báo cáo cũ hoặc hiện có về sự kiện.
- Các nghiên cứu hồi cứu không cần nhiều thời gian để hoàn thành, không giống như các cuộc điều tra tiến cứu.

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

GLORIA-AF: Nghiên cứu **tiền cứu** được hoàn tất và công bố tại ESC 2021



Gần **56 000** bệnh nhân

Tuyển ngẫu nhiên, liên tiếp những bệnh nhân rung nhĩ mới chẩn đoán, đồng ý tham gia nghiên cứu



trên **2200** cơ sở nghiên cứu

ví dụ: phòng khám đa khoa, phòng khám chuyên khoa, bệnh viện cộng đồng và trường đại học, trung tâm chăm sóc bệnh nhân ngoại trú, phòng khám chống đông



Ở **50** nước

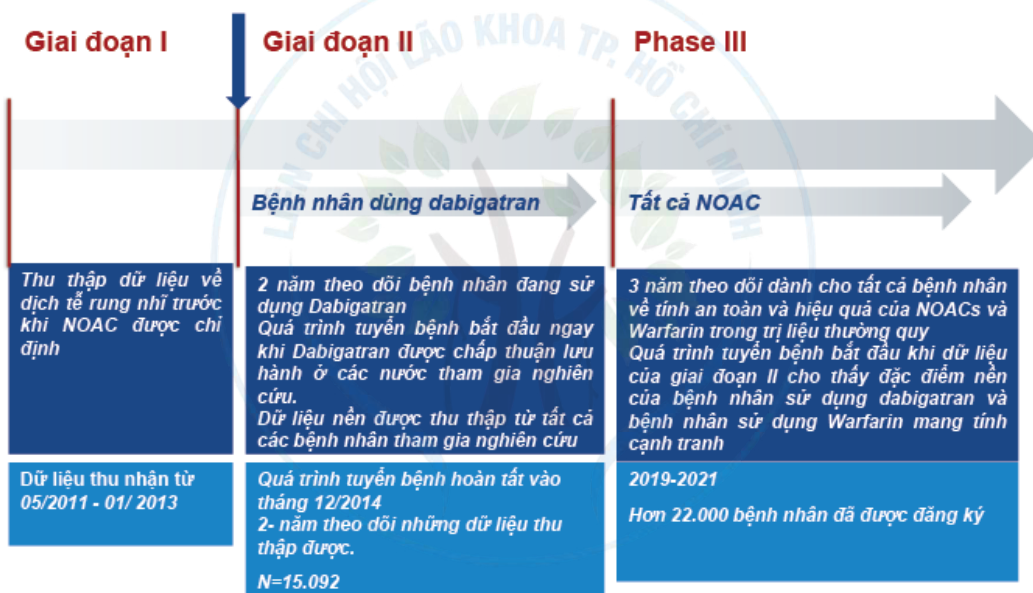
Châu Á, Châu Âu, Bắc Mỹ, Châu Mỹ Latinh, Châu Phi, Trung Đông

Việc tuyển bệnh liên tiếp tránh yếu tố nhiễu do lựa chọn, tạo sự đa dạng về bối cảnh lâm sàng và nâng cao tính đại diện

Huisman et al. Am Heart J 2014;167:329



Thiết kế nghiên cứu GLORIA-AF độc đáo, bao gồm 3 giai đoạn khác nhau



SD-VN-00002

Dabigatran, dabigatran etexilate; Huisman et al. Am Heart J 2014; Huisman et al. Europace 2016; Huisman et al. Am J Coll Cardiol 2017; Huisman et al. Venice Arrhythmias 2017; Lip et al. EHRA 2018

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

Thiết kế của GLORIA-AF có một số điểm đặc biệt

- ✓ Một trong những nghiên cứu số bộ lớn nhất
- ✓ Thiết kế 'theo từng giai đoạn' để giảm thiểu thiên vị kê toa (channelling bias)
Giai đoạn II chỉ bắt đầu ở các quốc gia khi NOAC có sẵn
- ✓ Lựa chọn cơ sở nghiên cứu khắp các vùng địa lý, dân số bệnh nhân đa dạng và theo dõi chặt chẽ
- ✓ Kiểm định chất lượng dữ liệu rộng và bao quát
- ✓ Hiện là nghiên cứu duy nhất với dữ liệu tiến cứu dài hạn, so sánh ảnh hưởng trên các biến cố lâm sàng khi dùng thuốc kháng đông uống cho người bệnh rung nhĩ trong thế giới thực.

Huisman et al. Am Heart J 2014;167:329

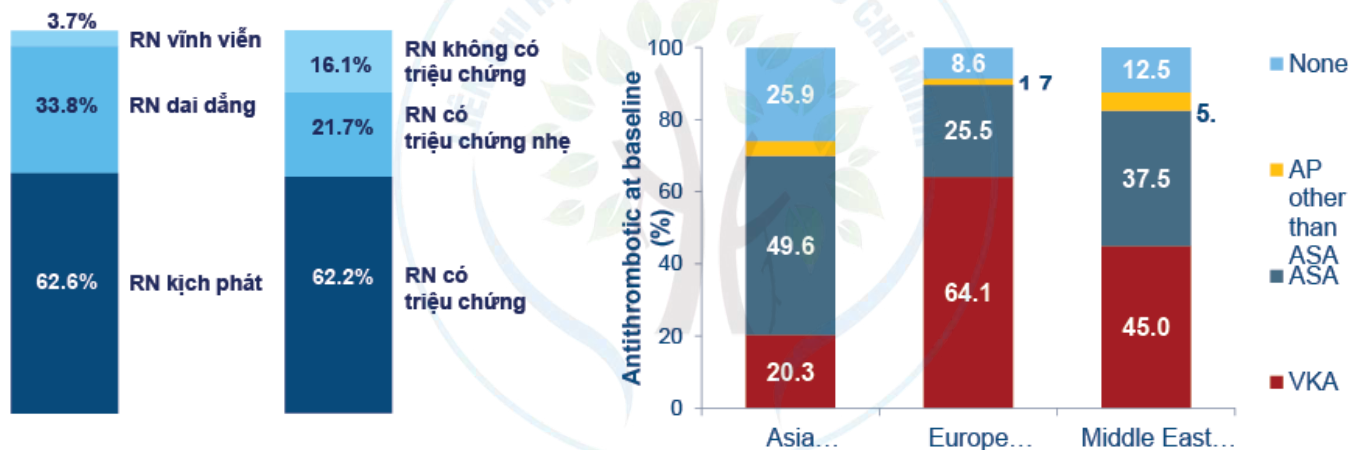


GLORIA-AF - Giai đoạn I: 1.063 bệnh nhân

Quan sát về thực trạng bệnh tật và điều trị rung nhĩ trước khi NOAC lưu hành

Phần lớn bệnh nhân rung nhĩ là rung nhĩ có triệu chứng và rung nhĩ kịch phát

Đa số bệnh nhân châu Á được cho dùng một thuốc kháng kết tập tiểu cầu hoặc không được dùng bất cứ thuốc chống huyết khối gì



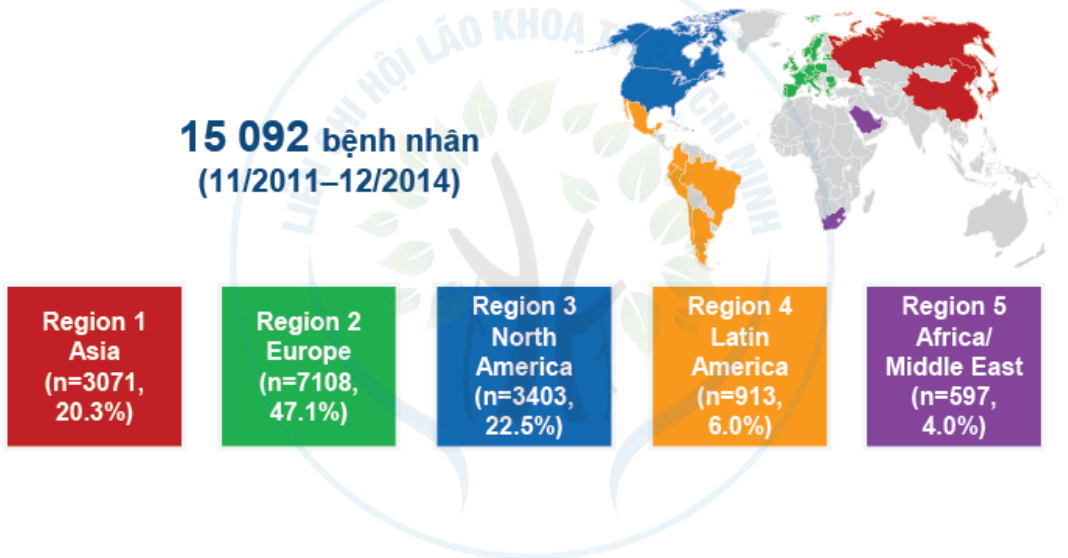
• Patient symptom burden categories reflect the EHRA classification. Huisman et al. Europace 2016



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

GLORIA-AF Giai đoạn II: tuyển >15.000 bệnh nhân

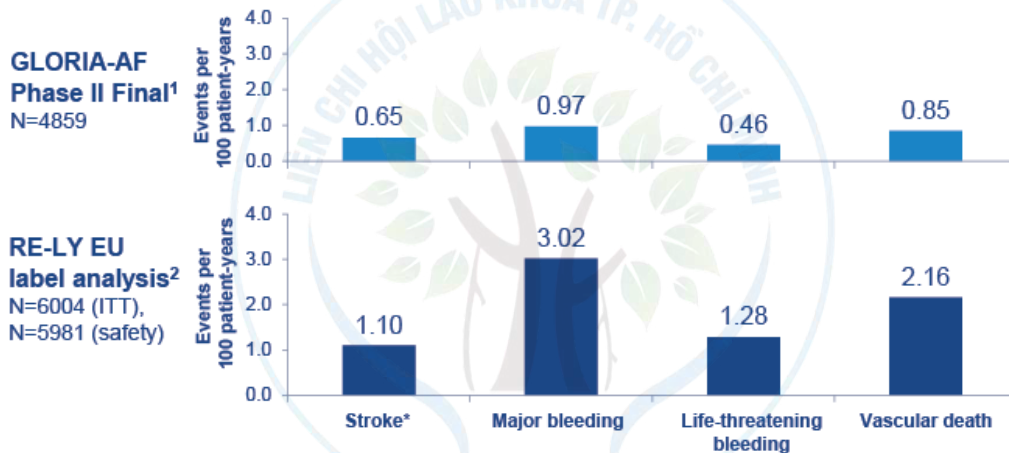
15 092 bệnh nhân
(11/2011–12/2014)



Huisman et al. J Am Coll Cardiol 2017



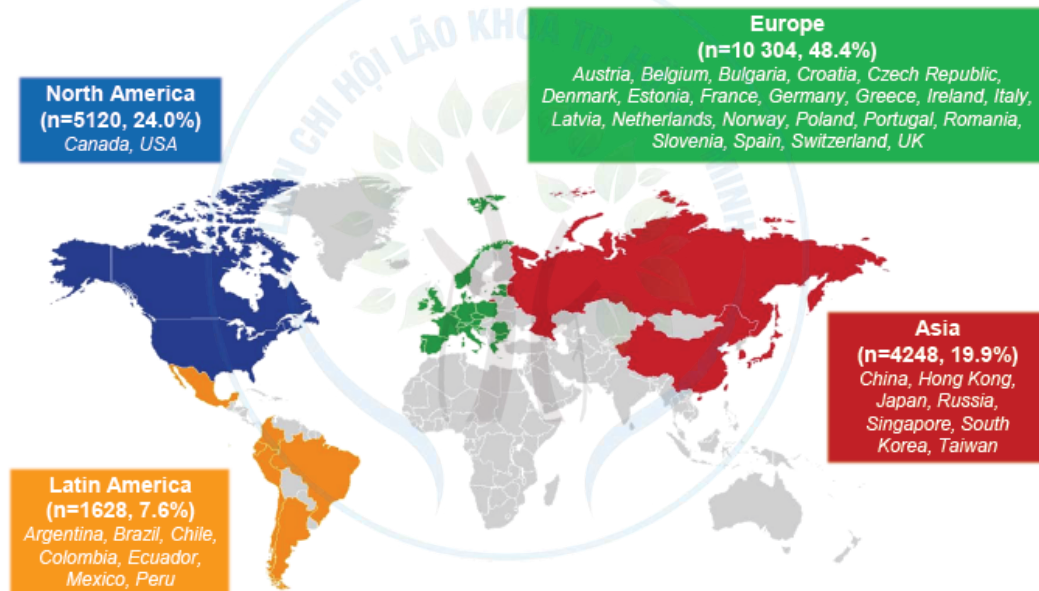
GLORIA-AF pha II: tỷ lệ đột quy và xuất huyết thấp khi so sánh với nghiên cứu RE-LY



*Ischaemic stroke only in RE-LY analysis, ischaemic + haemorrhagic stroke in GLORIA-AF analysis
1. Lip et al. EHRA 2018; 2. Lip et al. Thromb Haemost 2014

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

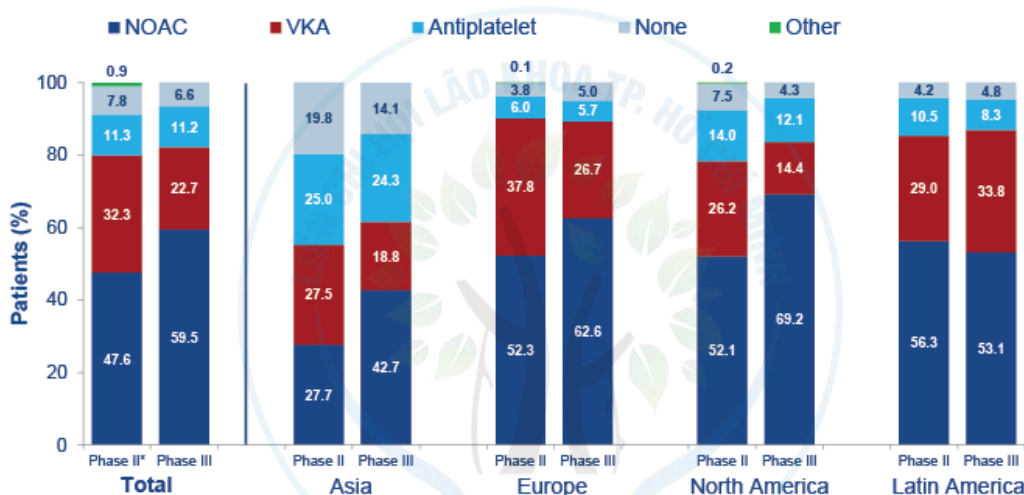
GLORIA-AF giai đoạn III: gồm 21.300 bệnh nhân (tuyển bệnh 2014–2016)



Huisman et al. Clin Res Cardiol 2022; doi.org/10.1007/s00392-021-01957-1



Các liệu pháp chống huyết khối được kê toa ở các vùng địa lý khác nhau



NOAC được kê toa thường xuyên nhất trong giai đoạn III và cho thấy có sự gia tăng so với giai đoạn II ở tất cả các khu vực ngoại trừ Châu Mỹ Latinh

*Phase II includes patients from other geographic regions (Africa and the Middle East), so overall comparison to Phase III should be made with caution
Huisman et al. ESC 2018; poster P3862



Kết quả GLORIA-AF giai đoạn III: Dabigatran vs VKA (theo dõi 3 năm)

- Huisman et al. Clin Res Cardiol 2022; doi.org/10.1007/s00392-021-01957-1

29

Propensity score (PS) matching: Từ 2 dân số bệnh nhân được kê toa dabigatran và VKA, lọc ra 2 nhóm được ghép cặp theo các đặc điểm quan trọng



PS-trimmed set

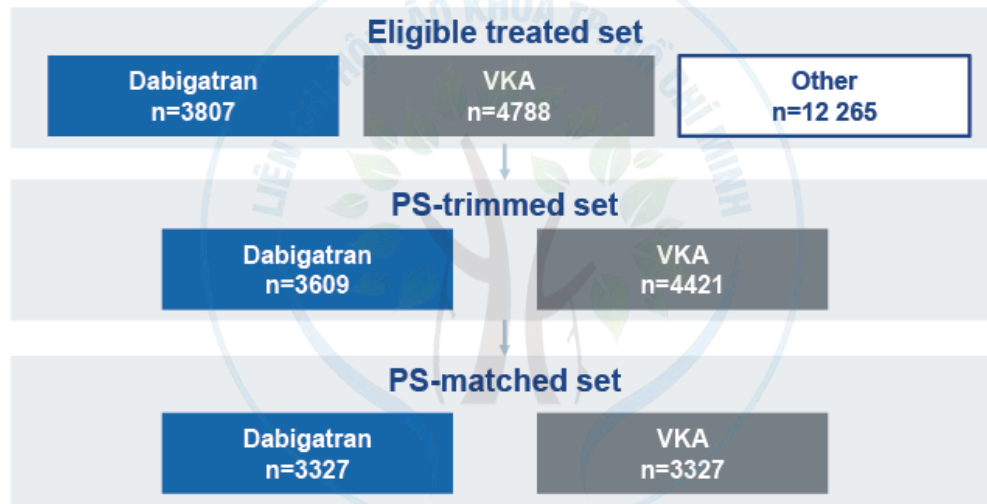
A subset of eligible patients obtained after excluding those in the non-overlapping tails of the PS distribution (PS-trimming) within each geographical region

PS-matched set

Generated from the PS-trimmed patient set by 1:1 greedy nearest-neighbour matching of dabigatran patients to VKA or NOAC, within region

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

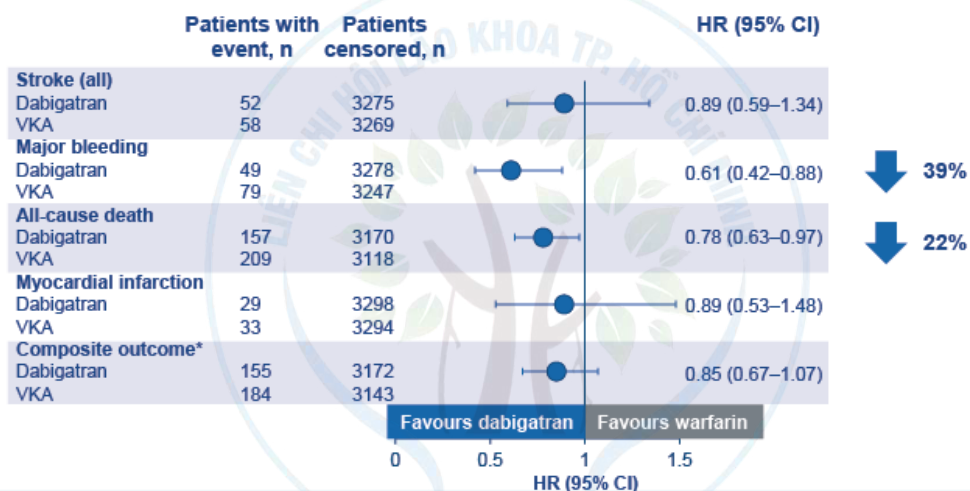
GLORIA-AF giai đoạn III: So sánh 3.327 bệnh nhân dùng dabigatran được ghép cặp với 3.327 bệnh nhân dùng VKA



PS-matched set was adjusted for unbalanced variables in the Cox model. PS, propensity score
Huisman et al. Clin Res Cardiol 2022; doi.org/10.1007/s00392-021-01957-1



GLORIA-AF pha III: Bệnh nhân dùng dabigatran có nguy cơ chảy máu nặng và tử vong do mọi nguyên nhân thấp hơn so với bệnh nhân dùng VKA



Nguy cơ đột quỵ, nhồi máu cơ tim và kết cục gộp * tương tự giữa dabigatran và VKA

PS-matched set was adjusted for unbalanced variables in the Cox model. PS-trimmed set available in [Appendix II](#). *The composite of stroke, systemic embolism, myocardial infarction, vascular death, and life-threatening bleeding. PS, propensity score
Huisman et al. Clin Res Cardiol 2022; doi.org/10.1007/s00392-021-01957-1



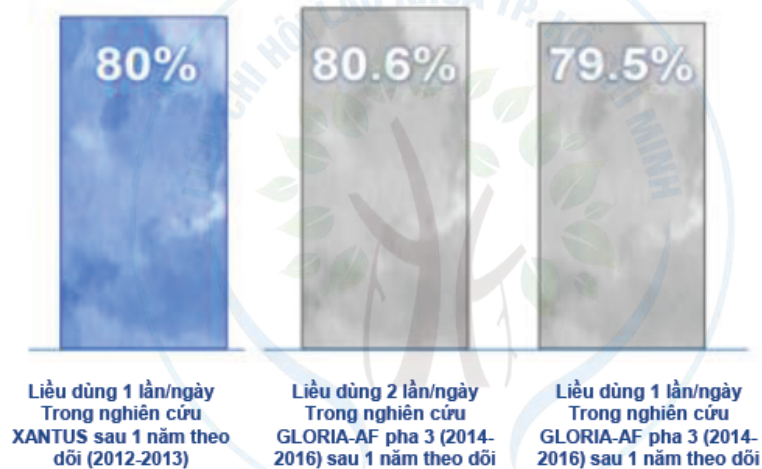
Kết quả GLORIA-AF giai đoạn III: So sánh NOAC (theo dõi 3 năm)

- Lip et al. Clin Res Cardiol 2022; doi.org/10.1007/s00392-022-01996-2

33

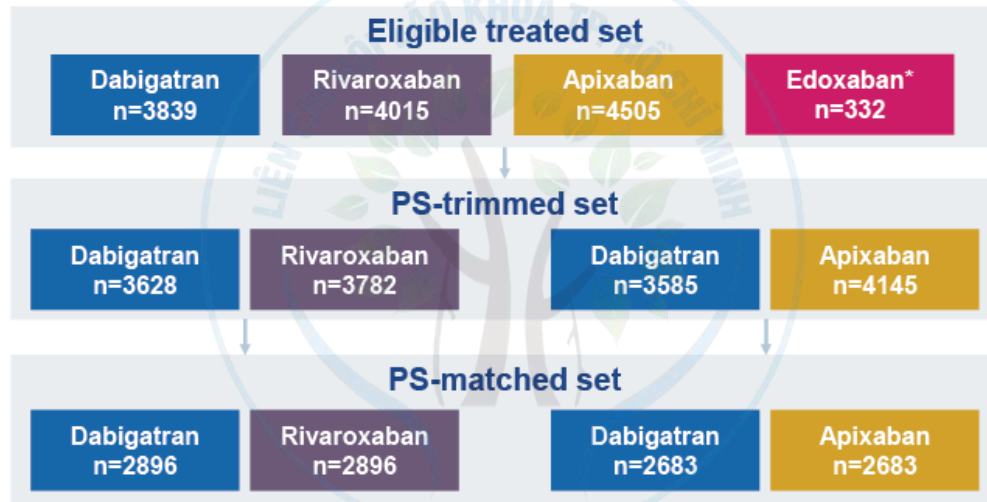
GLORIA-AF pha III: tỷ lệ tuân thủ điều trị của NOACs

Không có sự khác biệt về tuân thủ điều trị giữa liều 2 lần/ngày và liều 1 lần/ngày



1. European Heart Journal 37(2016):1145-1153.
2. Koziel et al. J Clin Med. 2020;9:E1969.

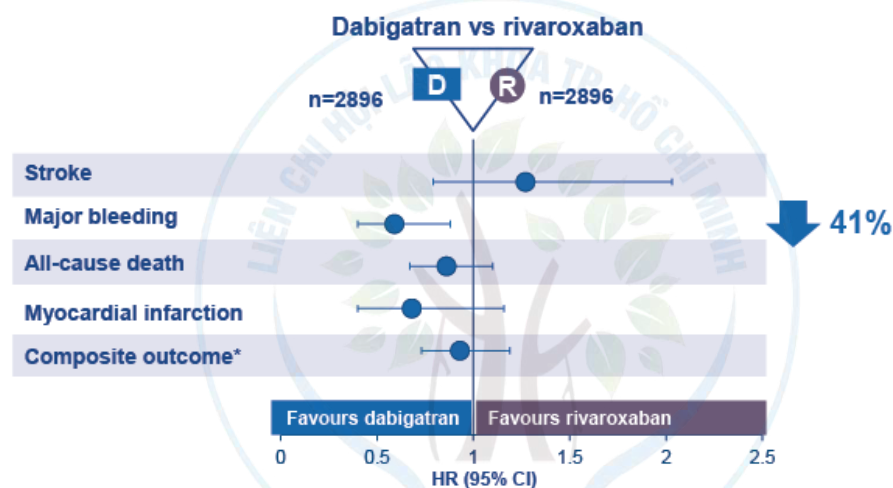
Bệnh nhân dùng dabigatran được bắt cặp với bệnh nhân dùng rivaroxaban hoặc apixaban



PS-matched set was adjusted for unbalanced variables in the Cox model. *Patient numbers on edoxaban were insufficient for assessment. PS, propensity score
Huisman et al. Clin Res Cardiol 2022; doi.org/10.1007/s00392-021-01957-1



Kết quả nghiên cứu GLORIA-AF

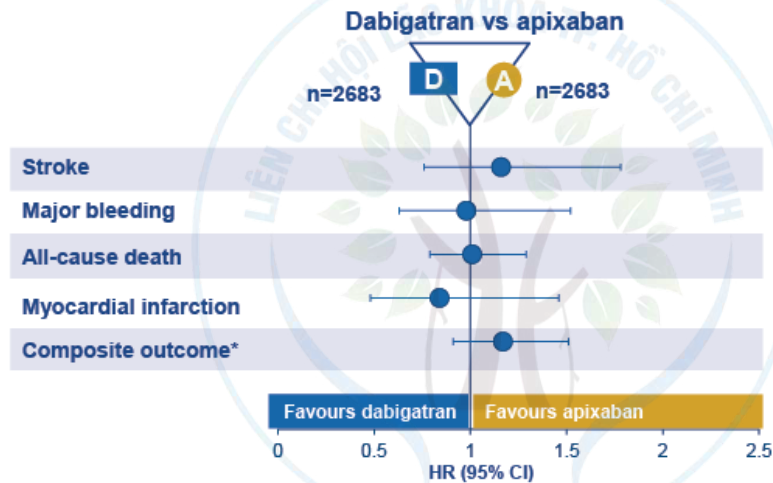


Nguy cơ đột quỵ, nhồi máu cơ tim, tử vong do mọi nguyên nhân và kết cục gộp* là tương tự khi dùng dabigatran và rivaroxaban

Multivariable Cox regression analysis in the PS-matched set. *The composite of stroke, systemic embolism, myocardial infarction, vascular death, and life-threatening bleeding. PS, propensity score
Lip et al. Clin Res Cardiol 2022; doi.org/10.1007/s00392-022-01996-2



Bệnh nhân dùng dabigatran và apixaban có tần suất các kết cục lâm sàng tương đương



Nguy cơ đột quỵ, chảy máu nặng, nhồi máu cơ tim, tử vong do mọi nguyên nhân và kết cục gộp * tương tự nhau giữa dabigatran và apixaban

Multivariable Cox regression analysis in the PS-matched set. *The composite of stroke, systemic embolism, myocardial infarction, vascular death, and life-threatening bleeding. PS, propensity score
Lip et al. Clin Res Cardiol 2022; doi.org/10.1007/s00392-022-01996-2



Kết luận

▶ Bằng chứng thế giới thực từ nhiều nguồn khác nhau bổ sung cho dữ liệu của RCT về tính an toàn và hiệu quả của NOAC.

▶ Những nghiên cứu đời thực từ các viện nghiên cứu độc lập liên tục xác nhận rằng dabigatran có hồ sơ an toàn tốt hơn so với VKA, tốt hơn hoặc tương đương các OAC khác.

▶ GLORIA-AF pha III: Nghiên cứu tiền cứu và toàn cầu đầu tiên trên bệnh nhân rung nhĩ, so sánh tính an toàn và hiệu quả của việc điều trị bằng các OAC khác nhau trong 3 năm, cung cấp bằng chứng thế giới thực thuyết phục về tính an toàn và hiệu quả của dabigatran trong thực hành lâm sàng hàng ngày.