

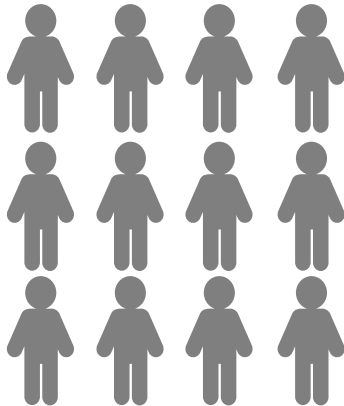
Có phải mọi nghiên cứu thể giới thực về NOAC đều đáng tin cậy?

PGS TS Hồ Huỳnh Quang Trí

Viện Tim – Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

Thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu thể giới thực

Pha 3 Trước khi được chấp thuận **TNLS**

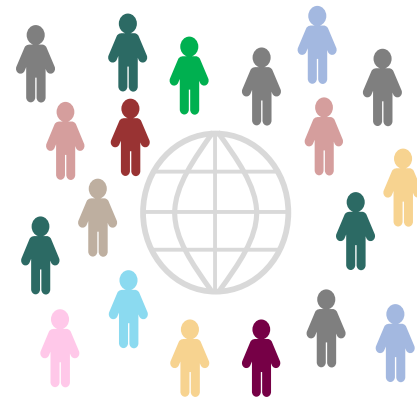


Dân số
được kiểm soát, chọn lọc



Chấp thuận
cho lưu hành

Pha 4 Sau khi được chấp thuận **NCTGT**



Những dân số đa dạng
Bối cảnh chăm sóc y tế khác nhau

**NCTGT bổ sung cho TNLS với những kết quả
của thực hành lâm sàng hàng ngày**

NCTGT giúp phát hiện những điều mà TNLS không ghi nhận

Mibefradil
(Posicor)

Calcium channel blocker

Rofecoxib
(Vioxx)

COX-2 inhibitor

Rosiglitazone
(Avandia)

Thiazolidinedione

Ximelagatran
(Exanta)

Direct thrombin inhibitor

Những thuốc được kỳ vọng là “game changer” khi được
FDA/EMA chấp thuận sau TNLS pha III

**Nhưng đều bị ngưng lưu hành hoặc bị hạn chế
dùng SAU khi đã được chấp thuận!**

Với các NOAC thì như thế nào?

Nghiên cứu thể giới thực có những hạn chế



- Đặc điểm bệnh nhân phân bố không cân bằng
- Bối cảnh chăm sóc y tế khác nhau
- Quyết định dùng thuốc gì là do ý thích của bác sĩ
- Không thể kết luận về quan hệ nhân quả của biện pháp điều trị

Dùng **propensity score matching** để ghép cặp một phần các dân số bệnh nhân nhằm giúp cho việc so sánh

Nhưng cần phải lưu ý những cạm bẫy...

Ví dụ 1: Cha et al, 2017

Hiệu quả và tính an toàn của NOAC so với Warfarin

Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Asian Patients With Atrial Fibrillation

Myung-Jin Cha, MD; Eue-Keun Choi, MD, PhD; Kyung-Do Han, MD, PhD;
So-Ryoung Lee, MD, PhD; Woo-Hyun Lim, MD; Seil Oh, MD, PhD; Gregory Y.H. Lip, MD

Nghiên cứu thế giới thực sử dụng dữ liệu Bảo hiểm y tế quốc gia của Hàn Quốc.

Kết quả: Dabigatran và apixaban có liên quan với tử vong chung và phối hợp các biến cố (đột quỵ dạng TMCB, xuất huyết nội sọ, chết do mọi nguyên nhân) thấp hơn có ý nghĩa so với warfarin, trong khi rivaroxaban không có những ưu điểm này.

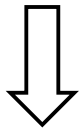
Kết luận: Trong nghiên cứu thế giới thực ở bệnh nhân rung nhĩ Á châu, cả 3 NOAC đều có tần suất đột quỵ dạng TMCB tương đương warfarin. Tử vong do mọi nguyên nhân chỉ thấp hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân dùng dabigatran và apixaban.

*Conclusions—*In real-world practice among a high-risk Asian atrial fibrillation population, all 3 NOACs demonstrated similar risk of ischemic stroke and lower risk of ICH compared with warfarin. All-cause mortality was significantly lower only with dabigatran and apixaban. (*Stroke*. 2017;48:3040-3048. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018773.)

Ví dụ 1: Cha et al, 2017

Các dân số dùng NOAC và dùng Warfarin khác nhau

Các đặc điểm bệnh nhân khác nhau khiến cho **việc so sánh không khả thi và bị thiên lệch**



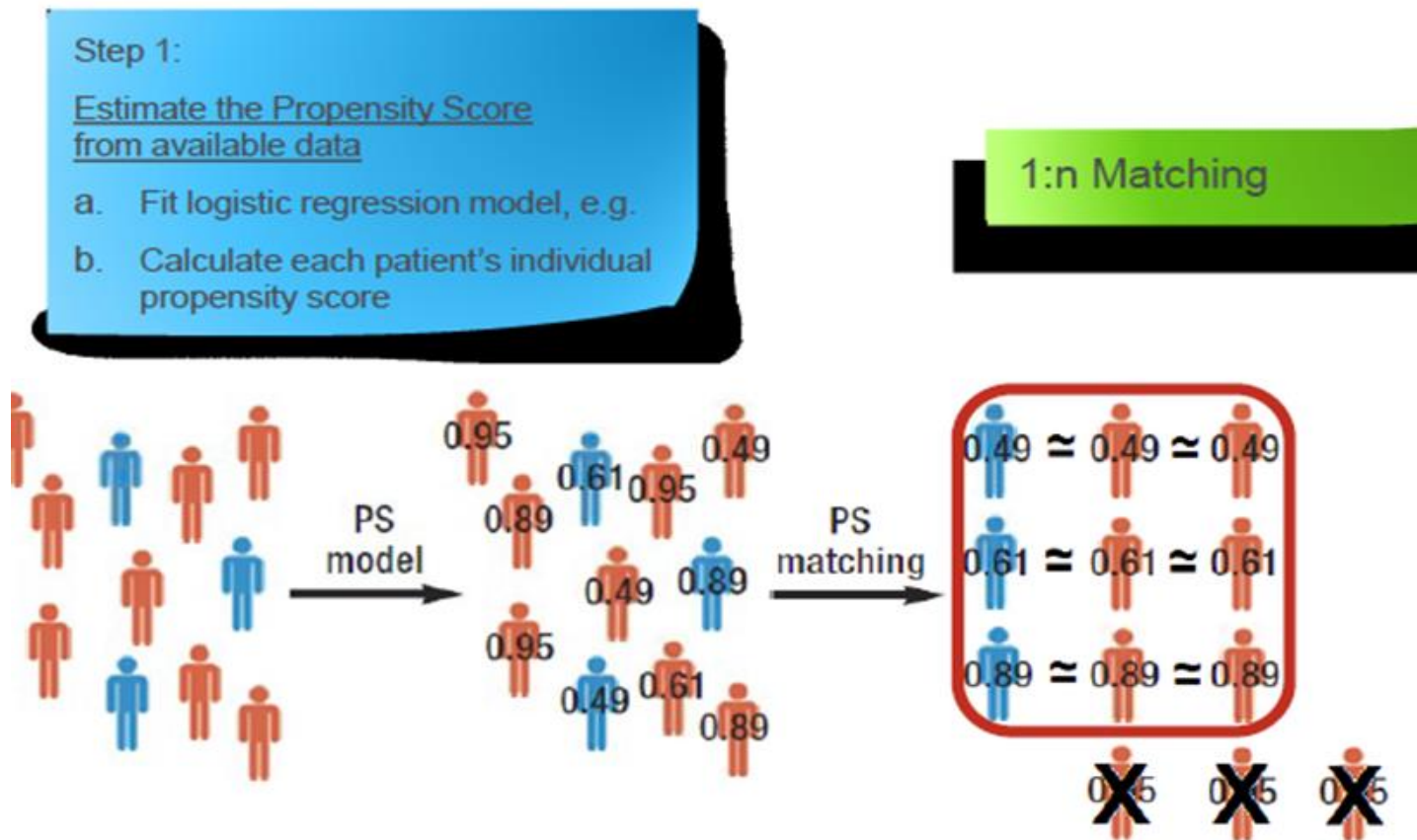
Dùng “**propensity score matching**” (PSM) để cân bằng các đặc điểm của bệnh nhân

Supplementary table II. Baseline characteristics of warfarin and NOAC users

Characteristics	NOAC	Warfarin
No. in group	11,611	32,625
Women	5,254 (45.3%)	13,372 (41.0%)
Age	70.1 ±9.9	68.1 ±11.2
Age >65	8,821 (76.0%)	22,087 (67.7%)
Age >75	4,045 (34.8%)	10,119 (31.0%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	3.57 ±1.31	3.43 ±1.3
2	2,925 (25.2%)	9,738 (29.9%)
3	3,228 (27.8%)	8,970 (27.5%)
4	2,687 (23.1%)	7,033 (21.6%)
≥ 5	2,771 (23.9%)	6,884 (21.1%)
Hypertension	8,853 (76.3%)	24,825 (76.1%)
Diabetes	2,860 (24.6%)	8,191 (25.1%)
Dyslipidemia	5,168 (44.5%)	13,093 (40.1%)
Heart failure	5,143 (44.3%)	16,185 (49.6%)
Myocardial infarction	519 (4.5%)	1,553 (4.8%)
Chronic obstructive pulmonary disease	2,452 (21.1%)	6,575 (20.2%)
Peripheral artery disease	1,930 (16.6%)	4,100 (12.6%)
Follow-up (years)	0.5 ±0.51	1.52 ±0.56

Ví dụ 1: Cha et al, 2017

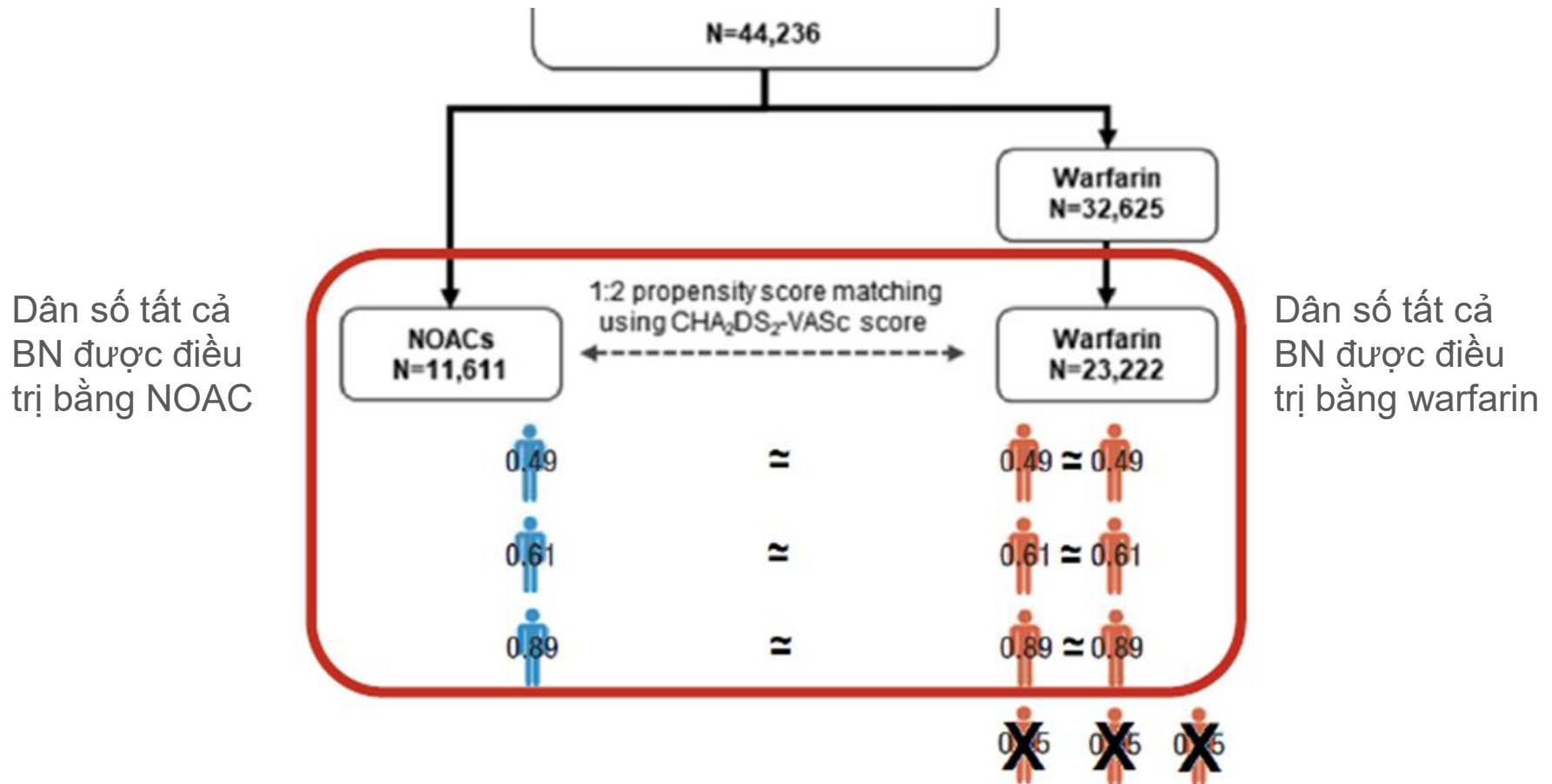
Propensity score matching (1)



Bệnh nhân được phân nhóm dựa vào điểm propensity ước tính

Ví dụ 1: Cha et al, 2017

Propensity score matching (2)



Ghép cặp mỗi BN dùng NOAC với 2 BN dùng warfarin có cùng điểm propensity score

Ví dụ 1: Cha et al, 2017

Các đặc điểm bệnh nhân sau khi thực hiện PSM

Các dân số được ghép cặp theo điểm CHA₂DS₂-VASc

NHƯNG

1

Sự khác biệt về các đặc điểm khác vẫn còn

2

Không tính đến những yếu tố nhà nghiên cứu không biết hoặc những yếu tố không được đo đạc!

Table 1. Baseline Characteristics According to Treatment

Characteristics	NOAC	Warfarin
No. in group	11 611	23 222
Women	5254 (45.3%)	10 035 (43.1%)
Age, y	70.1±9.9	68.82±11.1
≥65	8821 (76.0%)	16 345 (70.4%)
≥75	4045 (34.8%)	7828 (33.7%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	3.57±1.31	3.57±1.31
2	2925 (25.2%)	5850 (25.2%)
3	3228 (27.8%)	6456 (27.8%)
4	2687 (23.1%)	5374 (23.1%)
≥5	2771 (23.9%)	5542 (23.9%)
Hypertension	8853 (76.3%)	17 859 (76.9%)
Diabetes mellitus	2860 (24.6%)	6054 (26.1%)
Dyslipidemia	5168 (44.5%)	9522 (41.0%)
Heart failure	5143 (44.3%)	11 909 (51.3%)
Myocardial infarction	519 (4.5%)	1196 (5.2%)
Chronic obstructive pulmonary disease	2452 (21.1%)	4854 (20.9%)
Peripheral artery disease	1930 (16.6%)	3079 (13.3%)
Follow-up, y	0.50±0.51	1.51±0.56

?X
?X

✓
✓
✓
✓
✓

X
X

X

Ví dụ 1: Cha et al, 2017

So sánh tất cả BN dùng NOAC với BN dùng Warfarin

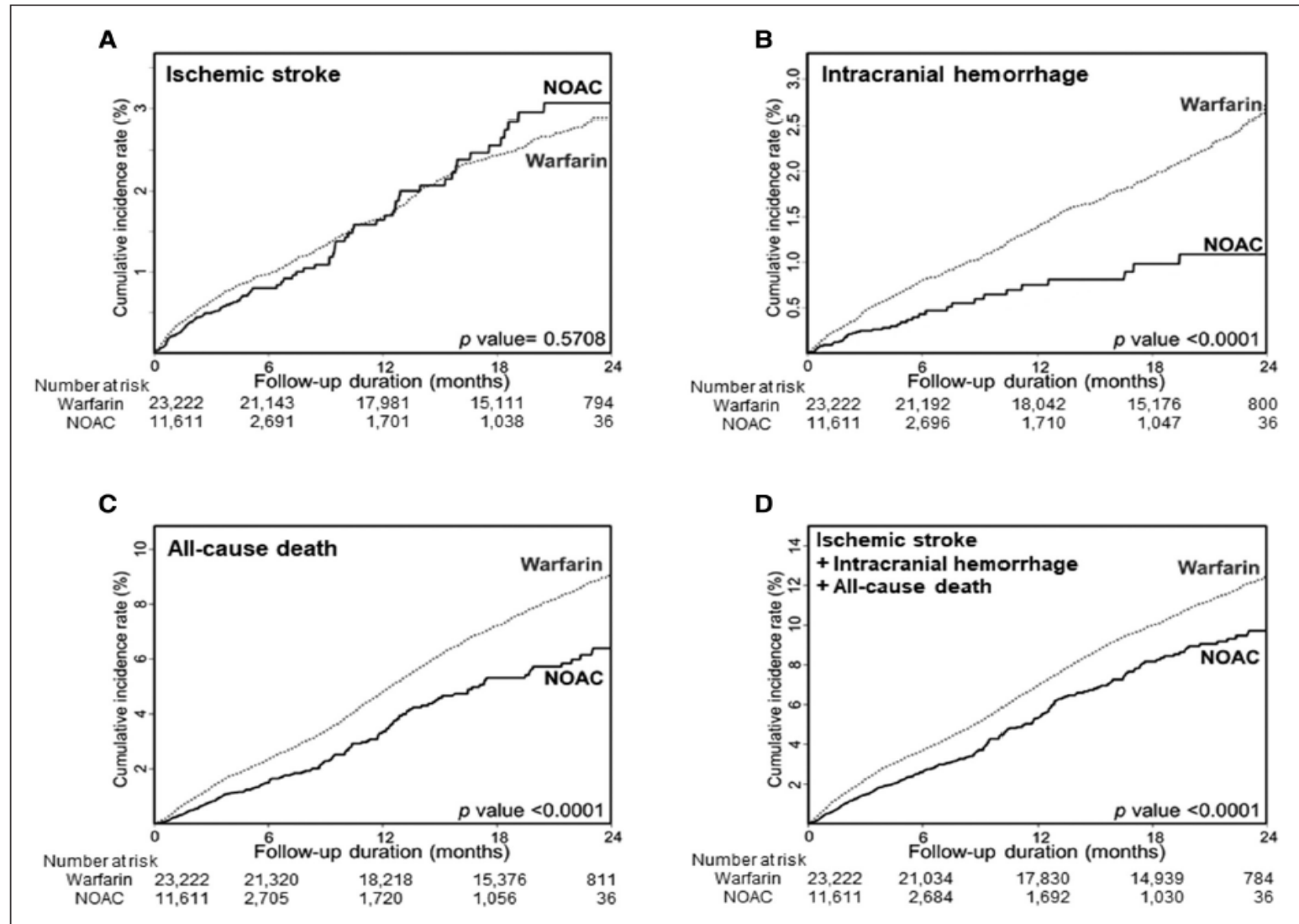


Figure 2. Crude cumulative incidence curves of ischemic stroke, intracranial hemorrhage, all-cause mortality, and combined outcome according to initiated treatment (warfarin vs non-vitamin K antagonist oral anticoagulant [NOAC]).

Ví dụ 1: Cha et al, 2017

So sánh tất cả BN dùng NOAC với BN dùng warfarin

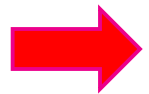
- Sau khi thực hiện PSM, so sánh này là **chấp nhận được** vì các đặc điểm của BN theo CHA₂DS₂-VASc score được cân bằng.
- Nhưng có hạn chế /không có cân bằng về những đặc điểm quan trọng như:
 - Giới, tuổi, rối loạn lipid máu, suy tim, bệnh động mạch ngoại vi

“NOAC có hiệu quả tương đương và tính an toàn cao hơn, giảm tử vong và TCDG phối hợp so với warfarin”

Ví dụ 1: Cha et al, 2017

So sánh từng NOAC với warfarin và so sánh trực tiếp các NOAC với nhau

BN dùng từng NOAC không được ghép cặp với BN dùng warfarin



Không thể so sánh từng NOAC với warfarin.

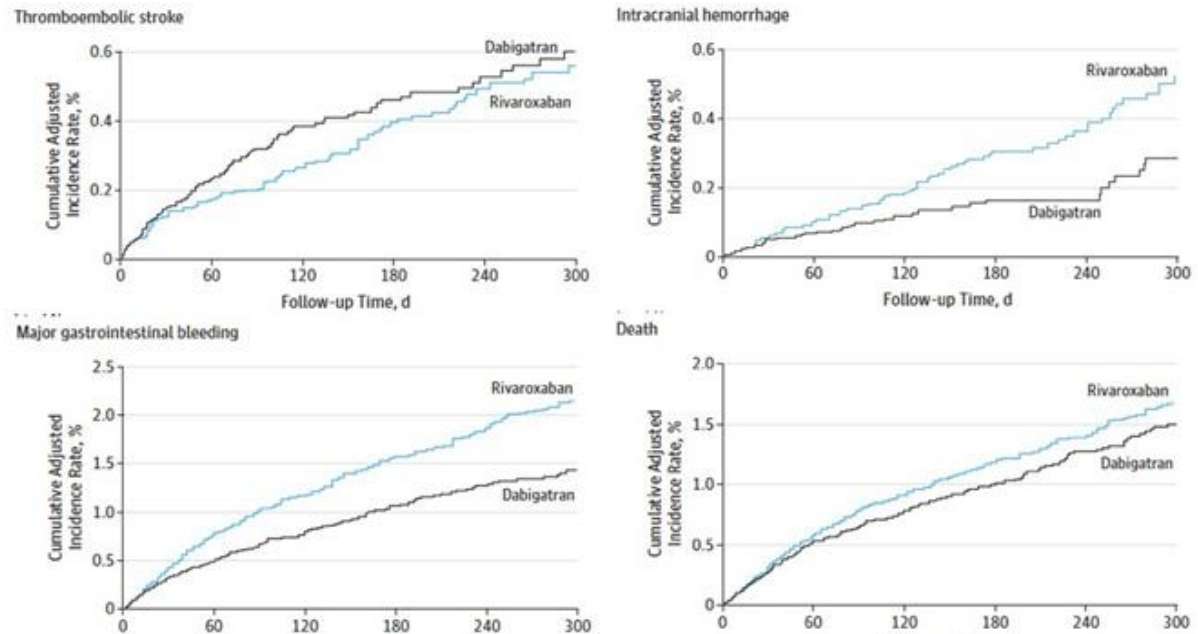
BN dùng từng NOAC (rivaroxaban, dabigatran, apixaban) không được ghép cặp với nhau



Không thể so sánh trực tiếp các NOAC với nhau.

Ví dụ 2: Graham 2016, Có thể so sánh trực tiếp các NOAC với nhau?

*Retrospective new-user cohort study, n=118,891
65 years or older, in fee-for-service Medicare,
from November 4, 2011, through June 30, 2014.*



Outcome	Crude (Unadjusted) Incidence Rate per 1000 Person-years (No. of Events)		Adjusted Incidence Rate Difference per 1000 Person-years (95% CI) ^b	Hazard Ratio (95% CI)		
	Dabigatran (n = 52 240)	Rivaroxaban (n = 66 651)		Crude	Adjusted	P Value
Primary Outcomes						
Thromboembolic stroke	9.7 (150)	7.7 (156)	-1.8 (-3.8 to 0.1)	0.80 (0.64 to 1.00)	0.81 (0.65 to 1.01)	.07
Intracranial hemorrhage	3.7 (58)	5.8 (118)	2.3 (0.9 to 3.7)	1.58 (1.15 to 2.16)	1.65 (1.20 to 2.26)	.002
Major extracranial bleeding event	26.6 (413)	39.4 (796)	13.0 (9.2 to 16.7)	1.47 (1.31 to 1.66)	1.48 (1.32 to 1.67)	<.001
Gastrointestinal	23.3 (362)	32.5 (656)	9.4 (6.0 to 12.8)	1.39 (1.22 to 1.58)	1.40 (1.23 to 1.59)	<.001
Mortality						
Secondary Outcomes						
All hospitalizations					1.32	.051
Acute myocardial infarction					1.53	<.001
Stroke					1.06	.18

Có thật là Rivaroxaban gây xuất huyết nặng và XHTH nhiều hơn dabigatran ??

Có thật là Rivaroxaban gây xuất huyết nặng và XHTH nhiều hơn dabigatran ??

Ví dụ 2: Graham 2016, “Nhiều” đặc điểm đã được hiệu chỉnh...

Characteristic	Cardiovascular Disease	Medication Use	Diabetes related
Demographic	Acute myocardial infarction	General	Insulin
Age, y	Past 1-30 d	Estrogen therapy	Metformin
65-74	Past 31-183 d	Histamine H2 antagonists	Sulfonylureas
75-84	Coronary revascularization	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Other
≥85	Heart failure	Proton pump inhibitors	Metabolic Inhibitors^a
Female sex	Hospitalized	Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants	Amlodarone
Race/ethnicity	Outpatient	Cardiovascular	Dronedarone
White	Other ischemic heart disease	Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers	Azole antifungals
Black	Stroke	Antiarrhythmics	Prescriber specialty
Other	Past 1-30 d	Anticoagulants (Injectable)	Cardiology
Medical History	Past 31-183 d	Antiplatelet	Family medicine
General	Other cerebrovascular disease	β-blockers	Internal medicine
Diabetes	Transient ischemic attack	Calcium channel blockers	Other
Hypercholesterolemia	Cardioablation	Digoxin	
Hypertension	Cardioversion	Diuretics	
Kidney failure	Other medical conditions	Loop	
Acute	Falls	Potassium sparing	
Chronic	Fractures	Thiazide	
Obesity	Syncope	Nitrates	
Peptic ulcer disease	Walker use	Statins	
Prior hospitalized bleeding event	CHADS ₂ score ^c	Fibrates	
Smoking	0-1		
	2		
	3		
	≥4		
	HAS-BLED score^d		
	1		
	2		
	3		
	≥4		

Ví dụ 2: Graham 2016, ... **NHƯNG** có những yếu tố quan trọng chưa hiệu chỉnh!



- Không hiệu chỉnh về yếu tố dự báo/nguyên nhân XHTH
- Hiệu chỉnh chưa đầy đủ về suy tim (NYHA, PSTM thất trái)
- Có hơn 16.000 mã ICD-9-CM
- > 1,500 thuốc được FDA chấp nhận được sử dụng
- Các dữ liệu không được thu thập nhằm mục đích nghiên cứu ngay từ đầu
- Có khả năng phân loại không đúng do thiên vị

Khi không có phân nhóm ngẫu nhiên, sẽ **LUÔN LUÔN** tồn tại những yếu tố gây nhiễu.

→ **Không thể so sánh các NOAC với nhau dựa trên NCTGT.**

VẬY LÀM CÁCH NÀO ĐỂ SỬ DỤNG VÀ DIỄN GIẢI
NGHIÊN CỨU THỂ GIỚI THỰC
ĐÚNG?

Đánh giá chất lượng NCTGT rất quan trọng

QUICK CHECKLIST

Tất cả tiêu chuẩn phải được đáp ứng trước khi rút ra bất kỳ kết luận gì

Lĩnh vực	Câu hỏi	Đạt không?
Câu hỏi nghiên cứu	Câu hỏi nghiên cứu có ý nghĩa lâm sàng hay không và có được xác định rõ trong bài báo hay không?	
Dân số nghiên cứu	Liên quan với câu hỏi nghiên cứu, dân số nghiên cứu có được chọn lọc một cách phù hợp không?	
Kết cục	Kết cục được biểu diễn dưới dạng số/tần suất tuyệt đối hay chỉ dưới dạng RR /OR /HR? Đánh giá cả hiệu quả lẫn tính an toàn? Các định nghĩa của biến cố kết cục có được công nhận rộng rãi hay không?	
Thiên vị (bias)	Trong bài báo có đề cập đến thiên vị và việc xử lý thiên vị hay không?	

VÍ DỤ: NGHIÊN CỨU XANTUS

>11,000 bệnh nhân - Toàn cầu - 3 phân tích tiến cứu

XANTUS

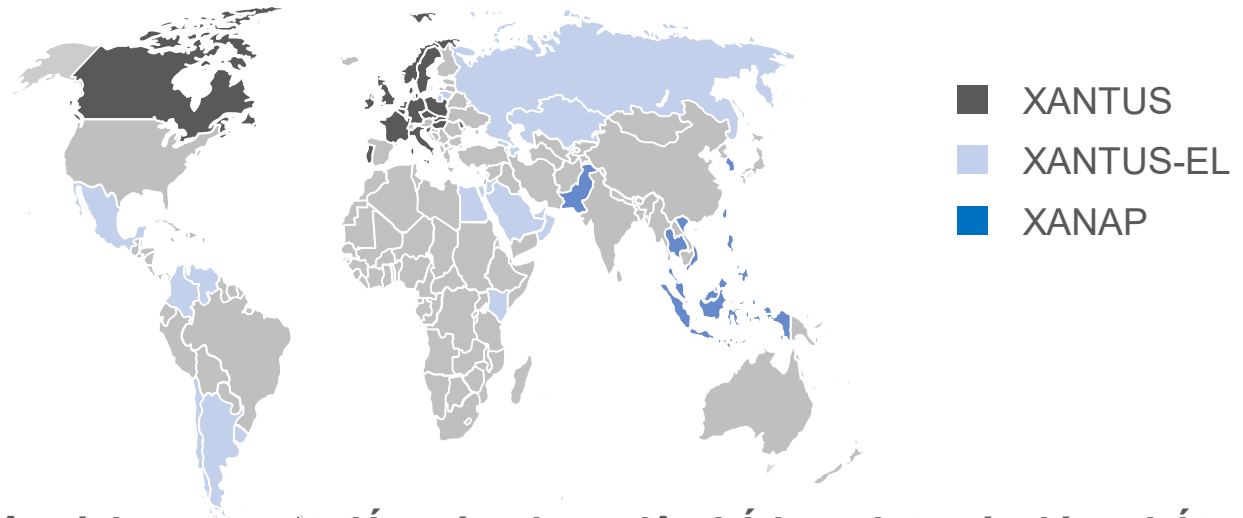
Europe, Israel and Canada

XANTUS-EL

Middle East, Eastern Europe,
Africa and Latin America

XANAP

East Asia

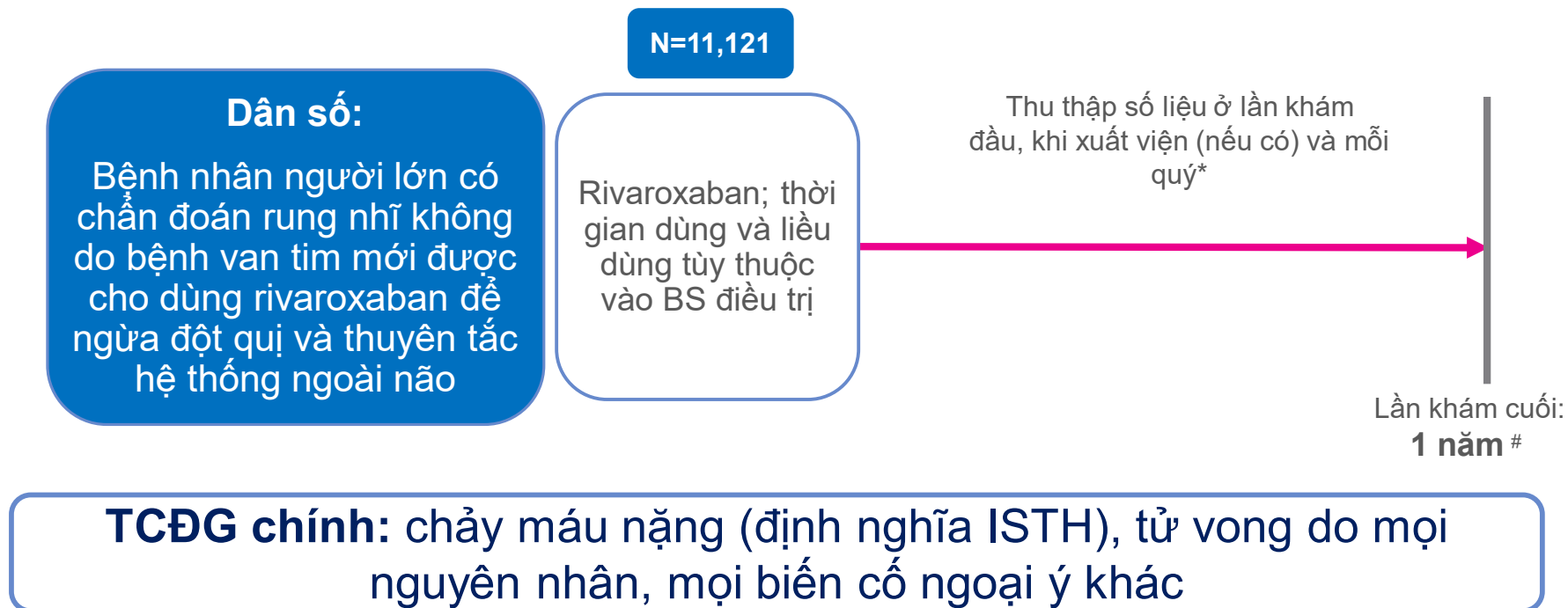


- ◆ XANTUS gộp là **phân tích quan sát tiến cứu được lên kế hoạch trước lớn nhất** của một NOAC là rivaroxaban được dùng trong phòng ngừa đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ
 - Phân tích sử dụng dữ liệu phối hợp từ 3 nghiên cứu không can thiệp đa trung tâm, tuyển >11,000 bệnh nhân từ 47 quốc gia trên toàn cầu

VÍ DỤ: NGHIÊN CỨU XANTUS

Thiết kế nghiên cứu

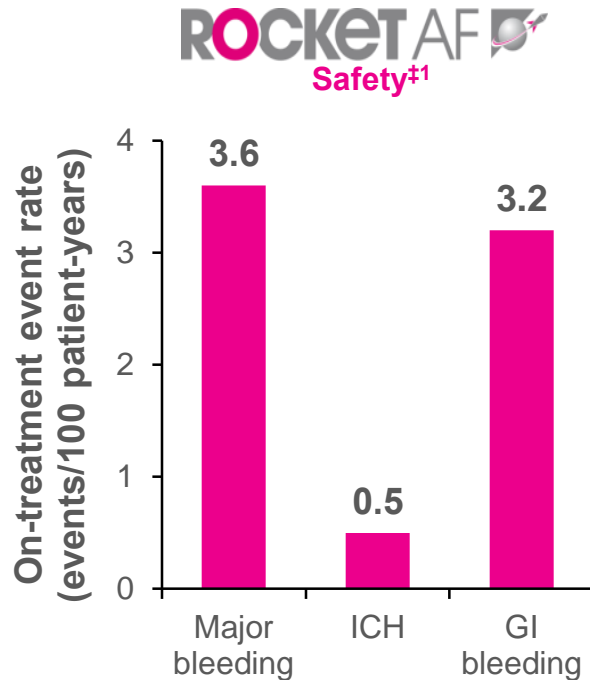
- ◆ Qui trình **XANTUS**, **XANTUS-EL** và **XANAP** được chỉnh giống nhau
- ◆ Đây là những nghiên cứu không can thiệp, một nhánh, **tiền cứu**
 - Các biến cố thuộc TCDG chính được xác nhận bởi một **Ủy ban Đánh giá Trung ương Độc lập**



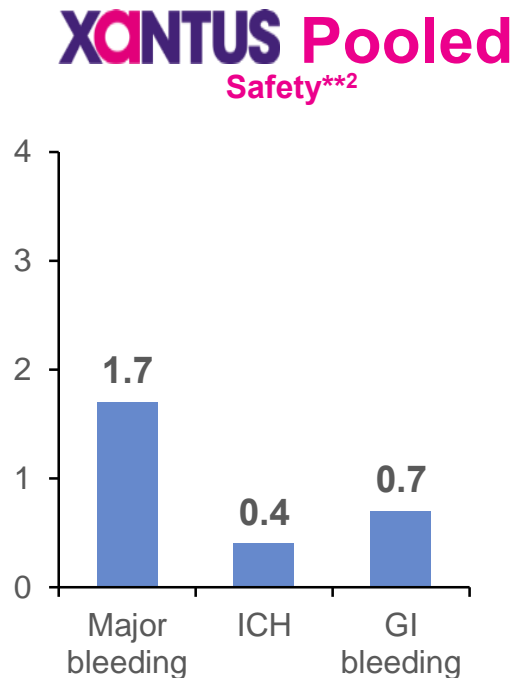
*Exact referral dates for follow-up visits were not defined (every 3 months recommended); #for rivaroxaban discontinuation after ≤ 1 year, the observation period ended 30 days after the last dose

VÍ DỤ: NGHIÊN CỨU XANTUS

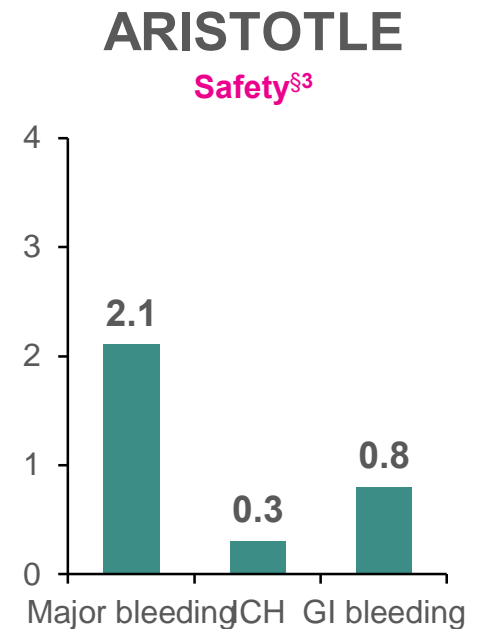
Tính an toàn của rivaroxaban từ TNLS đến NCTGT



Median HASBLED-Score
2.8^{#4}



Median HASBLED-Score
2.0⁵



Median HASBLED-Score
2.0⁶

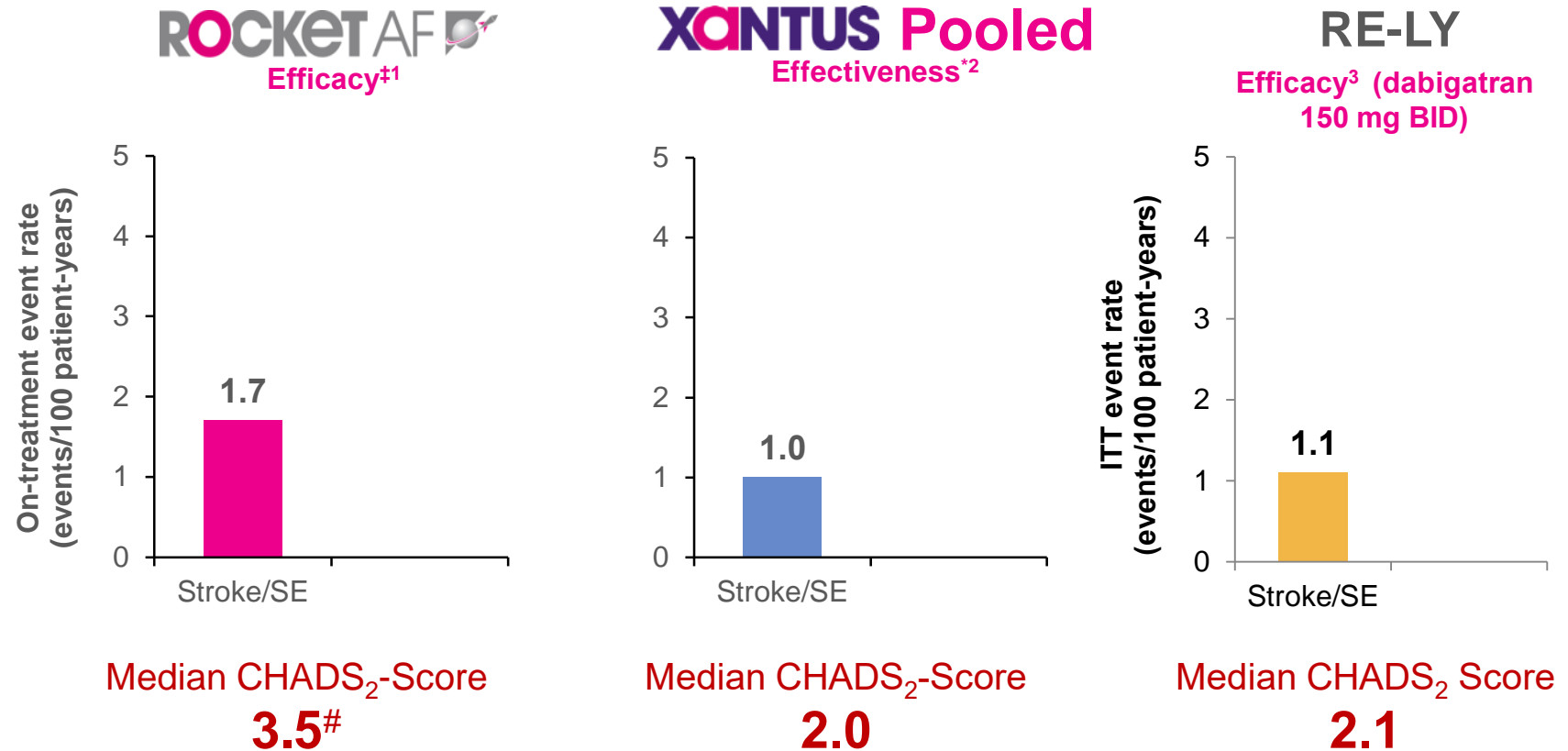
Các kết quả này không nhằm để so sánh trực tiếp

[#]Results based on the first event in safety population during treatment (n=7111) [#]Characteristics based on all safety patients (n=14236) [§]includes prior stroke, SE or TIA ^{**}Results based on safety population n=11,121 [§]Results based on on treatment analysis n=9,088

1. Patel MR *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:883–891; 2 Kirchhof P *et al*, presented at the *European Society of Cardiology* 2017, abstract 86691; 3. Adapted from FDA. Apixaban Clinical Review. 2012. p 340/393; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155orig1s000medr.pdf. 4. **ROCKET AF**- Sherwood M.W., Nessel C.C., Hellkamp A.S. *et al*. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin. *ROCKET AF* trial. *JACC*. 2015;66(21):2271–81. 5 Kirchhof P *et al*, presented at the *European Society of Cardiology* 2017, abstract 86691 6. **ARISTOTLE** - Lopes R.D., Al-Khatib S.M., Wallentin L. *et al*. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9855):1749–58.

VÍ DỤ: NGHIÊN CỨU XANTUS

Hiệu quả của rivaroxaban từ TNLC đến NCTGT



Các kết quả này không nhằm để so sánh trực tiếp

*Results based on the as-treated safety population (n=7061); #Characteristics based on ITT population (n=7131); trial included only NVAf patients with moderate-to-high risk of stroke, i.e. CHADS₂ score ≥ 2 ; includes prior stroke, SE or TIA; *Results based on safety population n=11,121; §Results based on on treatment analysis n=9,088

1. Patel MR *et al*, *N Engl J Med* 2011;365:883–891; 2 Kirchhof P *et al*, presented at the *European Society of Cardiology* 2017, abstract 86691; 3. Connolly *et al* *N Engl J Med* 2009;361:1139–51

VÍ DỤ: NGHIÊN CỨU XANTUS

Tóm tắt những điểm then chốt

- ◆ > 11 000 bệnh nhân, đa trung tâm, đa quốc gia.
- ◆ Tiến cứu, phương pháp đáng tin cậy.
- ◆ Xác nhận tính an toàn và hiệu quả của rivaroxaban trong thế giới thực, với **tần suất XH nặng, XHTH nặng và đột quỵ /thuyên tắc hệ thống thấp** ở những bệnh nhân có nguy cơ thấp hơn so với trong TNLS.
- ◆ Dữ liệu thế giới thực đầu tiên được đưa vào Tóm tắt thông tin kê toa đối với một NOAC.

Kết luận: NCTGT bổ sung cho TNLS

Các NCTGT với rivaroxaban là minh họa thuyết phục

ROCKET AF 

TNLS phân nhóm ngẫu nhiên

DỮ LIỆU CƠ BẢN
Bối cảnh được k/s
BN nguy cơ cao

Nghiên cứu sổ bộ
tiền cứu¹
**Dresden NOAC
Registry**

Phân tích cơ sở
dữ liệu hồi cứu²⁻⁴
US DoD PMSS

**reVISIT-US
RELIEF**

Nghiên cứu không
can thiệp
tiền cứu⁵

**XANTUS
XANAP**

DỮ LIỆU BỔ SUNG
Thực hành hàng ngày
BN nguy cơ thấp hơn

1. Beyer-Westendorf J *et al*, *Blood* 2014;124:955–962; 2. Tamayo S *et al*, *Clin Cardiol* 2015;38:63–68; 3. Coleman CI *et al*, *Int J Card Med* 2015;203:882–884; 4. Coleman CI *et al*, *JICE* 2016, 45:253 3-5;abstract 15-48; 5. Camm AJ *et al*, *Eur Heart J* 2016;37:1145–1153

CẢM ƠN SỰ CHÚ Ý CỦA QUÝ ĐỒNG NGHIỆP!

