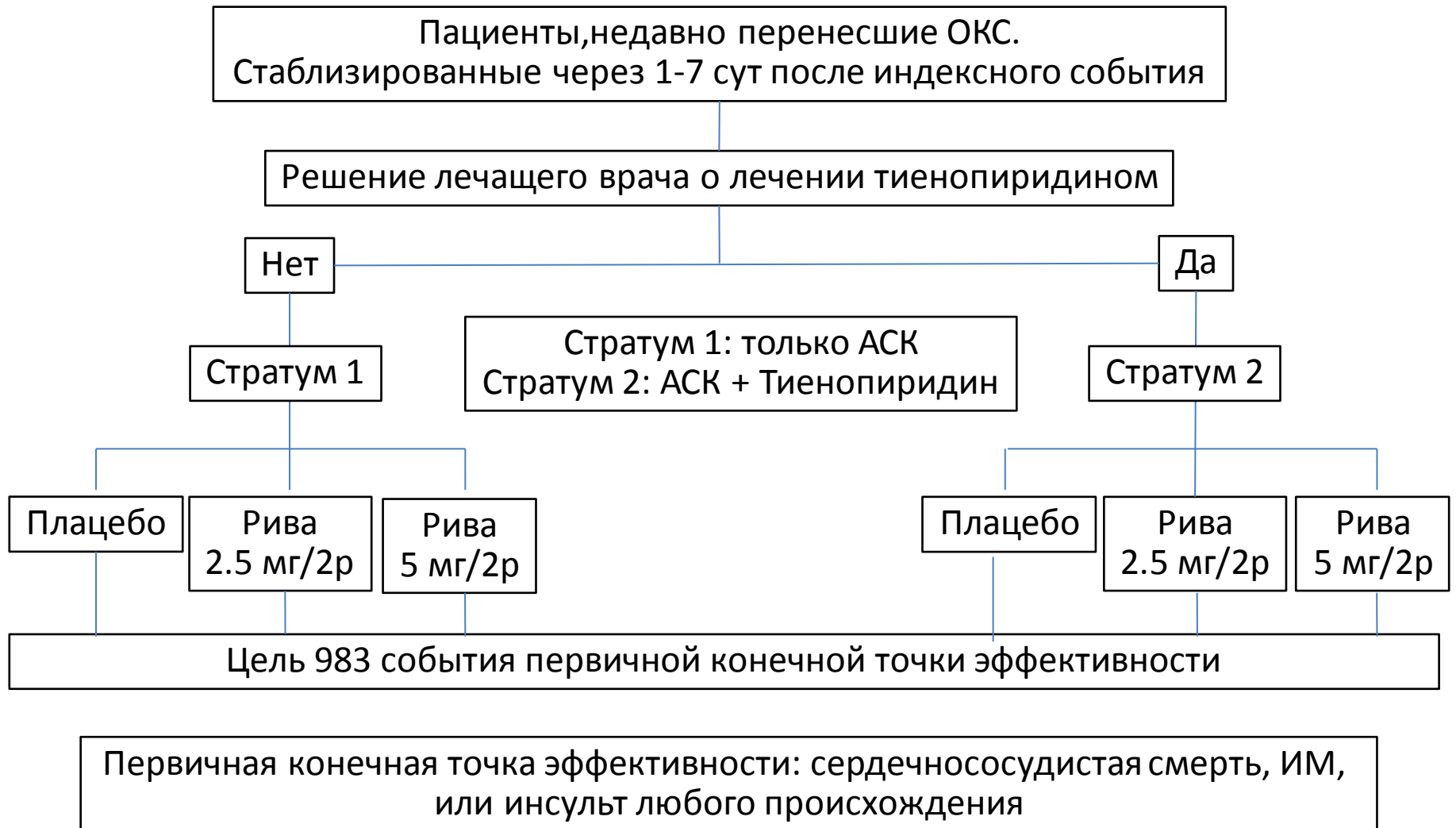


**Ривароксабан (Ксарелто – Xarelto)  
при острых коронарных синдромах:  
эволюция отношения.**

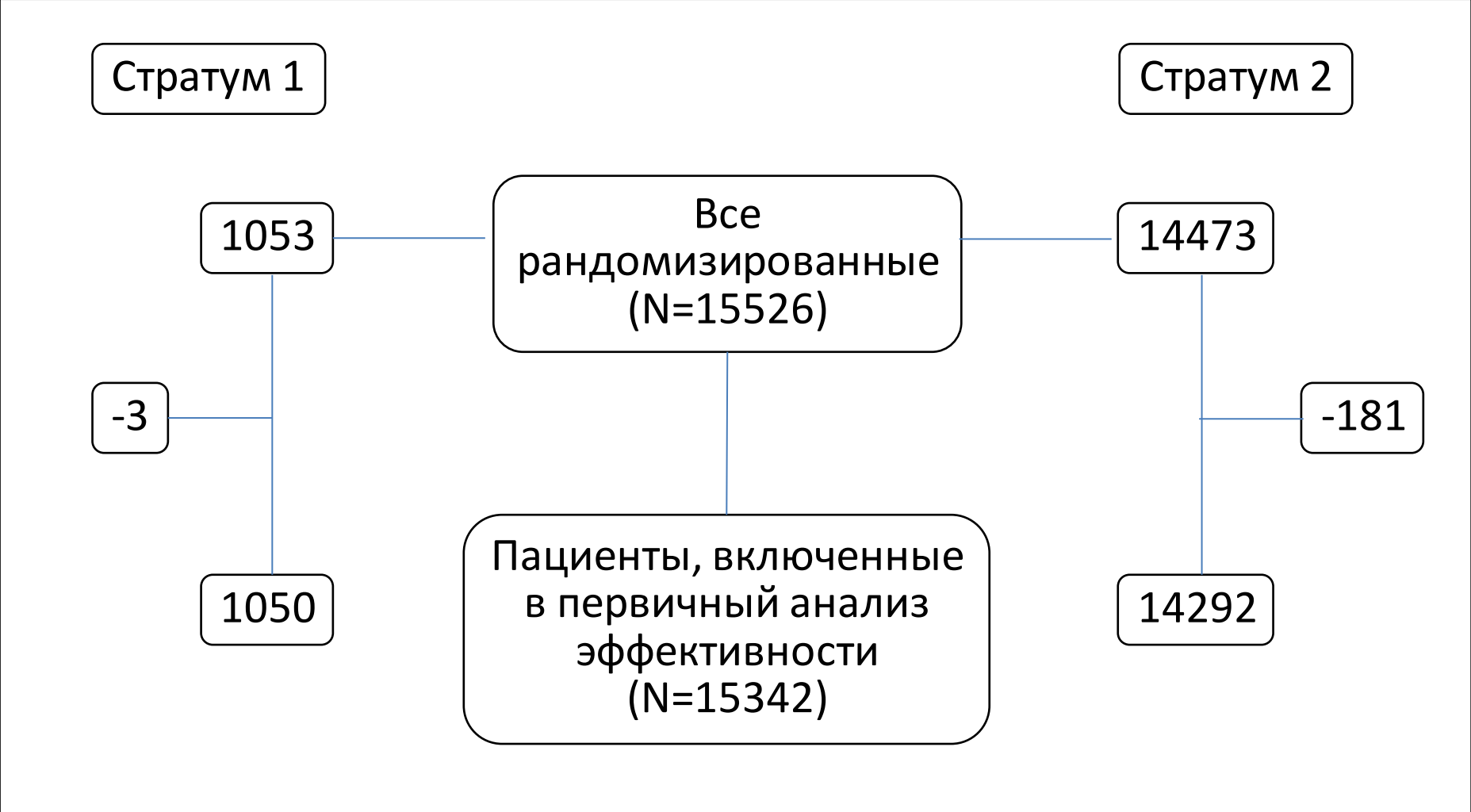
Отношение к другим новым антикоагулянтам  
при ОКС.

# ATLAS TIMI-51 – план испытания



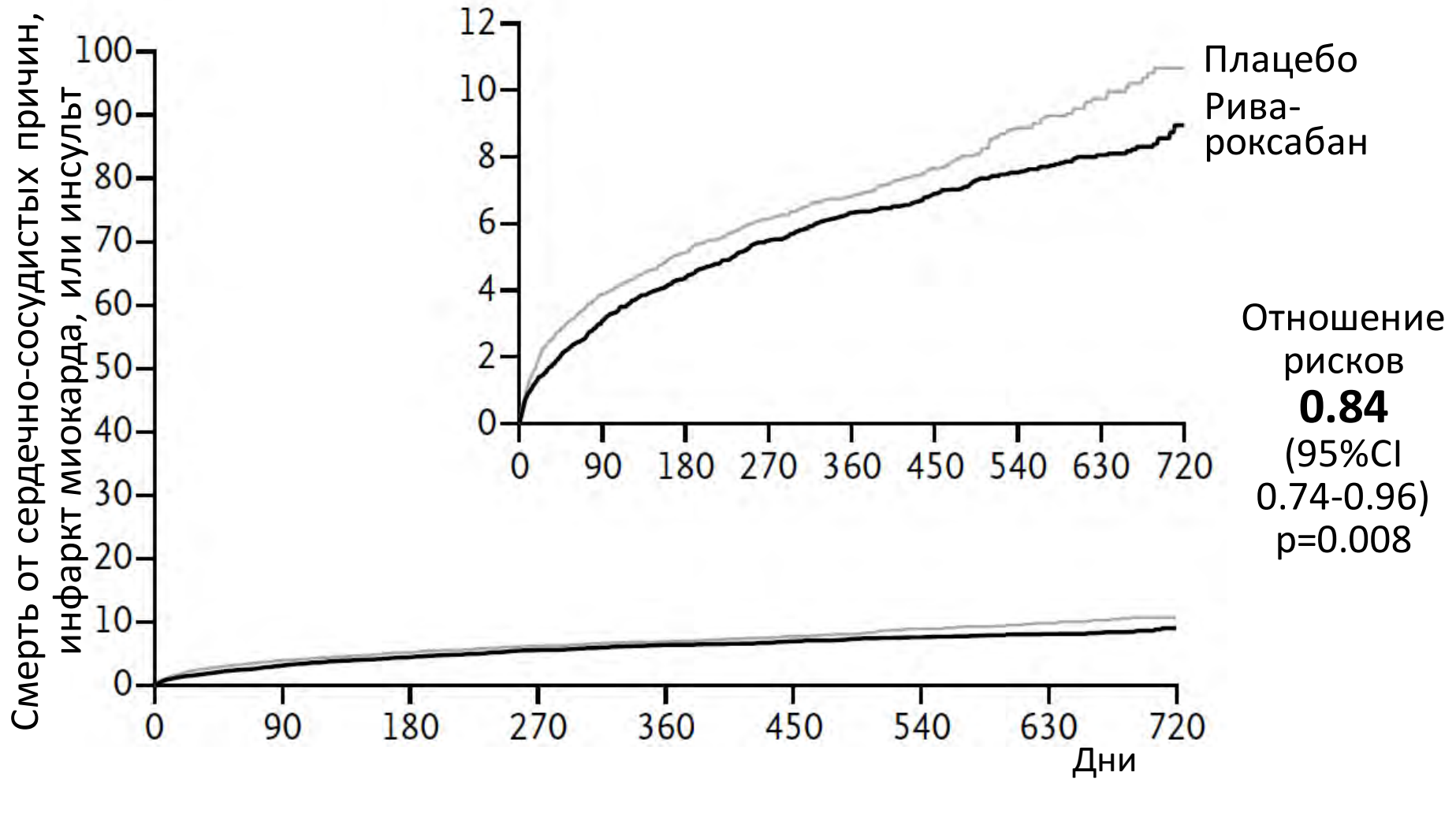
Mega JL

# ATLAS-TIMI51 – материал для первичного анализа эффективности

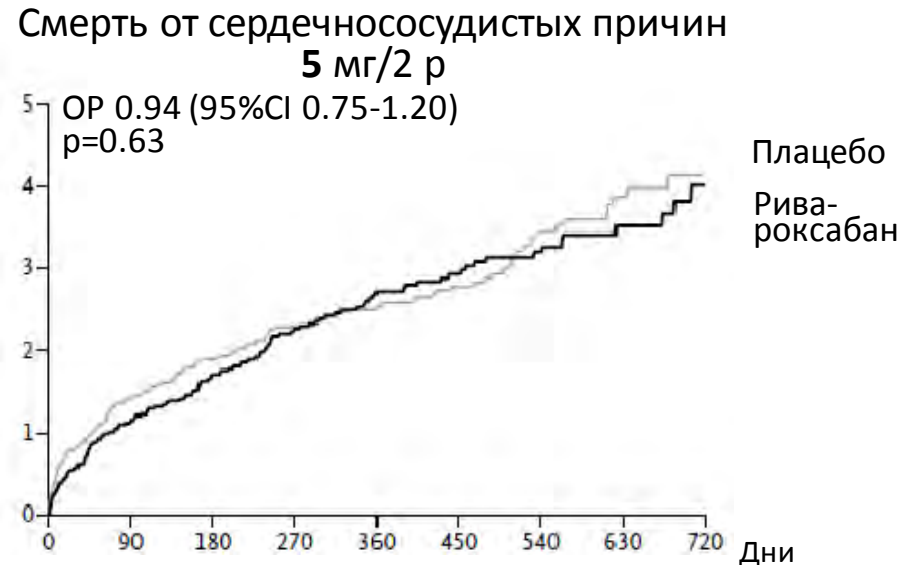
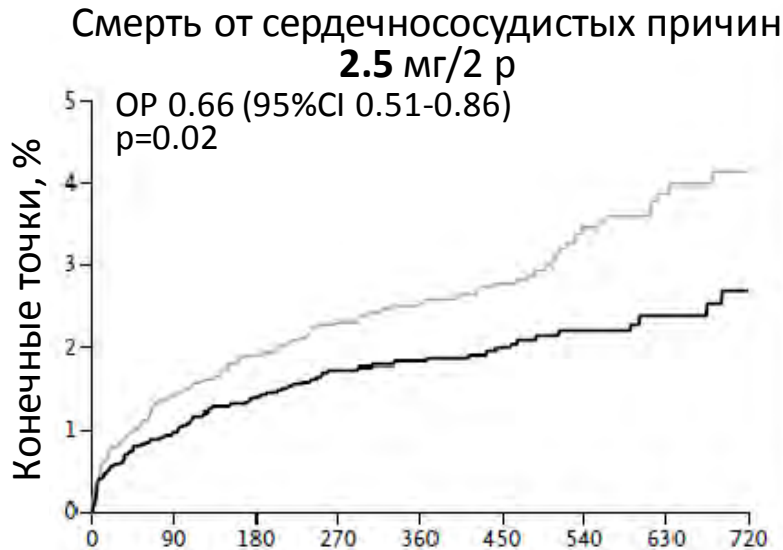
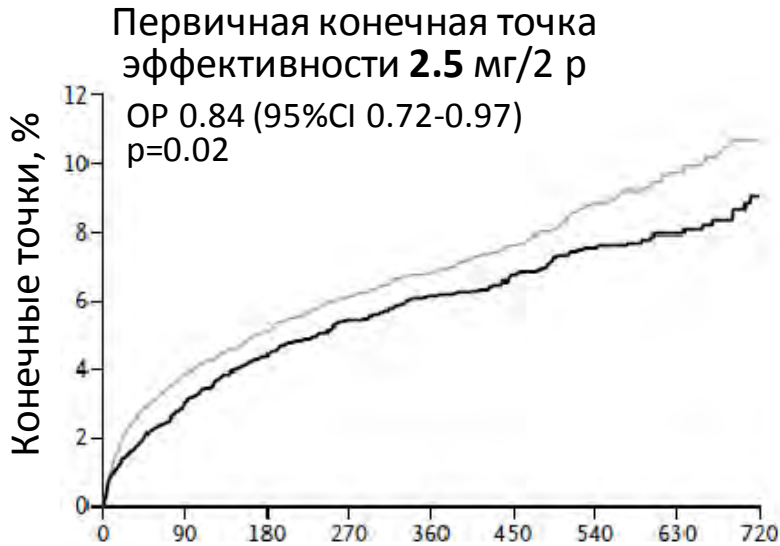


[Gibson CM](#)

# ATLAS-TIMI-51: первичная конечная точка



# ATLAS-TIMI-51: конечные точки эффективности и доза ривароксабана



## Оценки Kaplan-Meier для конечных точек эффективности. Отношения рисков и 95% доверительные интервалы.

	Плацебо (n=5113)	2.5 мг/2р (n=5114)	5 мг /2р (n=5115)	Обе дозы (n=10229)
Сердечно-сосудистая смерть, ИМ, или инсульт - <b>первичная конечная точка</b>	1	<b>0.84</b> (0.72–0.97)	0.85 (0.73–0.98)	0.84 (0.74–0.96)
Сердечно-сосудистая смерть	1	<b>0.66</b> (0.51–0.86)	0.94 (0.75–1.20)	0.80 (0.65–0.99)
Инфаркт миокарда	1	0.90 (0.75–1.09)	0.79 (0.65–0.97)	0.85 (0.72–1.00)
Инсульт любой	1	<b>1.13</b> (0.74–1.73)	<b>1.34</b> (0.90–2.02)	<b>1.24</b> (0.86–1.78)
Инсульт ишемический	1	0.89 (0.55–1.45)	1.05 (0.65–1.68)	0.97 (0.64–1.47)
Смерть от любой причины, ИМ, или инсульт - <b>вторичная конечная точка</b>	1	<b>0.83</b> (0.72–0.97)	0.84 (0.73–0.98)	0.84 (0.74–0.95)
Смерть от любой причины	1	0.68 (0.53–0.87)	0.95 (0.76–1.19)	0.81 (0.66–1.00)
Тромбоз стента	1	0.65 (0.45–0.94)	0.73 (0.51–1.04)	0.69 (0.51–0.93)

## Оценки Kaplan-Meier для конечных точек безопасности. Отношения рисков и 95% доверительные интервалы.

	Плацебо (n=5113)	<b>2.5 мг/2р</b> (n=5114)	<b>5 мг /2р</b> (n=5115)	Обе дозы (n=10229)
Крупные кровотечения TIMI, не связанные с КШ	1	<b>3.46</b> (2.08–5.77)	4.47 (2.71–7.36)	3.96 (2.46–6.38)
Мелкие кровотечения TIMI	1	<b>1.62</b> (0.92–2.82)	2.52 (1.50–4.24)	2.07 (1.27–3.37)
Кровотечения TIMI, требующие «медицинского внимания»	1	<b>1.79</b> (1.55–2.07)	2.39 (2.08–2.75)	2.09 (1.83–2.38)
Внутричерепные кровоизлияния	1	<b>2.83</b> (1.02–7.86)	3.74 (1.39–10.07)	3.28 (1.28–8.42)
Смертельные кровотечения	1	0.67 (0.24–1.89)	1.72 (0.75–3.92)	1.19 (0.54–2.59)

## Статус пациентов при окончании ATLAS

	Плацебо	2.5	5
<b>Закончили</b>	85%	85%	84%
<b>Смерть</b>	4%	3%	4%
<b>Хорошее наблюдение</b>	89%	88%	87%
<b>Отозвано согласие</b>	8%	9%	9%
<b>Потеряны</b>	0.3%	0.2%	0.3%
<b>Прочее</b>	3%	3%	4%
<b>Плохое наблюдение</b>	11%	12%	13%

Marciniak T.A. , Food & Drug Administration (по данным спонсора ATLAS-2), May 23, 2012

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM305921.pdf>



# NDA 202-439 Rivaroxaban for Acute Coronary Syndromes

Thomas A. **Marciniak**, M.D.

Food & Drug Administration, May 23, 2012

“ATLAS Challenge:

**Проблема ATLAS:**

**Отсутствующие (недостающие) данные  
& Сомнительное качество**

**Missing Data & Questionable Quality”**

*Is it:*

Atlas shrugged?

*or*

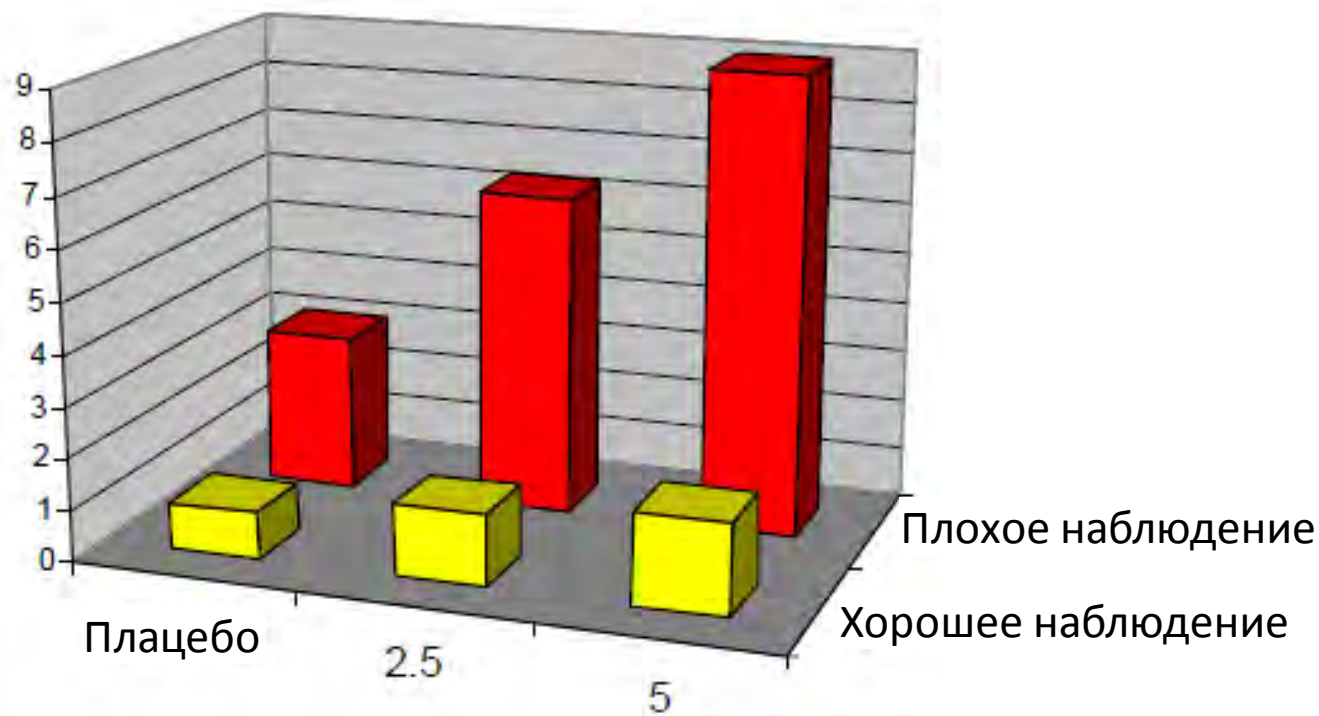
The weight of the world  
is too great today?



<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM305921.pdf>

# Частоты кровотечений в ATLAS были более высокими при неполном (незавершённом) наблюдении (incomplete follow-up)

Крупные/  
мелкие  
кровотечения  
TIMI  
на 100 чел/лет  
экспозиции



Marciniak T.A. , Food & Drug Administration, May 23, 2012

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM305921.pdf>

# Ингибитор фактора Ха ривароксабан после публикации ATLAS-2

Результаты испытания не интерпретируемы,

т.к. у 12% пациентов наблюдение не было закончено.

*Эта величина значительно превышает различие в 1 – 1.5% в частотах конечных точках между ривароксабаном и плацебо.*

Всего 1294 человека преждевременно прекратили участие в испытании, а компания смогла контактировать только с 183,

из которых были живы 177

the trial results are not interpretable because about 12% of the patients had incomplete follow-up, far higher than the 1% to 1.5% differences in the end-point rates between rivaroxaban and placebo. A total of 1294 subjects discontinued the trial prematurely, and the company was only able to contact 183, of which 177 were confirmed to be alive.

В испытании не было достаточного числа пациентов с высоким риском кровотечений. Было несколько странных (неожиданных) результатов - *ривароксабан не повлиял на инсульты, не было уменьшения ИМ на дозе 2.5 мг .*

В дополнение к этому риск кровотечений (по наблюдению одного из экспертов) на ривароксабане был «беспрецедентным».

the trial did not enroll enough patients at high risk of bleeding, such as the elderly, and that there were some seemingly odd results—such as the fact that stroke was not reduced by rivaroxaban, nor was there a reduction in MI with the 2.5-mg dose. Added to this, **the bleeding hazard with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51 was "unprecedented,"** one expert observed

# Заключение по ATLAS

T.A.Marciniak - FDA

***ATLAS потерпел неудачу, а не просто породил сомнения.***

## ATLAS Conclusion

ATLAS failed, not shrugged.

The missing data and quality problems preclude ATLAS from providing substantial evidence of effectiveness.



**Отсутствующие  
данные  
и проблемы  
качества  
не позволили  
ATLAS  
предоставить  
достаточные  
свидетельства  
эффективности**

# Основания не рекомендовать ривароксабан для лечения острого коронарного синдрома

Summary Minutes of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. May 23, 2012.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM310093.pdf>

Из официального резюме Заседания Консультативного Комитета по сердечнососудистым и почечным лекарствам, посвящённого вопросу о рекомендации одобрить применение ривароксабана при ОКС

Члены комитета, которые голосовали «нет», чувствовали, что они не могут полагаться на данные, представленные (доверять данным, представленным) на заседании. Были сомнения в отношении риска кровотечений и необходимости сбалансировать сердечнососудистые смерти и угрожающие жизни кровотечения. **Была также озабоченность в связи с отсутствующими данными.**

The committee members that voted no felt that they could not rely on the evidence presented at the meeting. There was concern about the bleeding risk and the need to balance cardiovascular death versus life threatening bleeds. There were also concerns about missing data.

## Дополнительный аргумент

«Положительные» данные ATLAS относятся к применению ривароксабана с клопидогрелом (и аспирином) (стратум 2), и не могут быть распространены на тикагрелор, рекомендованный Европейским обществом кардиологов как предпочтительный антитромбоцитарный препарат при/после ОКС.

## 4 марта 2013 года. Одобрения ривароксабана при ОКС нет, а «достижения» спонсора ATLAS, очевидно, FDA не удовлетворили

Компания-спонсор испытания ATLAS каким-то чудодейственным образом раздобыла информацию о «жизненном статусе» (vital status) 843 или 63% из 1,338 участников испытания, у которых он ранее был неизвестен\* (любопытно, почему этого не сделали сразу, если информацию можно было получить?). Или до того надеялись на авторитет группы TIMI, что считали, – всё сойдет? Даже после коррекции доля пациентов, судьба которых неизвестна, в ATLAS выше, чем в других испытаниях при ОКС\*. Судя по сообщению на сайте theheart.org, FDA пока «держится» и по-прежнему имеет вопросы. Они изложены в second complete response letter FDA (во втором полном ответе FDA) компании Janssen по поводу её обращения за одобрением применения ривароксабана при ОКС\*\* (письмо пока на сайте FDA найти не удалось).

\*Wood S. FDA, again, seeks more info on rivaroxaban in ACS. [www.theheart.org](http://www.theheart.org). Mar 4, 2013.

\*\*FDA Issues Complete Response Letter for XARELTO® (rivaroxaban) for the Reduction of Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. <http://www.prnewswire.com/news-releases/>... Mar 4, 2013

## **Метаанализ А.Комócsi и соавт.**

*Komócsi A., Vorobcsuk A., Kehl D., Aradi D.*

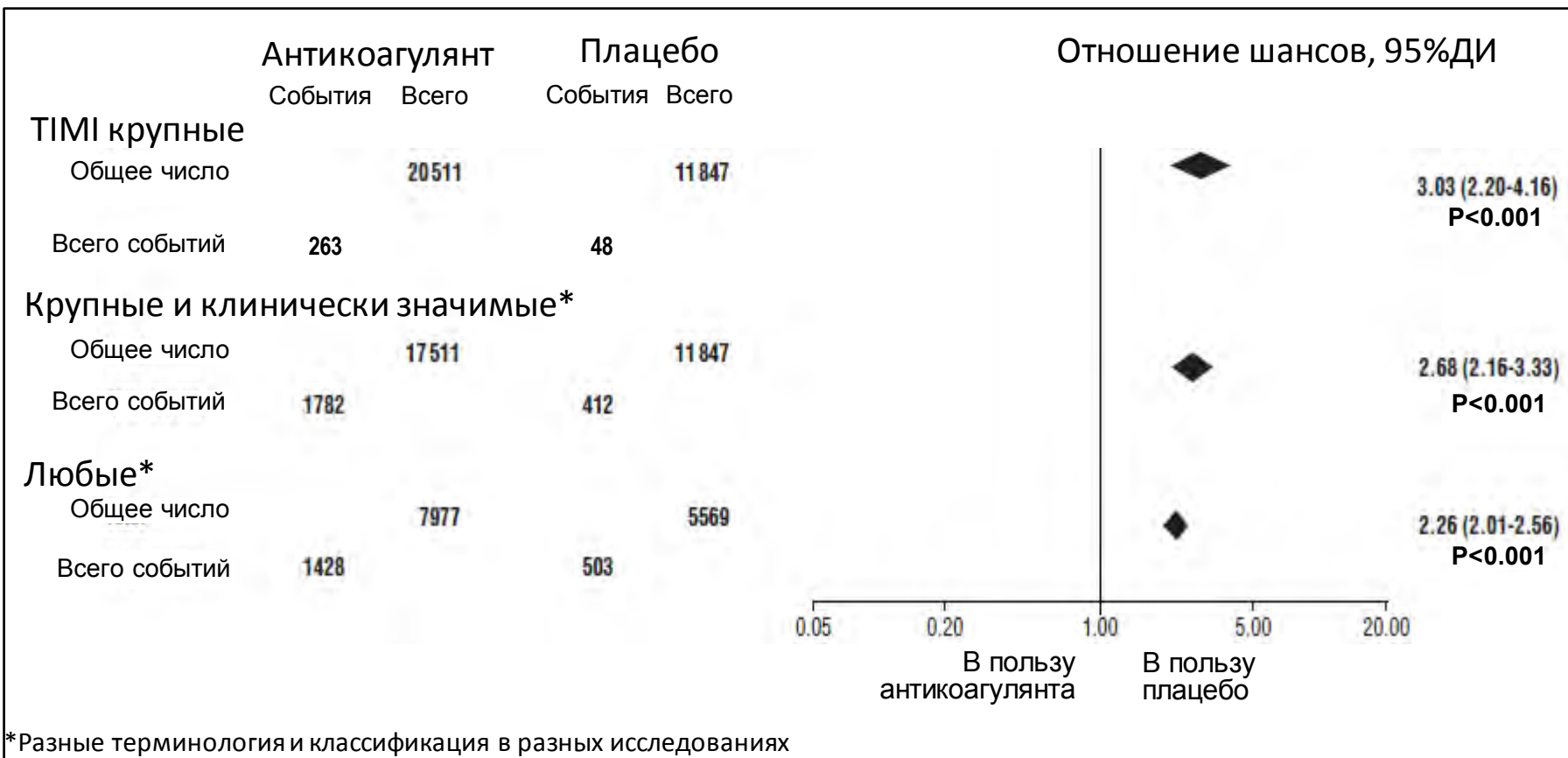
*Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome.*

***Использование антикоагулянтных агентов для приёма внутрь нового поколения у пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию после острого коронарного синдрома.***

*Arch Intern Med 2012; DOI:10.1001/archinternmed.2012.4026.*

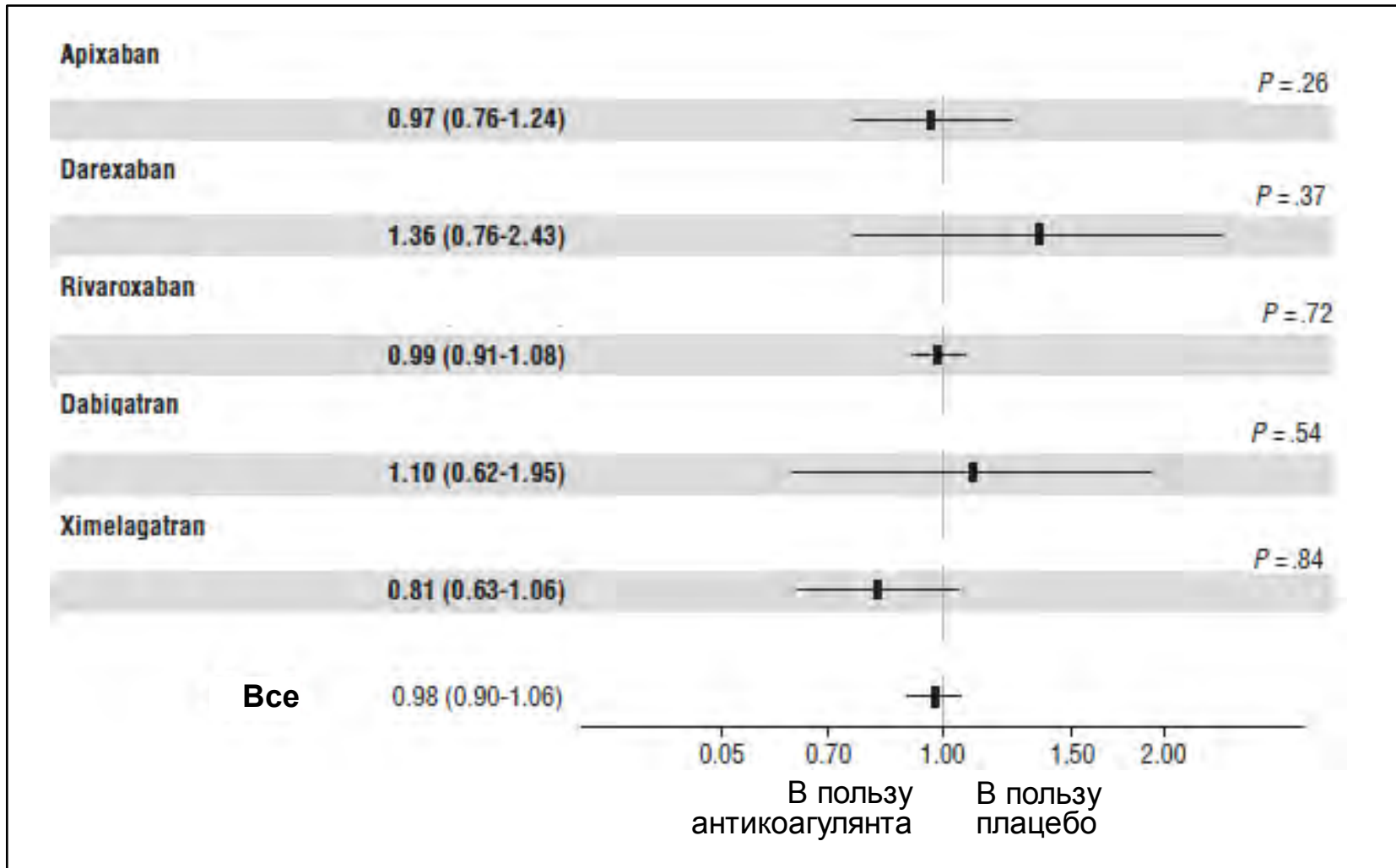


# Антикоагулянты для приёма внутрь нового поколения у пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию после ОКС. Кровотечения. Метаанализ.



*Komócsi A., Vorobcsuk A., Kehl D., Aradi D.  
Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving  
antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome.  
Arch Intern Med 2012; DOI:10.1001/archinternmed.2012.4026.*

**Антикоагулянты для приёма внутрь нового поколения  
на фоне двойной антитромбоцитарной терапии  
Общий (конечный) клинический эффект:  
сумма ишемических событий и крупных кровотечений**



*Komócsi A., Vorobcsuk A., Kehl D., Aradi D. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome. Arch Intern Med 2012; DOI:10.1001/archinternmed.2012.4026.*

# Новые антикоагулянтные агенты при/после ОКС на фоне ДАТ

Метаанализ Komócsi A. И др.: *новые антикоагулянтные агенты, - ингибиторы фактора Ха ривароксабан (Ксарелто) и апиксабан, и прямой ингибитор тромбина дабигатран (Прадакса).*

Идентифицировано семь проспективных рандомизированных плацебо контролируемых исследований у **>31000** пациентов,

**получающих антитромбоцитарную терапию после ОКС.**

5 исследований - поиск дозы, первичный исход безопасность,  
2 - крупные испытания 3-й фазы (APPRAISE-2 и ATLAS-ACS 2 TIMI 51).

Использование оральных антикоагулянтов нового поколения ассоциировалось с драматическим увеличением **крупных кровотечений** (ОШ 3.03; 95% ДИ 2.20-4.16;  $p < 0.001$ ).

**Общая клиническая польза - ОШ 0.98; 95% ДИ, 0.90-1.06;  $p=0.57$ .**

*Komócsi A., Vorobcsuk A., Kehl D., Aradi D. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome.*

*Arch Intern Med 2012;*

*DOI:10.1001/archinternmed.2012.4026.*

*Hernandez AV. Arch Intern Med 2012; doi:10.1001/2013.jamainternmed.293.*

Согласно метаанализу Komócsi A. и др.  
использование оральных антикоагулянтов нового поколения  
у пациентов с ОКС,  
получающих двойную антитромбоцитарную терапию,  
**ассоциировалось с драматическим увеличением**  
**крупных кровотечений**  
**(ОШ 3.03; 95% ДИ 2.20-4.16;  $p < 0.001$ ).**

Общая клиническая польза - ОШ 0.98; 95% ДИ, 0.90-1.06;  $p=0.57$ .

*Komócsi A., Vorobcsuk A., Kehl D., Aradi D. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome. Arch Intern Med 2012; DOI:10.1001/archinternmed.2012.4026*

**Hernandez A.V. No place for novel oral anticoagulants  
in current treatment of acute coronary syndromes.**

**«для новых оральных антикоагулянтов в современном лечении  
острых коронарных синдромов места нет»**

*Hernandez AV. Arch Intern Med 2012; doi:10.1001/2013.jamainternmed.293.*