Xarelto®
rivaroxaban

Нови възможности за лечение и вторична профилактика на БТЕ

Доц. Евелина Пазванска

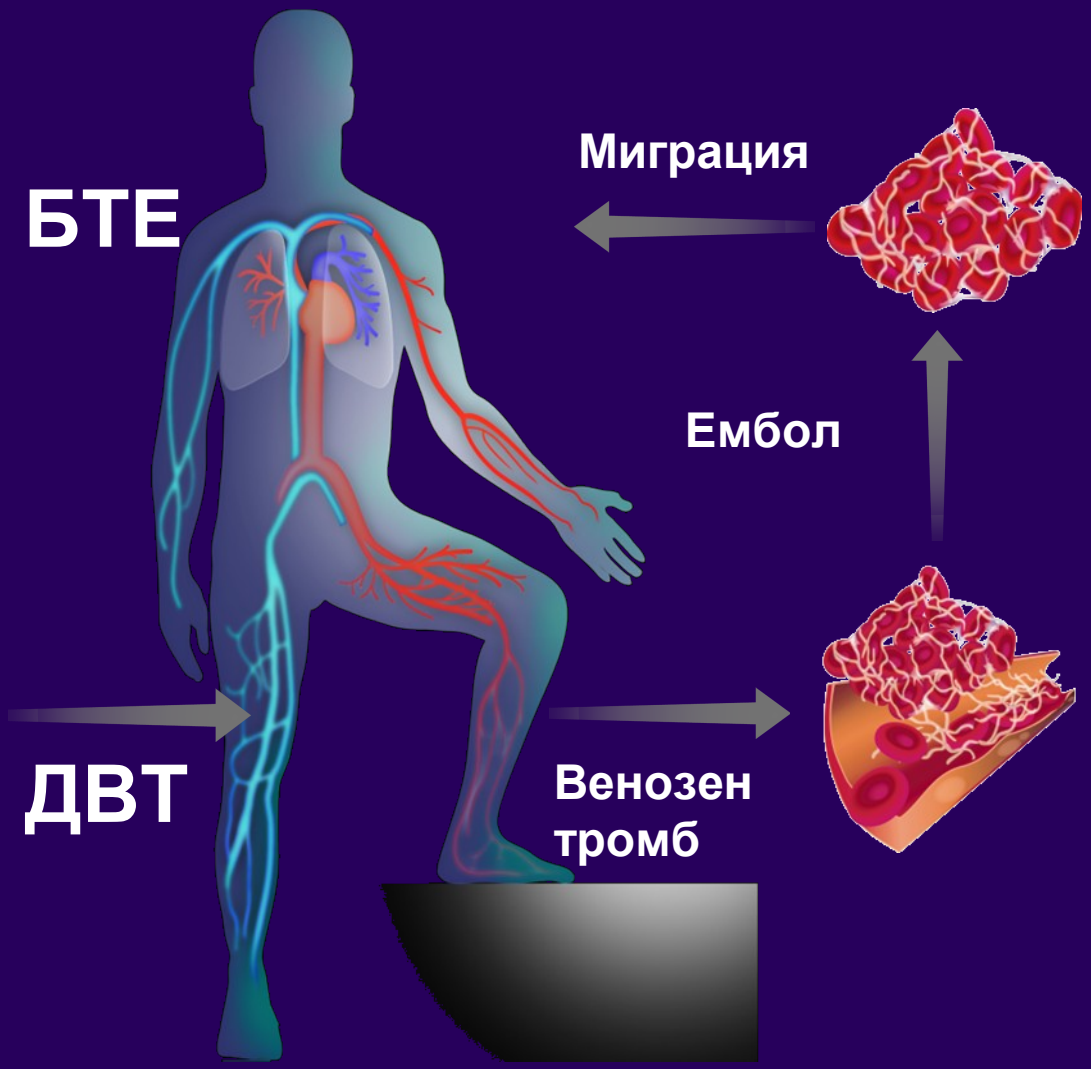
Serena Williams

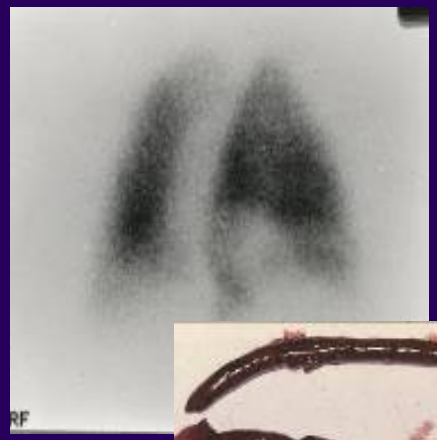
Wimbledon 2010

Serena Williams

Wimbledon 2012

ВТЕ: дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен тромбоемболизъм (БТЕ)





ВТЕ - стандартна терапия и етапите и

Фази на заболяването ВТЕ

остра

подостра

хронична

Стандартно лечение на ВТЕ

Парентерална, терапевтична доза антикоагулант – НМХ, НФХ, Fondaparinux (min 5 дни)

Начална терапия /хронично лечение **VKA INR 2.0–3.0**

Най-малко 3 месеца

Kearon C, et al.Chest 2008 Jun;133(6 Suppl):454S-545S

ESC Textbook of Cardiovascular Medicine 2nd Edition 2009; Chapter 37 pp 1348–1349

VKA INR 2.0–3.0 или 1.5–1.9

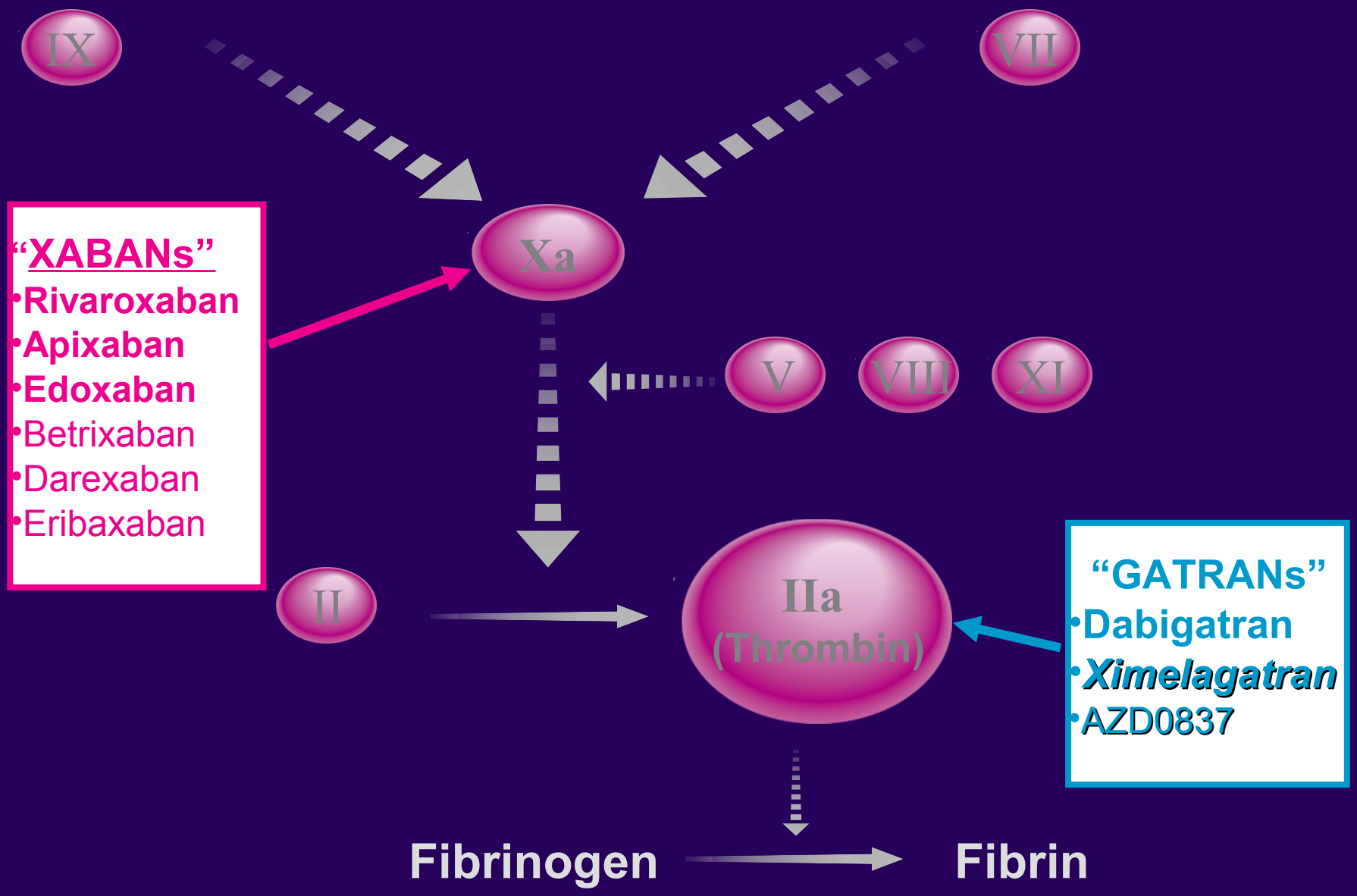
Вторична профилактика

>3 месеца/години/до края на живота

Трябват ли ни нови антикоагуланти?

ВТЕ – “класически” антикоагуланти и ограничения

Ограничения на хепарините	Ограничения на ВКА
•Парентерално (инжекционно приложение) •Локални усложнения •Системни усложнения (HIT) •Необходим лабораторен контрол (брой Thr) •Дозов режим – дозиране по телесно тегло	•Бавно начало на действие •Множество взаимодействия с храни и медикаменти (>120) •Тесен терапевтичен прозорец •Необходим лабораторен контрол (INR) •Дозов режим – според стойностите на INR



Gross PL et al.Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28: 380-386
Eikelboom JW et al.Circulation 2010; 121:1523-1532

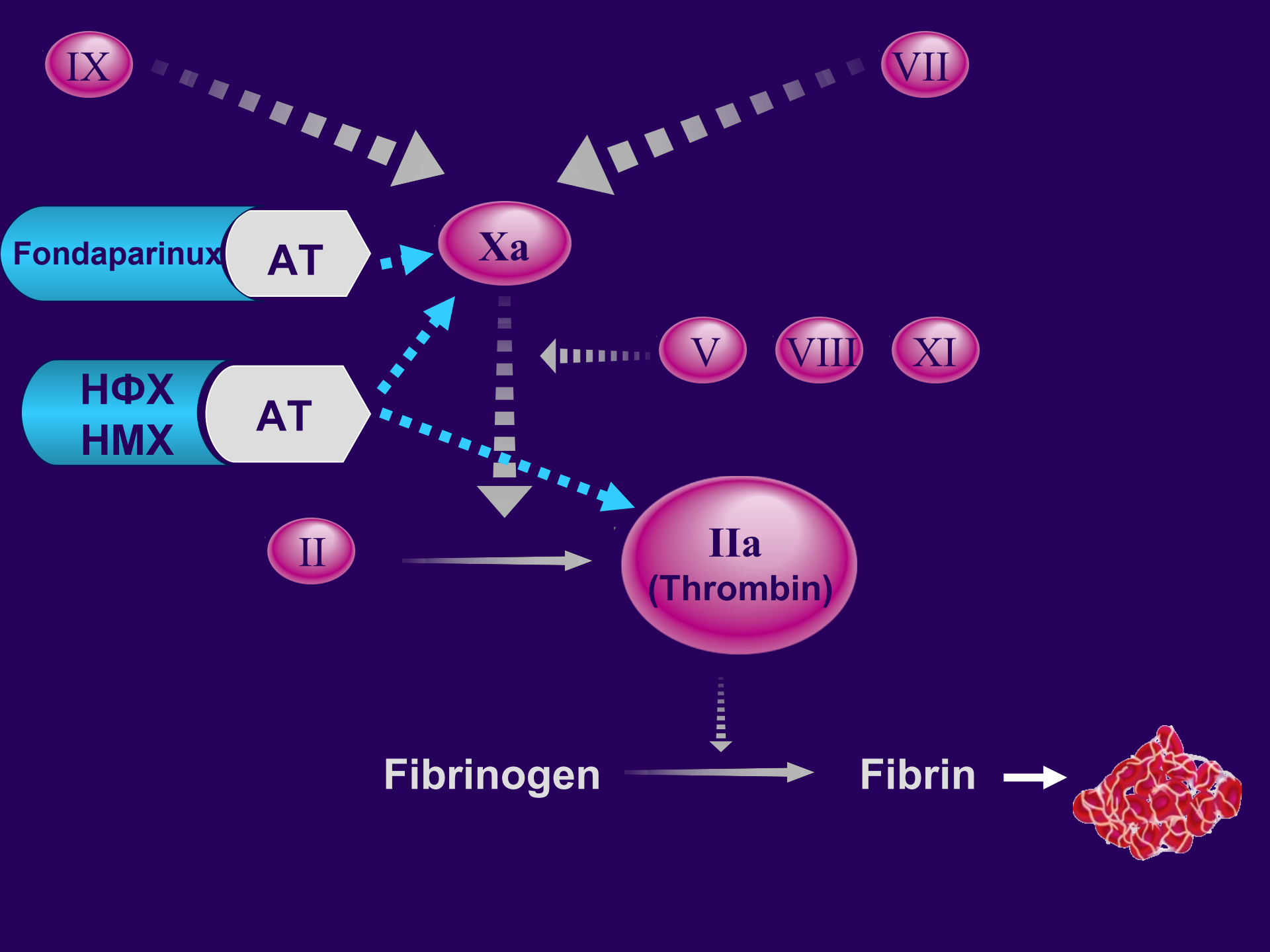
Xarelto®
rivaroxaban

Първият перорален,
директен инхибитор на Фактор Ха

Механизъм на действие

- **Селективен инхибитор на Фактор Ха**
  - Rivaroxaban (Xarelto) има >10,000-пъти по-голяма селективност за Фактор Ха, в сравнение с други серумни протеази
- **Мощен инхибитор на Фактор Ха**
  - Rivaroxaban (Xarelto) инхибира свободния ФХа, свързания в протромбиназен комплекс ФХа, както и свързания с фибрин ФХа
- **Директен инхибитор на Фактор Ха**
  - Rivaroxaban (Xarelto) се свързва директно с висок афинитет с активното място на фактор Ха
  - Не се нуждае от кофактор като antithrombin

Roehrig S et al. J Med Chem 2005;48:5900–8
Perzborn E et al. J Thromb Haemost 2005;3:514–21
Kubitza D & Haas S. Expert Opin Investig Drug 2006;15:843–55


IX
VII
Fondaparinux
AT
Xa
V
VIII
XI
НФХ
НМХ
AT
II
IIa
(Thrombin)
Fibrinogen
Fibrin

Фармакологични характеристики

- Висока бионаличност (80-100%) след прием на 10 mg Rivaroxaban
- След прием на гладно на таблетка от 20 mg, бионаличността на Rivaroxaban е 66%. След приемане по време на хранене, се постига почти пълна абсорбция с висока бионаличност
- **Препоръчва се таблетките Rivaroxaban от 15 и 20 mg да се приемат по време на хранене**

Bayer Health Care. Xarelto 15mg film-coated tablets; Xarelto 20mg film-coated tablets Summary of Product Characteristics. 2011

Фармакологични характеристики

- Бърза резорбция (C_{max} 2-4h) след перорален прием
- Линеарна фармакокинетика, която не се влияе съществено от възраст, телесно тегло, пол
- Плазмен полуживот - 5-9 ч. при здрави доброволци; 11-13ч. при възрастни пациенти
- Не кумулира при многократно дозиране
- Предвидим ФД ефект, с широк терапевтичен прозорец

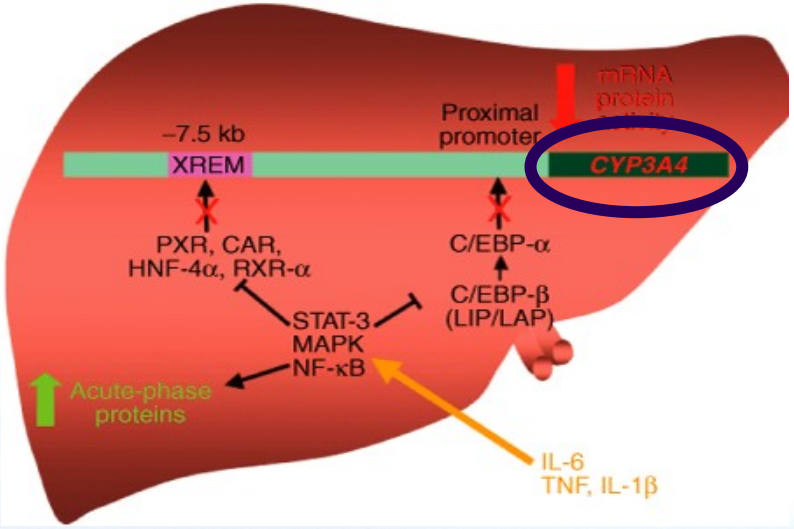
Kubitza D, et al. Clin Pharmacol Ther. 2005;78:412-421

Turpie AG, et al. J Thromb Haemost. 2005;3:2479-2486

Bayer Health Care. Xarelto 15mg film-coated tablets; Xarelto 20mg film-coated tablets Summary of Product Characteristics. 2011

Метаболизъм и елиминиране

- Една трета от приетата доза се елиминира непроменена с урината
- Около две трети се метаболизира до **неактивни** метаболити в черния дроб с участието на **CYP3A4, CYP2J2** и CYP□независими механизми (**P-gp, Bcrp**)



Bayer Health Care. Xarelto 15mg film-coated tablets; Xarelto 20mg film-coated tablets Summary of Product Characteristics. 2011

Лекарствени взаимодействия с ензимни инхибитори

Rivaroxaban +	CYP3A4 инхибитори	P□gp инхибитори	C_{max} Повишение (пъти)	Клинично значение
Ketoconazole 400 mg o.d. Itraconazole Voriconazole	Силен	Силен	1.7	ДА
Fluconazole	Умерен	---	1.3	Не
Ritonavir 600 mg b.i.d.	Силен	Силен	1.6	ДА
Clarithromycin 500 mg b.i.d.	Силен	Умерен	1.4	Не
Erythromycin 500 mg t.i.d.	Умерен	Умерен	1.3	Не

Bayer Health Care. Xarelto 15mg film-coated tablets; Xarelto 20mg film-coated tablets Summary of Product Characteristics. 2011

– от фармакологията към клиничните предимства

- Перорален антикоагулант
- Лесен дозов режим
- Фиксирана доза
- Бърз и обратим антикоагулантен ефект
- Без необходимост от лабораторен контрол и адаптиране на дозата
- Без риск от системни усложнения (HIT)
- Без риск от локални усложнения (хематоми, кожна некроза, болка)

Kubitza D, et al. Clin Pharmacol Ther. 2005;78:412-421
Turpie AG, et al. J Thromb Haemost. 2005;3:2479-2486
Bayer Health Care. Xarelto 15mg film-coated tablets; Xarelto 20mg film-coated tablets Summary of Product Characteristics. 2011

Нови перорални антикоагуланти – Фаза III клинични проучвания

Антикоагулант	THR	TKR	ДВТ/БТЕ Тх и вторична профилактика	Продължи-телна профилак-тика ВТЕ	SPAF	ACS	Нехирургични пациенти
Rivaroxaban	RECORD 1 RECORD 2	RECORD 3 RECORD 4	**EINSTEIN DVT** **EINSTEIN PE**	**EINSTEIN EXT**	ROCKET-AF J-ROCKET AF	ATLAS	MAGELLAN
Apixaban	ADVANCE 3	ADVANCE 1 ADVANCE 2	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT	ARISTOTLE AVERROES	APPRAISE 2 - прекратено	ADOPT
Edoxaban	STARS J-V		HOKUSAI	HOKUSAI	ENGAGE AF – TIMI 48		
Dabigatran	RE-NOVATE RE-NOVATEII	RE-MOBILIZE RE-MODEL	RE-COVER I RE-COVER II	RE-MEDY RE-SONATE	RE-LY RELY-ABLE	RE-DEEM	

Darexaban, Betrixaban, Eribaxaban – Xa инхибитори, фаза II клинични проучвания

Eikelboom JW et al.Circulation 2010; 121:1523-1532

Garcia D et al. Blood 2010;115:15-20

Лечение и вторична профилактика на ВТЕ

Evaluating oral, direct Factor Xa **IN**hibitor, Rivaroxaban in patients with acute **S**ymp**T**omatic deep v**E**I**N** thrombosis

Фаза III клинични проучвания от програмата EINSTEIN VTE:

- **EINSTEIN–DVT-** ефикасност и безопасност на rivaroxaban vs. enoxaparin/VKA при пациенти със симптоматична ДВТ, без данни за БТЕ
- **EINSTEIN–PE -** ефикасност и безопасност на rivaroxaban vs. enoxaparin/VKA при пациенти със симптоматичен БТЕ, със или без симптоматична ДВТ
- **EINSTEIN Extension** (Continued treatment study) - ефикасност и безопасност на rivaroxaban за продължителна профилактика, при пациенти с епизод на симптоматичен ВТЕ, след срока на стандартната профилактика

Bauersachs R, et al. N Engl J Med 2010 Dec 23;363(26):2499-510
Executive committee and representatives of Bayer, Buller HR, Lensing AW. Protocol EINSTEIN-Extension. Study number 11899. 2010

EINSTEIN DVT EINSTEIN EXT

EINSTEIN PE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism

The EINSTEIN Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Rivaroxaban, an oral factor Xa inhibitor, may provide a simple, fixed-dose regimen for treating acute deep-vein thrombosis (DVT) and for continued treatment, without the need for laboratory monitoring.

METHODS

We conducted an open-label, randomized, event-driven, noninferiority study that compared oral rivaroxaban alone (15 mg twice daily for 3 weeks, followed by 20 mg once daily) with subcutaneous enoxaparin followed by a vitamin K antagonist (either warfarin or acenocoumarol) for 3, 6, or 12 months in patients with acute, symptomatic DVT. In parallel, we carried out a double-blind, randomized, event-driven superiority study that compared rivaroxaban alone (20 mg once daily) with placebo for an additional 6 or 12 months in patients who had completed 6 to 12 months of treatment for venous thromboembolism. The primary efficacy outcome for both studies was recurrent venous thromboembolism. The principal safety outcome was major bleeding or clinically relevant nonmajor bleeding in the initial-treatment study and major bleeding in the continued-treatment study.

RESULTS

The study of rivaroxaban for acute DVT included 3449 patients: 1731 given rivaroxaban and 1718 given enoxaparin plus a vitamin K antagonist. Rivaroxaban had noninferior efficacy with respect to the primary outcome (36 events [2.1%], vs. 51 events with enoxaparin–vitamin K antagonist [3.0%]; hazard ratio, 0.68; 95% confidence interval [CI], 0.44 to 1.04; P<0.001). The principal safety outcome occurred in 8.1% of the patients in each group. In the continued-treatment study, which included 602 patients in the rivaroxaban group and 594 in the placebo group, rivaroxaban had superior efficacy (8 events [1.3%], vs. 42 with placebo [7.1%]; hazard ratio, 0.18; 95% CI, 0.09 to 0.39; P<0.001). Four patients in the rivaroxaban group had nonfatal major bleeding (0.7%), versus none in the placebo group (P=0.11).

CONCLUSIONS

Rivaroxaban offers a simple, single-drug approach to the short-term and continued treatment of venous thrombosis that may improve the benefit-to-risk profile of anticoagulation. (Funded by Bayer Schering Pharma and Ortho-McNeil; ClinicalTrials.gov numbers, NCT00440193 and NCT00439725.)

The members of the writing committee (Rupert Bauersachs, M.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Benjamin Brenner, M.D., Harry R. Buller, M.D., Hervé Decousus, M.D., Alex S. Gallus, M.D., Anthonie W. Lensing, M.D., Frank Misselwitz, M.D., Martin H. Prins, M.D., Gary E. Raskob, Ph.D., Annelise Segers, M.D., Peter Verhamme, M.D., Phil Wells, M.D., Giancarlo Agnelli, M.D., Henri Bounameaux, M.D., Alexander Cohen, M.D., Bruce L. Davidson, M.D., M.P.H., Franco Piovella, M.D., and Sebastian Schellong, M.D.) take responsibility for the content and integrity of this article. The committee members' affiliations are listed at the end of the article. Address reprint requests to Dr. Buller at the Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, F4-275, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, the Netherlands, or at h.r.buller@amc.uva.nl.

*The investigators participating in the EINSTEIN–DVT and EINSTEIN–Extension Studies are listed in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article (10.1056/NEJMoa1007903) was published on December 4, 2010, and updated December 8, 2010, at NEJM.org.

N Engl J Med 2010;363:2499-510.

Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.

The New England Journal of Medicine
Downloaded from nejm.org on October 25, 2011. For personal use only. No other uses without permission.
Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism

The EINSTEIN–PE Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

A fixed-dose regimen of rivaroxaban, an oral factor Xa inhibitor, has been shown to be as effective as standard anticoagulant therapy for the treatment of deep-vein thrombosis, without the need for laboratory monitoring. This approach may also simplify the treatment of pulmonary embolism.

METHODS

In a randomized, open-label, event-driven, noninferiority trial involving 4832 patients who had acute symptomatic pulmonary embolism with or without deep-vein thrombosis, we compared rivaroxaban (15 mg twice daily for 3 weeks, followed by 20 mg once daily) with standard therapy with enoxaparin followed by an adjusted-dose vitamin K antagonist for 3, 6, or 12 months. The primary efficacy outcome was symptomatic recurrent venous thromboembolism. The principal safety outcome was major or clinically relevant nonmajor bleeding.

RESULTS

Rivaroxaban was noninferior to standard therapy (noninferiority margin, 2.0; P=0.003) for the primary efficacy outcome, with 50 events in the rivaroxaban group (2.1%) versus 44 events in the standard-therapy group (1.8%) (hazard ratio, 1.12; 95% confidence interval [CI], 0.75 to 1.68). The principal safety outcome occurred in 10.3% of patients in the rivaroxaban group and 11.4% of those in the standard-therapy group (hazard ratio, 0.90; 95% CI, 0.76 to 1.07; P=0.23). Major bleeding was observed in 26 patients (1.1%) in the rivaroxaban group and 52 patients (2.2%) in the standard-therapy group (hazard ratio, 0.49; 95% CI, 0.31 to 0.79; P=0.003). Rates of other adverse events were similar in the two groups.

CONCLUSIONS

A fixed-dose regimen of rivaroxaban alone was noninferior to standard therapy for the initial and long-term treatment of pulmonary embolism and had a potentially improved benefit-risk profile. (Funded by Bayer HealthCare and Janssen Pharmaceuticals; EINSTEIN-PE ClinicalTrials.gov number, NCT00439777.)

The members of the writing committee (Harry R. Buller, M.D., Martin H. Prins, M.D., Anthonie W.A. Lensing, M.D., Hervé Decousus, M.D., Barry F. Jacobson, M.D., Erich Minar, M.D., Jaromir Chlumsky, M.D., Peter Verhamme, M.D., Phil Wells, M.D., Giancarlo Agnelli, M.D., Alexander Cohen, M.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Henri Bounameaux, M.D., Bruce L. Davidson, M.D., Frank Misselwitz, M.D., Alex S. Gallus, M.D., Gary E. Raskob, Ph.D., Sebastian Schellong, M.D., and Annelise Segers, M.D.) take responsibility for the content and integrity of this article. Address reprint requests to Dr. Buller at the Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, F4-275, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, the Netherlands, or at h.r.buller@amc.uva.nl.

The affiliations of the writing committee members are listed in the Appendix.

*The investigators participating in the EINSTEIN–Pulmonary Embolism (PE) Study and the study committees are listed in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article (10.1056/NEJMoa1113572) was published on March 26, 2012, at NEJM.org.

N Engl J Med 2012;366:1287-97.

Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society.

The New England Journal of Medicine
Downloaded from nejm.org on August 4, 2012. For personal use only. No other uses without permission.
Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Bauersachs R, et al. N Engl J Med 2010 Dec 23;363(26):2499-510

The EINSTEIN–PE Investigators. 10.1056/NEJMoa1113572 published on March 26, 2012, at NEJM.org.

EINSTEIN Pulmonary Embolism - Цел

- Да оцени дали Rivaroxaban е поне толкова ефикасен, колкото стандартната терапия с НМХ/ВКА, за лечение на остра симптоматична БТЕ, със или без симптоматична ДВТ, и за вторична профилактика на рецидиви на симптоматичен ВТЕ

EINSTEIN PE: дизайн на проучването

Рандомизирано, отворено, event-driven, non-inferiority проучване

- До 48 ч. преди започване на лечението с Rivaroxaban се допуска приложение на хепарини/fondaparinux
- “Достатъчен” за анализ брой случаи на рецидиви на ВТЕ – 88
- Non-inferiority праг – 2.0

EINSTEIN DVT/PE

Критерии за включване

- **EINSTEIN DVT**: доказана остра симптоматична проксимална ДВТ, без симптоматична БТЕ
- **EINSTEIN PE**: доказана остра симптоматична БТЕ, със или без симптоматична ДВТ
- Писмено информирано съгласие

EINSTEIN DVT/PE

Основни критерии за изключване

- Приложени/показани други терапевтични методи и средства – тромбектомия/емболектомия, филтър на v. cava, фибринолитици
- Лечение с ВКА за индикации, различни от ДВТ и/или БТЕ
- Лечение преди рандомизацията > 48ч. с терапевтични дози антикоагуланти, или прием на повече от една доза ВКА
- Creatinine clearance <30 ml/min
- Чернодробна патология (остър хепатит, хроничен активен хепатит, цироза) или alanine aminotransferase (ALAT) >3x над горна граница на нормата
- Очаквана продължителност на живота <3 месеца
- Активно кървене или висок риск от кървене – контраиндицирано лечение с enoxaparin или ВКА
- Неконтролирана артериална хипертония (АНс >180 mmHg ил АНд >110 mmHg)
- Жени във фертилна възраст, без контрацепция, бременни и кърмещи
- Лечение със силни инхибитори или индуктори на CYP3A4

EINSTEIN DVT/PE

Първичен показател за ефикасност*

- Рецидив на симптоматичен ВТЕ – **съставен показател** от рецидив на ДВТ, нефатална или фатална БТЕ

Първичен показател за безопасност*

- Клинично значимо кървене – **съставен показател** от масивно и клинично значимо, немасивно кървене

Вторични показатели

- Нетна клинична полза – **съставен показател** от първичния показател за ефикасност + масивно кървене
- Обща смъртност
- Честота на сърдечно-съдови инциденти (ACS, IS, TIA, SE)

Лабораторен контрол

- Месечно ALAT и билирубин

*** Оценявани от независими оценители, слепи за провежданото лечение**

EINSTEIN DVT, PE Evaluation Study Information available at http://clinicaltrials.gov

EINSTEIN DVT/PE: дефиниции за кървене

- **Масивно кървене*** – свързано със:
  - Понижаване на Hв с 2 g/dL или повече, или
  - Показания за трансфузия на 2 или повече единици цялостна кръв или еритроцитна маса, или
  - Кървене в критичен орган или локализация: интракраниално, интраспинално, интраокуларно, перикардиално, интра-артикуларно, интрамускулно с компартмент синдром, ретроперитонеално, или,
  - Причина за смърт
- **Клинично значимо, немасивно кървене** – не покрива критериите за масивно кървене, но е свързано със:
  - Необходимост от медицинска намеса,
  - Непланиран контакт с пациента (визита, по телефона),
  - Налага временно прекъсване на лечението,
  - Причинява дискомфорт, болка, нарушава (ограничава) ежедневната активност
- **Клинично незначимо кървене**

Buller HR, et al. N Engl J Med 2007;357:1094-104.

*По критериите и дефинициите на International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

25

EINSTEIN PE

Rivaroxaban		Enoxaparin/VKA
2420	Рандомизирани (n=4833)	2413
2419	Intention-to-treat population	2413
2412	Safety population	2405
2224	Per-protocol population	2238
66 (2.7%)	Оттеглено съгласие	118 (4.8%)
8 (0.3%)	Загубени за проследяване	10 (0.4%)

The EINSTEIN–PE Investigators. 10.1056/NEJMoa1113572 published on March 26, 2012, at NEJM.org.

26

EINSTEIN PE: Характеристики на пациентите

	Rivaroxaban (n=2419)	Enoxaparin/VKA (n=2413)
Мъже (%)	54.1	51.7
Възраст (години)	57.9	57.5
BMI (kg/m^2)	28.3	28.4
Creatinine clearance (%)		
<30 ml/min	0.2	<0.1
30-49ml/min	8.6	7.9
50–79 ml/min	26.3	24.6
≥80 ml/min	64.3	67
Пациенти с активен карцином (%)	4.7	4.5
Планирана продължителност на лечението (%)		
3 месеца	5.3	5.1
6 месеца	57.3	57.5
12 месеца	37.4	37.5

The EINSTEIN–PE Investigators. 10.1056/NEJMoa1113572

published on March 26, 2012, at NEJM.org

EINSTEIN PE: Характеристики на пациентите

	Rivaroxaban (n=2419)	Enoxaparin/VKA (n=2413)
Анатомично разпространение на изходната БТЕ, %		
Ограничено (≤25% от съдовото русло на отделен дял)	12.8	12.4
Междинно	57.5	59
Масивно (повече дялове, >25% от съдовото русло)	24.7	23.9
Лечение преди рандомизацията n (%)	2237 (92.4)	2410 (99.9)
Продължителност дни (mean)	1	8
Продължителност на лечението дни	216	214
Съпътстваща симптоматична ДВТ (%)	25.1	24.5
Хоспитализация % (дни mean)	89.7 (6)	89.9 (7)
Лечение в ICU % (дни mean)	14.7 (4)	13.8 (4)

The EINSTEIN–PE Investigators. 10.1056/NEJMoa1113572

published on March 26, 2012, at NEJM.org

28

EINSTEIN PE: Характеристики на пациентите

	Rivaroxaban (n=2419)	Enoxaparin/VKA (n=2413)
Compliance с протокола на проучването, n (%)		
<50%	31 (1.3)	64 (2.7)
≥50% до <80%	78 (3.2)	115 (4.8)
≥80%	**2279 (94.2)**	**2226 (92.3)**

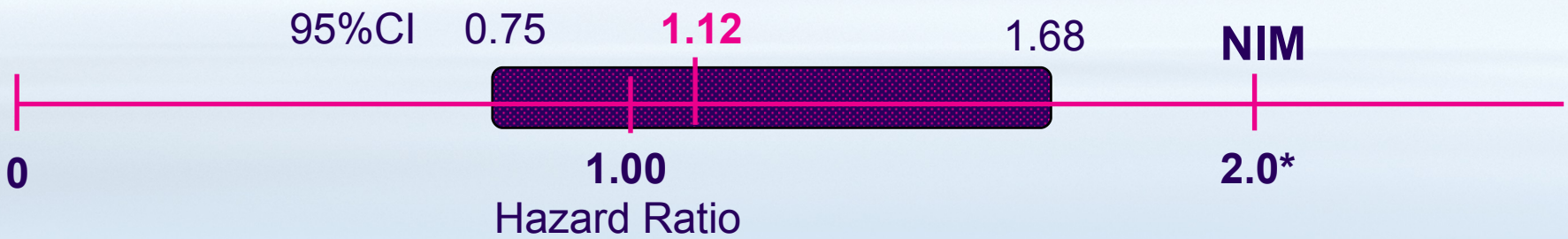
The EINSTEIN–PE Investigators. 10.1056/NEJMoa1113572

published on March 26, 2012, at NEJM.org

29

EINSTEIN PE – Първичен показател за ефикасност

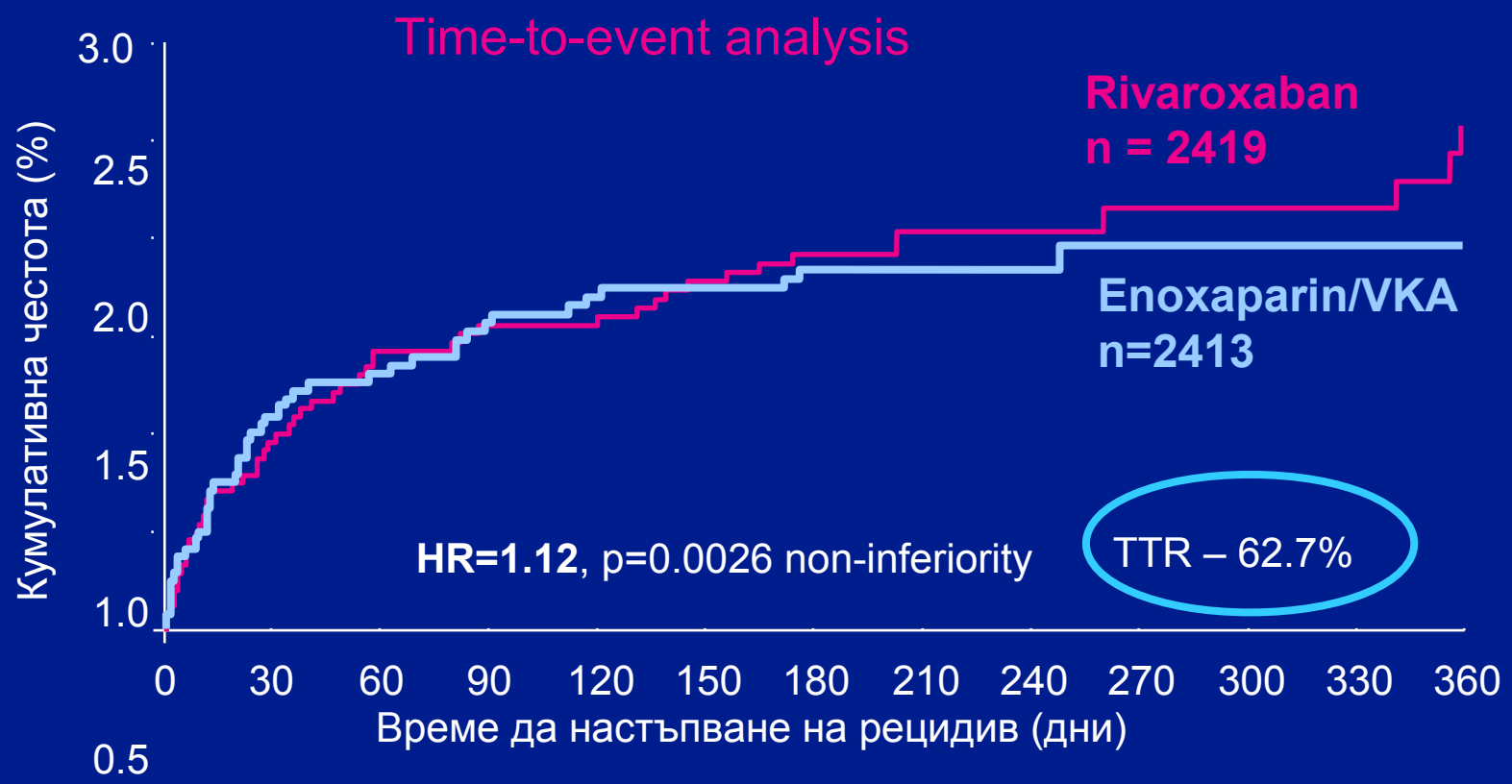
	Rivaroxaban (n = 2419)		Enoxaparin/ВКА (n = 2413)	
	Брой	(%)	Брой	(%)
Първи рецидив на симптоматичен ВТЕ	**50**	**(2.1)**	**44**	**(1.8)**
Рецидив на ДВТ	18	(0.7)	17	(0.7)
Рецидив на ДВТ + БТЕ	0	(0)	2	(<0.1)
Нефатална БТЕ	22	(0.9)	19	(0.8)
Фатална БТЕ /или не може да се изключи	10	(0.4)	6	(0.2)



Rivaroxaban superior	Rivaroxaban non-inferior	Rivaroxaban inferior

ITT *non-inferiority праг *P*=0.003 non-inferiority

EINSTEIN PE – Първичен показател за ефикасност – рецидив на симптоматичен ВТЕ



Брой пациенти с риск

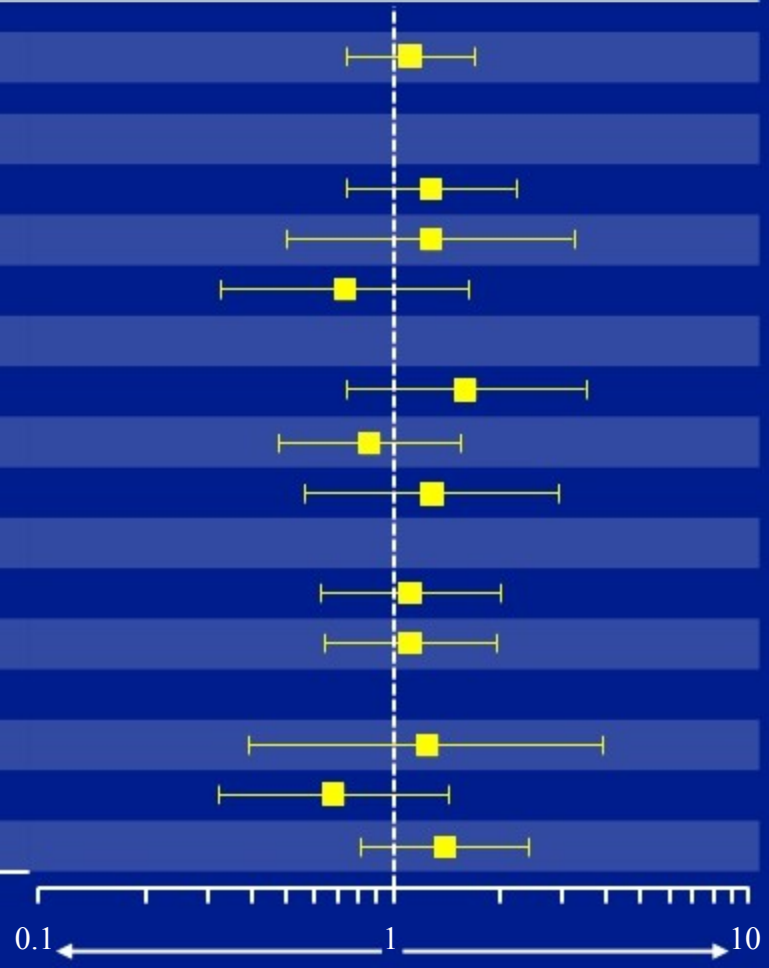
Rivaroxaban	2419	2350	2321	2303	2180	2167	2063	837	794	785	757	725	672
Enox/VKA	2413	2316	2295	2274	2155	2146	2050	835	787	772	746	722	675

ITT population

EINSTEIN PE

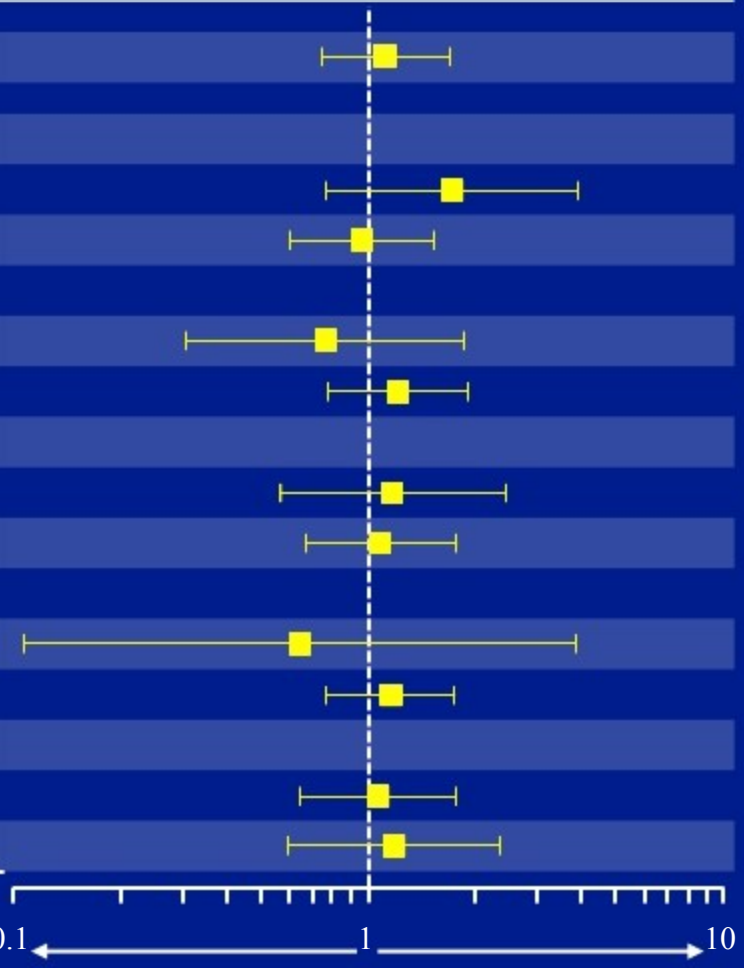
EINSTEIN PE: Ефикасност (подгрупов анализ)

	Rivaroxaban		Enoxaparin/VKA		HR (95% CI)
	n/N	(%)	n/N	(%)	
Общо	50/2419	(2.1)	44/2413	(1.8)	
Възраст (год)					
<65	29/1461	(2.0)	23/1479	(1.6)	
65–75	10/517	(1.9)	8/532	(1.5)	
>75	11/441	(2.5)	13/402	(3.2)	
Т. тегло					
≤70 kg	17/653	(2.6)	10/621	(1.6)	
>70–90 kg	20/1081	(1.9)	24/1119	(2.1)	
>90 kg	13/683	(1.9)	10/672	(1.5)	
Пол					
Мъже	25/1309	(1.9)	21/1247	(1.7)	
Жени	25/1110	(2.3)	23/1166	(2.0)	
Creatinine clearance					
<50 ml/min	7/211	(3.3)	5/193	(2.6)	
50–<80 ml/min	12/637	(1.9)	16/593	(2.7)	
≥80 ml/min	30/1555	(1.9)	22/1617	(1.4)	



EINSTEIN PE: Ефикасност (подгрупов анализ)

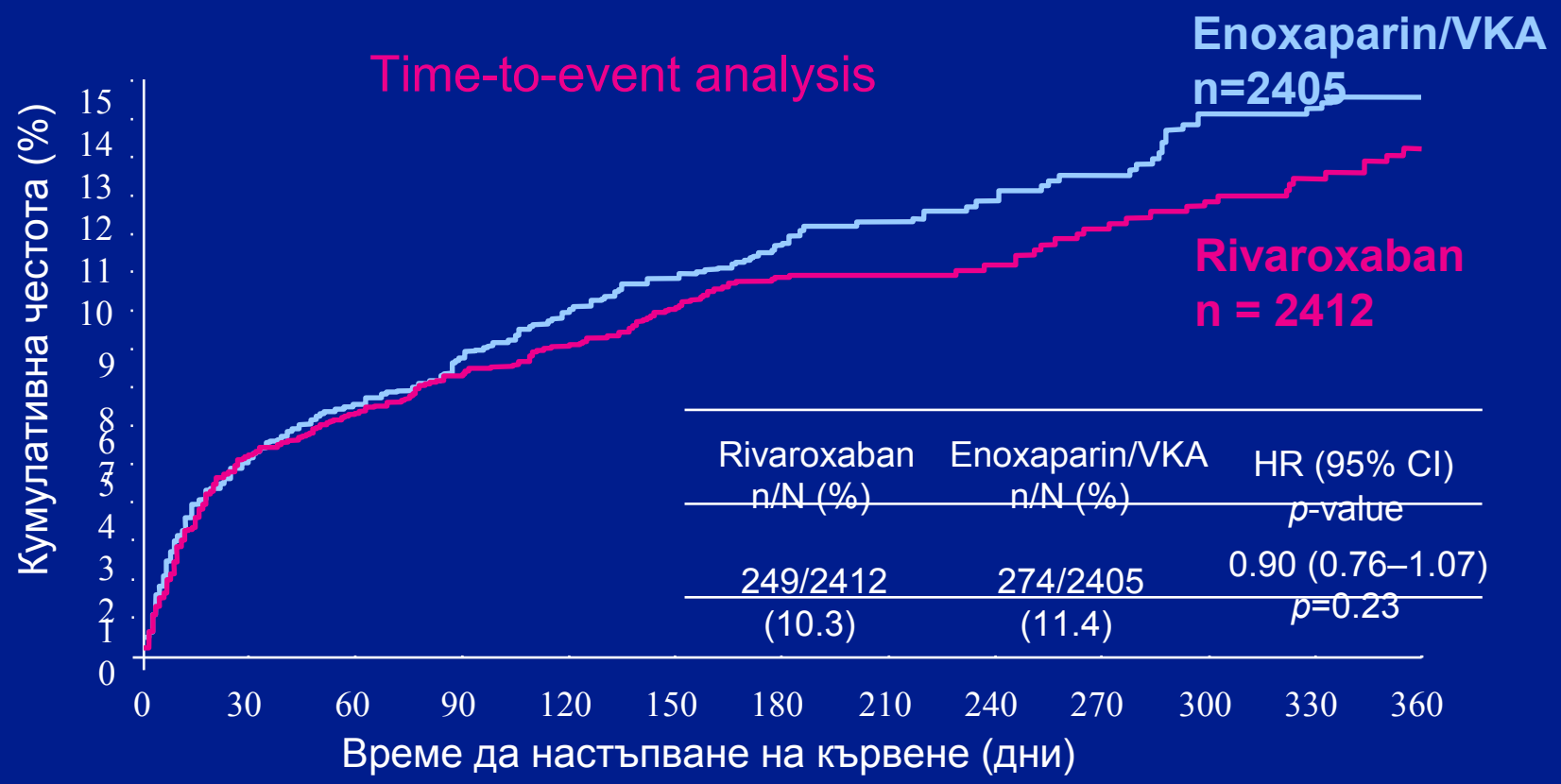
	Rivaroxaban		Enoxaparin/VKA		HR (95% CI)
	n/N	(%)	n/N	(%)	
Общо	50/2419	(2.1)	44/2413	(1.8)	
Начална БТЕ					
С ДВТ	16/603	(2.7)	9/587	(1.5)	
Без ДВТ	34/1793	(1.9)	35/1803	(1.9)	
Сърдечна патология					
Да	9/428	(2.1)	10/374	(2.7)	
Не	41/1991	(2.1)	34/2039	(1.7)	
Белодробна патология					
Да	16/627	(2.6)	13/608	(2.1)	
Не	34/1792	(1.9)	31/1805	(1.7)	
Активен карцином					
Да	2/114	(1.8)	3/109	(2.8)	
Не	48/2305	(2.1)	41/2304	(1.8)	
Идиопатична БТЕ					
Да	32/1566	(2.0)	29/1551	(1.9)	
Не	18/853	(2.1)	15/862	(1.7)	



ITT population

EINSTEIN PE

EINSTEIN PE – Първичен показател за безопасност – масивно или клинично значимо, немасивно кървене



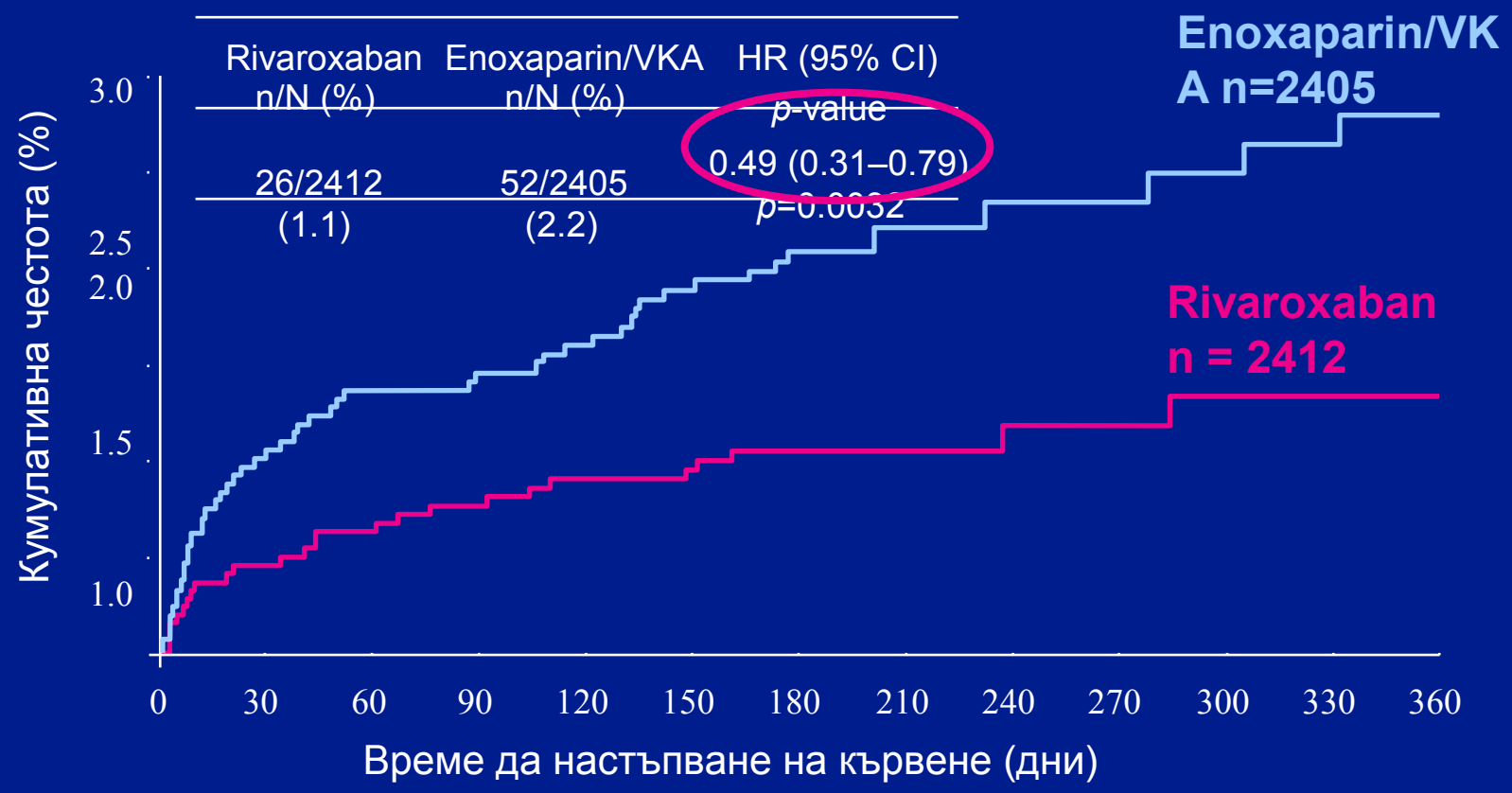
Rivaroxaban n/N (%)	Enoxaparin/VKA n/N (%)	HR (95% CI) *p*-value
249/2412 (10.3)	274/2405 (11.4)	0.90 (0.76–1.07) *p*=0.23

Брой пациенти с риск													
Rivaroxaban	2412	2183	2133	2024	1953	1913	1211	696	671	632	600	588	313
Enox/VKA	2405	2184	2115	1990	1923	1887	1092	687	660	620	589	574	251

Safety population

EINSTEIN PE

EINSTEIN PE: честота на масивно кървене



Брой пациенти с риск

Rivaroxaban	2412	2281	2248	2156	2091	2063	1317	761	735	700	669	659	350
Enox/VKA	2405	2270	2224	2116	2063	2036	1176	746	719	680	658	642	278

Safety population

Масивно кървене

	Rivaroxaban (n=2412)		Enoxaparin/VKA (n=2405)		HR (95% CI) *p*-value
	n	(%)	n	(%)	
Масивно кървене	**26**	**(1.1)**	**52**	**(2.2)**	**0.49 (0.31–0.80)** ***p*=0.0032**
Фатално					
Ретроперитонеално	**2**	**(<0.1)**	**3**	**(0.1)**	
Интракраниално	0		1	(<0.1)	
В критично място	2		2	(<0.1)	
Интракраниално	**7**	(<0.1)	**26**	**(1.1)**	
Ретроперитонеално	1	**(0.2)**	**10**	(0.4)	
Вътреочно	1	(<0.1)	7	(0.3)	
Перикардиално	2	(<0.1)	2	(<0.1)	
Вътреставно	0	(<0.1)	2	(<0.1)	
В надбъбреци	0		3	(0.1)	
Хемоторакс	1		0		
Интраабдоминално	1		1		
↓Hв ≥ 2g/dl, ≥2 Er conc	1		2	(<0.1)	
	17	(<0.1)	**26**	(<0.1)	
		(<0.1)		**(1.1)**	

Safety population

EINSTEIN PE

EINSTEIN PE – Вторични показатели

Показател	Rivaroxaban		Enoxaparin/VKA		HR (95% CI)
	n/N	(%)	n/N	(%)	
Нетна клинична полза*	83/2419	(3.4)	96/2413	(4.0)	0.85 (0.63–1.14)
Обща смъртност	58/2419	(2.4)	50/2413	(2.1)	1.13 (0.77–1.65)
По време на лечението					
Мозъчно-съдови инциденти	12/2412	(0.5)	13/2405	(0.5)	
ACS	15/2412	(0.6)	21/2405	(0.9)	
След лечението (до +30 дни)					
Мозъчно-съдови инциденти	2/2206	(<0.1)	1/2197	(<0.1)	
ACS	3/2206	(0.1)	2/2197	(<0.1)	
ALT>3×ULN + bilirubin>2× ULN	5/2355	(0.2)	4/2327	(0.2)	

*Първичен показател за ефикасност + масивно кървене

EINSTEIN PE

EINSTEIN PE - резултатите

- Проучването EINSTEIN PE доказва, че rivaroxaban прилаган в дозов режим 15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последван от 20 mg еднократно дневно, е поне толкова ефикасен, колкото стандартната терапия НМХ/ВКА за лечение и вторична профилактика на симптоматична БТЕ, със или без симптоматична ДВТ
  - HR=1.12 (95%CI: 0.75 -1.69) (p = 0.0026 за non-inferiority)

The EINSTEIN–PE Investigators. 10.1056/NEJMoa1113572

published on March 26, 2012, at NEJM.org

38

EINSTEIN PE - резултатите

- Проучването EINSTEIN PE демонстрира, че Rivaroxaban има сравним профил на безопасност със стандартната терапия с НМХ/ВКА
  - HR=0.90 (95% CI 0.76-1.07; p=0.23)

- **Проучването EINSTEIN PE демонстрира превъзходство на Rivaroxaban спрямо стандартната терапия с НМХ/ВКА по отношение на честотата на масивно кървене**
  - HR=0.49 (95% CI 0.31–0.79, *p*=0.0032)

The EINSTEIN–PE Investigators. 10.1056/NEJMoa1113572

published on March 26, 2012, at NEJM.org

39

EINSTEIN PE - резултатите

- Няма данни за чернодробна токсичност на Rivaroxaban
- Резултатите за ефикасност и безопасност са устойчиви в отделните предварително дефинирани подгрупи пациенти по възраст, телесно тегло, пол, бъбречна функция, наличие на карцином и др.

The EINSTEIN–PE Investigators. 10.1056/NEJMoa1113572

published on March 26, 2012, at NEJM.org

40

EINSTEIN PE - изводите

- Проучването EINSTEIN-PE доказва, че Rivaroxaban е алтернатива на стандартната терапия на БТЕ и вторична профилактика на ВТЕ (с НМХ/ВКА):
  - Със сравнима ефикасност
  - Със сравнима безопасност
  - При това с един медикамент
  - При това приеман перорално
  - Във фиксирана доза
  - Без необходимост от лабораторен контрол

ESC Guidelines: Стратификация на пациентите с БТЕ според риска от ранна БТЕ-свързана смърт

Риск от ранна БТЕ-свързана смърт	Маркери за риск			Влияние върху терапевтичните решения
	Клинични (шок или хипотензия)	Дисфункция на дясна камера	Миокардна увреда	
Висок риск (над 15%)			+	**Тромболиза или емболектомия**
Междинен риск (3-15%)			-	**Хоспитализация**
Нисък риск (под 1%)				Ранна дехоспитализация или амбулаторно лечение

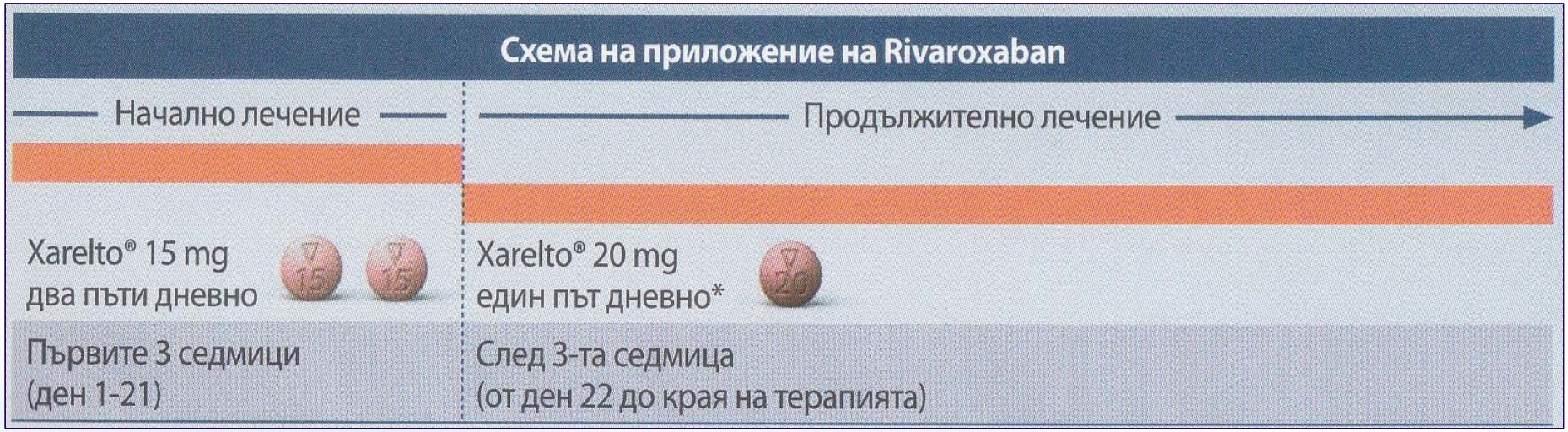
Инвазивно/ хирургично лечение

Консервативно лечение (антикоагуланти)

ESC Task Force. Eur Heart J 2008; 29:2776-2315

42

ВТЕ - терапия и вторична профилактика с Rivaroxaban



Rivaroxaban 15 mg bid за 3 седмици

Rivaroxaban 20 mg od до края на лечението

The EINSTEIN Investigators. N Engl J Med 2010;363:2499–2510

Bayer Health Care. Xarelto 15mg film-coated tablets; Xarelto 20mg film-coated tablets Summary of Product Characteristics. 2011

Xarelto® rivaroxaban

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

FDA
U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration

Разрешени индикации за клинично приложение

- **Профилактика на венозен тромбоемболизъм** (ВТЕ) при възрастни пациенти с планово протезиране на тазобедрената или на колянната става

RECORD

- **Профилактика на инсулт и системен емболизъм** при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене с един или повече рискови фактори, като застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години, захарен диабет, предшествуващ инсулт или преходна исхемична атака

ROCKET AF

- **Лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ)** и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни

EINSTEIN

“Белодробната тромбоемболия
е заболяване на всяка възраст,
затова, да имаме терапевтична възможност за
перорална терапия,
без необходимост от лабораторен контрол,
е според мен истинска революция.”

Dr Harry R Büller, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands,
American College of Cardiology 2012 Scientific Sessions, Chicago, IL , 26.03.2012

Xarelto®
rivaroxaban
BAYER
BAYER