

GEDOSEERDE INTRODUCTIE
NOAC
ONDERZOEK
MV HUISMAN LUMC LEIDEN

Belangen notitie MV Huisman

- Geen persoonlijk belang
- Onderzoeksgeld van boehringer ingelheim aan LUMC voor onderzoek naar optimale dosering van dabigatran voor nierpatiënten
- Spreekbeurt voor bijeenkomsten ondersteund door o.a. GSK, boehringer ingelheim, Bayer, Pfizer – vergoedingen worden aangewend voor congresbezoek van promovendi en aios

wat is antistolling in NL?

- >350.000 patiënten in Nederland op vitamine K antagonist (VKA) ter preventie van eerste of recidief trombo-embolische complicaties
- 30.000 patienten staan op NOACs - < 10%
- > 95 % onder controle bij de Trombosedienst
- Indicaties:
 - ▣ Atriumfibrillatie (55-60% van alle patienten op VKA)
 - ▣ Myocard infarct
 - ▣ Hartklep prothese
 - ▣ Veneuze trombose-longembolie
 - ▣ Gedilateerde cardiomyopathie
 - ▣ Overige indicaties

Profiel nieuw antistollingsmiddel

- Snelle werking
- Eenvoudig doseren
- Geen labcontrole nodig
- Geen interactie met andere medicatie of voedsel
- Effectief
- Veilig
- Goedkoop

Belangrijkste resultaten NOAC studies

- Dabigatran 150 mg 2dd en apixaban 5 mg 2dd effectiever bij preventie ischemisch herseninfarct dan VKA
- Dabigatran 110 mg 2dd en rivaroxaban 20 mg 1dd even effectief als VKA
- Alle NOACs veroorzaken minder intracraniale bloedingen dan VKA, onverlet de TTR (time in therapeutic range)
- Dabigatran 150 mg 2dd en rivaroxaban geven meer gastro-intestinale bloedingen dan VKA
- Dabigatran: mogelijk meer myocardinfarct dan VKA (of VKA beschermt beter tegen AMI dan Dabigatran)

Waarom dit onderzoek?

- Fase 3 studies met NOACs in atriumfibrilleren gedaan
- GR: twijfel over effectiviteit en veiligheid
NOACs in de NL praktijk vergeleken met VKA
 - ▣ Vertaling RCT naar dagelijkse praktijk
 - ▣ “Betere trombosezorg” in NL
- Daaraan gekoppeld: kosteneffectiviteit
- Praktische vragen: couperen, monitoring, compliance, kwetsbare groepen

Onderzoeksvragen

- Zijn NOACs in de NL praktijk even veilig en effectief als VKA?
- Zijn NOACs in de NL praktijk even veilig en effectief als in de RCTs?
- Zijn NOACs in de NL praktijk kosteneffectief?
 - Zijn NOACs veilig en effectief bij kwetsbare subgroepen?
 - Is medicatie compliance vergelijkbaar met RCTs?
 - Hoe wordt omgegaan met complicaties?

Effectiviteit en veiligheid

- Vergelijkend onderzoek
 - RCT
 - Niet-gerandomiseerd onderzoek
- Blinderen
- Patiënten selectie

Observationeel onderzoek

- Gebruik maken bestaande databases
 - ▣ Voor grote aantallen
 - ▣ Bepalingen op nationaal niveau
 - ▣ Historisch vergelijk
 - ▣ Lagere kosten
- Maken nieuwe database
 - ▣ Voor specifiekere vragen

Observationeel onderzoek

- Complete registratie extramurale pharma in VEKTIS database (>95% dekking)
- Indicatie registratie
- Complicaties registratie
- Kosten registratie
- Case-mix correctie / confounding (by indication)

Mogelijkheden

- Veiligheid en Effectiviteit NOAC
 - ▣ AF en VTE
 - ▣ Vergelijk 2010-2011 met 2013-2014
 - ▣ Vergelijk binnen 2013-2014 VKA vs NOAC
 - ▣ Vergelijk binnen 2013-2014 NOAC met data RCT
- Uitkomstmaten conform RCTs +
 - ▣ Kosteneffectiviteit analyse over totale kosten
 - ▣ Percentage staken medicatie

Voordelen

- Real-life data
- Grote aantallen / geen sample, maar compleet
- Complete data set qua follow-up
- Data-logistiek bestaat al
- Kosten

Mogelijke bezwaren

- Compleetheid / validiteit dataset mbt indicatie, complicatie, case-mix
- Verandering registratiesysteem DBC – DOT interfereert mogelijk met historisch vergelijk
- Confounding by indication / Propensity scores mogelijk onvoldoende correctie

Plan van aanpak

- Pilot met VEKTIS om te checken:
 - ▣ Compleetheid en validiteit registratie (indicatie / complicatie)
- Analyse voor VKA bij AF en VTE in 2010-2011
- Effect transitie DBC-DOT inschatten
- Analyse voor VKA en NOAC bij AF en VTE in 2013-2014

Specifiek observationeel onderzoek

- Cohort / Case-cohort onderzoek
- Beperkt aantal centra
- Uitgebreidere dataverzameling

- Kwetsbare groepen:
 - ▣ Oudere patiënten
 - ▣ Acute fase herseninfarct
 - ▣ Eerdere bloedingscomplicatie
 - ▣ Nierfunctie stoornis

Resultaten pilotstudie Vektis

- Bij nieuw gebruik van vitamine K antagonisten bij patienten zonder herseninfarct of TIA in voorgeschiedenis kan een redelijke risicoschatting voor incidente herseninfarcten worden gemaakt.
- Het risico op bloedingen kan redelijk geschat worden in de gehele groep

Resultaten pilotstudie

- Aanvullend onderzoek is nodig voor:
 - kwaliteitscontrole van VEKTIS gegevens
 - goede schatting bij mensen met een doorgemaakt herseninfarct of hersenbloeding
 - schatting van de risicoscores CHADS en CHADSVASC per patient
-
- NB onzekerheden rond VEKTIS blijven bestaan

NOACS IN NEDERLAND THE NEXT STEP



Voorstel opzet trial in plaats van volgende fase van VEKTIS onderzoek

- Cluster gerandomiseerde cross-over trial
- Randomisatie op niveau van behandelaar
- Non-inferioriteit
- Inclusie: alle nieuwe patiënten met nv-AF en indicatie antistolling
- Exclusie: alleen contra-indicatie behandeling (VKA of NOACs)
- Eerste jaar worden alle nieuwe patiënten behandeld met therapie A
- Tweede jaar alle nieuwe patiënten met therapie B (ter correctie voor clustereffect)

Voorstel opzet trial

- Informed consent d.m.v. zogenaamde 'opt-out'
- Gecombineerd eindpunt voor embolie, bloeding en sterfte
- Analyse mbt kwaliteit van leven
- Kosteneffectiviteits analyse
- Sample size: max 1.5% verschil: $n=4500$ in elke groep

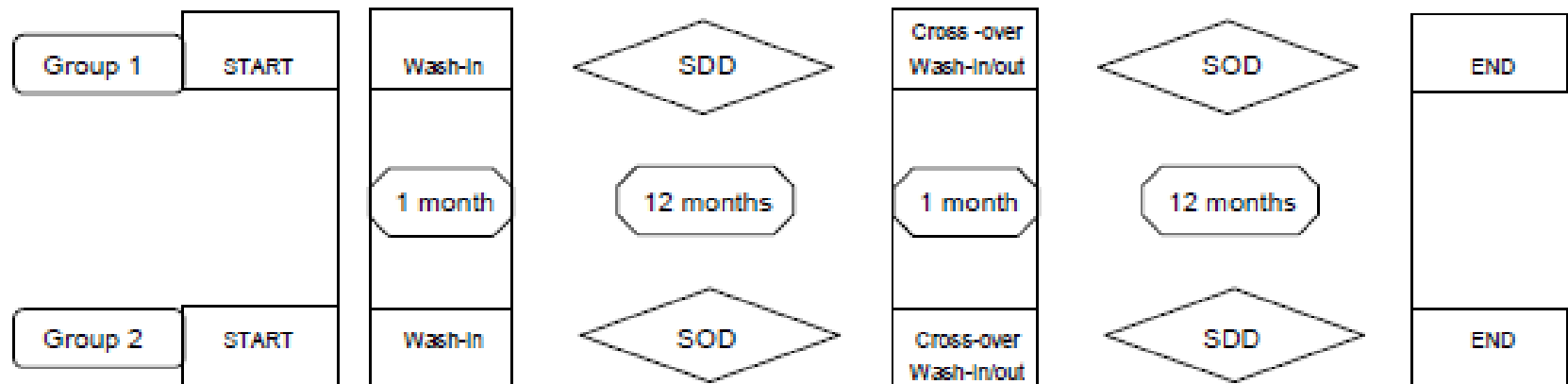
Conclusies

- NOACs in Nederland nog niet massaal voorgeschreven
- Onzekerheid over doelmatigheid in dagelijkse praktijk
- Cluster trial beste model om hiervoor bewijs te verkrijgen
- Thans discussie met vereniging van cardiologie over de beste opzet

Projectgroep

- MV Huisman Leiden
- SC Cannegieter Leiden
- E van Dijk Nijmegen
- HJGM Crijns Maastricht

Voorstel opzet trial



Voorbeeld Oostdijk JAMA 2014

Voordelen:

geen discussie grootte clustereffect
groot effect op groepsgrootte:

geen clustereffect:	range 1600 – 6300 per arm
klein clustereffect:	range 3200 – 12500
gemiddeld clustereffect:	range 6300 - 25000

Voorstel opzet trial

- Duur inclusie en follow-up, bijvoorbeeld:

Inclusie studie	FU	WO	gem. FU/pt	duur inclusie	duur
6 mnd	1 jr	3 mnd	1.25 jr	1.25 jr	2.25 jr
6 mnd	1.5 jr	3 mnd	1.75 jr	1.25 jr	2.75 jr
1 jr	1 jr	3 mnd	1.5 jr	2.25 jr	3.25 jr

- Follow-up d.m.v. infrastructuur WCN, aangevuld met research nurse(s) via subsidie
- Eventueel check follow-up via huisartsregistraties?