

Edoxaban nel trattamento del
tromboembolismo venoso in
pazienti oncologici

Lo studio HOKUSAI VTE CANCER

Tromboembolismo venoso e cancro

- ✓ I pazienti con cancro hanno da 4 a 8 volte un rischio aumentato di sviluppare TEV rispetto ai soggetti non affetti da neoplasia¹
- ✓ L'incidenza di TEV nei pazienti con cancro va dall' 1 all'8%³
- ✓ ~20% di TEV si verificano in pazienti con cancro^{2,4}
- ✓ 10% dei pazienti con TEV non provocata sviluppano un tumore nei successivi 1-2 anni⁵

1. Seng S et al. J Clin Oncol. 2012;30:4416–26; 2. Agnelli G, Verso M. J Thromb Haemost. 2011;9(suppl 1):316–24;
3. Timp JF et al. Blood. 2013;122:1712–23; 4. Heit JA, et al. Arch Intern Med 2002;162:1245–8 ;
5. Kourlaba G et al. Blood Coag Fibrinol. 2015;26:13–31.

Terapia del TEV nel paziente oncologico Cosa dicono le linee guida

	ESC 2014 ¹	ACCP 2016 ²	ESMO 2011 ³
TRATTAMENTO ACUTO DEL TEV	LMWH (<i>Classe IIa Livello B</i>)	LMWH > VKA (<i>Grado 2B</i>) > NOACs(<i>Grado 2C</i>)	LMWH or IV UFH per almeno 5 giorni, dopo dosi più basse di LMWH in monoterapia > VKA monoterapia (IA)
DURATA ANTICOAGULAZIONE	3–6 mesi Un anticoagulazione estesa dovrebbe essere considerata per un periodo indefinito o finchè il cancro viene curato	Terapia estesa indipendentemente dal rischio di sanguinamento	Dosi più basse di LMWH ^a per 6 mesi > VKA per 3-6 mesi

1. Konstantinides et al. Eur Heart J 2014;35:3033–73;
2. Kearon C, et al, CHEST 2016;149:315–52;
3. Mandalà M, et al. Ann Oncol 2011;22(suppl 6):vi85–92

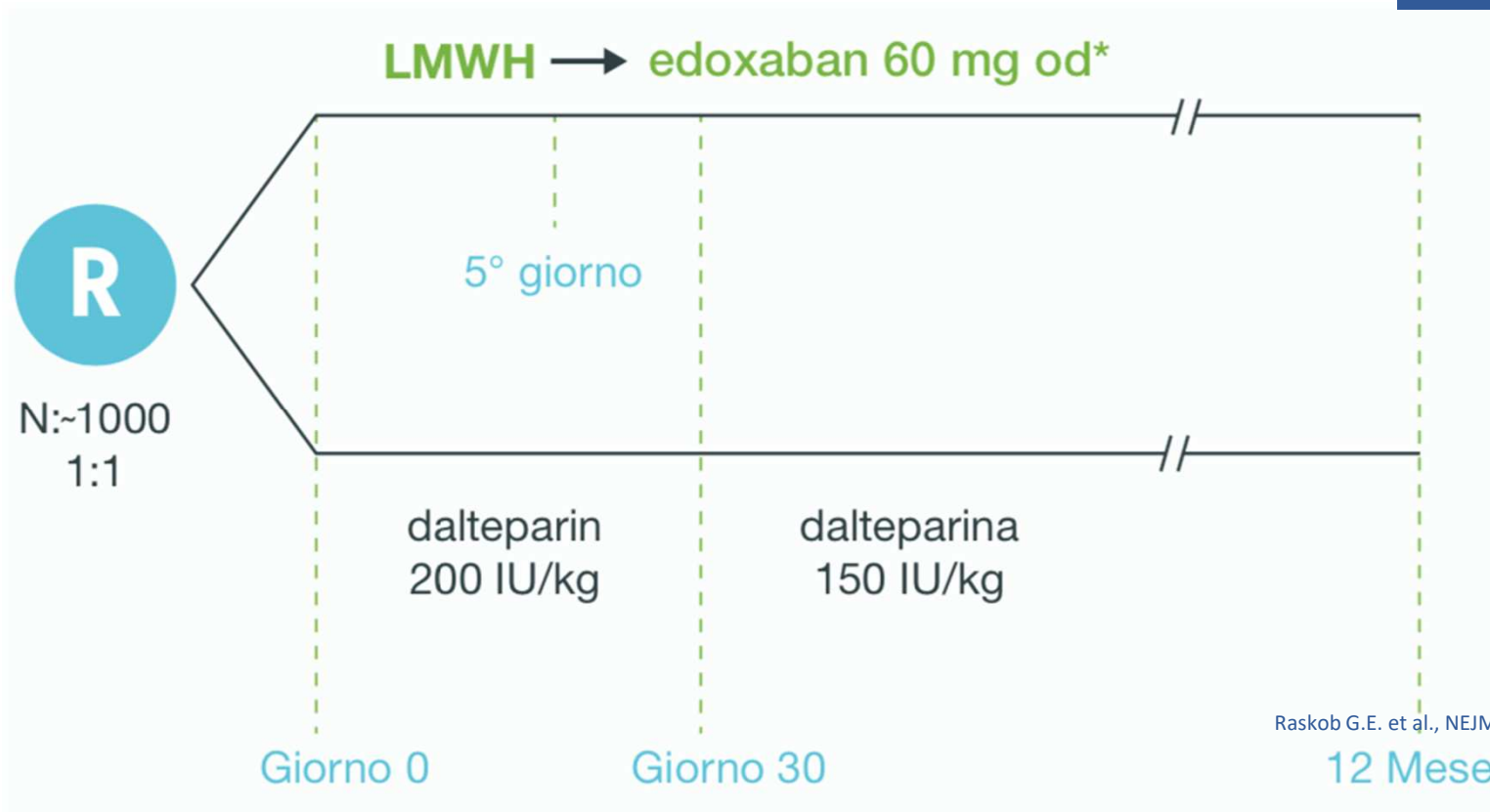
ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D.,
Marc Carrier, M.D., Marcello Di Nisio, M.D., David Garcia, M.D.,
Michael A. Grosso, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Michael J. Kovacs, M.D.,
Michele F. Mercuri, M.D., Guy Meyer, M.D., Annelise Segers, M.D.,
Minggao Shi, Ph.D., Tzu-Fei Wang, M.D., Erik Yeo, M.D., George Zhang, Ph.D.,
Jeffrey I. Zwicker, M.D., Jeffrey I. Weitz, M.D., and Harry R. Büller, M.D.,
for the Hokusai VTE Cancer Investigators*

Disegno dello studio

**1050 PZ
RANDOMIZZATI**



Raskob G.E. et al., NEJM, 2017

Criteri di inclusione

- ✓ Pazienti adulti con TEV acuta confermata dall'imaging:
 - TVP prossimale, sintomatica o incidentale,
 - EP simptomica,
 - EP incidentale di un segmento o di un'arteria polmonare maggiore;
- ✓ Qualsiasi tipo di tumore ad esclusione dei tumori della pelle basocellulari o squamocellulari;
- ✓ Cancro attivo, o diagnosticato entro 2 anni dall'arruolamento;
Definizione di Cancro attivo:
 - Diagnosi o trattamento negli ultimi 6 mesi
 - Recidiva, cancro localmente avanzato o metastatico
 - Neoplasia ematologica non in remissione completa
- ✓ Trattamento con LMWH previsto per almeno 6 mesi

Caratteristiche del disegno

- ✓ End point primario COMPOSITO (recidiva di TEV e sanguinamenti maggiori)
- ✓ Durata dello studio 12 mesi (minimo 6 mesi di trattamento)
- ✓ Arruolati pazienti con cancro attivo o diagnosticato entro 2 anni
- ✓ Arruolati pazienti con trombosi sintomatiche ed incidentali
- ✓ Arruolati pazienti ad alto rischio, con stratificazione per elevato rischio di sanguinamento

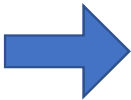
Risultati: caratteristiche dei pazienti

Characteristic	Edoxaban (n = 522)	Dalteparin(n = 524)
Age, y – mean (SD)	64.3 (11.0)	63.7 (11.7)
Male sex – n (%)	277 (53.1)	263 (50.2)
Platelet 50000–100000/ μ L – n (%)	32 (6.1)	23 (4.4)
Met criteria to receive lower dose of edoxaban – n (%)	122 (23.4)	117 (22.3)
Creatinine clearance of 30–50 mL/min – n (%)	38 (7.3)	34 (6.5)
\leq 60 kg – n (%)	83 (15.9)	78 (14.9)
Creatinine clearance of 30–50 mL/min – n (%)	38 (7.3)	34 (6.5)
PE with or without DVT	328 (62.8)	329 (62.8)
Symptomatic DVT or PE	355 (68.0)	351 (67.0)
Active cancer – n (%)	513 (98.3)	511 (97.5)
Metastatic disease – n (%)	274 (52.5)	280 (53.4)

Risultati: localizzazione neoplasia

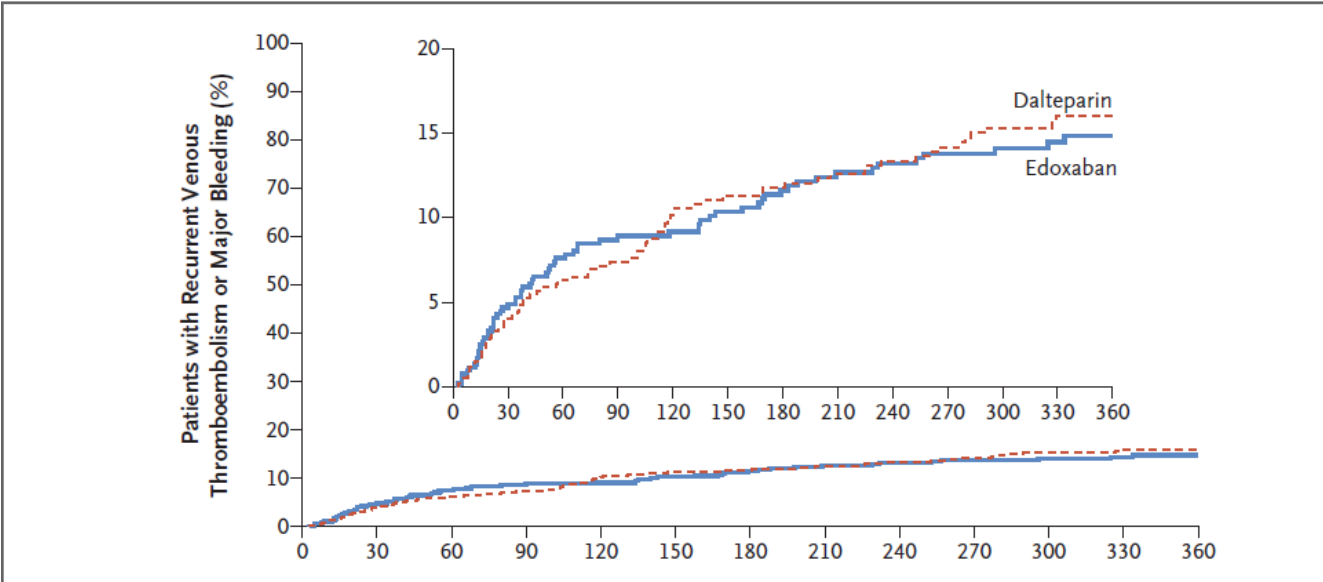
	Edoxaban (N=522)	Dalteparin (N=524)
Solid tumor – no. (%)	465 (89.1)	467 (89.1)
Colorectal	83 (15.9)	79 (15.1)
Lung	77 (14.8)	75 (14.3)
Genitourinary	65 (12.5)	71 (13.5)
Breast	64 (12.3)	60 (11.5)
Pancreatic or hepatobiliary	49 (9.4)	40 (7.6)
Gynecological	47 (9.0)	63 (12.0)
Upper gastrointestinal	33 (6.3)	21 (4.0)
Other	48 (9.2)	60 (11.5)
Hematological malignancy – no. (%)	56 (10.7)	55 (10.5)

Durata trattamento

	Edoxaban (N=522)	Dalteparin (N=524)
LMWH lead-in days – median (IQR)	5.0 (5-6)	-
Drug exposure days - median (IQR)	211 (76-357)*	184 (85-341)*
<3 months – no. (%)	139 (26.6)	137 (26.1)
3 months to ≤6 months – no. (%)	80 (15.3)	102 (19.5)
>6 months – no (%)	303 (58.0)	285 (54.4)
 Completed treatment for 12 months or until study closure	200 (38.3)	154 (29.4)

ENDPOINT PRIMARIO COMPOSITO

Recidiva di TEV O Sanguinamento Maggiore



**Edoxaban
(522)**

**Dalteparina
(524)**

HR (95% CI)

67 (12.8%)

71 (13.5%)

0.97 (0.70, 1.36) *P* = 0.006

RECIDIVA DI TEV (Outcome Secondario)

	EDOXABAN N = 522	DALTEPARINA N = 524	HR (95% CI)
RECIDIVA DI TEV	41 (7.9%)	59 (11.3%)	0.71 (0.48, 1.06) P = 0.093
Recidiva di TVP	19 (3.6%)	35 (6.7%)	0.56 (0.32, 0.97)
Recidiva di EP	27 (5.2%)	28 (5.3%)	1.00 (0.59, 1.69)

SANGUINAMENTI MAGGIORI (Outcome Secondario)

	EDOXABAN N = 522	DALTEPARINA N = 524	HR (95% CI)
MAGGIORI	36 (7.9%)	21 (4%)	1.77 (1.03, 3.04) P = 0.04
Fatali	0	2	
Intracranici	2	4	

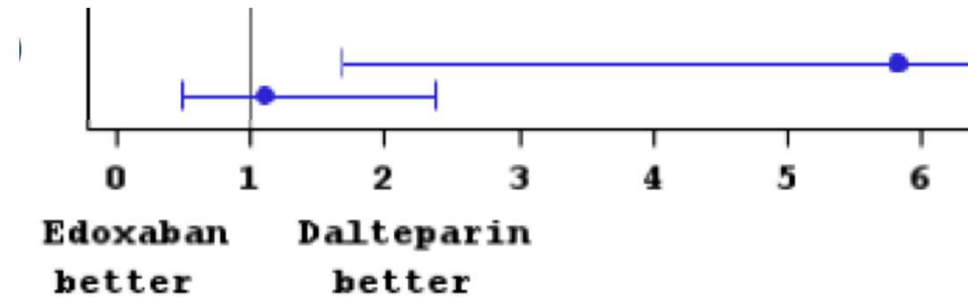
SEDE SANGUINAMENTI MAGGIORI

Clinical Outcomes	Edoxaban (n = 522)	Dalteparin (n = 524)
Major bleeding – no. (%)	33 (6.3)	17 (3.2)
Fatal	0	2 (0.4)
Intracranial	2 (0.4)	4 (0.8)
Gastrointestinal	20 (3.8)	6 (1.1)
Upper	17 (3.3)	3 (0.6)
Lower	3 (0.6)	3 (0.6)
Urogenital	5 (1.0)	0
Other	6 (1.1)	7 (1.3)

SEDE SANGUINAMENTI MAGGIORI

Figure S5. Forest Plot for Major Bleeding On-Treatment Safety Population

	Edoxaban	Dalteparin	Interaction
Gastroint Cancer at Rand (IXRS)			
Yes	136 18 (13.2)	125 3 (2.4)	0.0224
No	386 14 (3.6)	399 13 (3.3)	



Interazione statisticamente significativa

SEVERITA' SANGUINAMENTI MAGGIORI

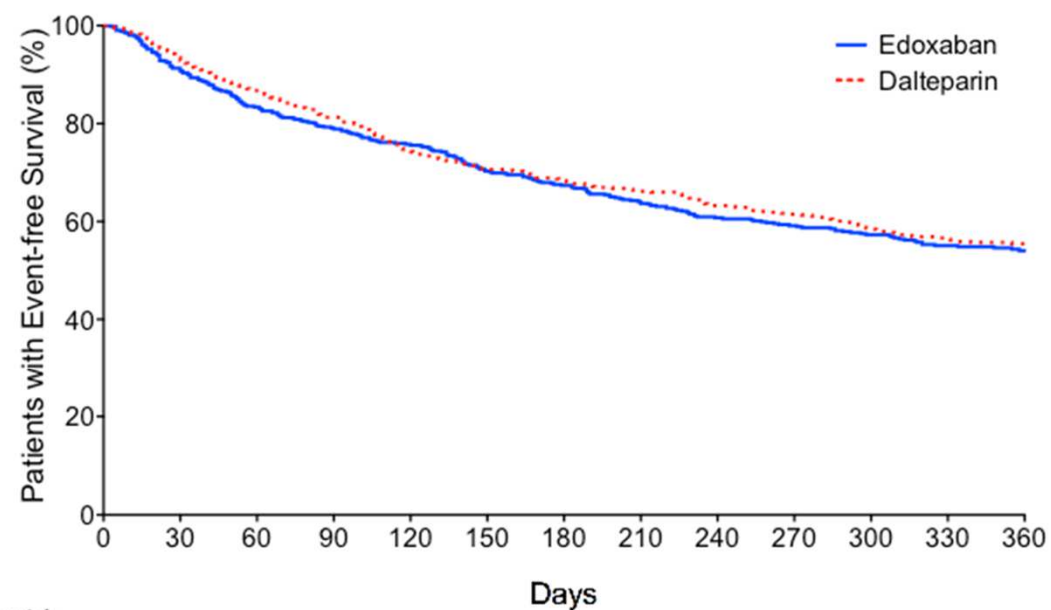
1. Eventi di sanguinamento che si presentano **senza alcuna emergenza clinica**
2. Eventi di sanguinamento che non potevano essere classificati in nessuna delle altre tre categorie, in quanto presentavano la **necessità di alcune misure ma senza chiara urgenza**
3. Eventi di sanguinamento che si presentano con **grande urgenza medica**, come sanguinamento con instabilità emodinamica o emorragia intracranica che presenta sintomi neurologici
4. Eventi di sanguinamento già **fatali prima o quasi subito dopo** essere entrati nell'ospedale

SEVERITA' SANGUINAMENTI MAGGIORI

SEVERITA'	EDOXABAN N = 36 s.m.	DALTEPARINA N = 21 s.m.
1	0	0
2	24 (66.7%)	8 (38%)
3	12 (33%)	12 (57%)
4	0	1

SOPRAVVIVENZA LIBERA DA EVENTI

Recidiva di TEV, Sanguinamenti Maggiori, Morte



No. at Risk:

Edoxaban:	522	472	429	407	388	360	345	328	310	295	270	237	161
Dalteparin:	524	485	449	420	385	364	352	340	324	313	276	241	171

CAUSE INTERRUZIONE

	Edoxaban (N=522)	Dalteparin (N=524)
Reason for permanent study drug discontinuation		
Death	86 (16.5)	100 (19.1)
Clinical outcome/adverse event	79 (15.1)	62 (11.8)
Cancer progression	53 (10.2)	33 (6.3)
Cancer resolved	10 (1.9)	15 (2.9)
Investigator decision: benefit/risk judgement	32 (6.1)	46 (8.8)
Investigator decision: palliative treatment only	10 (1.9)	7 (1.3)
Investigator decision: patient non-compliance	1 (0.2)	2 (0.4)
Platelet count <50,000 per mL	1 (0.2)	2 (0.4)
Start of new chemotherapy	6 (1.1)	3 (0.6)
Patient decision: inconvenience of dosing	21 (4.0)	78 (14.9)
Withdrawal of study consent	6 (1.1)	8 (1.5)
Other reason	17 (3.3)	14 (2.7)

CONCLUSIONI

- ✓ Lo studio HOKUSAI-VTE Cancer ha arruolato un'ampia popolazione di tutti i tipi di cancro, con pazienti ad alto rischio e valutazione PROBE degli eventi
- ✓ Edoxaban, somministrato per via orale, è risultato non inferiore alla dalteparina, somministrata per via sottocutanea, raggiungendo l'end point composito primario (ricidiva di TEV o Sanguinamento Maggiore);
- ✓ L'incidenza più bassa di ricidiva di TEV osservata con edoxaban è bilanciata da un aumento simile del rischio di sanguinamento;
- ✓ L'incidenza di sanguinamenti maggiori severi, fatali o intracranici è stata simile nei due bracci;
- ✓ I sanguinamenti con edoxaban sono localizzati soprattutto nel tratto gastrointestinale superiore, principalmente nei pazienti con cancro gastrointestinale al momento della randomizzazione.