

# Едоксабан для лікування онкоасоційованої венозної тромбоемболії

## Результати рандомізованого дослідження Hokusai VTE Cancer

**Венозна тромбоемболія, асоційована з онкологічним захворюванням, – поширене ускладнення при злоякісних новоутвореннях. У рандомізованому відкритому дослідженні Hokusai VTE Cancer продемонстровано, що прийом едоксабану був не менш ефективним, ніж підшкірні ін'єкції дальтепарину, за впливом на ризик розвитку несприятливих наслідків, включених в основний комбінований показник частоти розвитку рецидивів венозних тромбоемболій або значущих кровотеч.**

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) – поширене ускладнення онкологічних захворювань і протипухлинної терапії [1, 2]. Лікування ВТЕ, асоційованої з онкологічним захворюванням, є складним завданням, а ризики рецидиву тромбозу та кровотечі у пацієнтів онкологічного профілю вищі, ніж у загальній популяції хворих. Рецидив тромбозу та кровотечі – ключові ускладнення при веденні пацієнтів цього профілю, оскільки вони мають пряму асоціацію зі смертністю та захворюваністю і можуть також впливати на лікування та збільшувати ризик госпіталізації пацієнтів.

У попередніх дослідженнях, які включали пацієнтів з ВТЕ, асоційованою з онкологічним захворюванням, частота рецидивного тромбозу була нижчою при 6-місячному лікуванні низькомолекулярним гепарином (НМГ), ніж антагоністами вітаміну К, а ризик кровотечі при обох видах терапії був зрівняним [4, 5]. Отже, відповідно до сучасних клінічних рекомендацій, у таких випадках вважається обґрунтованим застосування НМГ [6-8]. Однак відкритим залишається питання, якою мірою така терапія ефективна після 6 міс; крім того, таке лікування незручне, оскільки передбачає щоденні підшкірні ін'єкції, що обмежує використання такої тактики [9, 10].

Застосування прямих пероральних антикоагулянтів (ПрПАК) не менш ефективне для лікування хворих із ВТЕ і сприяє меншій частоті розвитку значущих кровотеч [11, 12]. Однак до сьогодні не встановлено ефективність і безпеку застосування ПрПАК порівняно з тривалим використанням НМГ для лікування хворих із ВТЕ, асоційованою з онкологічним захворюванням.

Метою дослідження Hokusai VTE було порівняти застосування двох режимів антикоагулянтної терапії – ПрПАК або НМГ – протягом щонайменше 6 міс і до 12 міс із метою перевірки обґрунтованості застосування антикоагулянтної терапії довше 6 міс.

### Структура дослідження

Hokusai VTE – міжнародне багаточетрове відкрите рандомізоване дослідження. Медіана тривалості спостереження в групі едоксабану становила 211 днів (міжквартильний діапазон – МКД – 76-357 днів), у групі дальтепарину – 184 дні (МКД 85-341 день;  $p=0,01$ ).

### Пацієнти

У дослідження включали дорослих хворих за наявності у них гостро виниклого тромбозу глибоких вен (як з клінічними проявами, так і з виявленими під час обстеження) з локалізацією в підколінній, стегновій, клубовій або нижній порожнистій вені; за наявності гостро виниклої емболії легеневої артерії із залученням сегментарних або проксимальних легеневих

артерій. Відповідно до протоколу вимагалось, щоб у клініциста був намір застосувати НМГ протягом щонайменше 6 міс.

Для включення в дослідження у пацієнта мало бути підтверджене онкологічне захворювання в активній формі або рак, діагностований протягом попередніх 2 років, за винятком базальноклітинного чи плоскоклітинного раку шкіри. Вважалося, що у хворого активна форма раку, якщо рак був діагностований упродовж попередніх 6 міс, також у разі рецидиву раку, місцево-поширеного чи метастатичного раку; або у разі злоякісних гематологічних захворювань, за яких не досягнуто повної ремісії.

### Рандомізація та традиційне лікування

Пацієнти, які відповідали критеріям включення, були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання едоксабану або дальтепарину. Факторами ризику кровотечі були хірургічне втручання протягом попередніх 2 тижнів, застосування антитромбоцитарних препаратів, первинна чи метастатична пухлина головного мозку, регіонарно поширений або метастатичний рак, рак шлунково-кишкового тракту чи уротеліальний рак, діагностований упродовж попередніх 6 міс, або лікування бевасизумабом протягом попередніх 6 тижнів.

Пацієнтів розподілили в групу застосування НМГ протягом щонайменше 5 днів із подальшим призначенням едоксабану по 60 мг 1 раз на день (група едоксабану) або групи підшкірного введення дальтепарину по 200 МО/кг маси тіла 1 раз на день упродовж 1 міс із подальшим введенням дальтепарину по 150 мг/кг (група дальтепарину). У всіх пацієнтів лікування едоксабаном або дальтепарином слід було продовжувати щонайменше 6 міс і до 12 міс. Тривалість лікування понад 6 міс визначав лікар.

### Критерії оцінювання результатів

Первинною кінцевою точкою дослідження було обрано комбінований показник рецидиву ВТЕ або значущої кровотечі. Рецидив ВТЕ визначався як новий симптоматичний тромбоз глибоких вен або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), випадково виявлений новий тромбоз глибоких вен або ТЕЛА з ураженням сегментарної чи проксимальної легеневої артерії, або фатальна ТЕЛА чи нез'ясована смерть, при якій не можна виключити ТЕЛА як причину. Випадкова ВТЕ визначалася як тромбоемболія, виявлена за допомогою візуалізуючих досліджень, проведених з причин, інших ніж клінічна підозра на ВТЕ [14]. Згідно з критеріями Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу (ISTH), велика кровотеча визначалася як явна кровотеча, пов'язана із зниженням рівня гемоглобіну на 2 г/дл або більше, що призвело до переливання 2 чи

| Характеристика  | Едоксабан (n=522) | Дальтепарин (n=524) |
|---|-------------------|---------------------|
| Вік, років  | 64,3±11,0         | 63,7±11,7           |
| Чоловіча стать, кількість (%)   | 277 (53,1)        | 263 (50,2)          |
| Маса тіла   |                   |                     |
| Середнє значення, кг  | 78,8±17,9         | 79,1±18,1           |
| ≤60 кг, кількість (%)   | 83 (15,9)         | 78 (14,9)           |
| Кліренс креатиніну 30-50 мл/хв, кількість (%)                             | 38 (7,3)          | 34 (6,5)            |
| Тромбоцити 50 000-100 000/мкл, кількість (%)                              | 32 (6,1)          | 23 (4,4)            |
| Відповідали критеріям для отримання нижчої дози едоксабану, кількість (%) | 122 (23,4)        | 117 (22,3)          |
| Кваліфікаційний діагноз ВТЕ, кількість (%)                                |                   |                     |
| ТЕЛА з/без тромбозу глибоких вен  | 328 (62,8)        | 329 (62,8)          |
| Тільки тромбоз глибоких вен   | 194 (37,2)        | 195 (37,2)          |
| Симптоматичний тромбоз глибоких вен або ТЕЛА                              | 355 (68,0)        | 351 (67,0)          |
| Випадковий тромбоз глибоких вен або ТЕЛА                                  | 167 (32,0)        | 173 (33,0)          |
| Активне онкологічне захворювання, кількість (%)                           | 513 (98,3)        | 511 (97,5)          |
| Метастатичне онкологічне захворювання, кількість (%)                      | 274 (52,5)        | 280 (53,4)          |
| Рецидив онкологічного захворювання, кількість (%)                         | 163 (31,2)        | 152 (29,0)          |
| Лікування раку протягом останніх 4 тижнів, кількість (%)                  | 374 (71,6)        | 383 (73,1)          |
| Статус за ECOG, кількість (%)   |                   |                     |
| 0   | 155 (29,7)        | 148 (28,2)          |
| 1   | 243 (46,6)        | 246 (46,9)          |
| 2   | 123 (23,6)        | 124 (23,7)          |
| ВТЕ в анамнезі, кількість (%)   | 49 (9,4)          | 63 (12,0)           |
| Фактори ризику кровотечі, кількість (%)                                   |                   |                     |
| 0   | 92 (17,6)         | 92 (17,6)           |
| 1   | 148 (28,4)        | 151 (28,8)          |
| 2   | 174 (33,3)        | 159 (30,3)          |
| ≥3  | 108 (20,7)        | 122 (23,3)          |

Таблиця 2. Клінічні результати протягом загального періоду дослідження

| Результат  | Едоксабан (n=522) | Дальтепарин (n=524) | ВР (95% ДІ)      |
|--|-------------------|---------------------|------------------|
| Первинний результат                              |                   |                     |                  |
| Рецидив ВТЕ або значуща кровотеча, кількість (%) | 67 (12,8)         | 71 (13,5)           | 0,97 (0,70-1,36) |

більше одиниць крові, відбулася в критично-му місці або спричинила смерть [15].

Смерть кваліфікувалася як зумовлена ВТЕ, кровотечею, онкологічним захворюванням, серцево-судинним захворюванням або іншими причинами. Вважалося, що ТЕЛА була причиною смерті, якщо була об'єктивна документація, що ТЕЛА призвела до смерті, або якщо смерть не можна було пояснити задокументованою причиною, і ТЕЛА не можна було виключити.

За всіма пацієнтами спостерігали протягом 12 міс або до кінця дослідження (мінімальне спостереження 9 міс). Пацієнтів оглядали в клініці або опитували телефоном на 31-й день після рандомізації та через 3; 6; 9 і 12 міс.

### Результати

#### Пацієнти та лікування

З липня 2015 по грудень 2016 року загалом 1050 пацієнтів були зараховані до 114 центрів у 13 країнах. Початкові характеристики пацієнтів у досліджуваних групах були подібними (табл. 1). Середня тривалість призначеного лікування становила 211 днів (МКД 76-357 днів) у групі едоксабану та 184 дні (МКД 85-341 день) у групі дальтепарину ( $p=0,01$ ). Підрахунок таблеток та шприців показав, що 447 (85,6%) пацієнтів у групі едоксабану та 465 (88,7%) у групі дальтепарину отримали щонайменше 80% призначеного лікування до остаточного припинення терапії.

#### Первинний результат

Первинна кінцева точка – рецидивуюча ВТЕ або значуща кровотеча – зафіксована у 67 (12,8%) з 522 пацієнтів групи едоксабану та 71 (13,5%) з 524 пацієнтів групи дальтепарину (відношення ризиків – ВР – 0,97; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,70-1,36;  $p=0,006$  для перевірки гіпотези про те, що застосування едоксабану не менш ефективне, ніж дальтепарину;  $p=0,87$  для перевірки гіпотези про вищу ефективність едоксабану; табл. 1). Час до настання первинного результату показано на рисунку. Характеристики подій первинного результату наведено в таблиці 2.

Первинний результат – комбінований показник частоти розвитку повторних ВТЕ або значущих кровотеч. Результати двох заздалегідь визначених аналізів чутливості були зрівняними з результатами первинного аналізу і також відповідали критеріям не меншої ефективності.

При аналізі подій, що відбулися протягом перших 6 міс, первинна кінцева точка зафіксована у 55 (10,5%) пацієнтів групи едоксабану і 56 (10,7%) групи дальтепарину (ВР 1,01; 95% ДІ 0,69-1,46;  $p=0,02$  для не меншої ефективності).

При аналізі подій, що сталися у популяції під час лікування за протоколом, первинна кінцева точка виявлена у 51 (10,4%) з 490 пацієнтів групи едоксабану і 53 (10,4%) з 508 пацієнтів групи дальтепарину (ВР 0,99; 95% ДІ 0,68-1,46;  $p=0,02$  для не меншої ефективності).

### Висновки

Під час дослідження Hokusai VTE Cancer, що включало переважно хворих із запущеними стадіями онкологічних захворювань і гостро виниклою ВТЕ як із клінічними проявами, так і випадково виявленою, отримано дані про те, що постійний прийом певної дози едоксабану протягом максимально 12 міс був не менш ефективним, ніж постійне підшкірне введення певної дози дальтепарину, за впливом на основний комбінований показник частоти розвитку рецидивів ВТЕ або значущих кровотеч.

Результати щодо вторинних кінцевих точок, таких як окремі показники рецидивів ВТЕ та значущих кровотеч, а також пов'язані з ними фактори будуть представлені й обговорені у другій частині огляду.

Реферативний огляд Raskob G.E. et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2018 Feb 15; 378(7): 615-624. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948.

Підготувала Анна Хиць

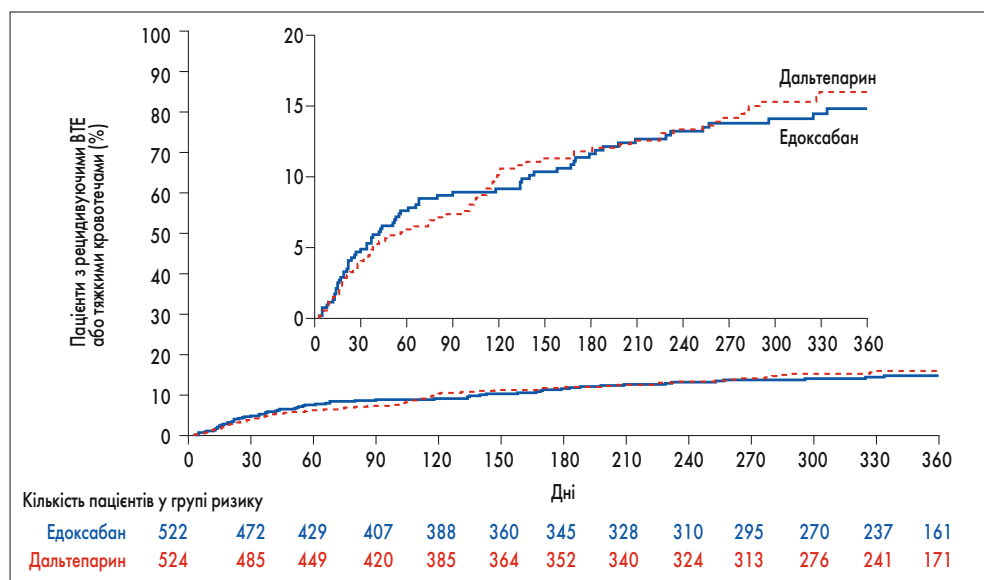


Рис. Кумулятивна частота подій за Капланом – Меєром для первинного результату



# ЕДОКСАКОРД

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

30 та 60 мг



## ВІЛЬНИЙ РУХ

### "рідини життя"



- Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП)
- Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), і профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих.

