

## El anticoagulante oral LIXIANA® demuestra ser no inferior a dalteparina en tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con cáncer

Puede descargar una videoentrevista con el autor principal del estudio aquí: <http://prn.to/2z2Hy2p>

Estudio publicado en New England Journal of Medicine

- Hokusai-VTE CANCER es un estudio de fase 3, prospectivo, aleatorizado, abierto y ciego (PROBE) para evaluar edoxabán frente a la heparina de bajo peso molecular (HBPM) dalteparina en la enfermedad tromboembólica venosa (TEV) asociada con el cáncer activo primario 1,2,3
- El estudio alcanzó el objetivo principal de no inferioridad en TEV recurrente o sangrado mayor definido por la escala ISTH1,2,3

Madrid, 12 de diciembre de 2017. Daiichi Sankyo ha anunciado hoy los resultados del estudio Hokusai-VTE CANCER para el anticoagulante oral edoxabán (LIXIANA®), que demuestra que edoxabán es no inferior a la heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea dalteparina para el tratamiento de la TEV o el sangrado mayor asociado a cáncer.<sup>2,3</sup> Los resultados del estudio se han publicado simultáneamente en la revista New England Journal of Medicine (NEJM) y se han presentado durante la última sesión del 59 Congreso Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH, por sus siglas en inglés) en Atlanta (Georgia, Estados Unidos).

Hokusai-VTE CANCER es el primer estudio que se realiza con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD), edoxabán, que cumple con los criterios de no inferioridad preespecificados versus el estándar de tratamiento dalteparina en esta población de pacientes.<sup>2,3</sup> El estudio consiguió el objetivo primario de no inferioridad de edoxabán para el resultado de TEV recurrente o sangrado mayor definido por la escala ISTH durante los 12 meses de duración del estudio, que sufrieron 67 de los 522 pacientes (12.8%) del grupo de edoxabán frente a los 71 de 524 pacientes (13.5%) del grupo de dalteparina (hazard ratio con edoxabán, 0.97; 95% CI, 0.70 a 1.36; P = 0.006 para no inferioridad) para una diferencia de riesgo (edoxabán menos dalteparina) de -0.7% (95% CI, -4.8 a 3.4).<sup>2,3</sup> La diferencia en el riesgo de TEV recurrente era de -3.4% (95% CI, -7.0 a 0.2) mientras que la diferencia en el riesgo de sangrado mayor fue 2.9% (95% CI, 0.1 a 5.6).<sup>3</sup> La frecuencia de presentación de sangrado mayor severo (categorías 3 y 4) fue similar tanto con el tratamiento con edoxabán como con dalteparina (12 pacientes en cada grupo, respectivamente).<sup>2,3</sup> No hubo ningún sangrado fatal en el grupo de edoxabán mientras que en el brazo de dalteparina hubo dos sangrados fatales.<sup>3</sup>

El estudio también alcanzó el objetivo secundario de supervivencia sin eventos (sin TEV recurrente, sangrado mayor o muerte) en 12 meses, y los porcentajes fueron similares entre edoxabán y dalteparina (55% y 56.5%, respectivamente).<sup>2,3</sup> El ensayo es un estudio tipo PROBE que ha incluido un amplio espectro de pacientes (n=1.050) con cáncer activo primario (98%): el 53% de ellos con cáncer metastásico y el 72% de la muestra estaban recibiendo una terapia contra el cáncer aleatoriamente.<sup>2,3</sup> Se trata del estudio clínico aleatorio prospectivo más amplio que ha estudiado la relación riesgo-beneficio de los ACODs en pacientes con cáncer frente al tratamiento estándar inyectable, la dalteparina. Hokusai-VTE CANCER es el primer estudio que ha demostrado que un ACOD, edoxabán, es no inferior al tratamiento estándar, la HBPM inyectable (dalteparina), en esta población.<sup>2,3</sup>

“Los pacientes con cáncer tienen un riesgo incrementado significativo de TEV y son una población de alto riesgo ya que el 82% de ellos tienen uno o más factores de riesgo de sangrado preespecíficos”, asegura el co-investigador principal del trabajo el profesor Harry Büller, del Departamento de Medicina Vasculardel Centro Médico Académico de Ámsterdam (Holanda). “Hemos visto una tasa más baja de TEV recurrente con edoxabán comparada con dalteparina en el año de duración del estudio. Además, en el brazo de

edoxabán, no vimos sangrados fatales y una severidad similar de presentación clínica de eventos de sangrado mayor en comparación con dalteparina. El riesgo de TEV persiste hasta seis meses en pacientes con cáncer, por tanto, al haberse hecho el estudio con un seguimiento a los pacientes de doce meses, nos ha permitido evaluar edoxaban por un periodo de tiempo más largo.”

El TEV incluye tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como la embolia pulmonar (EP) y es la segunda causa de muerte en pacientes con cáncer que siguen tratamiento con quimioterapia.<sup>4</sup> Las guías de tratamiento actuales recomiendan HPBM al menos durante seis meses como tratamiento estándar para los pacientes con cáncer,<sup>5,6,7</sup> y actualmente hay una baja tasa de adherencia a este tratamiento de TEV asociado a cáncer por ser inyecciones diarias. El tratamiento del TEV asociado al cáncer es un desafío porque estos pacientes tienen un gran riesgo de TEV recurrente y sangrado mayor.<sup>2</sup> La aparición del TEV aumenta el riesgo de muerte de 2 a 6 veces en pacientes con cáncer<sup>4</sup> y puede interrumpir el tratamiento contra el cáncer.<sup>8</sup>

“Una terapia con un anticoagulante oral que alivia la carga asociada a un medicamento inyectable diario, sin pérdida de beneficio clínico, va a representar un avance para los pacientes con cáncer y TEV”, asegura el doctor Hans J. Lanz, Vicepresidente y Global Medical Affairs de Daiichi Sankyo. “Estos resultados van a ampliar el conocimiento del programa de investigación clínica de edoxabán, que proporciona datos claves sobre el efecto de edoxabán en pacientes con TEV y fibrilación auricular (FA)”, añade.

## Sobre el estudio Hokusai-VTE CANCER

Hokusai-VTE CANCER es un estudio internacional, prospectivo, aleatorizado, abierto y ciego (PROBE) para evaluar la eficacia y seguridad del anticoagulante de toma única diaria edoxabán comparado con dalteparina para el tratamiento del TEV asociado con cáncer.<sup>1,2,3</sup> El objetivo del estudio era evaluar edoxabán en comparación con dalteparina para prevenir el TEV recurrente o el sangrado mayor en pacientes con TEV asociado al cáncer.<sup>1,2,3</sup> Otros objetivos incluyen conocer los efectos del tratamiento del TEV recurrente, el sangrado clínicamente relevante y la supervivencia sin eventos, así como la proporción de pacientes libres de TEV recurrente, sangrado mayor o muerte.<sup>1,2,3</sup> En el estudio han participado 1.050 pacientes de 13 países de Europa, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda.<sup>2,3</sup> A los pacientes se les asignó de forma aleatoria tratamiento con edoxabán 60 mg de toma única diaria (reducida a 30 mg edoxabán para pacientes con aclaramiento de creatinina [CrCL] 30-50 mL/min, peso corporal > 60 kg, o uso concomitante de inhibidores de la P-glicoproteína [P-gp]), después de al menos cinco días de tratamiento con HBPM; o dalteparina SC 200 UI/kg una vez al día durante 30 días, y después 150 UI/kg una vez al día durante el resto de tiempo hasta completar los doce meses del estudio.<sup>1,2,3</sup>

Para más información, visite: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073682>

## Sobre el tromboembolismo venoso

Tromboembolismo venoso es un término que engloba dos enfermedades relacionadas: trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). La TVP es una enfermedad causada por un coágulo sanguíneo en las venas profundas, normalmente situado en la parte inferior de las piernas, los muslos o la pelvis, aunque también puede ocurrir en otras zonas del cuerpo. <sup>10</sup> La EP se presenta cuando una parte del coágulo se desprende y se aloja en las arterias pulmonares, lo que puede conducir a un desenlace fatal. <sup>11</sup>

El TEV es una causa importante de morbilidad y mortalidad.<sup>12</sup> En los 25 países de la Unión Europea, el TEV representa un grave problema de salud, con más de 1,5 millones de eventos tromboembólicos cada año y una incidencia en los países desarrollados que se estima en 1-3 por cada 1.000 adultos.<sup>13,14</sup> Un evento previo es el factor de riesgo más significativo para un segundo episodio de TEV, y después de los 50 años, el riesgo se duplica cada diez años.<sup>15</sup>

## Sobre TEV y cáncer

El TEV es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer, con una incidencia anual que puede ser hasta del 20% dependiendo del tipo de cáncer, el riesgo de fondo y el tiempo que haya pasado desde el diagnóstico.<sup>16,17</sup> Los pacientes con cáncer tienen múltiples factores de riesgo para el TEV y el riesgo de eventos TEV aumenta en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.<sup>18</sup> Además, los pacientes con cáncer y TEV tienen una tasa de supervivencia menor que aquellos sin TEV.<sup>18</sup>

## Sobre Edoxabán

Edoxaban es un anticoagulante oral de toma única diaria que inhibe de forma específica y reversible el factor Xa. El factor Xa es uno de los componentes clave responsables de la coagulación de la sangre, por lo que al inhibir este factor hace que la sangre sea más fluida y no propensa a la coagulación. Actualmente, edoxabán está en el mercado en Japón, Estados Unidos, Corea del Sur, Hong Kong, Taiwán, Tailandia, Suiza, Reino Unido, Alemania, Irlanda, Holanda, Italia, España, Bélgica, Austria, Portugal, Canadá, y otros países europeos.

Puede consultar la ficha técnica de edoxaban aquí: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002629/WC500189045.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf)

## Sobre el Programa de Desarrollo Clínico de Edoxabán

Daiichi Sankyo se ha comprometido a ampliar la base de evidencias científicas con edoxabán, como lo demuestran nuestros programas de investigación que evalúan su uso en una amplia gama de condiciones cardiovasculares, tipos de pacientes y situaciones clínicas en fibrilación auricular (FA) y tromboembolismo venoso (TEV). El programa de investigación clínica de edoxabán incluye múltiples ensayos controlados aleatorizados (ECA), registros y estudios no intervencionistas, con el objetivo de generar nuevos datos clínicos y de práctica clínica sobre su uso en poblaciones de FA y TEV. Daiichi Sankyo espera que más de 100.000 pacientes participen en el programa de investigación clínica de edoxabán, incluyendo las investigaciones en curso y futuras.

Los ECA incluyen:

- ENSURE-AF (Edoxabán vs warfarina en pacientes con Fibrilación Auricular sometidos a cardioversión eléctrica).
- ENTRUST-AF PCI (Tratamiento con Edoxabán vs AVK en pacientes con Fibrilación Auricular sometidos a intervención coronaria percutánea).
- Hokusai-VTE Cancer (Edoxabán en pacientes con cáncer y un evento TEV agudo).
- ELDERCARE-AF (dosis baja de Edoxabán en pacientes ancianos con Fibrilación Auricular en Japón).
- ELIMINATE-AF (Evaluación de edoxabán comparada con AVK en sujetos con Fibrilación Auricular no valvular sometidos a ablación por catéter).
- ENVISAGE-TAVI AF (Edoxabán versus tratamiento estándar y sus efectos sobre los resultados clínicos en pacientes con Fibrilación auricular sometidos a Implante de Prótesis Aórtica Percutánea (TAVI)).

Además, los estudios de registros mundiales y regionales proporcionarán importantes datos reales sobre el uso de edoxabán y otros anticoagulantes orales en la práctica diaria e incluyen:

- ETNA-AF (Tratamiento con edoxaban en la práctica clínica en pacientes con fibrilación auricular no valvular).
- ETNA-VTE (Tratamiento con edoxabán en la práctica clínica en pacientes con tromboembolismo venoso).
- EMIT-AF / VTE (Manejo de Edoxabán en procedimientos diagnósticos y terapéuticos en pacientes con

fibrilación auricular / Tromboembolismo venoso).

- Prolongación PREFER en la FA (Registro Europeo de Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con Fibrilación Auricular).
- Registro ANAFIE (Registro de Fibrilación Auricular en ancianos en Japón).
- Registro de TEV asociado al cáncer en Japón.

Nos comprometemos a ofrecer a la comunidad científica más conocimiento en torno a edoxabán en una variedad de pacientes con FA y TEV, incluyendo los que son vulnerables.

## **Sobre Daiichi Sankyo**

El Grupo Daiichi Sankyo se dedica a la investigación y suministro de productos farmacéuticos innovadores con el objetivo de hacer frente a diversas necesidades médicas aún no cubiertas de los pacientes tanto de mercados maduros como emergentes. Con más de 100 años de experiencia científica y presencia en más de 20 países, Daiichi Sankyo y sus 15.000 empleados en todo el mundo emplean un rico legado de innovación y una sólida gama de nuevos y prometedores medicamentos para ayudar a la gente. Además de una sólida cartera de medicamentos para la hipertensión y los trastornos trombóticos, bajo el plan estratégico para 2025 buscan convertirse en una 'Farmacéutica innovadora con una ventaja competitiva en Oncología'. El departamento de Investigación y Desarrollo de Daiichi Sankyo se centra principalmente en dar a luz nuevas terapias de oncología, incluyendo inmuno-oncología, con un enfoque adicional en nuevas áreas, como el manejo del dolor, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardíacas y renales, y otras enfermedades raras. Para más información, por favor visite: [www.daiichi-sankyo.es](http://www.daiichi-sankyo.es)

## **Contacto**

Sonsoles Dorao

Daiichi Sankyo España Comunicación

673168 886

Carlos Mateos / Guiomar López

COM Salud.

912236678/ 685 536 816.

## **Declaraciones prospectivas**

Este comunicado de prensa contiene declaraciones prospectivas e información sobre el futuro desarrollo del sector y sobre las condiciones legales y de negocio de Daiichi Sankyo Co., Ltd. Tales declaraciones no son definitivas y están sujetas a cambios en cualquier momento, especialmente los cambios habituales afrontados por una compañía farmacéutica global, incluyendo el impacto del precio de los productos y materias primas, seguridad de los medicamentos, variaciones en los tipos de cambio, regulaciones gubernamentales, relaciones laborales, impuestos, inestabilidad política y terrorismo, así como el resultado de demandas independientes y consultas gubernamentales que puedan afectar a los asuntos de la compañía. Todas las declaraciones incluidas en este comunicado son ciertas en el momento de su publicación. No representan ninguna garantía de futuras actuaciones. Los hechos actuales y su desarrollo pueden diferir materialmente de las declaraciones prospectivas explícitas o implícitas contenidas en estos comentarios. Daiichi Sankyo Co., Ltd. no asume responsabilidad alguna por la actualización de tales declaraciones sobre el futuro desarrollo del sector o las condiciones legales o empresariales de la compañía.

## Referencias

1. Van Es N, et al. Edoxaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer – rationale and design of the Hokusai-VTE-cancer study. *Thromb Haemost.* 2015;114(6):1268-76.
2. Raskob GE, Van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia DA, et al. LBA-6 A Randomized, Open-Label, Blinded Outcome Assessment Trial Evaluating the Efficacy and Safety of LMWH/Edoxaban Versus Dalteparin for Venous Thromboembolism Associated with Cancer: Hokusai-VTE-Cancer Study. Abstract presented at the Annual Society of Hematology Annual Meeting, 2017.
3. Raskob GE, van Es N, Verhamme, P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia DA, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948.
4. Khalil J, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World J Surg Oncol.* 2015;13:204
5. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22 (Suppl 6): vi85-vi92.
6. Kearon C, Aki EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST guidelines and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-52.
7. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol.* 2015;11(3):e442-e444.
8. Hisada Y, et al. Venous Thrombosis and Cancer: from Mouse Models to Clinical Trials. *J Thromb and Haemost.* 2015;13(8):1372-82.
9. ClinicalTrials.gov. Cancer Venous Thromboembolism (VTE). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073682>. [Last accessed: December 2017].
10. Deep Vein Thrombosis (DVT) / Pulmonary Embolism (PE) — Blood Clot Forming in a Vein. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncbddd/dvt/facts.html>. [Last accessed: December 2017].
11. Van Beek E, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. New York: John Wiley & Sons, 2009. Print.
12. Cohen A, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756-64.
13. The Coalition to Prevent VTE. Disponible en: [http://www.coalitiontopreventvte.org/INDEX\\_CFM/T/THE\\_BURDEN\\_OF\\_VTE/VID/DCD0A03F\\_1422](http://www.coalitiontopreventvte.org/INDEX_CFM/T/THE_BURDEN_OF_VTE/VID/DCD0A03F_1422)

- [\\_16B3\\_78E0B9EB0571.HTM](#). [Last accessed: December 2017].
14. Braekkan, S. K. et al. Body height and risk of venous thromboembolism: The Tromsø Study. *Am J Epidemiol.* 2010;171:1109–15.
  15. Zagaria, M. Venous Thrombosis: Pathogenesis and Potential for Embolism. *US Pharm.* 2009;34:22-24.
  16. Ay C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood.* 2010;116:5377-82.
  17. Khorana AA, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):632-634.
  18. Lee AYY, Levine N. Venous thromboembolism and cancer: Risks and outcomes. *Circ.* 2003;107:117-121.