

XXI CORSO NAZIONALE DI
ULTRASONOLOGIA VASCOLARE
DIAGNOSI E TERAPIA

Bertinoro,
20-22 aprile 2023
Centro Residenziale Universitario



**TVP e cancro:
novità sui
trattamenti orali**

Nicoletta Di Gregorio

**U.O.C. Medicina Interna e
Nefrologia, L'Aquila**

Background

- Il tromboembolismo venoso rappresenta una complicanza comune nei pazienti affetti da cancro
- Figura come una delle principali cause di mortalità dopo il cancro stesso
- Il rischio di TEV nei soggetti oncologici è da 4 a 7 volte superiore rispetto alla popolazione generale in tutte le categorie di età
- La fisiopatologia del TEV associato al cancro è complessa e i fattori che ne aumentano il rischio includono il sito primitivo della neoplasia, la stadiazione, gli interventi chirurgici e i trattamenti oncologici

Background

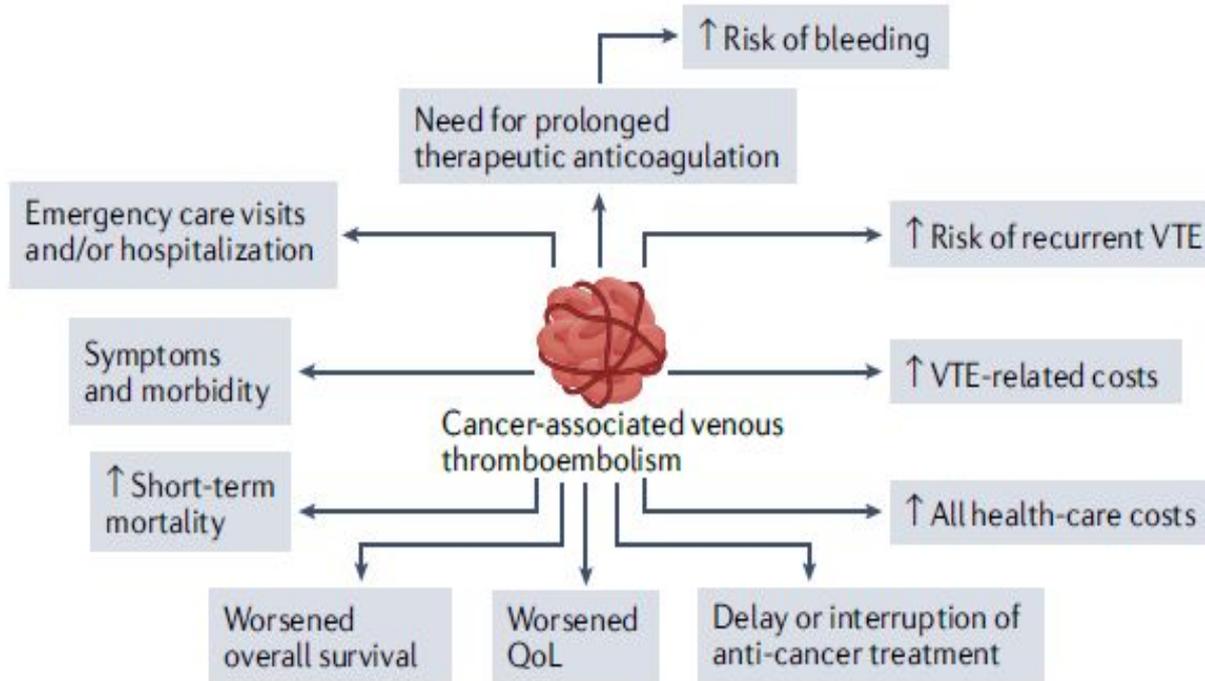
- La terapia anticoagulante rappresenta la pietra angolare per il trattamento del TEV nei pazienti oncologici: riduce in modo efficace la progressione del trombo, la ricorrenza e la mortalità associata

- Tuttavia mancano dati relativi ad alcune specificità di tale terapia. In particolare:
 - **Dosaggio ottimale**
 - **Durata della terapia**
 - Interazioni farmacologiche

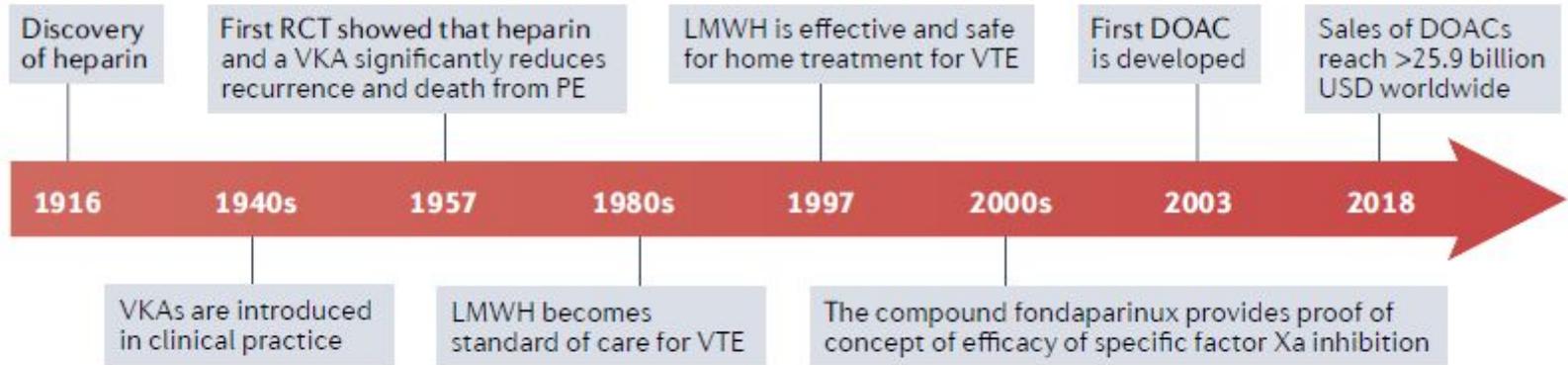
Giustozzi M. et al, *Trends in Cardiovasc Med*, 2022

Khorana et al, *Nature Review* 2022

Le conseguenze del TEV cancro-relato sono impegnative :



Evoluzione della terapia anticoagulante



□ Analisi di sottogruppi e metaanalisi di sottogruppi di pazienti con cancro inclusi nei sei trials di fase III che hanno valutato i DOACs per il trattamento del TEV hanno suggerito che in questi pazienti i DOACs potrebbero avere lo stesso profilo di efficacia e sicurezza di quello osservato nei soggetti senza cancro.

Prins MH et al, Lancet Haematol 2014
Schulman S et al, Thromb Haemost, 2015
Agnelli G et al, J Thromb Haemost, 2015
Vedovati MC et al, Chest 2015
Giustozzi M ET AL, Thromb Haemost, 2020
Raskob GE et al, Lancet Hematol, 2016

Table 1. Trials evaluating direct factor Xa inhibitors versus LMWH in cancer-associated VTE populations.

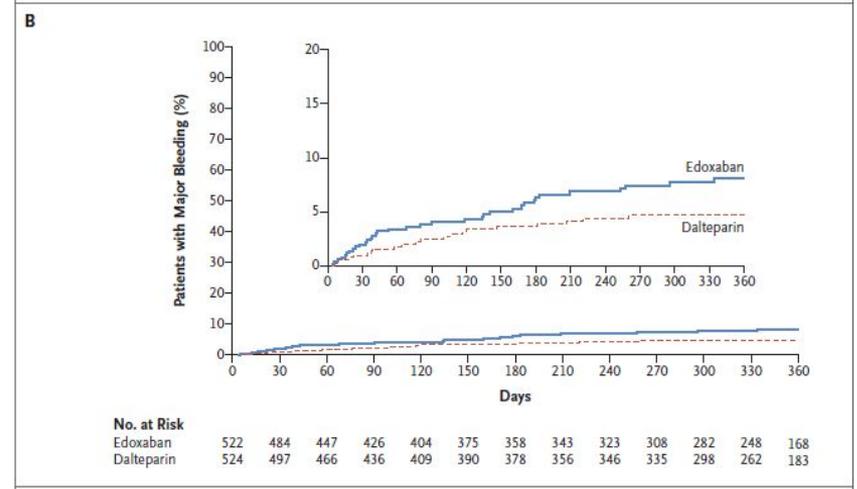
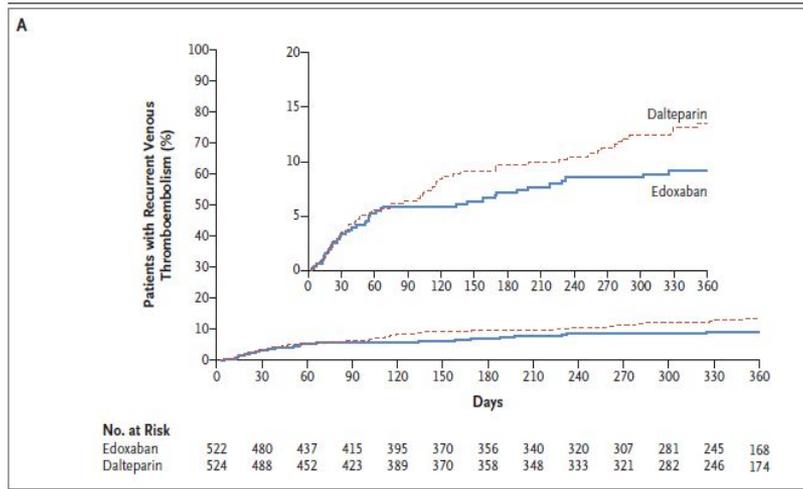
Trial	Intervention/Comparator	Population	Cancer types	Primary outcome(s)	VTE recurrence HR (95% CI)	MB HR (95% CI)	CRNMB HR (95% CI)	Summary of outcomes
Apixaban								
Caravaggio NCT03045406 ¹²	Apixaban vs. dalteparin	Cancer pts with symptomatic or incidental acute proximal DVT/PE	Cancers exc. BCC or SCC of the skin, primary brain tumor, intracerebral metastases or acute leukemia	Recurrent VTE (<6 months)	0.63 (0.37, 1.07); $p < .001^*$	0.82 (0.40, 1.69). $p = .60$	1.16 (0.77, 1.75)	Apixaban (oral) was noninferior to dalteparin (SC) for the treatment of cancer associated VTE without an increased risk of MB.
ADAM VTE NCT02585713 ¹³	Apixaban vs. dalteparin	Cancer pts with acute DVT/PE/splanchnic or CVT	Solid and hematologic malignancies	Major bleeding (<6 months)	0.099 (0.013, 0.780); $p = .0281$	Not estimable†	NR	Apixaban (oral) was associated with low MB and VTE recurrence rates for the treatment of VTE in cancer patients.
Rivaroxaban								
SELECT-D NCT02583191 ¹⁵	Rivaroxaban vs. dalteparin	Cancer pts with symptomatic or incidental PE/symptomatic lower extremity proximal DVT	Solid and hematologic malignancies exc. BCC or SCC of the skin	Recurrent VTE (<6 months)	0.43 (0.19, 0.99)	1.83 (0.68, 4.96)	3.76 (1.63, 8.69)	Rivaroxaban was associated with significantly lower VTE recurrence but higher MB and significantly higher CRNMB compared with dalteparin.
CASTA DVA NCT0246185 ¹⁷	Rivaroxaban vs. dalteparin	Cancer pts with symptomatic or incidental proximal lower limb DVT/iliac or inferior vena cava thrombosis and/or PE	Solid active cancer, high grade lymphoma or myeloma	Recurrent VTE (<3 months)	SHR: 0.75 (0.21, 2.66); $p = .13$	SHR: 0.36 (0.04, 3.43)	1.48 (1.18, 1.85)	The number of patients was insufficient to reach the predefined criteria for noninferiority, but efficacy and safety results were consistent with those previously reported with DOACs
Edoxaban								
Hokusai VTE Cancer NCT02073682 ^{13,14}	Edoxaban vs. dalteparin	Cancer pts with acute symptomatic or incidental proximal DVT and/or PE	GI, lung, urogenital, breast, hematological, gynecological	Recurrent VTE or major bleeding over 12 months	0.97 (0.70, 1.36) $p = .006^*$	1.77 (1.03, 3.04) $p = .04$	1.38 (0.98, 1.94)	Edoxaban was noninferior to dalteparin for the composite outcome of recurrent VTE or major bleeding. The rate of recurrence was lower but the rate of major bleeding was higher with edoxaban. Edoxaban has a similar risk-benefit ratio to dalteparin in most cancer groups.

* p -value for non-inferiority; †0 bleeding events in apixaban group.

BCC, basal cell carcinoma; CRNMB, clinically relevant non-major bleeding; CVT, cerebral vein thrombosis; DVT, deep vein thrombosis; GI, gastrointestinal; HR, hazard ratio; MB, major bleeding; NR, not reported; PE, pulmonary embolism; SCC, squamous cell carcinoma; SHR, subdistribution hazard ratio; VTE, venous thromboembolism.

ORIGINAL ARTICLE

Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism



- **L'incidenza di TEV ricorrente è risultata inferiore nei pazienti trattati con edoxaban, mentre si è registrato un aumento dei sanguinamenti maggiori (nei soggetti con K gastrointestinale)**
- Non si sono registrate differenze significative in termini di mortalità

Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D)

Annie M. Young, Andrea Marshall, Jenny Thirlwall, Oliver Chapman, Anand Lokare, Catherine Hill, Danielle Hale, Janet A. Dunn, Gary H. Lyman, Charles Hutchinson, Peter MacCallum, Ajay Kakkar, F.D. Richard Hobbs, Stavros Petrou, Jeremy Dale, Christopher J. Poole, Anthony Maraveyas, and Mark Levine

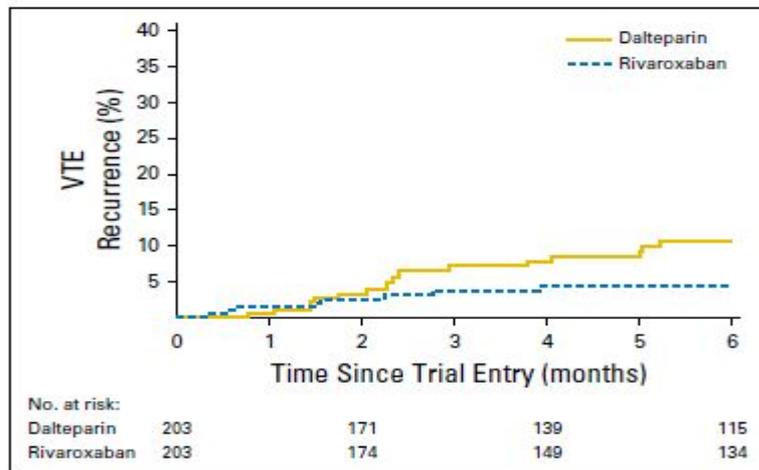


Fig 2. Time to venous thromboembolism (VTE) recurrence within 6 months.

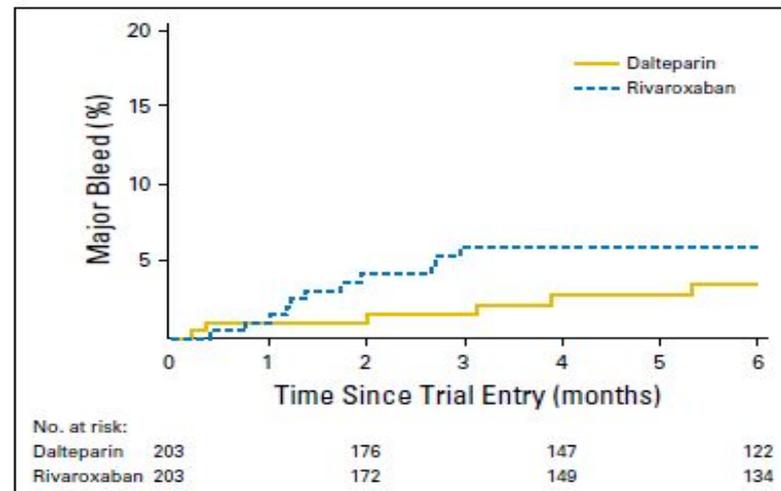
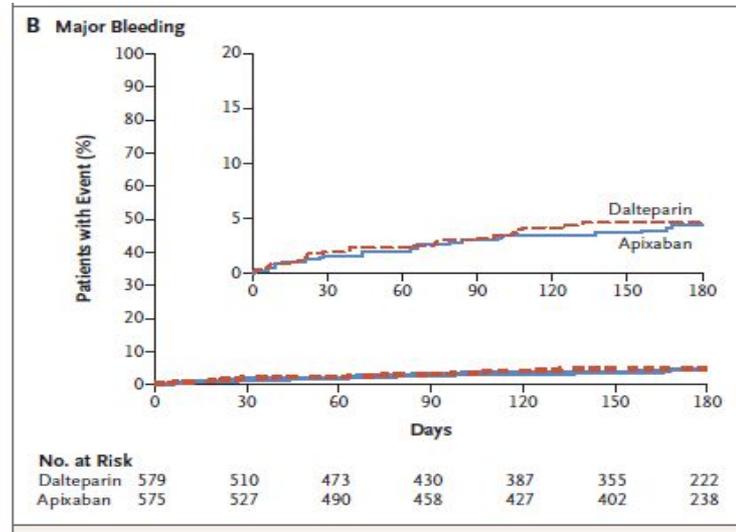
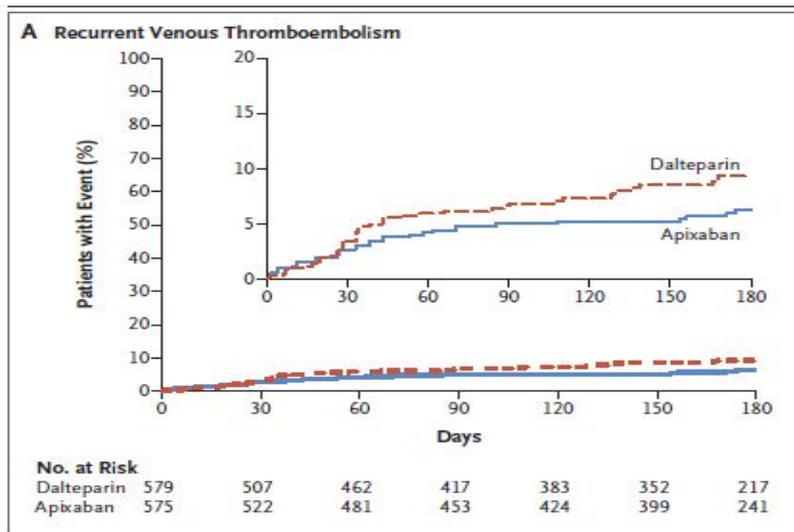


Fig 3. Time to major bleed within 6 months.

- *L'incidenza di TEV ricorrente è risultato inferiore nei pazienti trattati con rivaroxaban, mentre si è registrato un aumento dei sanguinamenti maggiori e dei sanguinamenti non clinicamente rilevanti (gastrointestinali e genitourinari)*
- *Non si sono registrate differenze significative in termini di mortalità a sei mesi*

ORIGINAL ARTICLE

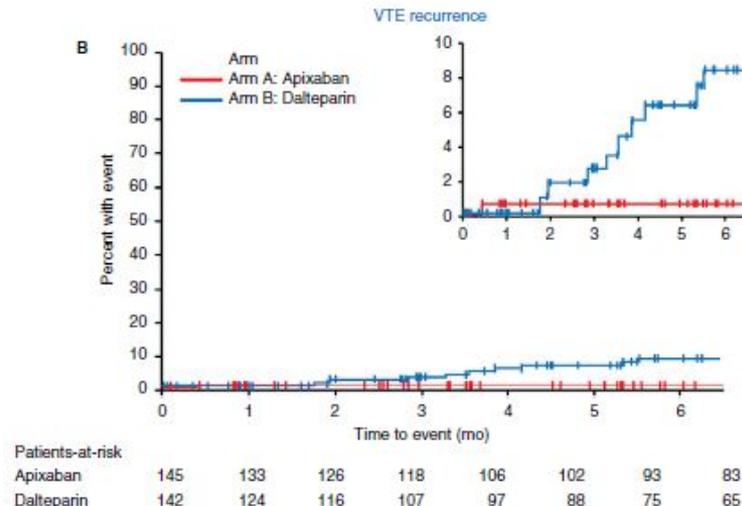
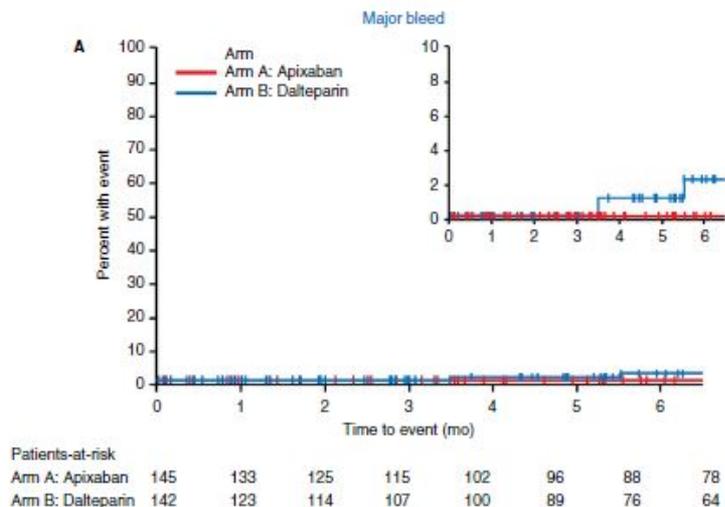
Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer



- *L'incidenza di TEV ricorrente è risultato inferiore nei pazienti trattati con apixaban, mentre il riscontro dei sanguinamenti maggiori è risultato pressochè sovrapponibile*
- *Non si sono registrate differenze significative in termini di mortalità a sei mesi*

Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial

Robert D. McBane II^{1,2,3} | Waldemar E. Wysokinski^{1,2,3} | Jennifer G. Le-Rademacher⁴ | Tyler Zemla⁴ | Aneel Ashrani^{1,2} | Alfonso Tafur⁵ | Usha Perepu⁶ | Daniel Anderson⁷ | Krishna Gundabolu⁸ | Charles Kuzma⁹ | Juliana Perez Botero¹⁰ | Roberto A. Leon Ferre¹¹ | Stanislav Henkin¹² | Charles J. Lenz^{1,3} | Damon E. Houghton^{1,2,3} | Prakash Vishnu¹³ | Charles L. Loprinzi¹¹



- *L'incidenza di TEV ricorrente è risultato inferiore nel gruppo di soggetti trattati con Apixaban*
- *I sanguinamenti maggiori sono risultati inferiori nel gruppo di soggetti trattati con Apixaban*
- *Non c'è differenza significativa tra le due molecole nei sanguinamenti non clinicamente rilevanti (gastrointestinali)*

Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Study	Experimental	Comparator	Outcome	Randomization process	Deviations from intended intervention	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
Hokusai VTE Cancer	Edoxaban	Dalteparin	Composite	+	+	+	+	+	+
SELECT-D	Rivaroxaban	Dalteparin	VTE	+	+	+	+	+	+
ADAM VTE	Apixaban	Dalteparin	Major bleeding	+	+	+	+	+	+
Caravaggio	Apixaban	Dalteparin	VTE	+	+	+	+	+	+

+ Low risk
? Some concerns
- High risk

□ **Outcome primario di efficacia e sicurezza** : TEV ricorrente e sanguinamento maggiore a 6 mesi

□ **Outcome secondari:** sanguinamenti non maggiori ma clinicamente rilevanti, sanguinamento GI e GU, mortalità, sanguinamento fatale e embolia polmonare

(A)

Recurrent VTE

Study

RR (95% CI)

DOAC
Events/TotalLMWH
Events/Total

Weight (%)

Hokusai VTE Cancer

0.74 (0.48, 1.14)

34/522

46/524

40.30

SELECT-D

0.44 (0.20, 1.00)

8/203

18/203

17.12

ADAM VTE

0.11 (0.01, 0.85)

1/145

9/142

3.22

Caravaggio

0.70 (0.45, 1.08)

32/576

46/579

39.35

Overall ($I^2 = 30.2\%$)

0.62 (0.43, 0.91)

75/1446

119/1448

100.00

.1 .2 .5 1 2 5 10

Low Risk with DOAC Low Risk with LMWH

Major Bleeding

Study

RR (95% CI)

DOAC
Events/TotalLMWH
Events/Total

Weight (%)

Hokusai VTE Cancer

1.71 (0.95, 3.08)

29/522

17/524

39.07

SELECT-D

1.83 (0.69, 4.86)

11/203

6/203

18.45

ADAM VTE

0.20 (0.01, 4.04)

0/145

2/142

2.27

Caravaggio

0.96 (0.54, 1.71)

22/576

23/579

40.21

Overall ($I^2 = 22.9\%$)

1.31 (0.83, 2.08)

62/1446

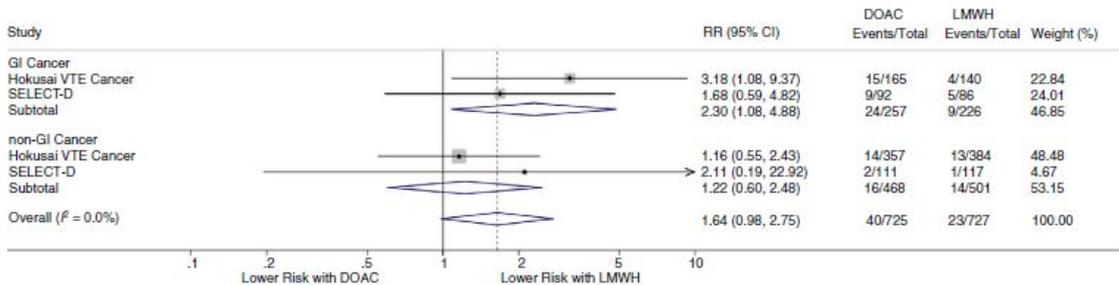
48/1448

100.00

.1 .2 .5 1 2 5 10

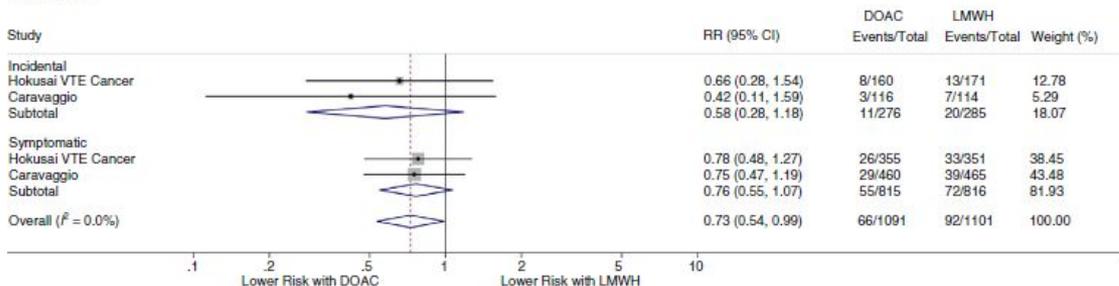
Subgroup: GI Cancer

Major bleeding

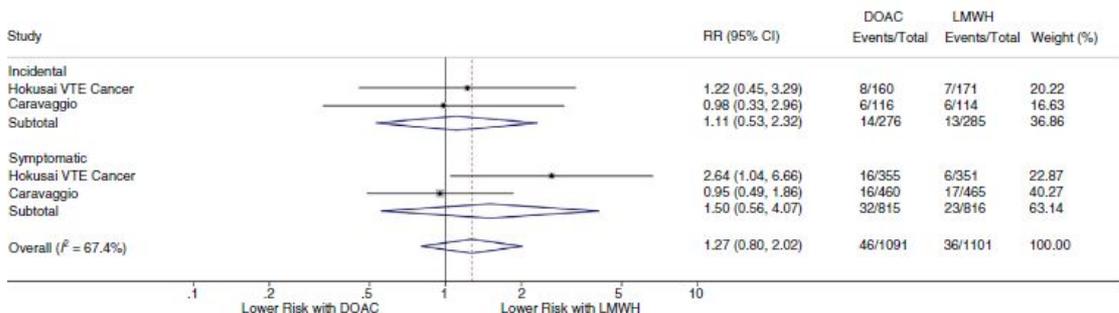


Subgroup: Incidental index event

Recurrent VTE



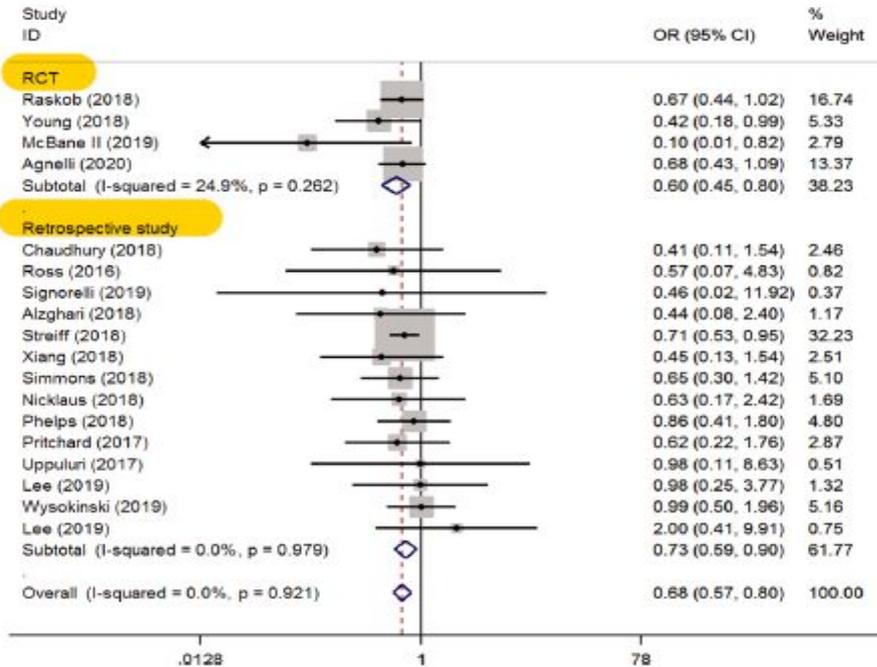
Major Bleeding



□ I Doacs sono **più efficaci** nel **prevenire le recidive** di TEV, rispetto all'EBPM indipendentemente dalla sede della trombosi

□ Il rischio di **sanguinamento è aumentato** con i Doacs specialmente nei pazienti con cancro GI

Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of different direct oral anticoagulants (DOACs)



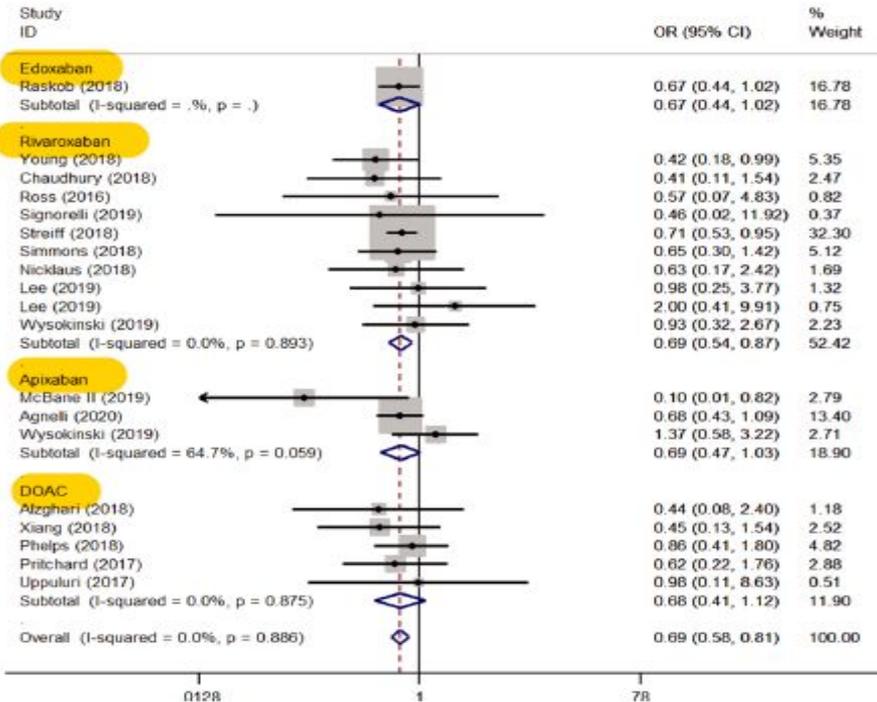
Esiti di efficacia:

- ✓ *Recidiva di TEV*
- ✓ *TVP o EP entro 6 mesi di trattamento*
- ✓ *EP fatale*

Esiti di sicurezza:

- ✓ *Sanguinamento maggiore*
- ✓ *Sanguinamento clinicamente rilevante*

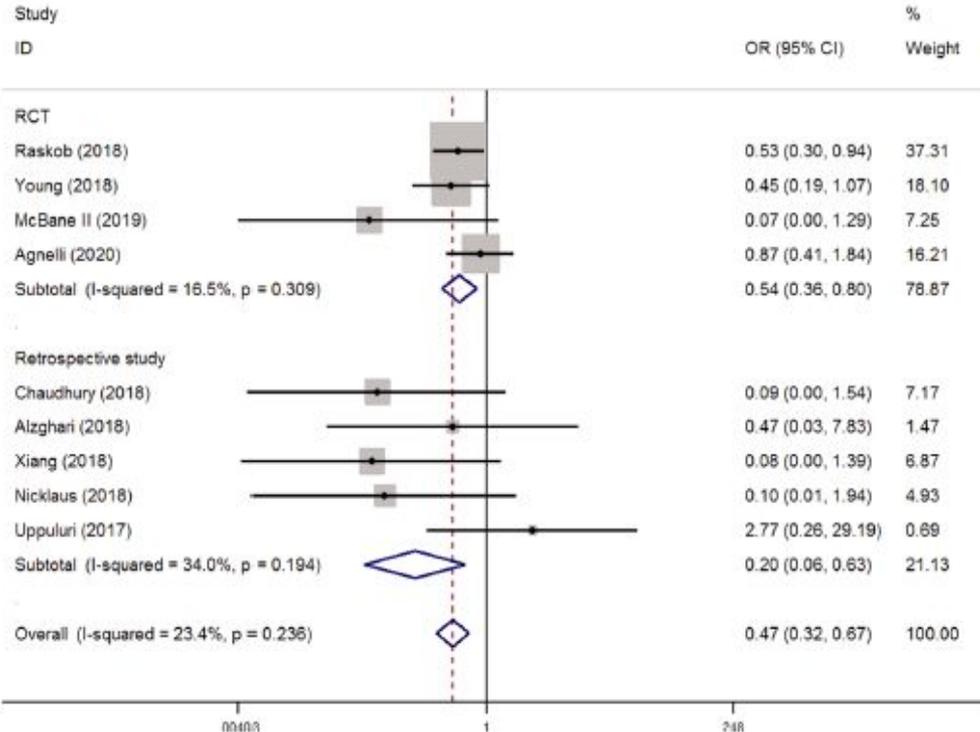
Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of different direct oral anticoagulants (DOACs)



TEV ricorrente

Dall'analisi dei singoli Doacs emerge che solo il rivaroxaban è correlato con un minor rischio di recidiva di TEV nei pazienti oncologici

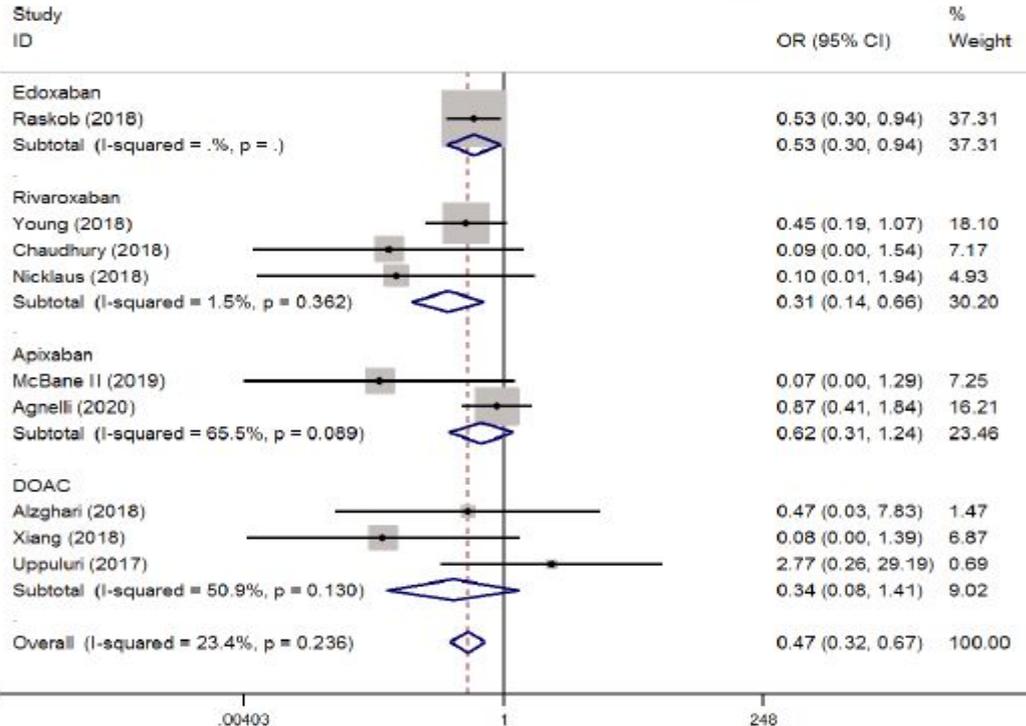
Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of different direct oral anticoagulants (DOACs)



Recidiva di TVP

L'analisi aggregata ha evidenziato un rischio di recidiva di TVP ridotto nel gruppo Doac rispetto a quello EBPM

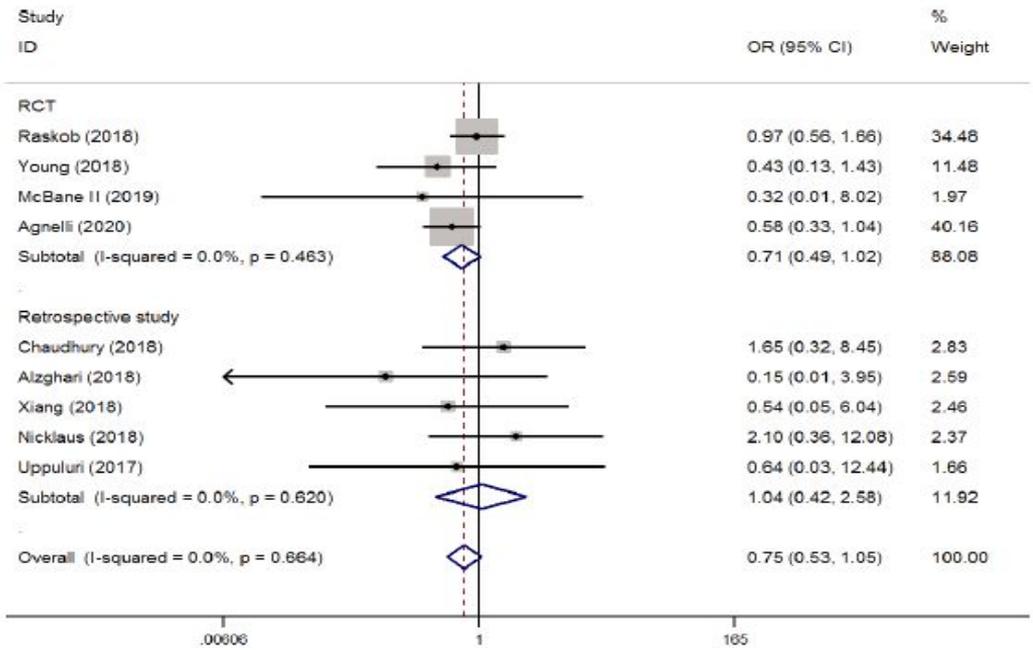
Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of different direct oral anticoagulants (DOACs)



Recidiva di TVP

- ✓ L'analisi dei sottogruppi ha evidenziato un **rischio di recidiva di TVP ridotto per il rivaroxaban**
- ✓ Un solo studio ha esaminato l'edoxaban, anche questo **efficace**
- ✓ Due studi hanno esaminato apixaban con **esito negativo**

Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of different direct oral anticoagulants (DOACs)



Recidiva di EP

*I Doacs **non** hanno ridotto il rischio di recidiva di Embolia Polmonare rispetto alla EBPM*



Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of different direct oral anticoagulants (DOACs)

Conclusioni:

- *I Doac rispetto a EBPM **riducono** significativamente **il rischio di TEV e TVP**, ma **non di recidiva di EP** nei pazienti oncologici*
- *Il **rivaroxaban** è il Doac **più efficace** nel ridurre TEV e TVP*
- *Nel gruppo Doac **il sanguinamento maggiore** non è aumentato nell'analisi aggregata, ma nell'analisi dei sottogruppi il **rivaroxaban** comporta un **rischio maggiore***
- *Nel gruppo Doac **il sanguinamento clinicamente rilevante** risulta **maggiore** soprattutto in caso di **rivaroxaban***



Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of different direct oral anticoagulants (DOACs)

Limiti:

- Pochi gli studi condotti con edoxaban e apixaban nel confronto con EBPM*
- Pochi gli RCT inclusi nella meta-analisi: necessari RCT multicentrici e con un campione maggiore*
- Non sono stati analizzati i diversi tipi di cancro: efficacia e sicurezza dei Doacs possono variare a seconda del tipo di cancro*

Rivaroxaban Versus Apixaban for Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Head-to-Head Analysis of the United States Cohort of the Observational Study in Cancer-Associated Thrombosis for Rivaroxaban: (H2H-OSCAR-US)

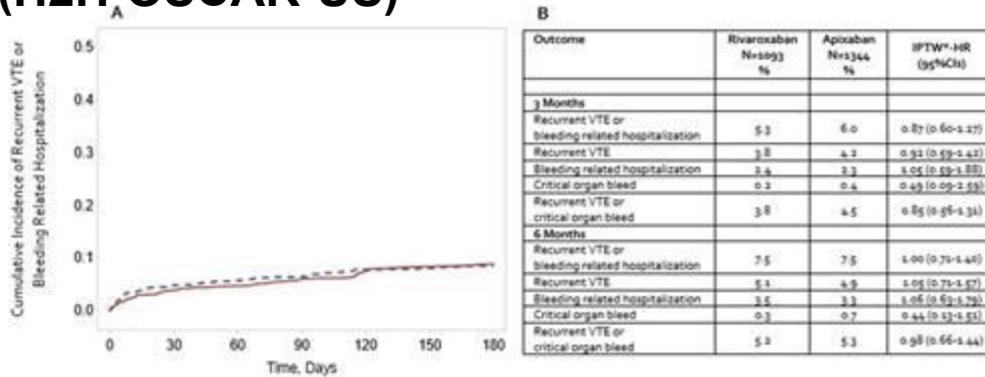


Figure. Inverse Probability of Treatment Weighted Comparison of Outcomes in the Rivaroxaban and Apixaban Cohorts
 Panel A: Kaplan-Meier curve for the composite of recurrent VTE or bleeding related hospitalization (rivaroxaban=solid line, apixaban=dashed line)
 Panel B: Incidence and hazard ratios for all outcomes comparing rivaroxaban and apixaban at 3 and 6 months
 CI=confidence interval; HR=hazard ratio; IPTW= inverse probability of treatment weighting; VTE=venous thromboembolism
 *Propensity score model for inverse probability of treatment weighting included demographics, laboratory values, clinical observations, comorbidities, cancer type, systemic cancer treatments and concomitant non-cancer medications

Studio retrospettivo sul tempo trascorso dal primo evento composto di TEV ricorrente o di qualsiasi emorragia con conseguente ricovero ospedaliero in adulti con diversi tipi di tumore primario o metastatico che hanno ricevuto la profilassi con rivaroxaban o apixaban in seguito a un evento di TEV

Rivaroxaban è risultato efficace e sicuro almeno quanto apixaban, con una non-inferiorità dimostrata per l'esito composto di TEV ricorrente o di qualsiasi emorragia con conseguente ospedalizzazione a tre mesi

Comparison of Bleeding Risk Between Rivaroxaban and Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (COBRRA)

- *Studio multicentrico, prospettico, randomizzato, in aperto, ha l'obiettivo di confrontare la sicurezza di apixaban e rivaroxaban nel trattamento del TEV*
- **Outcome primario:** *composito di sanguinamento maggiore o non maggiore ma clinicamente rilevante*
- **Endpoint secondari:** *incidenza di TEV ricorrente sintomatico, morte correlata a TEV e morte per tutte le cause o emorragia maggiore*

Durata del trattamento

Table 2. Summary of cancer-associated VTE clinical guidelines.

Guideline	Initial treatment	<6 Months	>6 Months
NCCN ³⁴ (2022), USA	<p>First 5–10 days</p> <ul style="list-style-type: none"> LMWH, UFH, fondaparinux, rivaroxaban or apixaban are recommended for the first 5–10 days. <p>Patients with gastric or gastroesophageal tumors treated with direct factor Xa inhibitors are at greater risk of hemorrhage. Apixaban may be safer than edoxaban/rivaroxaban for patients with gastric or gastric esophageal lesions (category 2B)</p>	<ul style="list-style-type: none"> LMWH is preferred in pts with proximal DVT or PE and for prevention of recurrent VTE in pts with advanced metastatic cancer. For patients who refuse/contraindicated to LMWH, direct factor Xa inhibitors should be considered 	<ul style="list-style-type: none"> Warfarin, edoxaban, or dabigatran
CHEST ³⁵ (2021), USA	<p>First 5–21 days</p> <ul style="list-style-type: none"> Apixaban, edoxaban, rivaroxaban preferred over LMWH for 3 months <p>Edoxaban and rivaroxaban appear to be associated with a higher risk of GI major bleeding than LMWH in patients with CAT and a luminal GI malignancy, while apixaban does not. Apixaban or LMWH may be the preferred option in patients with luminal GI malignancies.</p>	<p><3 Months</p> <ul style="list-style-type: none"> Apixaban, edoxaban, rivaroxaban preferred over LMWH for 3 months 	<p>>3 Months</p> <ul style="list-style-type: none"> Direct factor Xa inhibitors recommended, with reduced-dose apixaban or rivaroxaban preferred VKAs are recommended in those who cannot receive direct factor Xa inhibitors. Aspirin is recommended over no therapy at all.
ASH ¹⁹ (2021), USA	<p>Week 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Apixaban, rivaroxaban or LMWH. LMWH preferred over UFH and fondaparinux. <p>Note: DOACs should be used carefully in patients with GI cancers, considering specific clinical setting to minimise risk, after careful consideration of potential DDIs, bleeding risk, patient preference and availability of treatment options including cost considerations</p>	<p>For patients with active cancer, apixaban, edoxaban, or rivaroxaban preferred over LMWH, with both preferred over VKAs.</p>	<p>Recommended to continue indefinitely on direct factor Xa inhibitors or LMWH for patients with active cancer and VTE</p>
NICE ²² (2020), UK	<p>Offer anticoagulation for 3–6 months.</p> <p>DOAC recommended. If not suitable, consider one of:</p> <ul style="list-style-type: none"> LMWH LMWH and a VKA for at least 5 days or until INR ≥ 2.0 on 2 consecutive readings, then a VKA alone <p>Take into account tumor site, drug interactions including cancer drugs, and bleeding risk (HAS-BLED score)</p>		<ul style="list-style-type: none"> Consider stopping after provoked DVT/PE if uncomplicated and the provoking factor is not present. Consider continuing after an unprovoked DVT/PE if well tolerated. In this who decline to continue, consider aspirin
ASCO ³⁵ (2020), USA	<p>First 5–10 days</p> <ul style="list-style-type: none"> LMWH recommended (if CrCl ≥ 30 mL/min) LMWH, UFH, fondaparinux or rivaroxaban 	<ul style="list-style-type: none"> LMWH, edoxaban, or rivaroxaban preferred for at least 6 months VKAs should be considered only if LMWH or direct factor Xa inhibitors are inaccessible 	<ul style="list-style-type: none"> Selective continuation beyond 6 months (e.g. unprovoked DVT/PE; metastatic disease; receiving SACT) Reassess intermittently to ensure an appropriate risk-benefit profile
ITAC ³⁶ (2019), international	<p>First 5–10 days</p> <ul style="list-style-type: none"> LMWH recommended (if CrCl ≥ 30 mL/min) Rivaroxaban (0–10 days) or edoxaban (>5 days after parenteral anticoagulation) are alternatives UFH/fondaparinux may be used if LMWH/direct factor Xa inhibitors are contraindicated 	<p>Minimum treatment period of 6 months</p> <p>LMWH and direct factor Xa inhibitors (edoxaban/rivaroxaban) preferred over VKAs</p>	<p>Any continuation should be evaluated based on appropriate risk-benefit profile</p>
ISTH ³⁷ (2018), international	<p>Low-risk of bleeding:</p> <ul style="list-style-type: none"> Edoxaban and rivaroxaban preferred based on available evidence LMWH is also an acceptable option Individualized decision making including patient consultation <p>High risk of bleeding (e.g. GI/genitourinary malignancy or mucosal abnormalities):</p> <ul style="list-style-type: none"> LMWH are recommended Edoxaban and rivaroxaban are acceptable alternatives, if no DDI with current therapy 		

Abbreviations: ASCO, American Society of Clinical Oncology; ASH, American Society of Hematology; CHEST, the American College of Chest Physicians; CrCl, creatinine clearance; DOAC, direct oral anticoagulants; DVT, deep vein thrombosis; FDA, Food & Drug Administration; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; ITAC, International Initiative on Thrombosis and Cancer; LMWH, low molecular weight heparin; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; PE, pulmonary embolism; UFH, unfractionated heparin; VKA, vitamin-K antagonists; VTE, venous thromboembolism.

✓ *Le LG suggeriscono per il trattamento iniziale (prima settimana) l'uso di EBPM, Fondaparinux, ENF (da preferire nei casi di IR severa) oltre che i DOACs (apixaban e rivaroxaban)*

✓ *Le LG raccomandano per il trattamento a breve termine (3-6mesi) l'uso dei DOACs (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) oltre che EBPM.*

✓ *Unica eccezione: NCCN raccomanda l'uso di EBPM per il periodo di trattamento standard, fino a sei mesi*

Durata del trattamento

American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer



Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update

Journal of Clinical Oncology*

Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline[†]



Il trattamento a lungo termine (> 6 mesi) potrebbe essere preso in considerazione in specifici sottogruppi di pazienti con cancro: quelli che hanno evidenza di malattia attiva , metastasi e/o che ricevono trattamenti chemioterapici

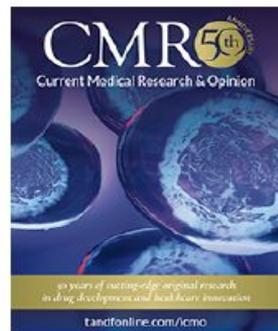
Caratteristiche della malattia oncologica che influenzano la scelta della terapia anticoagulante

- Il **sito primitivo** del cancro è un fattore di rischio per TEV, TEV ricorrente e sanguinamento
- Si registra un tasso più elevato di eventi emorragici nei pazienti con cancro al pancreas, colonretto, gastroesofageo, genitourinario quando trattati con Doacs, soprattutto con rivaroxaban e edoxaban
- Pertanto, nei soggetti con *K gastrointestinale e genitourinario apixaban e EBPM potrebbero essere l'opzione da preferire*
- Per alcuni tipi di cancro i dati di sicurezza rispetto al sanguinamento sono incerti, poiché non compresi nei trials clinici: K con secondarismi cerebrali e quelli ematologici

Caratteristiche della malattia oncologica che influenzano la scelta della terapia anticoagulante

- Nelle **fasi più avanzate** della malattia oncologica aumentano sia il rischio di ricorrenza del TEV sia i sanguinamenti maggiori: pertanto, al momento della prescrizione di terapia, va considerato se il K è localizzato, diffuso localmente o metastatizzato
- In questi casi vanno prese in considerazione altre caratteristiche del paziente: la conta piastrinica e le sue fluttuazioni e le funzioni d'organo
- Pertanto, negli stadi avanzati del cancro la terapia con Doacs non può prescindere dalla valutazione del profilo rischio/beneficio individualizzato di recidiva e rischio di sanguinamento

A consensus viewpoint on the role of direct factor Xa inhibitors in the management of cancer-associated venous thromboembolism in the UK



Long-term anticoagulation in patients at high recurrence risk

We recommend extended anticoagulation, preferably with direct factor Xa inhibitors, if risk factors for VTE recurrence are present

Reduced-dose apixaban (2.5 mg BD) or rivaroxaban (10 mg OD) can be considered if recurrence risk diminishes or bleeding risk is high

Upon recurrence, check prior dosage and adherence then re-assess risk factors for recurrence, e.g. DDIs, cancer progression

We recommend continued direct factor Xa inhibitor use after recurrence; consider increasing dosage or switching, including to LMWH at full therapeutic dose

Long-term anticoagulation in patients at high risk of bleeding

For most patients we recommend anticoagulation for at least 3 months after VTE; assess risk individually after this point

We recommend direct factor Xa inhibitors in patients with platelet counts down to $> 50 \times 10^9/L$

Consider reduced dose LMWH at platelet counts down to $> 25 \times 10^9/L$; below this, consider not using anticoagulation

Avoid IVC filters where possible in patients at high risk of bleeding

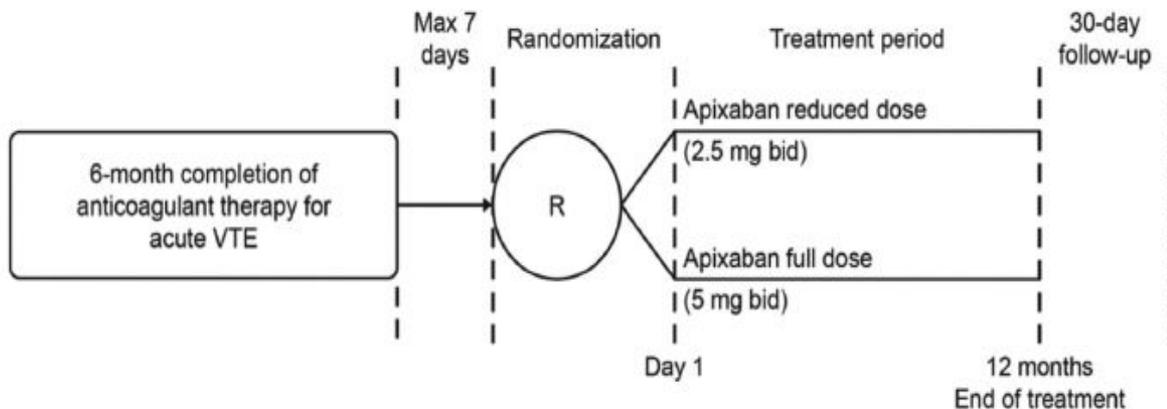


Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients: The EVE trial

- ✓ **Endpoint principale:** *composito di sanguinamento maggiore o non maggiore ma clinicamente rilevante*
- ✓
- ✓ **Endpoint secondario:** *ricorrenza del TEV*

*Studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che valuta la **dose ridotta di apixaban 2,5mg x 2 volte/die** rispetto alla dose piena **per 12 mesi** nei pazienti con **cancro attivo** che abbiano già completato 6 mesi di trattamento anticoagulante per TEV*

Extended Anticoagulant Treatment with Full- or Reduced-Dose Apixaban in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Rationale and Design of the API-CAT Study



- ✓ **Outcome primario di efficacia:** recidiva sintomatica o accidentale di TEV durante il periodo di trattamento
- ✓ **Endpoint principale di sicurezza:** composito di sanguinamento maggiore o non maggiore ma clinicamente rilevante
- ✓ **Endpoint secondari:** incidenza di TEV ricorrente sintomatico, morte correlata a TEV e morte per tutte le cause o emorragia maggiore

*Studio prospettico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, di non inferiorità che confronta la **dose ridotta di apixaban** 2,5mg x 2 volte/die rispetto alla dose piena **per 12 mesi** nei pazienti con **cancro attivo** che abbiano già completato 6 mesi di trattamento anticoagulante per TEV*

Management del TEV nei pazienti oncologici

□ **La scelta dell'anticoagulante più adatto al paziente richiede un'attenta valutazione di:**

✓ *Tipo di tumore*

✓ *Rischio di sanguinamento*

✓ *Tollerabilità gastrointestinale*

✓ *Interazioni farmacologiche*

✓ *Preferenza del paziente*

✓ *Aspettativa di vita*

✓ *Rivalutazioni periodiche*

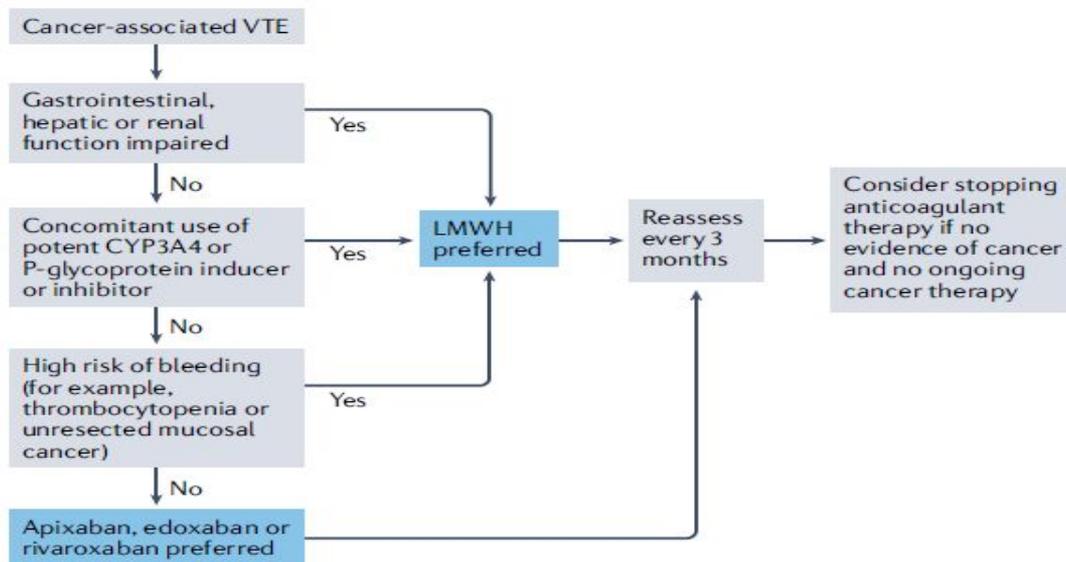


Fig. 5 | **Clinical algorithm for management of cancer-associated VTE.** A proposed clinical algorithm to individualize treatment of cancer-associated venous thromboembolism (VTE), incorporating risk of bleeding and drug–drug interactions. Patient preferences and values should always be taken into account. A minimum of 6 months of treatment is recommended for most patients with active cancer. LMWH, low molecular weight heparin.

Conclusioni

- TEV associato al cancro impatta negativamente sulla mortalità dei pazienti e sulla loro qualità di vita
- I paradigmi terapeutici sono cambiati e ora i Doac sono considerati i farmaci di prima linea in pazienti opportunamente selezionati
- I Doac si sono dimostrati efficaci nella prevenzione delle recidive di TEV sia sintomatico che incidentale
- I pazienti con neoplasie GI o GU devono essere informati dell'aumentato rischio di sanguinamento
- Le LG raccomandano sei mesi di terapia
- Studi attualmente in corso esaminano efficacia e sicurezza dei Doac a basso dosaggio: questo ci aiuterà a fare scelte il più possibile corrette nelle popolazioni ad alto rischio di sanguinamento anche relativamente all'estensione della terapia oltre i sei mesi