CARAVAGGIO: крупнейшее исследование у пациентов с ВТЭ на фоне онкологического заболевания

Эликвис® (апиксабан):

сопоставимая с далтепарином эффективность в лечении тромбозов без увеличения риска больших кровотечений[1]

Эликвис® (апиксабан) стал ПОАК* №1 в мире**

* Прямые пероральные антикоагулянты.

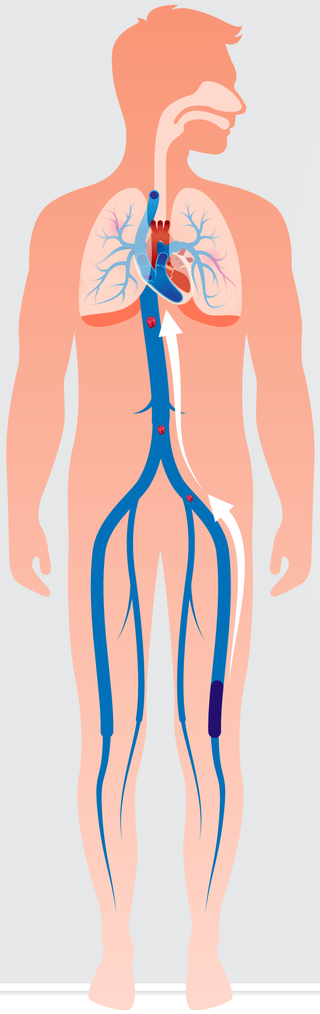
** Среди других прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) по количеству дней назначенного лечения пациентам по данным аналитической платформы IQVIA MIDAS за II квартал 2019 года[2,3].

1. Agnelli G et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer // N Engl J Med. 2020 Mar 29. doi: 10.1056/NEJMoa1915103. [Epub ahead of print]. **2.** Инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®. Рег. уд. №: ЛП-002007, ЛП-001475. **3.** IQVIA MIDAS, Days of Treatment volume a calculation of IQVIA Standard Units, Q2 2019, divided by recommended administration of each NOAC within 24hrs. [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].

Эликвис®
апиксабан

ВТЭ – одна из основных причин смерти у пациентов с онкологическими заболеваниями[1,2]

У пациентов с онкологическими заболеваниями и ВТЭ повышен риск рецидивов ВТЭ и геморрагических осложнений во время проведения антикоагулянтной терапии[3*]



ВТЭ встречается почти у **20%** онкологических больных и примерно в **50%** случаев диагностируется во время повторного лечения[2,4]

- Доказано, что возникновение **ВТЭ повышает вероятность смерти у онкологических больных в 2–6 раз**[3]
- **ВТЭ – 2-я по распространенности причина смерти** у таких больных[3]

Дополнительный фактор риска развития ВТЭ – активная химиотерапия, способствующая повреждению эндотелия и усилению протромботического потенциала раковых клеток[4]

Эликвис® апиксабан

ВТЭ – венозная тромбоэмболия.

* По сравнению с пациентами без онкологических заболеваний.

1. Khorana AA et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // J Thromb Haemost. 2007 Mar; 5 (3): 632–634. **2.** Mahajan A et al. The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update // Semin Thromb Hemost. 2019 Jun; 45 (4): 321–325. **3.** Khalil J et al. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem // World J Surg Oncol. 2015 Jun 20; 13: 204. **4.** Riondino S et al. Predicting VTE in Cancer Patients: Candidate Biomarkers and Risk Assessment Models // Cancers (Basel). 2019 Jan 15; 11 (1). pii: E95.

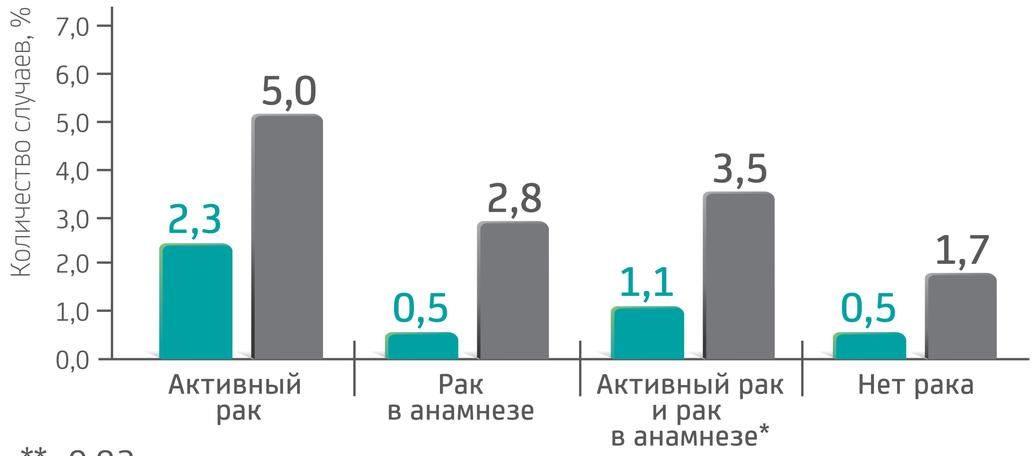
Субанализ исследования AMPLIFY: показано, что апиксабан может быть удобным вариантом лечения у пациентов с ВТЭ на фоне рака[1]

Апиксабан Эноксапарин/варфарин

Рецидив ВТЭ/смерть от ВТЭ

p**=0,07

Большое кровотечение



p**=0,83

Большое и КЗНБ-кровотечение

p**=0,84

Результаты субанализа показали, что **апиксабан** сопоставим по эффективности и безопасности со стандартной терапией ВТЭ

Эликвис® апиксабан

ВТЭ – венозная тромбоэмболия, **КЗНБ** – клинически значимое небольшое.

* Эта подгруппа основана на пациентах, у которых есть активный рак и / или рака в анамнезе (без активного рака). ** Для взаимодействия.

1. Agnelli G et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial // J Thromb Haemost. 2015 Dec; 13 (12): 2187–2191.

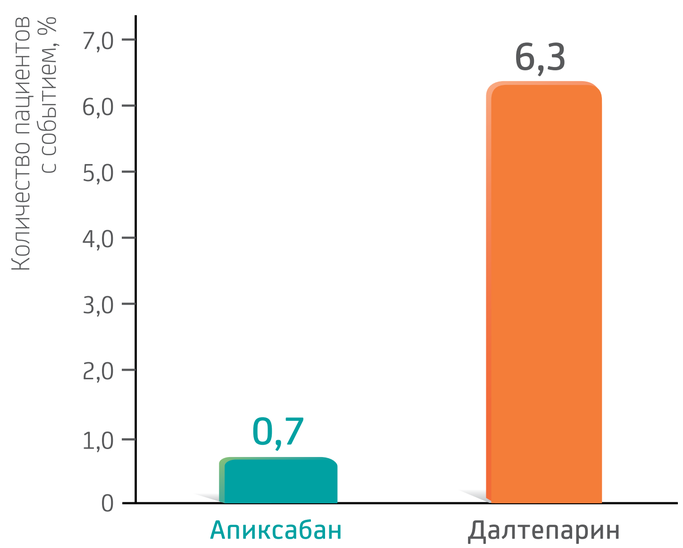
Исследование ADAM-VTE: при применении **апиксабана** у пациентов с онкологическими заболеваниями и ВТЭ наблюдалась низкая частота рецидива ВТЭ и кровотечений[1]

287 пациентов с онкологическими заболеваниями и ВТЭ

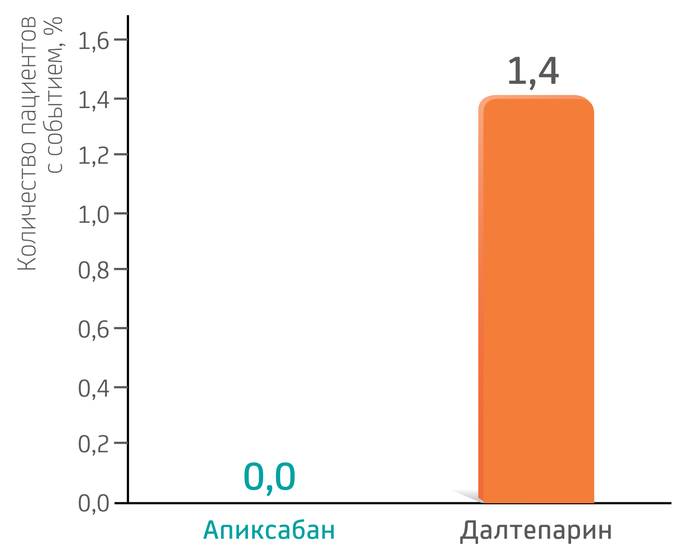
- **Апиксабан** (n=145)
- **Далтепарин** (n=142)

Продолжительность исследования – **6 месяцев**

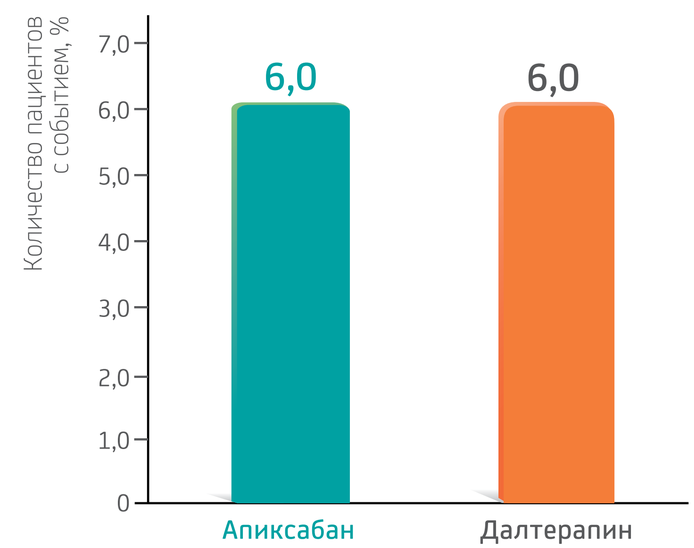
Рецидив ВТЭ



Большое кровотечение



Большое или КЗНБ-кровотечение



Эликвис® апиксабан

ВТЭ – венозная тромбоэмболия, **КЗНБ** – клинически значимое небольшое.

1. McBane RD 2nd et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial // J Thromb Haemost. 2020 Feb; 18 (2): 411–421.

Исследование CARAVAGGIO: критерии включения[1,2]

В исследовании принимали участие пациенты с преимущественно активным течением распространенного рака и острой симптомной ВТЭ и различных типов онкологических заболеваний, что согласуется с их распределением в общей популяции*

- Взрослые пациенты **≥ 18 лет**
- Впервые диагностированная объективно подтвержденная ВТЭ:
  - симптомный или проксимальный случайно выявленный ТГВ нижних конечностей
  - симптомная ТЭЛА
  - случайно выявленная ТЭЛА сегментарных или более проксимальных легочных артерий
- Любой тип рака
  (кроме базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, первичного рака мозга или с метастазами в головной мозг и острого лейкоза)

Эликвис®
апиксабан

ТГВ – тромбоз глубоких вен, **ТЭЛА –** тромбоэмболия легочной артерии, **ВТЭ** – венозная тромбоэмболия.

* В достаточной степени были представлены онкологические заболевания, связанные с высоким риском ВТЭ (рак легкого, колоректальный рак).

1. Agnelli G et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer // N Engl J Med. 2020 Mar 29. doi: 10.1056/NEJMoa1915103. [Epub ahead of print]. **2.** Agnelli G et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study // Thromb Haemost. 2018 Sep; 118 (9): 1668–1678.

Исследование CARAVAGGIO: критерии исключения[1,2]

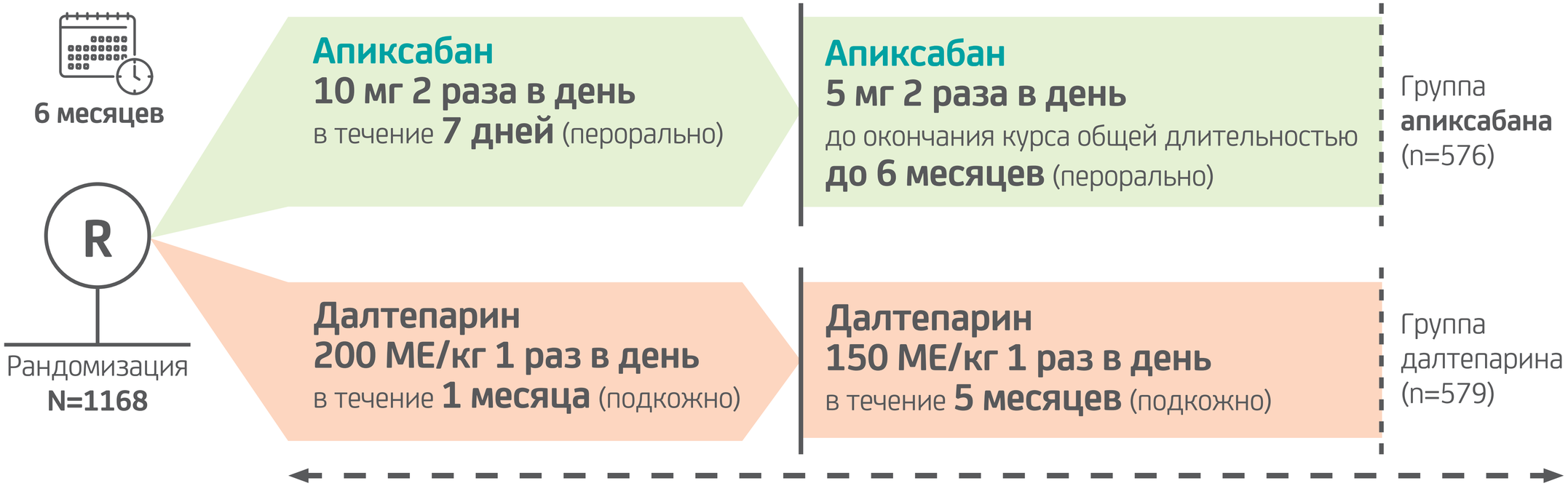
- ECOG PSS: **3–4 балла**
- Активное кровотечение
- Клиренс креатинина **< 30 мл/мин**
- Ожидаемая продолжительность жизни **< 6 месяцев**
- Гемоглобин **< 8 г/дл** (5,0 ммоль/л) или тромбоциты **< 75×10⁹/л** или ГИТ в анамнезе
- Неконтролируемая гипертензия: САД > 180 мм рт. ст. или ДАД > 100 мм рт. ст.

Эликвис®
апиксабан

ГИТ – гепарин-индуцированнаятромбоцитопения, **САД** – систолическое артериальное давление, **ДАД** – диастолическое артериальное давление.

1. Agnelli G et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer // N Engl J Med. 2020 Mar 29. doi: 10.1056/NEJMoa1915103. [Epub ahead of print]. **2.** Agnelli G et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study // Thromb Haemost. 2018 Sep; 118 (9): 1668–1678.

Исследование CARAVAGGIO: рандомизация и конечные точки[1,2]



ПЕРВИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

Эффективность

Объективно подтвержденный рецидив ВТЭ во время периода наблюдения

- Проксимальный ТГВ нижних конечностей (симптомный или активно выявленный)
- ТГВ верхних конечностей (симптомный)
- ТЭЛА (симптомная, активно выявленная или фатальная)

Безопасность

- Любой эпизод большого кровотечения (по ISTH), включая фатальное кровотечение

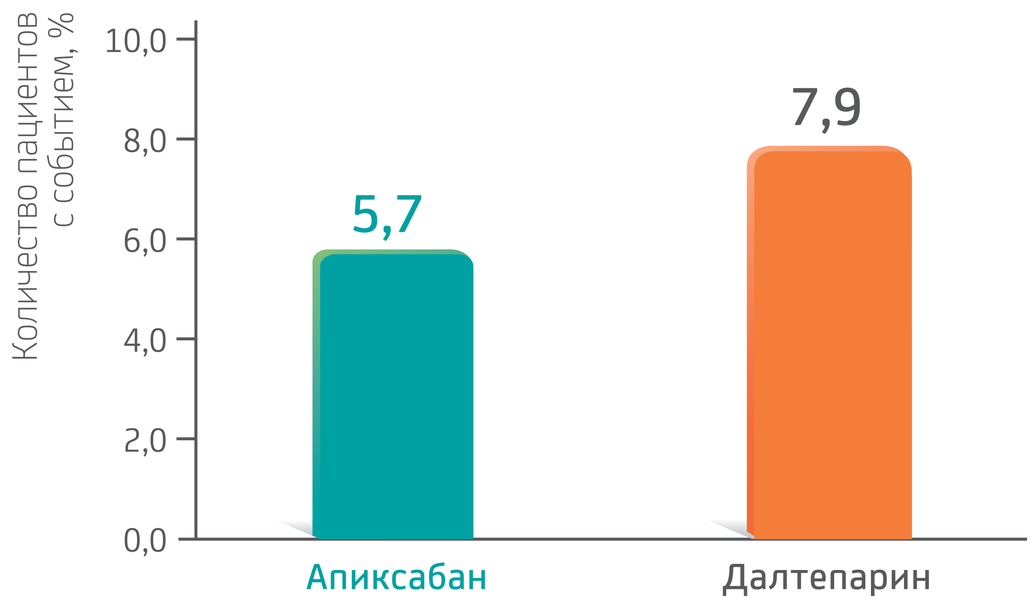
Эликвис® апиксабан

ВТЭ – венозная тромбоэмболия, **ТГВ –** тромбоз глубоких вен, **ТЭЛА –** тромбоэмболия легочной артерии.

1. Agnelli G et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer // N Engl J Med. 2020 Mar 29. doi: 10.1056/NEJMoa1915103. [Epub ahead of print]. **2.** Agnelli G et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study // Thromb Haemost. 2018 Sep; 118 (9): 1668–1678.

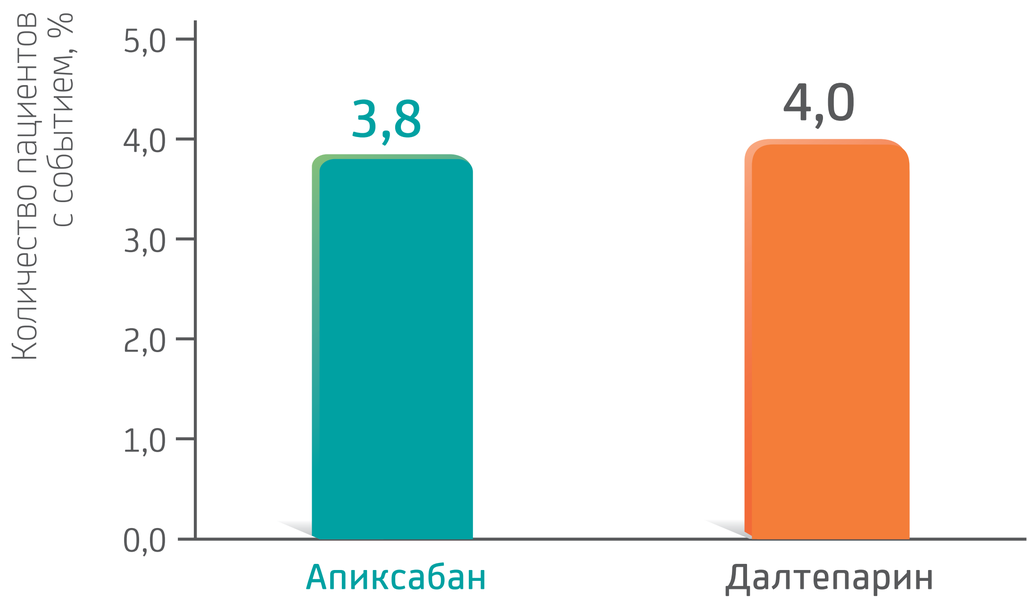
Исследование CARAVAGGIO: пероральный **апиксабан** не уступал в эффективности и безопасности подкожному далтепарину для лечения венозной тромбоэмболии, связанной с раком[1]

Рецидив ВТЭ



ОР 0,63 (95% ДИ 0,37–1,07), p<0,001 для «не хуже»

Большое кровотечение



ОР 0,82 (95% ДИ 0,40–1,69), p=0,60

Во время лечения **апиксабаном** не наблюдалось увеличения риска большого кровотечения, в том числе желудочно-кишечного по сравнению с далтепарином[1]

Эликвис® апиксабан

ВТЭ – венозная тромбоэмболия, **ВТЭО –** венозные тромбоэмболические осложнения, **ОР** – отношение рисков, **ДИ** – доверительный интервал.

1. Agnelli G et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer // N Engl J Med. 2020 Mar 29. doi: 10.1056/NEJMoa1915103. [Epub ahead of print].

Апиксабан – единственный ПОАК, который не приводил к повышению риска КЗНБ-кровотечений и ЖКК по сравнению со стандартной терапией далтепарином**[1–3]

Апиксабан характеризуется не меньшей эффективностью по сравнению с далтепарином для лечения ВТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями

	Caravaggio		SELECT-D	
Группы пациентов	**Апиксабан** (n=576)	**Далтепарин** (n=579)	**Ривароксабан** (n=203)	**Далтепарин** (n=203)
Рецидив ВТЭ, %	**5,6 (не хуже)**	7,9	4 (лучше)	11
ОР (95% ДИ)	0,63 (0,37–1,07)		0,43 (0,19–0,99)	
Большие кровотечения, %	**3,8 (не хуже)**	4,0	6 (не хуже)	4
ОР (95% ДИ)	0,82 (0,40–1,69)		1,83 (0,68–4,96)	
КЗНБ-кровотечения	**9,0 (не хуже)**	6,0	13 (хуже)	4
ОР (95% ДИ)	1,42 (0,88–2,30)		3,76 (1,63–8,69)	
Большие ЖКК, %	**1,9 (не хуже)**	1,7	3,9 (не определено*)	2,0
ОР (95% ДИ)	1,05 (0,44–2,50)		–	
Смерть от всех причин, %	**23,4 (не хуже)**	26,3	25 (не определено*)	30
ОР (95% ДИ)	0,82 (0,62–1,09)		–	
Продолжительность, месяцы	6		6	

Исследования Caravaggio и SELECT-D: сравнение основных результатов[1,2]

* В исследовании SELECT-D была недостаточная статистическая мощность (малое количество пациентов) для определения таки важных показателей, как большие ЖКК и смерть от всех причин.

Эликвис® апиксабан

Прямых сравнительных РКИ ПОАК не проводилось. Прямые сравнения могут быть некорректными.

ВТЭ – венозная тромбоэмболия, **ОР –** отношение рисков, **ДИ –** доверительный интервал, **ЖКК –** желудочно-кишечные кровотечения, **РКИ –** рандомизированные клинические исследования, **ПОАК –** прямые пероральные антикоагулянты, **КЗНБ** – клинически значимые небольшие.

** Частота больших кровотечений была примерно одинаковой в группах, получавших апиксабан и далтепарин, при отсутствии существенного повышения частоты больших ЖКК в группе апиксабана.

1. Agnelli G et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer // N Engl J Med. 2020 Mar 29. doi: 10.1056/NEJMoa1915103. [Epub ahead of print]. **2.** Young AM et al. 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) // J Clin Oncol. 2018 Jul 10; 36 (20): 2017–2023. **3.** Lee AY et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // N Engl J Med. 2003 Jul 10; 349 (2): 146-153.

CARAVAGGIO – крупнейшее исследование ПОАК у пациентов с онкологическими заболеваниями и ВТЭ: основные выводы[1]

1. Подтверждена применимость **стандартного дозового режима апиксабана** для лечения ВТЭ у пациентов с рак-ассоциированным тромбозом

2. Для пациентов с рак-ассоциированным тромбозом пероральный **апиксабан** является **более удобной и доступной альтернативой** инъекциям НМГ

3. **Подтвержден профиль безопасности апиксабана** в популяции с высоким риском рецидива ВТЭ и кровотечения

Эликвис®
апиксабан

ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты, **ВТЭ –** венозная тромбоэмболия, **РКИ** – рандомизированные клинические исследования, **НМГ** – низкомолекулярные гепарины.

1. Agnelli G et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer // N Engl J Med. 2020 Mar 29. doi: 10.1056/NEJMoa1915103. [Epub ahead of print].

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®. **МНН:** апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг и 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** • Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. • Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. • Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения (носовое, желудочно-кишечное, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, гематома анемия, закрытая травма, тошнота. **Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. **У пациентов с фибрилляцией предсердий:** по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). **У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава:** 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Отпускается по рецепту врача. Срок годности:** 3 года. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции.**

Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.ru
© ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», 2020

PP-ELI-RUS-0864 20.05.2020

Спасибо за внимание!

Эликвис®
апиксабан