

Edoxaban

Dr. Claudio Fresco

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Presidente, ATBV



ATBV

GRUPPO DI STUDIO ATEROSCLEROSI, TROMBOSI, BIOLOGIA VASCOLARE

Disclosures

- Relatore a Convegni organizzati da Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, BMS, Daiichi Sankyo
- Partecipante a Advisory Boards per Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, BMS, Daiichi Sankyo



ATBV

GRUPPO DI STUDIO ATEROSCLEROSI, TROMBOSI, BIOLOGIA VASCOLARE



MUSEO NAZIONALE DEL CINEMA

TORINO



ATBV

GRUPPO DI STUDIO ATEROSCLEROSI, TROMBOSI, BIOLOGIA VASCOLARE



2016, l'anno del sorpasso

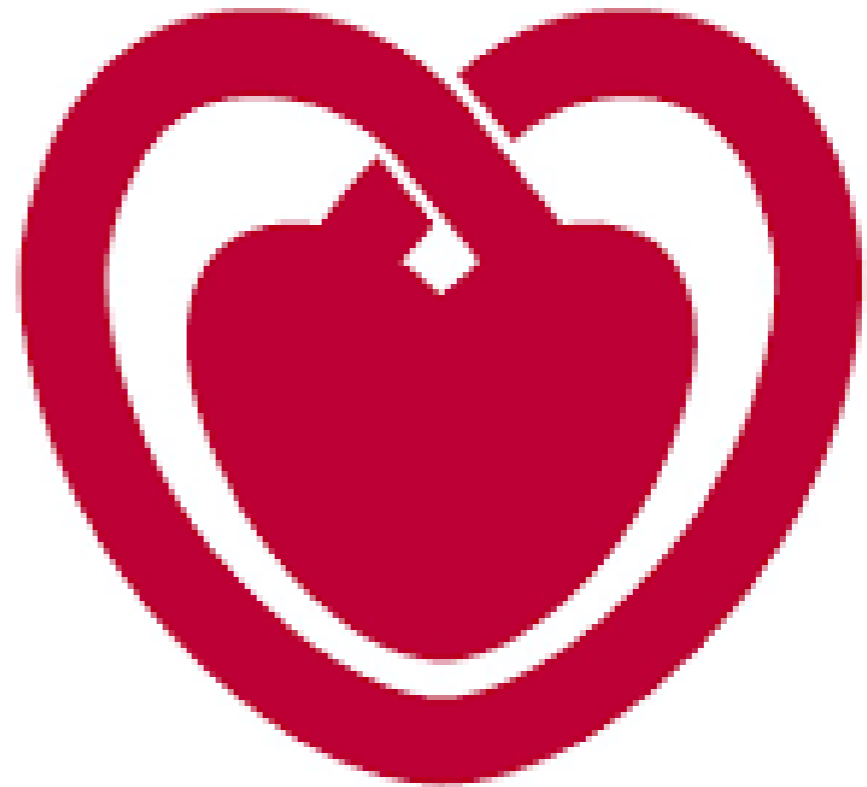


ATBV

GRUPPO DI STUDIO ATEROSCLEROSI, TROMBOSI, BIOLOGIA VASCOLARE

AF ESC Guidelines 2012

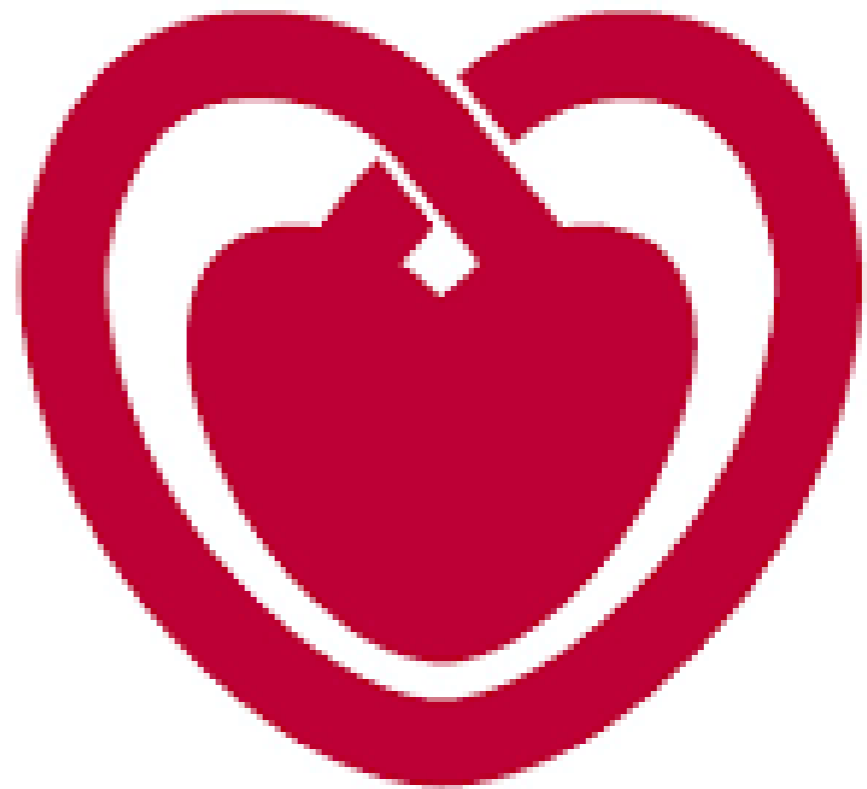
- Well controlled VKA and DOACs (Dabigatran, Apixaban and Rivaroxaban) were considered equivalent
- **(Evidence IA)**
- DOACs are preferred to VKA
- **(Evidence IIB)**



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

AF ESC Guidelines 2016

- DOACs (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban and **EDOXABAN**) are considered **superior** to well controlled VKA
- (Evidence IA)



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY



ATBV

GRUPPO DI STUDIO ATEROSCLEROSI, TROMBOSI, BIOLOGIA VASCOLARE

VTE & PE ACCP 10 Guidelines 2016

- DOACs (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban and **EDOXABAN**) are considered **superior** to well controlled VKA
- (Evidence IIB)



ATBV

GRUPPO DI STUDIO ATEROSCLEROSI, TROMBOSI, BIOLOGIA VASCOLARE

Do we really need another DOAC?

- **Q.: Is Edoxaban the first DOAC?**
- **A.: No, there are already three**
- **Q.: Is Edoxaban the first Xa inhibitor?**
- **A.: No, there are already two**
- **Q.: Is Edoxaban the first OD DOAC?**
- **A.: No, there is already another one**



Do we really need another DOAC?

YES



ATBV

GRUPPO DI STUDIO ATEROSCLEROSI, TROMBOSI, BIOLOGIA VASCOLARE

Do we really need another DOAC?

Sia nella FANV che nel TEV:

- È stato studiato sulla **popolazione più numerosa**..
(ENGAGE-AF 21.105 pazienti - HOKUSAI 8.292 pazienti)
- ..con il **follow up più lungo**...
(ENGAGE-AF mediana 2,8 anni – HOKUSAI 12 mesi)
- ..ed è stato confrontato con il warfarin con il **TTR più alto**
(ENGAGE-AF 68,4% - HOKUSAI 63,5%)
- Ha arruolato una **popolazione a rischio moderato/alto**..
(ENGAGE-AF CHADS medio 2,8 – HOKUSAI più del 40% della popolazione con EP e DVT estesa)

Edoxaban ENGAGE AF-TIMI 48

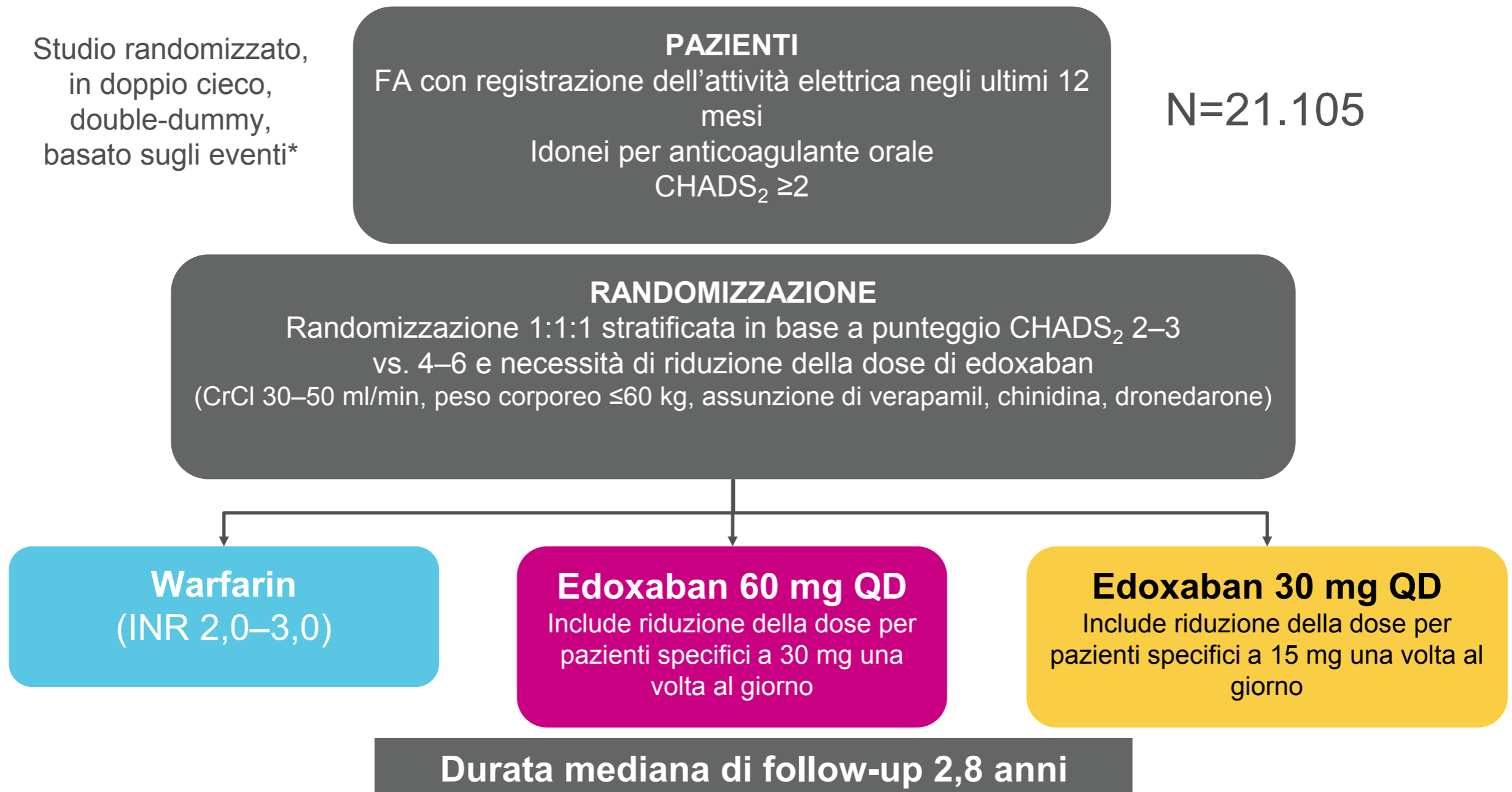
Prevenzione dell'ictus in pazienti con
fibrillazione atriale (FA)



ATBV

GRUPPO DI STUDIO ATEROSCLEROSI, TROMBOSI, BIOLOGIA VASCOLARE

Disegno dello studio



*Studio basato sugli eventi (ictus ed evento embolico sistemico) per confronto pairwise

FA=fibrillazione atriale; CrCl=clearance della creatinina

INR=Rapporto internazionale normalizzato; QD=una volta al giorno

Ruff et al. Am Heart J 2010;160:635–641

Giugliano et al. N Engl J Med 2013;369:2093–2104

Riepilogo degli outcome principali: Efficacia

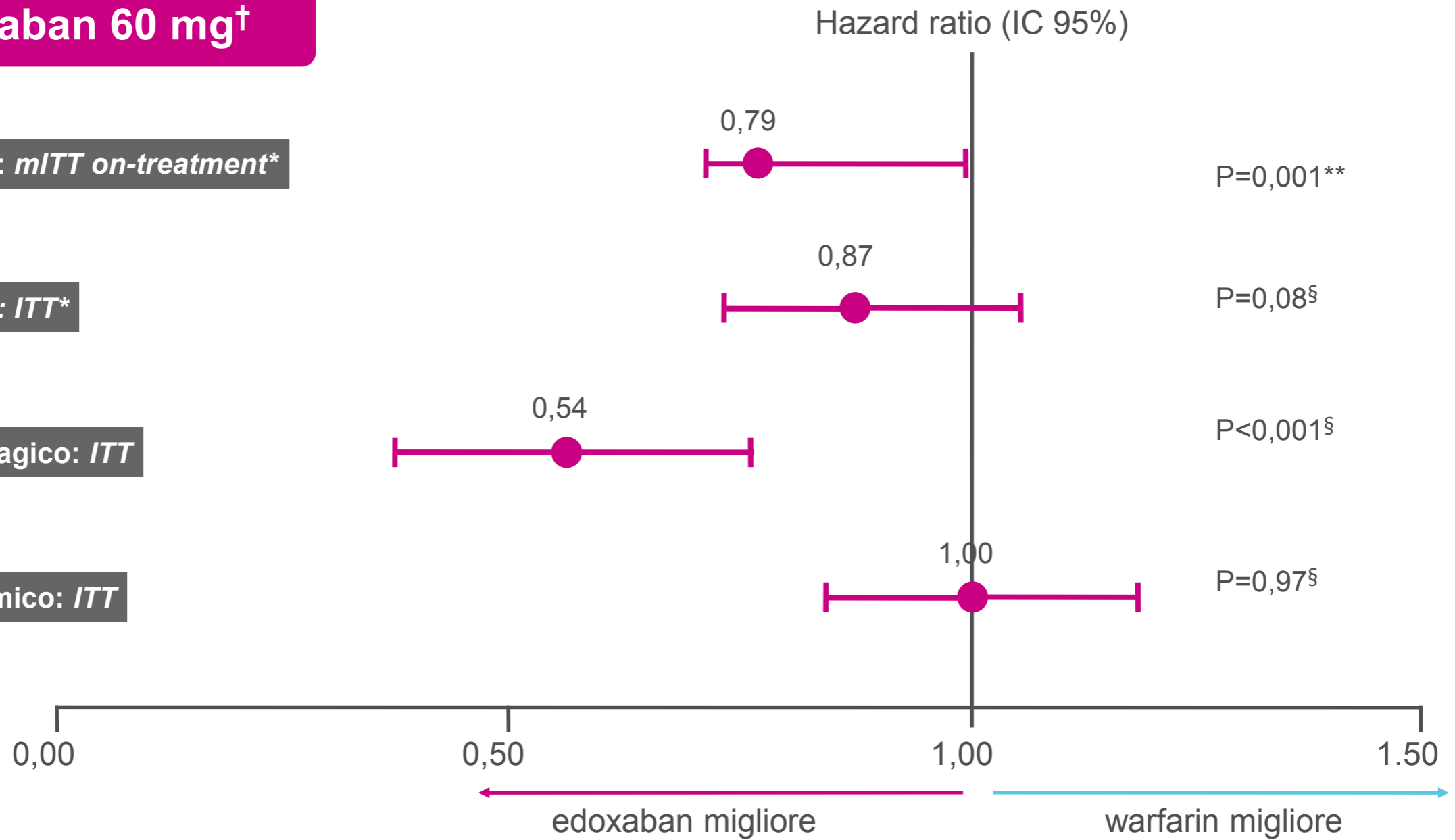
Edoxaban 60 mg[†]

Ictus e SEE: *mITT on-treatment**

Ictus e SEE: *ITT**

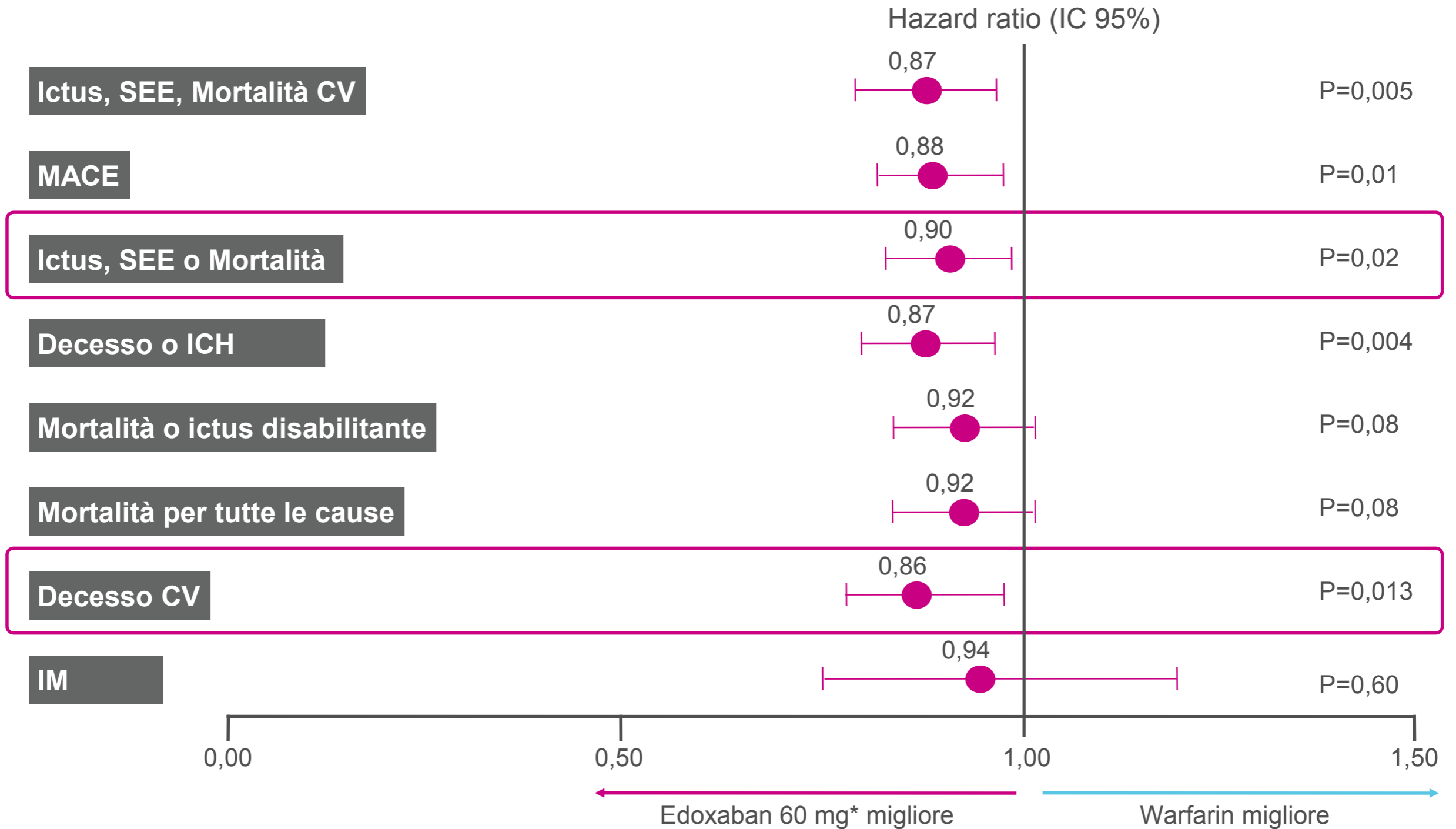
Ictus emorragico: *ITT*

Ictus ischemico: *ITT*



*È stato usato un intervallo di confidenza (IC) al 97,5% (CI); ** Valore di P per la non inferiorità; § Valore di P per la superiorità
[†]Include la riduzione della dose del 50% per specifici pazienti a edoxaban 30 mg una volta al giorno
 ITT=intent-to-treat; mITT=intent-to-treat modificato; SEE=evento embolico sistemico

Principali outcome secondari Popolazione ITT



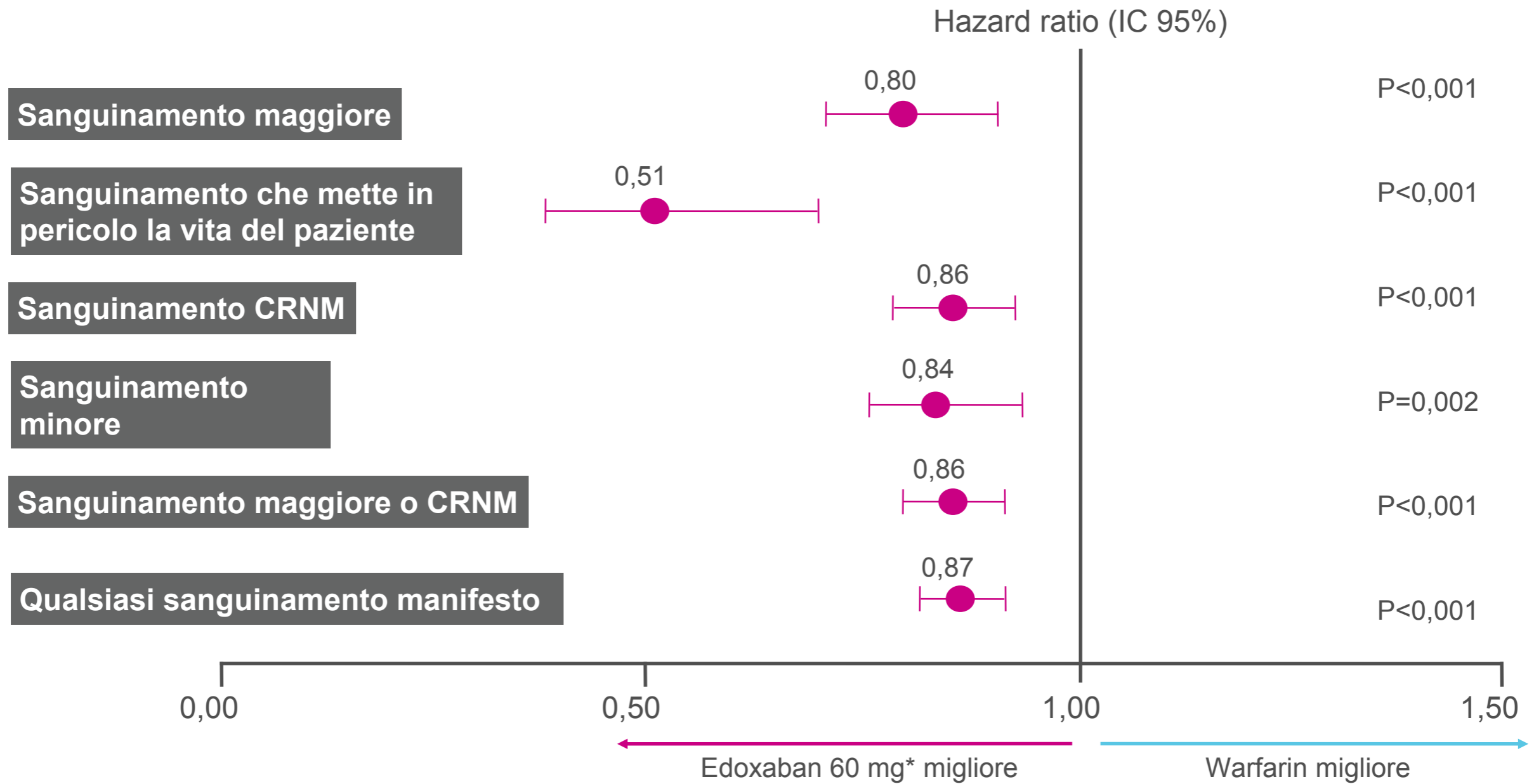
I dati si riferiscono all'intero periodo di studio;

Valori di P per la superiorità; IC=intervallo di confidenza; CV=cardiovascolare;

*Include la riduzione della dose per specifici pazienti a edoxaban 30 mg una volta al giorno

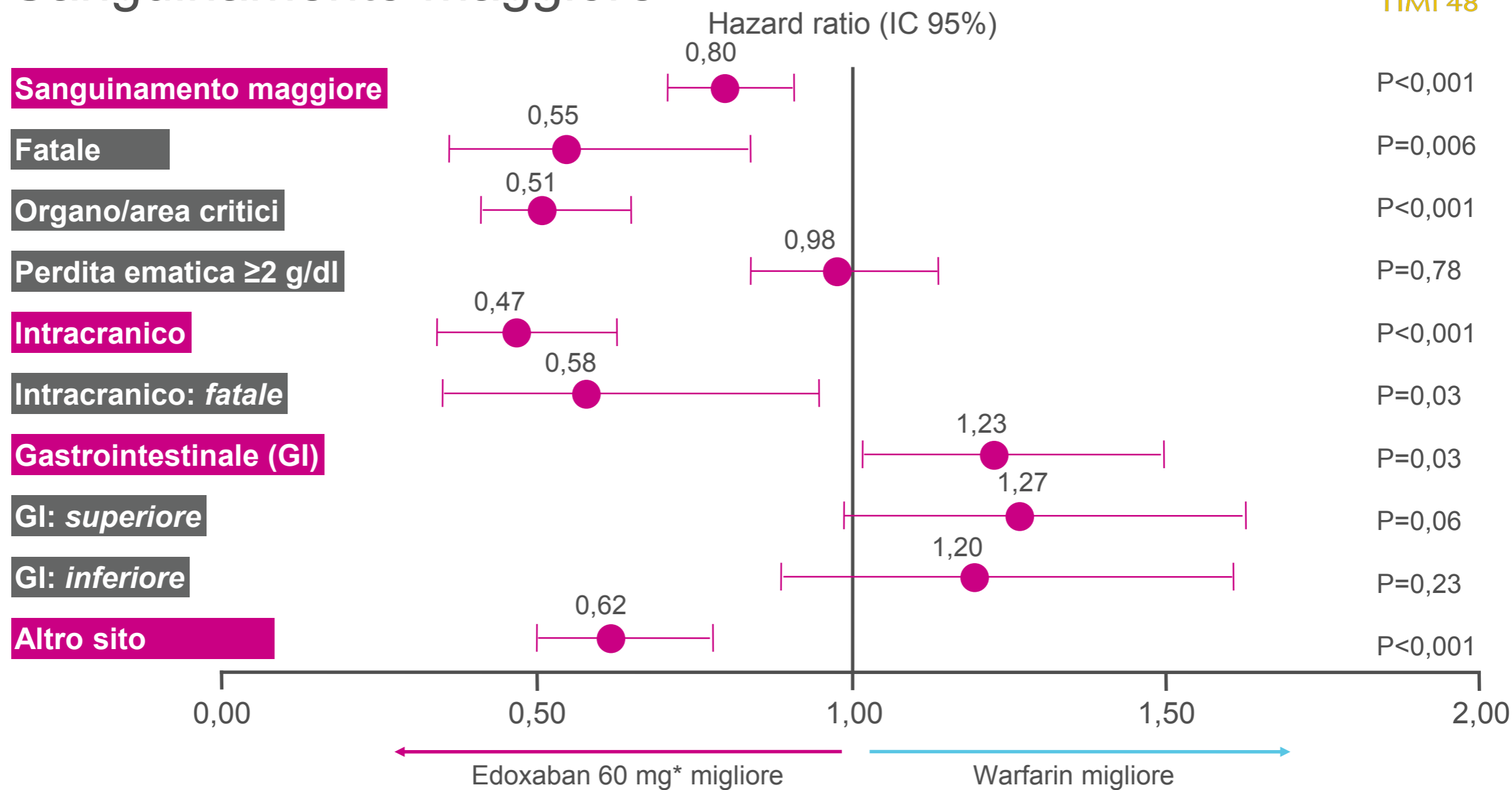
ICH=emorragia intracerebrale; ITT=intent-to-treat; MACE=evento avverso cardiaco maggiore (outcome composto di IM, ictus, SEE e decesso CV); IM=infarto del miocardio; SEE=evento embolico sistemico

Outcome di sicurezza



I dati si riferiscono alla coorte valutabile per la sicurezza durante il periodo on-treatment
 * Include la riduzione della dose per specifici pazienti a edoxaban 30 mg una volta al giorno
 IC=intervallo di confidenza; CRNM=clinicamente rilevante non maggiore

Sanguinamento maggiore

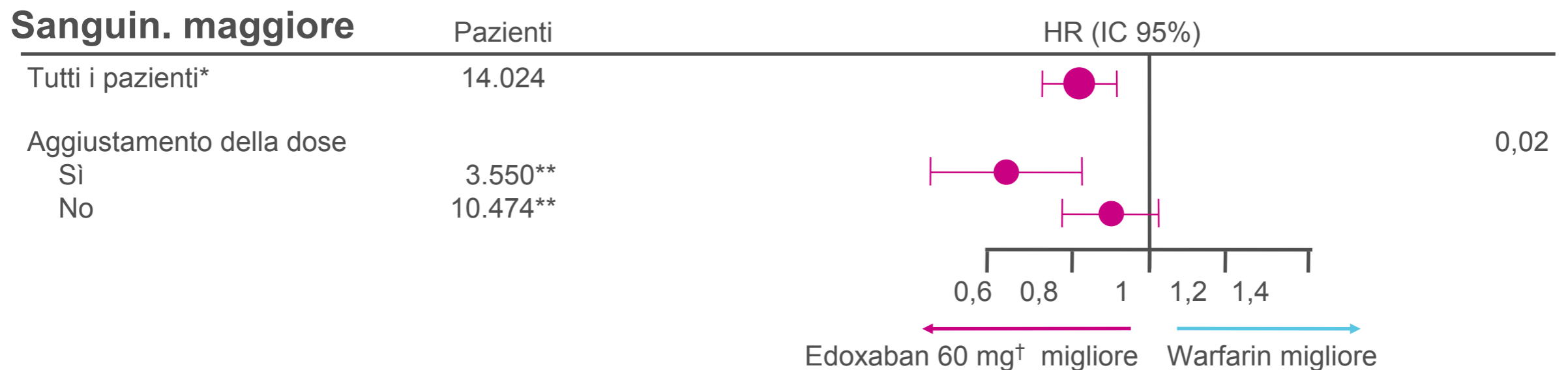


I dati si riferiscono alla coorte valutabile per la sicurezza durante il periodo on-treatment con censura ad intervalli

* Include la riduzione della dose per specifici pazienti a edoxaban 30 mg una volta al giorno

IC=intervallo di confidenza; GI=Gastrointestinale

Efficacia e sicurezza nei pazienti che hanno assunto dose ridotta (60 mg → 30 mg)



*Pazienti assegnati a edoxaban 60mg[†] e warfarin; **Numeri approssimati

[†]Includa la riduzione della dose per specifici pazienti a edoxaban 30 mg una volta al giorno

IC=intervallo di confidenza; HR=hazard ratio; SEE=evento embolico sistemico

CLINICAL RESEARCH STUDY

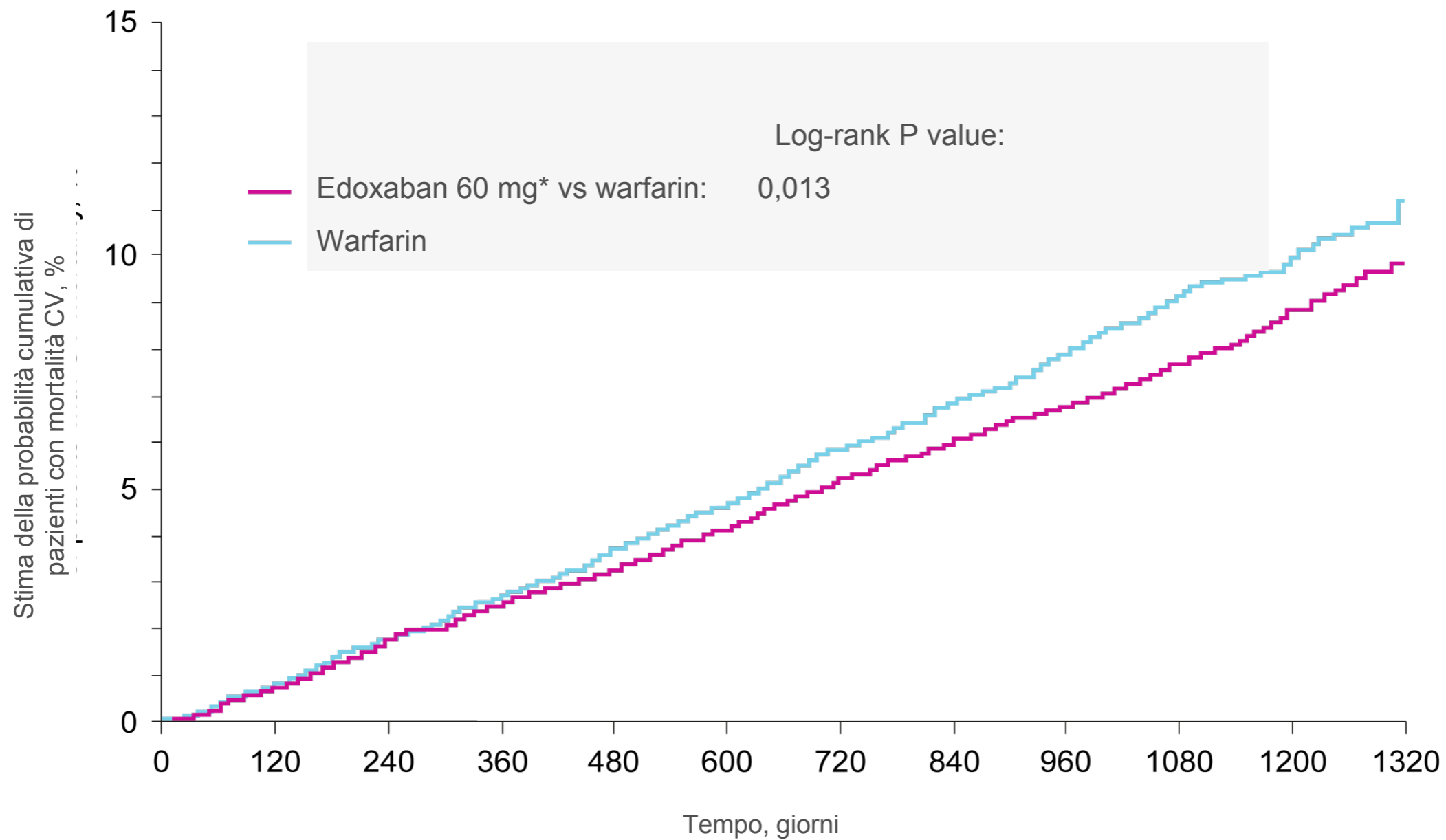
THE AMERICAN
JOURNAL *of*
MEDICINE®

Mortality in Patients with Atrial Fibrillation Randomized to Edoxaban or Warfarin: Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial

Robert P. Giugliano, MD, SM,^a Christian T. Ruff, MD, MPH,^a Stephen D. Wiviott, MD,^a Francesco Nordio, PhD,^a
Sabina A. Murphy, MPH,^a Johannes A.N. Kappelhof, BSc,^b Minggao Shi, PhD,^b Michele F. Mercuri, MD, PhD,^b
Elliott M. Antman, MD,^a Eugene Braunwald, MD^a

^aTIMI Study Group, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass; ^bDaiichi-Sankyo Pharma Development, Edison, NJ.

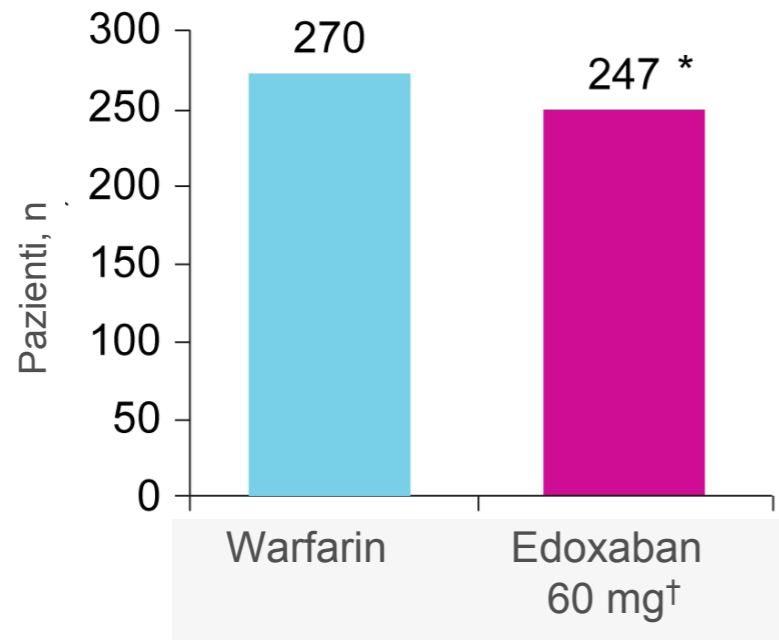
Stima di Kaplan-Meier: mortalità cardiovascolare



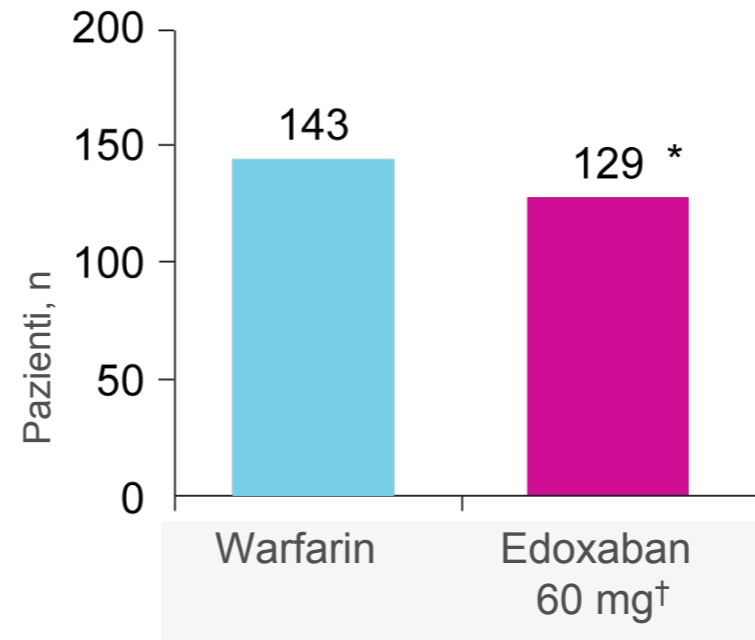
* Include la riduzione della dose per specifici pazienti a edoxaban 30 mg una volta al giorno
Giugliano RP, et al. Eur Heart J 2014;35(Suppl 1):867.
Presentato all'ESC 2014, Barcellona, Spagna

Tipologie più frequenti di morte CV

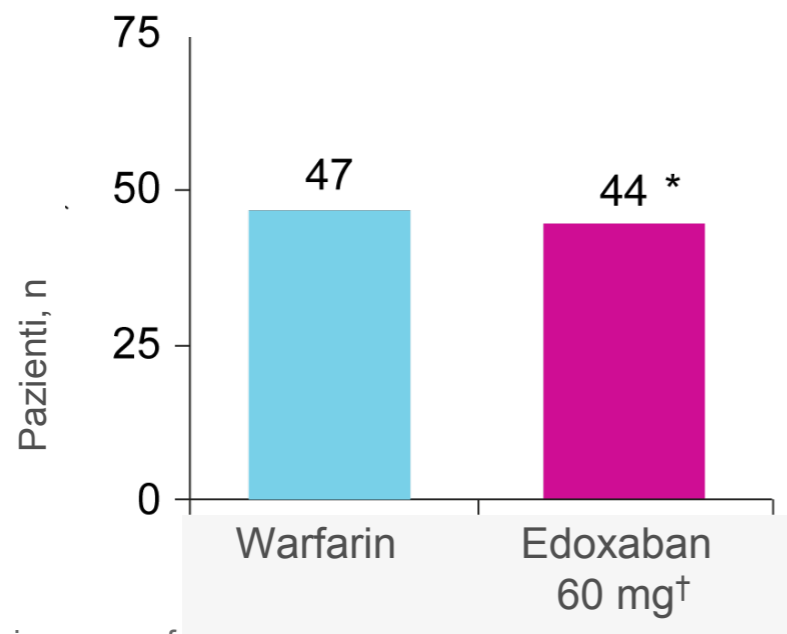
Morte cardiaca improvvisa (45%)



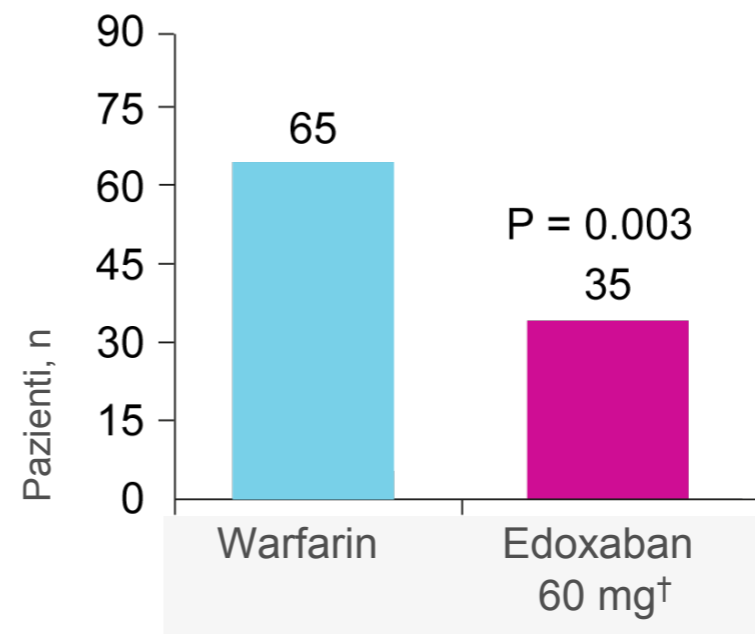
CHF/shock fatale (23%)



Ictus ischemico fatale (8,8%)



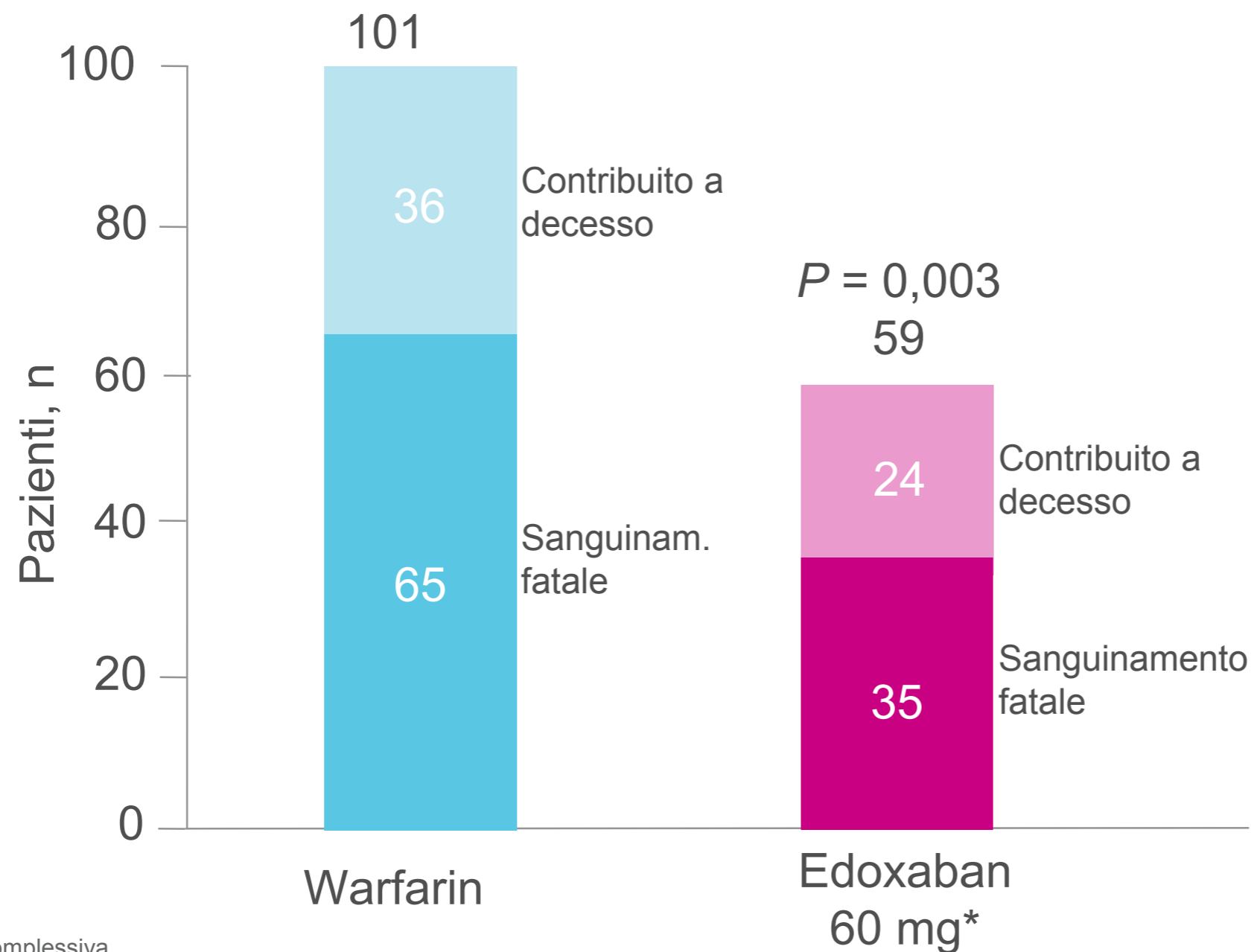
Sanguinamento fatale (7,5%)



* P=NS per ciascun confronto pairwise

†Include la riduzione della dose per specifici pazienti a edoxaban 30 mg una volta al giorno
Giugliano RP, et al. Eur Heart J 2014;35(Suppl 1):867.
Presented at ESC 2014, Barcelona, Spain

Sanguinamenti fatali e sanguinamenti che contribuiscono al decesso



mITT complessiva

* Include la riduzione della dose per specifici pazienti a edoxaban 30 mg una volta al giorno
Giugliano RP, et al. Eur Heart J 2014;35(Suppl 1):867.
Presentato all'ESC 2014, Barcellona, Spagna

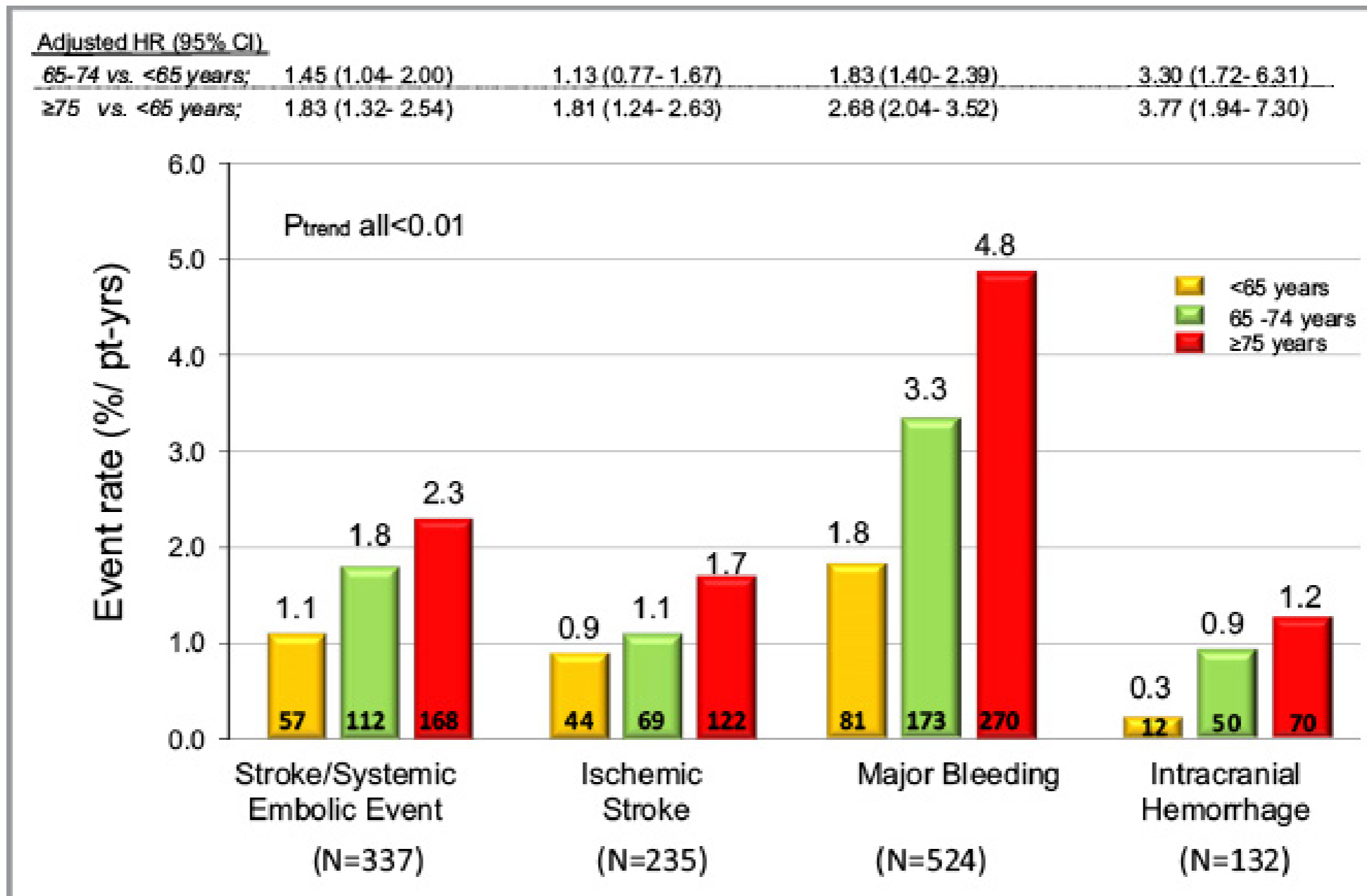
ORIGINAL RESEARCH



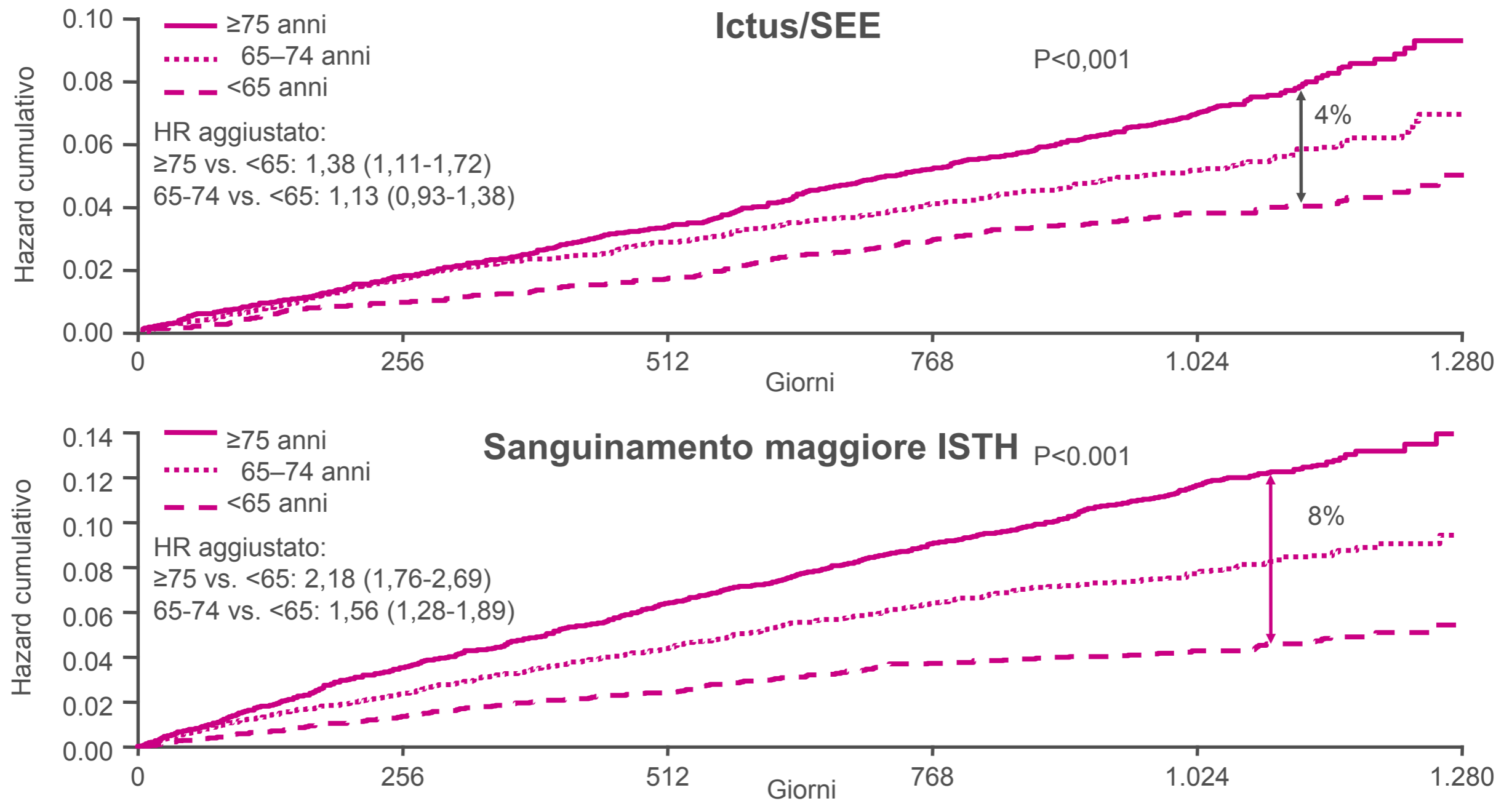
Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF–TIMI 48 Trial

Eri Toda Kato, MD, PhD; Robert P. Giugliano, MD, SM; Christian T. Ruff, MD, MPH; Yukihiro Koretsune, MD, PhD; Takeshi Yamashita, MD, PhD; Robert Gabor Kiss, MD, PhD; Francesco Nordio, PhD; Sabina A. Murphy, MPH; Tetsuya Kimura, MS; James Jin, PhD; Hans Lanz, MD; Michele Mercuri, MD, PhD; Eugene Braunwald, MD; Elliott M. Antman, MD

Age is the primary risk factor in NVAF

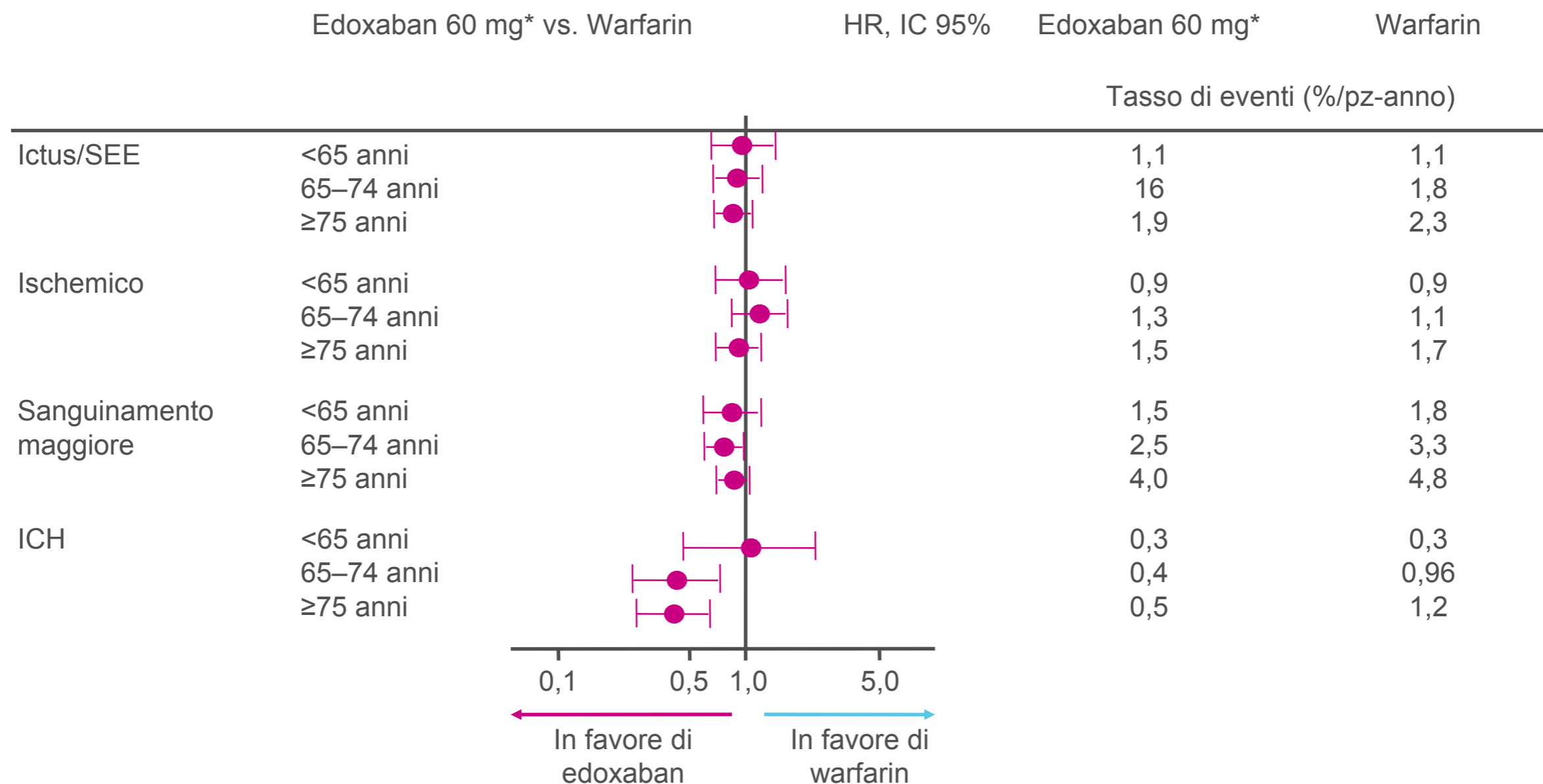


Hazard rates cumulativi (overall)



In seguito ad aggiustamento per peso, genere, ipertensione, dislipidemia, diabete mellito, fumo, pregresso intervento coronarico percutaneo, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio, scompenso cardiaco congestizio, bracci di trattamento, tipo di fibrillazione atriale, clearance della creatinina, etnia, regione, storia di aumento del rischio di cadute, storia di disturbi neuropsichiatrici e riduzione della dose

Nessuna evidenza di modifica dell'effetto



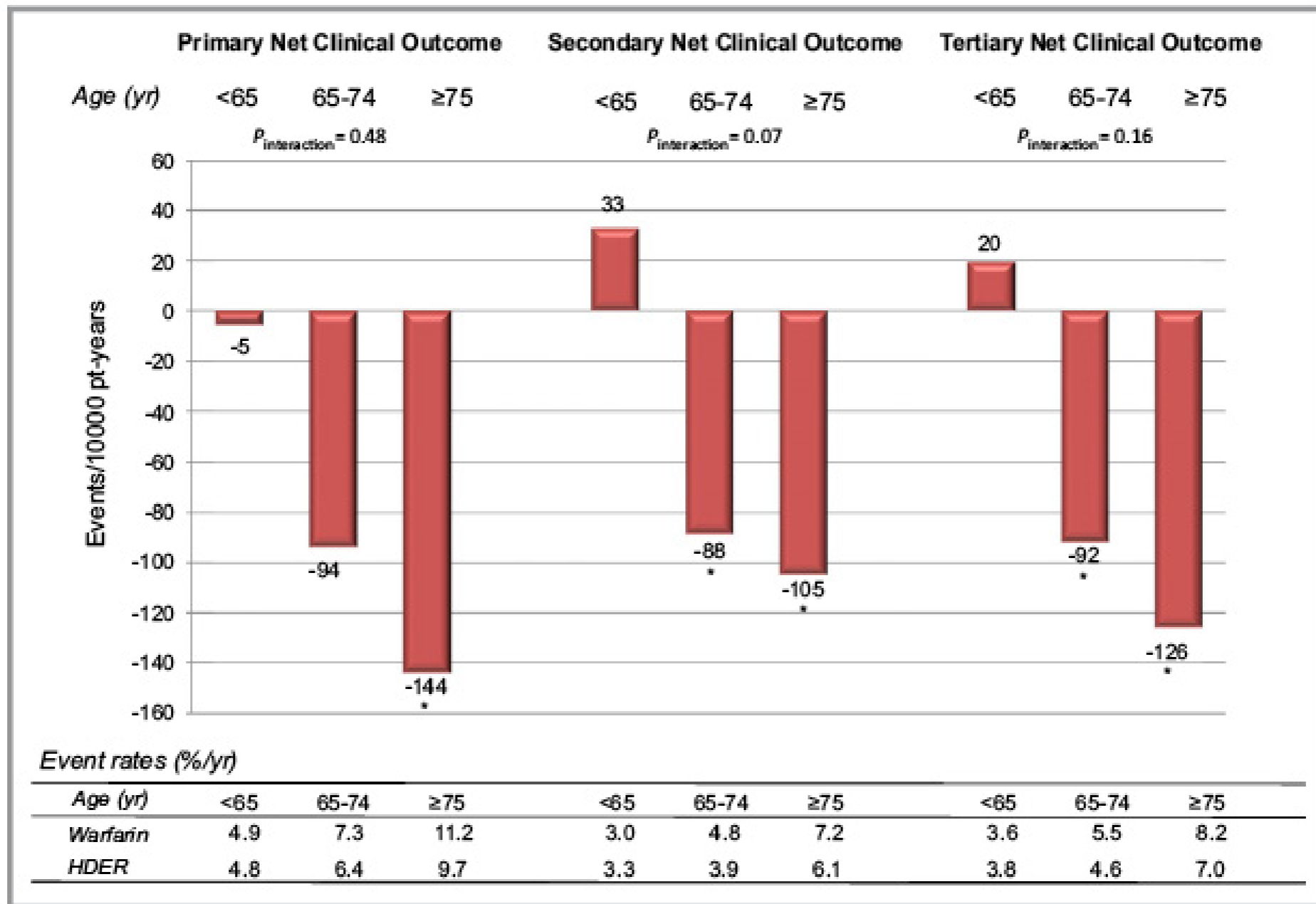
P- interazione: tutti >0,05

* Include la riduzione della dose per specifici pazienti a edoxaban 30 mg una volta al giorno
 IC=intervallo di confidenza; ICH=emorragia intracranica; SEE=evento embolico sistemico

Kato ET et al. Circulation 2014;130: A16612

Presentato all'American Heart Association Scientific Sessions, Novembre, 2014 Chicago, USA

Edoxaban AND Age



Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling

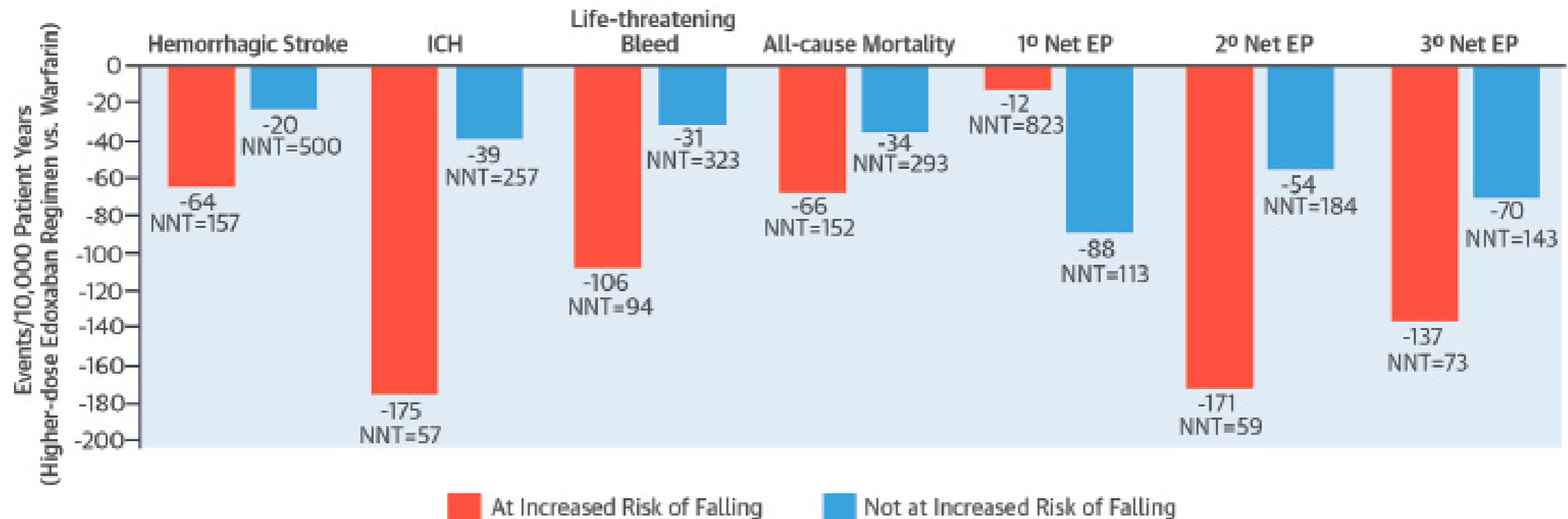


ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis

Jan Steffel, MD,^a Robert P. Giugliano, MD, SM,^b Eugene Braunwald, MD,^b Sabina A. Murphy, MPH,^b
Michele Mercuri, MD,^c Youngsook Choi, MD,^c Phil Aylward, MD,^d Harvey White, MD,^e Jose Luis Zamorano, MD,^f
Elliott M. Antman, MD,^b Christian T. Ruff, MD, MPH^b

Edoxaban and Fragile Patients

CENTRAL ILLUSTRATION Absolute Risk Reduction of Higher Dose Edoxaban Regimen Compared With Warfarin in Patients at Increased Fall Risk Versus Not at Increased Fall Risk



Steffel, J. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(11):1169-78.

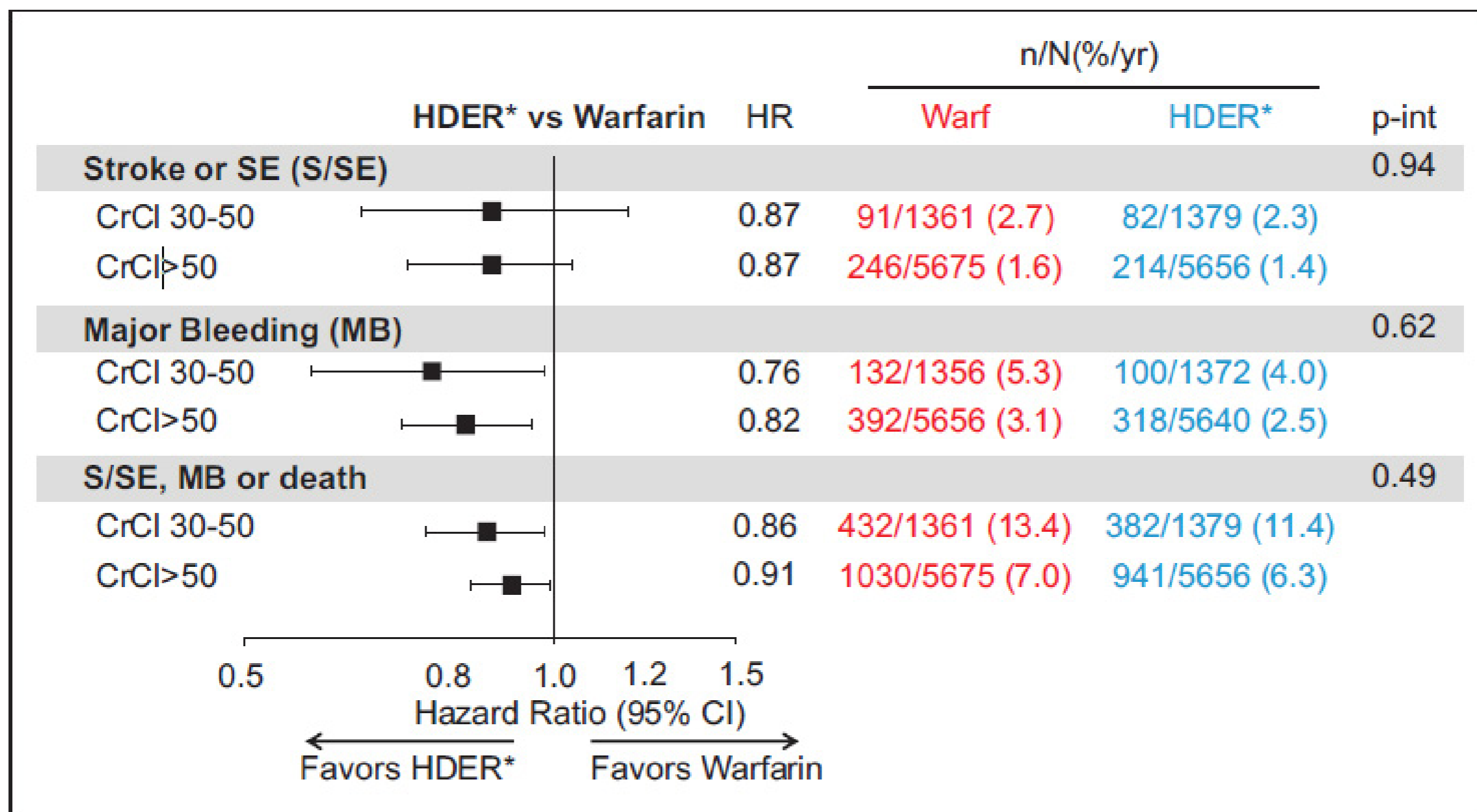
EP = endpoint; ICH = intracranial hemorrhage; life-threatening bleeding = ICH or bleeding associated with hemodynamic compromise requiring intervention; NNT = number needed to treat; SEE = systemic embolic event; 1° net clinical EP = death/stroke/SEE/major bleed; 2° net EP 2 = death or disabling stroke or life-threatening bleed; 3° net EP = death or stroke or SEE or life-threatening bleed.

Circulation. 2016;134:24-36.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

**Impact of Renal Function on Outcomes With
Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial**

Primary efficacy, safety, and net clinical outcome end points by prespecified creatinine clearance (CrCl) subgroups.



Data for the efficacy and net clinical outcome analyses are from the intention-to-treat population for the overall study period. Data for safety are from the safety cohort for the treatment period with interval censoring of events during study-drug interruptions that lasted >3 days. CrCl (mL/min) at randomization was estimated with the Cockcroft-Gault equation. CI indicates confidence interval;

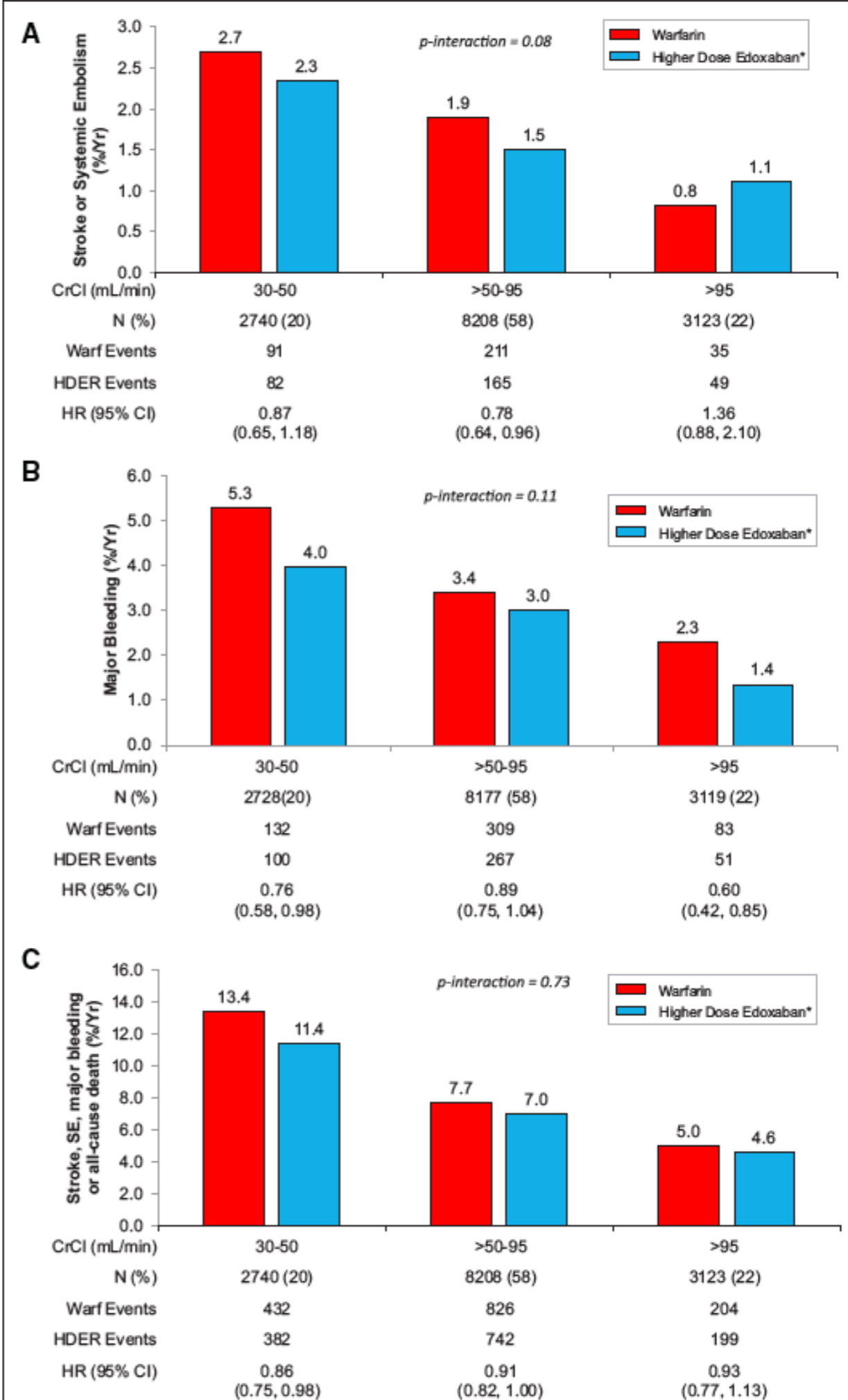
HDER, higher-dose edoxaban regimen; HR, hazard ratio; P-int, P for interaction for treatment by renal subgroup; and S/SE, stroke or systemic embolism. *HDER of 60 mg daily or 30 mg daily if dose reduced for creatinine clearance (CrCl) ≤50 mL/min, weight ≤60 kg, or potent phosphorylated glycoprotein inhibitor use.

Circulation. 2016;134:24-36.

Stroke or SE

Major Bleeding

S/SE, major bleeding
or all cause death



Edoxaban: Riepilogo e conclusioni

Edoxaban: Dosaggio Raccomandato

Riassunto della posologia nella FANV e nel TEV (TVP ed EP)

Guida riassuntiva per la somministrazione

Dose raccomandata

**60 mg una volta al
giorno**

Raccomandazione sulla dose per i pazienti con uno o più dei seguenti fattori clinici

Compromissione renale

Moderata o severa (CrCl 15-50
ml/min)

Basso peso corporeo

≤60 kg

Inibitori della P-gp

Ciclosporina, dronedarone,
eritromicina, ketoconazolo

**30 mg una volta al
giorno**

Conclusioni

- Edoxaban non è semplicemente un altro DOAC, ma rappresenta probabilmente la sintesi ideale di semplicità d'uso, efficacia e sicurezza sia al dosaggio pieno che al dosaggio ridotto e sia nella FANV che nel TEV
- Questi dati sono stati documentati rigorosamente non solo nella popolazione generale ma anche nei sottogruppi di pazienti più importanti sia dal punto di vista epidemiologico che dal punto di vista prognostico





ATBV

GRUPPO DI STUDIO ATEROSCLEROSI, TROMBOSI, BIOLOGIA VASCOLARE

XI CONGRESSO NAZIONALE

I nuovi approcci alle malattie aterotrombotiche

Trieste, 18-19 novembre 2016



Iscrizione gratuita su www.keycongressi.it

ATBV 2016 Guest Star

Eugene Braunwald, M.D.



ATBV

GRUPPO DI STUDIO ATEROSCLEROSI, TROMBOSI, BIOLOGIA VASCOLARE

Grazie per la vostra
attenzione



ATBV

GRUPPO DI STUDIO ATEROSCLEROSI, TROMBOSI, BIOLOGIA VASCOLARE



ROMA, 1994

Stadio Olimpico

stampe b/n 33x49 cm.
Allegorici d'argento su carta baritata