



Thrombose associée au cancer

Marc Carrier MD FRCPC

Divulgence des conflits d'intérêts possibles du conférencier

Type d'affiliation	Noms
Je suis membre d'un comité consultatif ou d'un comité similaire pour une organisation commerciale.	Bayer, BMS, Servier, Leo Pharma, BMS, Pfizer, Sanofi
J'ai été rétribué par une organisation commerciale (notamment au moyen de cadeaux).	
J'ai reçu une subvention ou des honoraires d'une organisation commerciale.	
Je participe (ou j'ai participé au cours des deux dernières années) à un essai clinique.	Leo Pharma, BMS, Pfizer

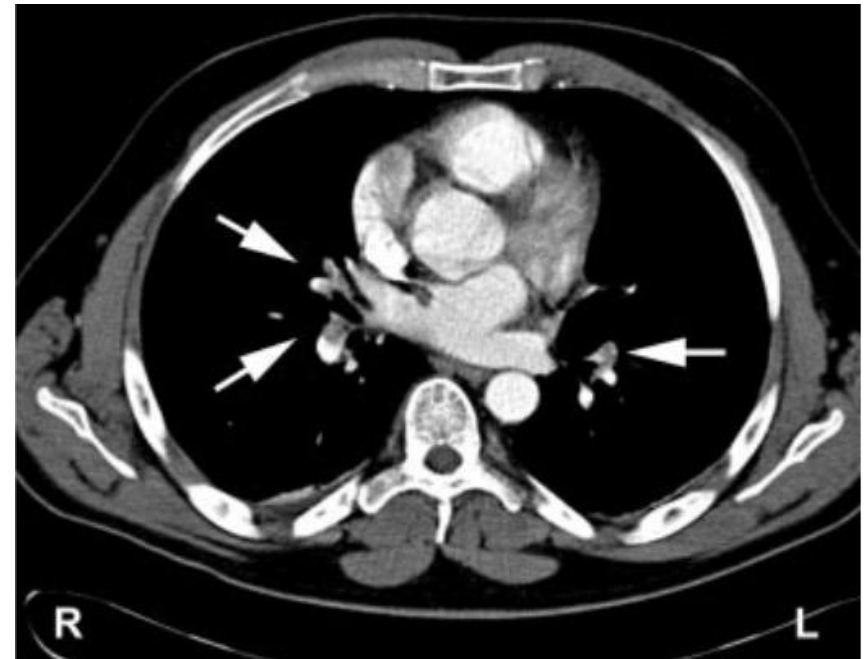
Objectifs

- Évaluer les données probantes existantes sur l'efficacité et l'innocuité des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et des anticoagulants oraux directs (AOD) dans la prise en charge de la thrombose associée au cancer (TAC).
- Réviser les lignes directrices sur la prise en charge de la TAC.
- Choisir l'anticoagulant (type et dose) qui convient le mieux selon les caractéristiques du patient (Type tumoral, risque d'hémorragies, interactions médicamenteuses, etc.).

M. MT

Homme de 77 ans avec un antécédent de cancer de la prostate métastatique (os et cerveau) qui a récemment débuté un traitement antiandrogénique et docetaxel

- Se présente avec un essoufflement progressif et une douleur thoracique
- FC: 100 b/min; TA: 105/60; RR: 22; T: 36.7C et 95% à l'air ambiant
- ATCD: HTA, Diabète de type 2
- Hb: 115 g/L; plt: 350 X 10⁹/L; CrCl: 65 cc/min
- TACO: EP bilatérales segmentaires



M. MT

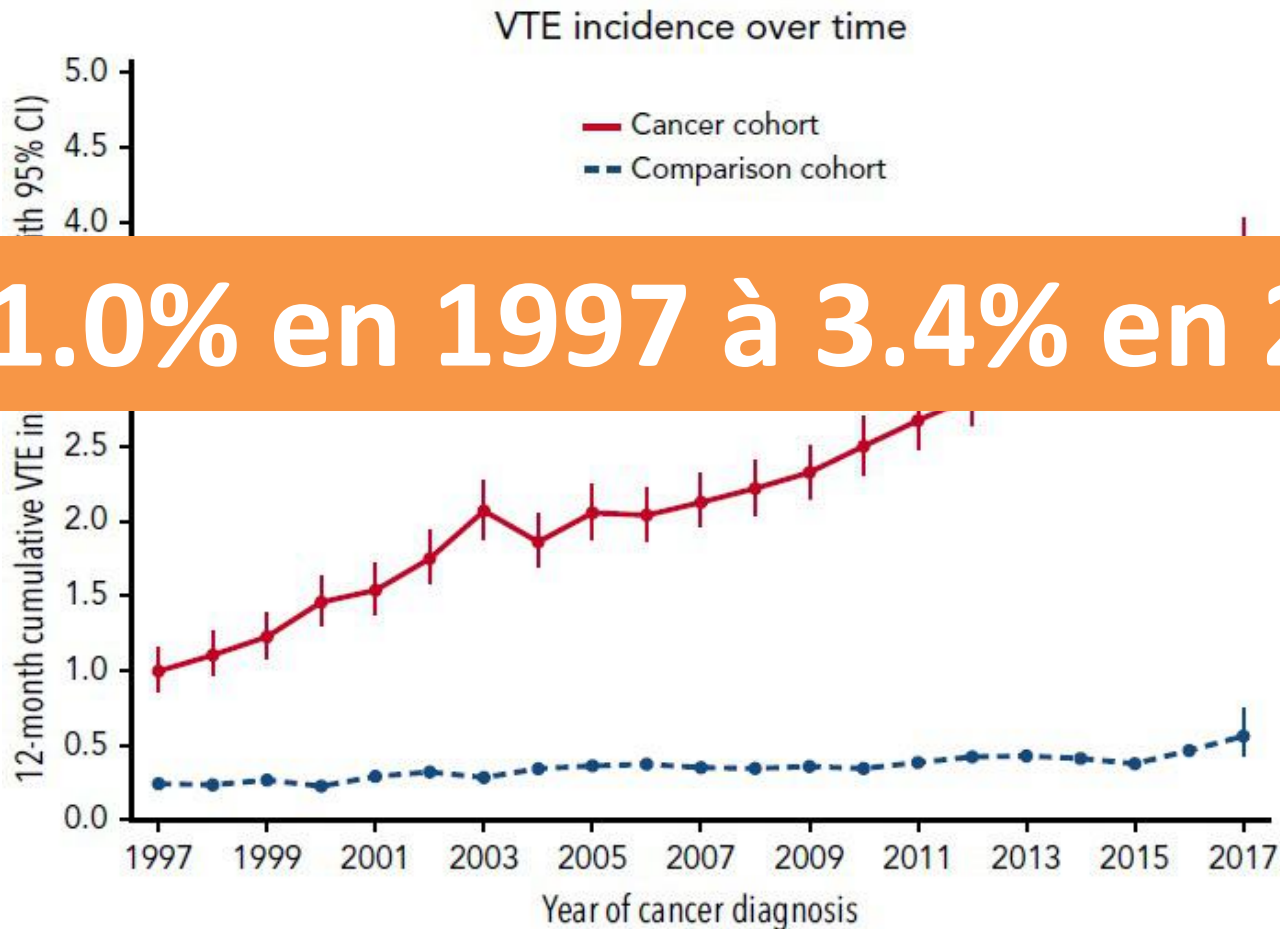
Homme de 77 ans avec un antécédent de cancer de la prostate métastatique (os et cerveau) qui a récemment débuté un traitement antiandrogénique et docetaxel

- Quel anticoagulant et à quelle dose allez-vous le débiter pour M. MT?



L'incidence de la TAC augmente

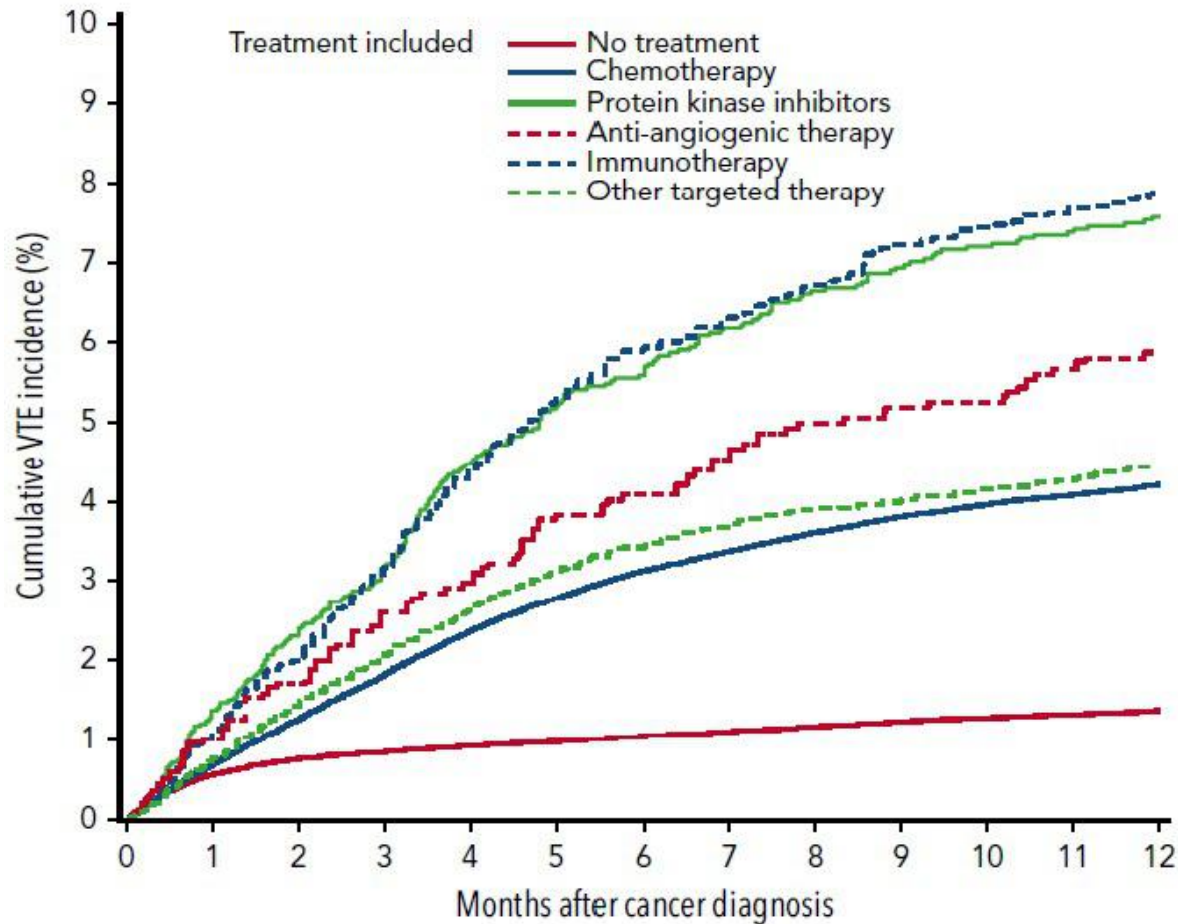
Incidence cumulative annuelle de la TAC entre 1997 et 2017



De 1.0% en 1997 à 3.4% en 2017

L'incidence de la TAC augmente

Incidence annuelle de la TAC chez les patients recevant un traitement systémique dans les 4 mois suivant le diagnostic



L'incidence annuelle par type tumoral

L'incidence (95% IC) de première TEV pour 100 patient-années par type tumoral

Age	Total ≥18
Vessie	2.7 (2.4–3.0)
Sein	3.2 (2.9–3.4)
Colon	6.7 (6.3–7.2)
Poumon	10.1 (9.5–10.8)
Prostate	4.4 (4.0–4.7)
Utérus	7.0 (5.9–8.3)
Hématologique	4.5 (4.1–4.8)
Cerveau	12.1 (10.3–14.0)
Ovaire	11.9 (10.6–13.2)
Pancréas	14.6 (12.9–16.5)
Estomach	10.8 (9.5–12.3)

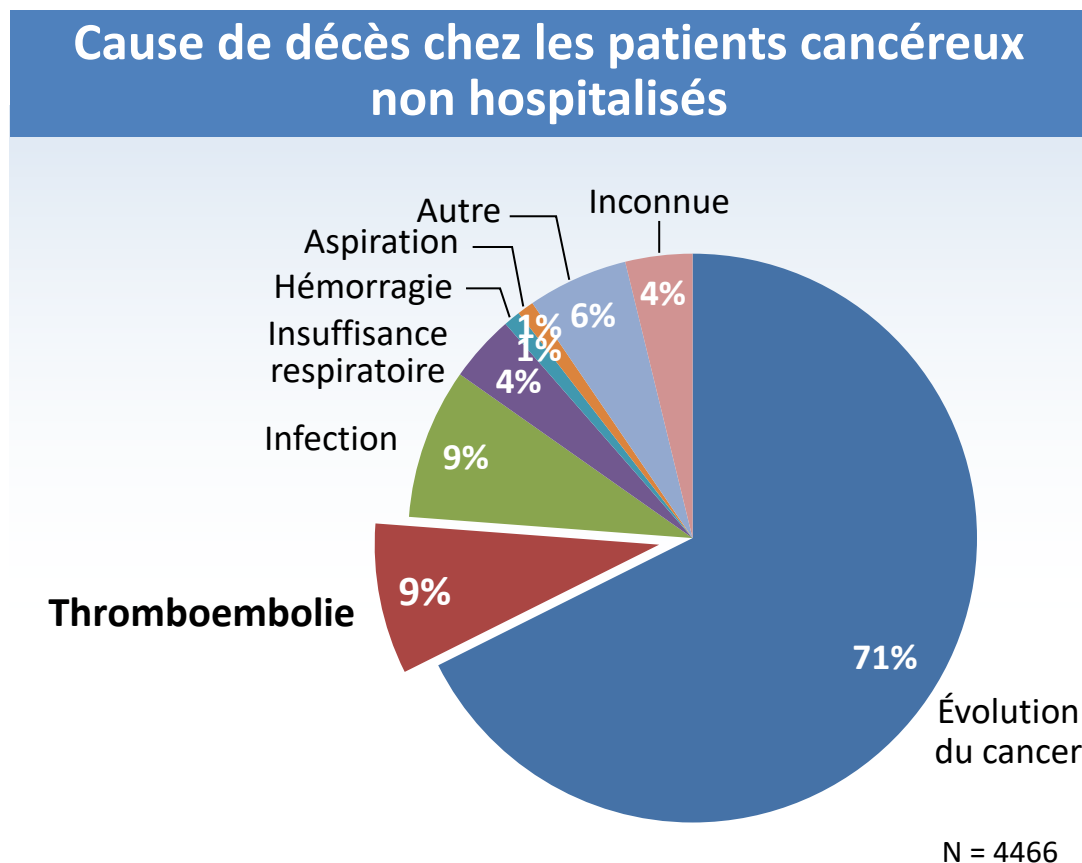
Le nombre total de TEV par type tumoral

Patients avec cancer et première TEV (N=6592)

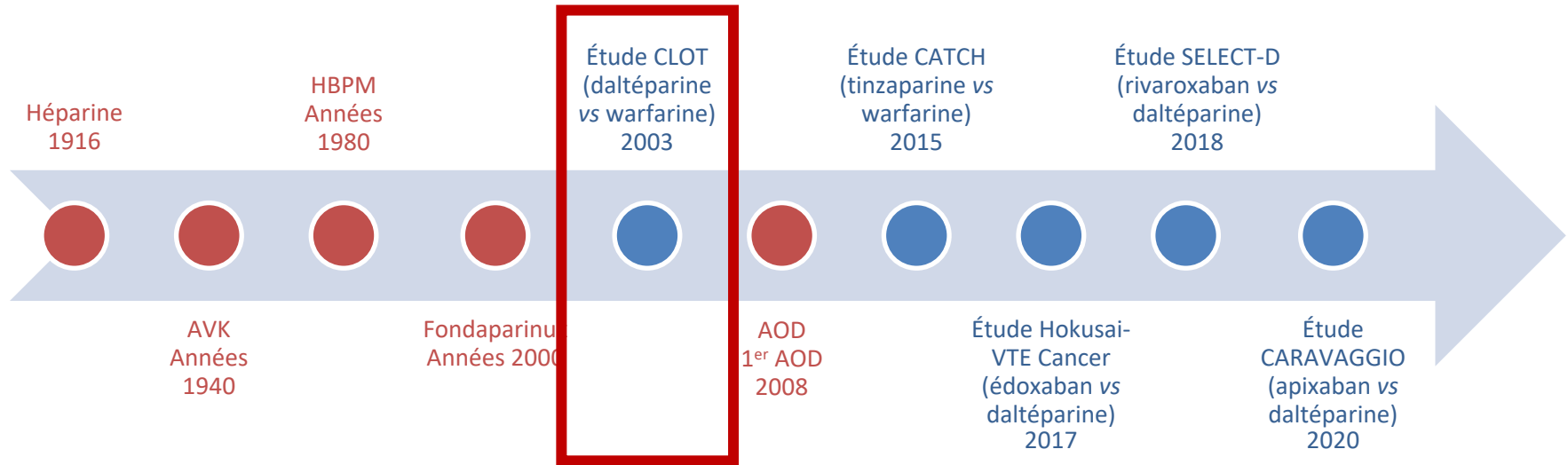
	TVP (n=3055)	EP (n=3537)	Total (N=6592)
Type tumoral, n (%)			
Prostate (Hommes)	278 (19.1)	287 (16.1)	565 (17.5)
Sein (Femmes)	225 (14.0)	281 (16.0)	506 (15.1)
Poumon	315 (10.3)	603 (17.0)	918 (13.9)
Colon	384 (12.6)	443 (12.5)	827 (12.5)
Hématologique	360 (11.8)	309 (8.7)	669 (10.1)
Ovarien (femmes)	136 (8.5)	182 (10.3)	318 (9.5)
Vessie	186 (6.1)	133 (3.8)	319 (4.8)
Utérus (femmes)	83 (5.2)	58 (3.3)	141 (4.2)
Pancréas	129 (4.2)	131 (3.7)	260 (3.9)
Estomach	104 (3.4)	133 (3.8)	237 (3.6)
Cerveau	79 (2.6)	87 (2.5)	166 (2.5)

La TEV comme cause de décès

- La thromboembolie est la **deuxième** cause de décès chez les patients cancéreux
- Taux annuel de décès par TEV : 448 cas pour 100 000 patients cancéreux non hospitalisés
 - **47 fois plus élevé** que dans la population générale

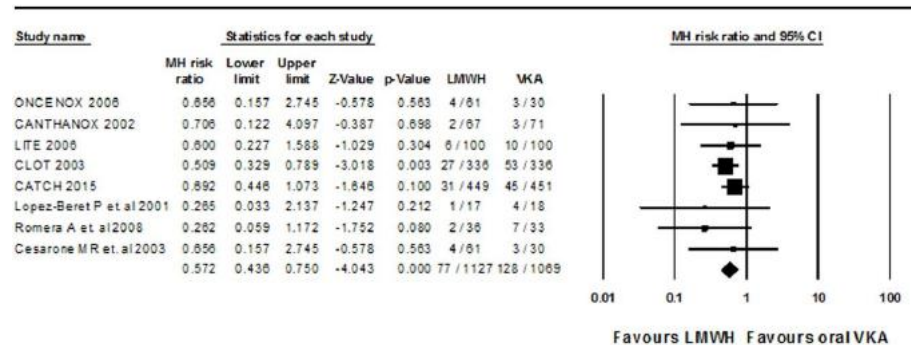


Évolution de l'anticoagulothérapie : agents et études



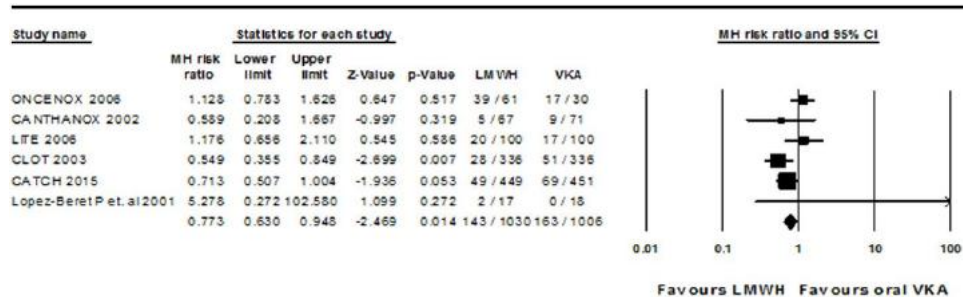
HBPM vs AVK : méta-analyse

TEV récidivantes



Pooled risk ratio for recurrent venous thromboembolism in patients with cancer treated with LMWH vs. oral VKA

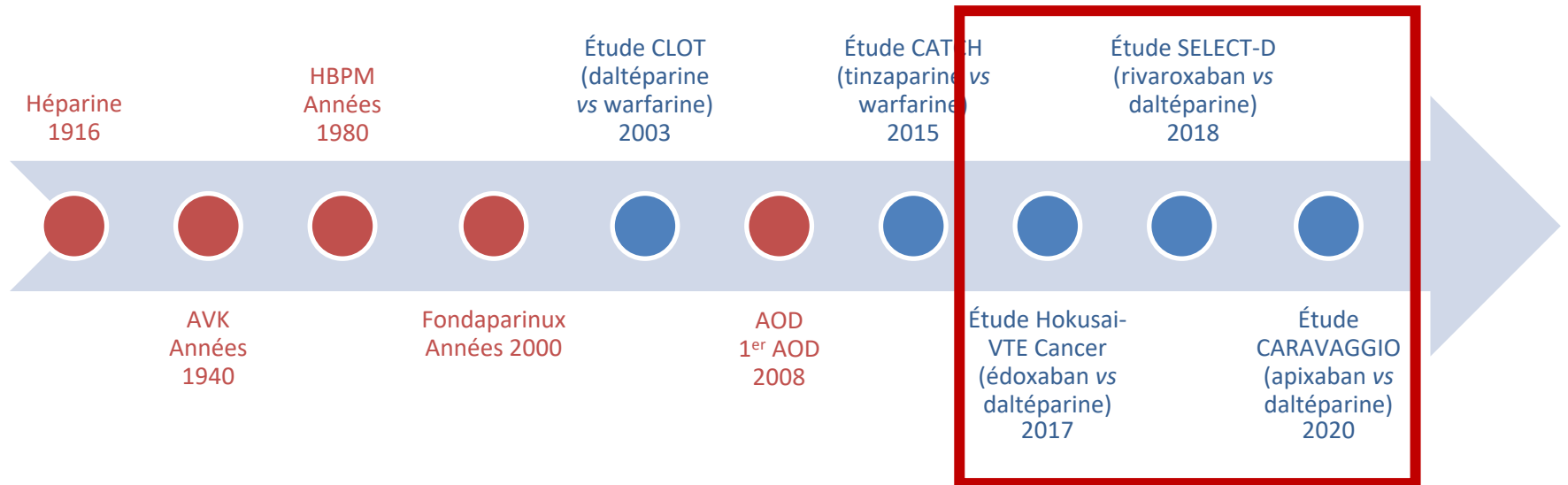
Hémorragies non-majeures mais cliniquement importantes (HNMCI)



Pooled risk ratio for clinically relevant non-major and minor bleeding in patients with cancer treated with LMWH vs. oral VKA

Risque de récurrences de la TEV et HCNMCI significativement moins élevé avec les HBPM qu'avec les AVK, et risque d'hémorragies majeures comparable

Évolution de l'anticoagulothérapie : agents et études

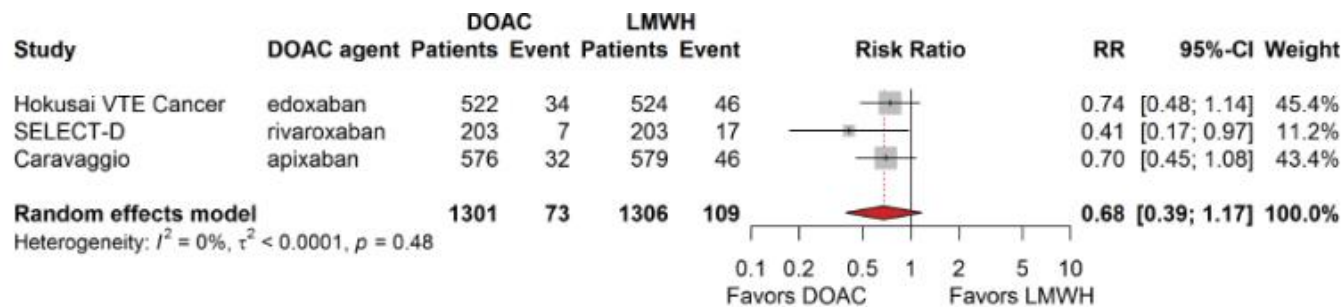


AOD vs HBPM pour la thrombose associée au cancer

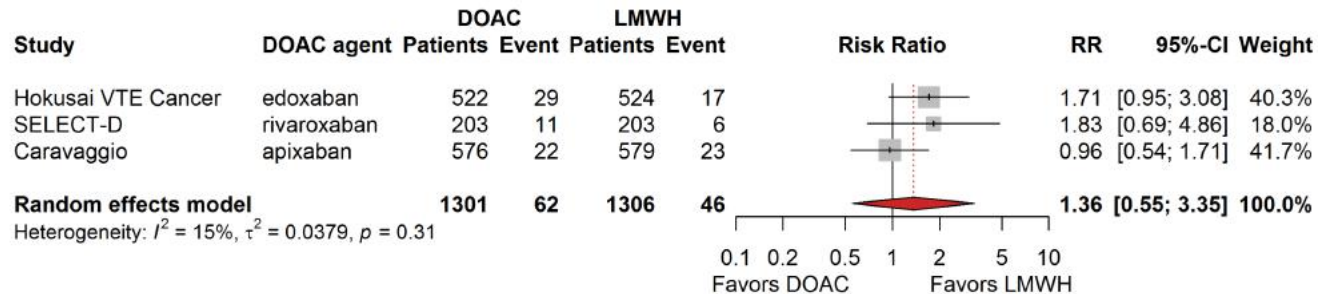
	HOKUSAI-VTE Cancer	SELECT-D	CARAVAGGIO
Désign de l'étude	Phase 3. Essai de non-Infériorité	Étude pilote	Phase 3. Essai de non-Infériorité
Taille de l'échantillon	1046	406	1155
AOD:	HBPMX 5 jours suivi edoxaban 60 mg PO par jour	Rivaroxaban 15 mg BID X 21 jours suivi de 20 mg par jour	Apixaban 10 mg BID X 7 jours suivi de 5 mg BID
HBPM	Dalteparin 200 U/kg X 1 mois suivi de 150 U/Kg par jour	Dalteparin 200 U/kg X 1 mois suivi de 150 U/Kg par jour	Dalteparin 200 U/kg X 1 mois suivi de 150 U/Kg par jour
Réduction de la dose d'AOD:	< 60 kg; CrCl: 30-50 cc/min; interactions médicamenteuses	NA	NA
Issue primaire:	TEV récidivantes et hémorragies majeures	TEV récidivantes	TEV récidivantes
Durée de traitement	12 mois	6 mois	6 mois

Issues primaires à 6 mois de Hokusai-VTE Cancer, SELECT-D et Caravaggio

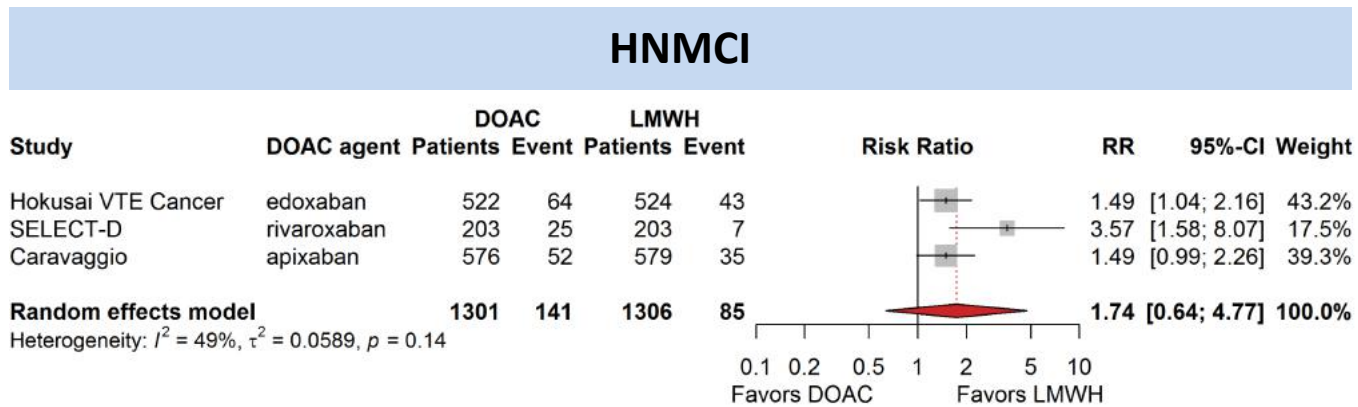
TEV récidivantes



Hémorragies majeures



Issues secondaires à 6 mois de Hokusai-VTE Cancer, SELECT-D et Caravaggio



Facteurs à prendre en compte dans le choix d'un anticoagulant approprié chez les patients qui présentent une TAC

Efficacité

Innocuité

Type de cancer

Métastases du système nerveux central

Affections concomitantes

Interactions médicamenteuses

Plan de remboursement

Perspective du patient

Facteurs à prendre en compte dans le choix d'un anticoagulant approprié chez les patients qui présentent une TAC

Efficacité

Innocuité

Type de cancer

Métastases du système nerveux central

Affections concomitantes

Interactions médicamenteuses

Plan de remboursement

Perspective du patient

Étude Hokusai-VTE Cancer : types de manifestations hémorragiques composant le paramètre d'hémorragies majeures

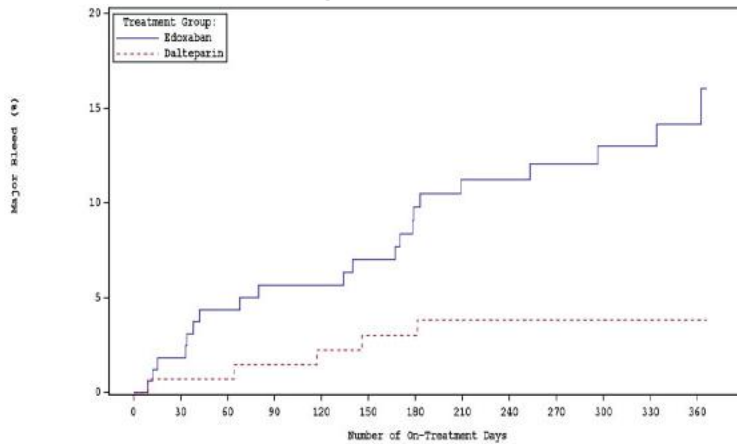
	Édoxaban (n = 522)	Daltéparine (n = 524)
Hémorragies majeures	36 (6,9 %)	21 (4,0 %)
Mortelles	0	2 (0,4 %)
Intracrâniennes	2 (0,4 %)	4 (0,8 %)
Digestives hautes	17 (3,8 %)	3 (0,6 %)
Digestives basses	3 (0,6 %)	3 (0,6 %)
Génito-urinaires	5 (1,0 %)	0
Autres	6 (1,1 %)	7 (1,3 %)

Le nombre plus élevé d'hémorragies majeures dans le groupe édoxaban est principalement imputable aux hémorragies digestives hautes et génito-urinaires.

Hokusai-VTE Cancer: Types de cancers contribuant aux hémorragies majeures

Hémorragies majeures (edoxaban vs. HBPM) selon le type tumoral

Cancers gastro-intestinaux

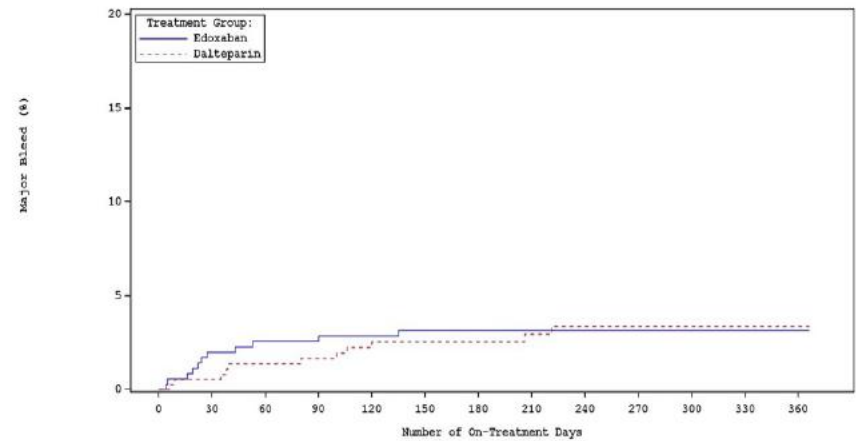


Number at Risk:

	165	134	121	108	97	89	79	70	64	59	48	38	28
Edoxaban													
Dalteparin	140	123	116	108	94	89	79	67	60	54	48	40	25

A

Autres cancers



Number at Risk:

	357	315	284	271	255	234	220	190	179	171	144	123	88
Edoxaban													
Dalteparin	384	347	305	278	254	236	216	151	138	131	108	95	63

Kraaijpoel et al. Thromb Haemost 2018;118:1439–1449.

Étude SELECT-D : types de manifestations hémorragiques composant le paramètre d'hémorragies majeures

	Rivaroxaban (n = 203)	Daltéparine (n = 203)
Hémorragies majeures	11	6
Œsophagienne	3	1
Gastrique	2	3
Digestive basse	1	0
Digestive non précisée	2	0
Génito-urinaire	1	0
Autre	2	2

La quantité supérieure d'hémorragies majeures dans le groupe rivaroxaban était surtout imputable aux hémorragies digestives.

Étude CARAVAGGIO : types de manifestations hémorragiques composant le paramètre d'hémorragies majeures

	Apixaban (n = 576)	Daltéparine (n = 579)
Hémorragies majeures	Hémorragies majeures	Hémorragies majeures
Total, n (%)	22 (3,8)	23 (4,0)
Mortelle [†]	0	2
Abdominale	1	0
Intracrânienne	0	2
Intrarachidienne	0	1
Péricardique	1	0
Intra-articulaire	0	1
Rétropéritonéale	0	1
Cutanée	1	1
Génito-urinaire	4	1
Pulmonaire	1	1
Musculaire	0	2
Des voies respiratoires supérieures	1	2
Digestives	11	10
Hautes	5	6
Basses	6	4
Foyer indéterminé	2	2

Facteurs à prendre en compte dans le choix d'un anticoagulant approprié chez les patients qui présentent une TAC

Efficacité

Innocuité

Type de cancer

Métastases du système nerveux central

Affections concomitantes

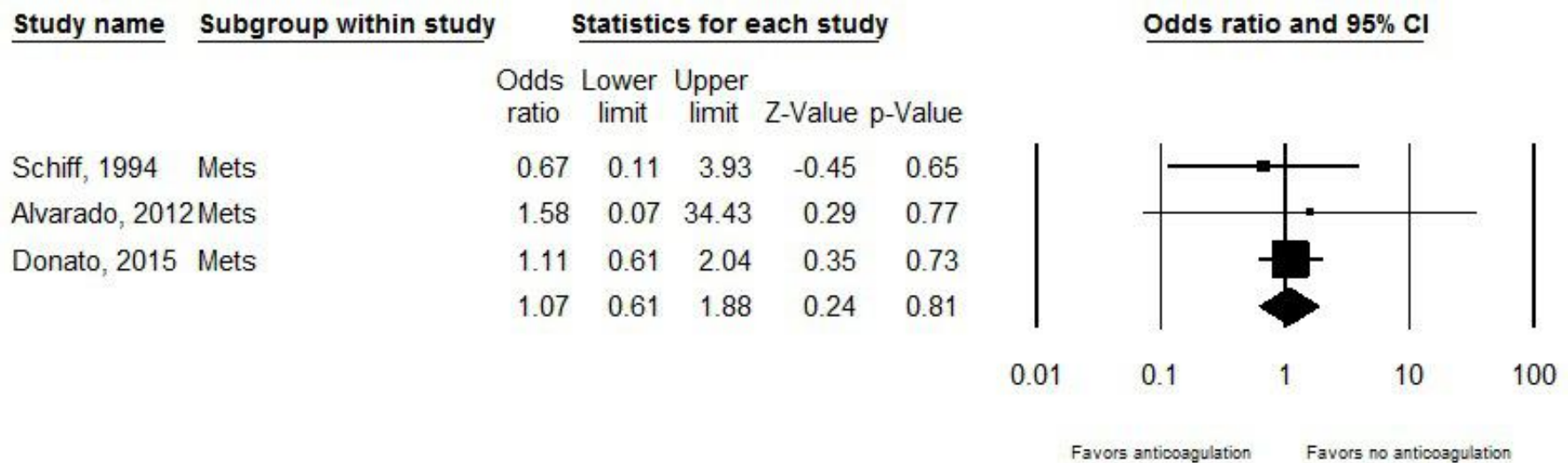
Interactions médicamenteuses

Plan de remboursement

Perspective du patient

Métastases du système nerveux central

Risque d'hémorragies intra-crâniennes avec HBPM ou AVK et métastases cérébrales



OR: 1.07 (95% CI 0.61-1.88, P=0.81, I²=0%)

Métastases du système nerveux central ou gliome

Risque d'hémorragie intracrânienne et AOD chez les patients avec des métastases cérébrales ou gliome

- Étude cohorte évaluant l'innocuité des AOD chez les patients avec des métastases cérébrales ou un gliome.
- 67 patients avec un gliome
 - AOD (n=20); HBPM (n=47)
 - **Aucune hémorragie cérébrale**
- 105 patients avec métastases cérébrales
 - AOD (n=21); HBPM (n=84)
 - **Le risque d'hémorragie cérébrale n'était pas augmenté avec les AOD comparativement aux HBPM**

Facteurs à prendre en compte dans le choix d'un anticoagulant approprié chez les patients qui présentent une TAC

Efficacité

Innocuité

Type de cancer

Métastases du système nerveux central

Affections concomitantes

Interactions médicamenteuses

Plan de remboursement

Perspective du patient

Pertinence clinique des interactions avec les AOD

Taux plasmatique d'apixaban ou de rivaroxaban



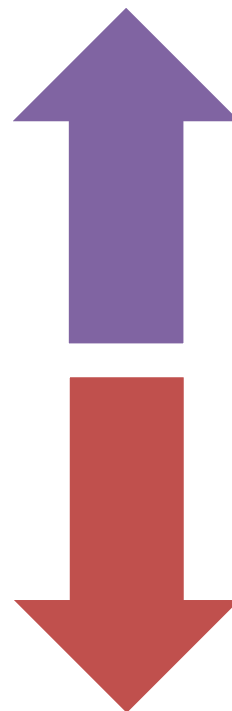
Inhibiteurs puissants du CYP3A4

(p. ex., clarithromycine, kétoconazole)

Inducteurs puissants du CYP3A4

(p. ex., phénytoïne, rifampicine)

Taux plasmatique de tous les AOS



Inhibiteurs puissants de la P-gp

(p. ex., kétoconazole, ritonavir)

Inducteurs puissants de la P-gp

(p. ex., carbamazépine, rifampicine)

Éviter l'utilisation d'AOD avec des inhibiteurs puissants ou des inducteurs puissants qui agissent sur les taux plasmatiques.

Dans les cas de polypharmacie, ne pas oublier que les interactions peuvent avoir des effets cumulatifs.

Interactions médicamenteuses

Risque d'hospitalisations pour hémorragies chez les patients sous AOD et recevant de la clarithromycine ou azithromycine

Table 2. Thirty-Day Rate of Hemorrhage With Clarithromycin vs Azithromycin Among Patients Taking DOACs

Characteristic	No. of events	Cumulative incidence, %	HR (95% CI)	
			Unadjusted	Adjusted
Major hemorrhage				
Clarithromycin	51/6592	0.77	1.81 (1.27-2.57)	1.71 (1.20-2.45) ^a
Azithromycin	79/18 351	0.43		
Any hemorrhage or receipt of pRBC transfusion				
Clarithromycin	109/6592	1.65	1.53 (1.21-1.93)	1.53 (1.21-1.94) ^a
Azithromycin	199/18 351	1.08		

Interaction médicamenteuse semble être associée avec un **risque plus élevé d'hospitalisations (à 30 jours)** pour une hémorragie majeure

Facteurs à prendre en compte dans le choix d'un anticoagulant approprié chez les patients qui présentent une TAC

Efficacité

Innocuité

Type de cancer

Métastases du système nerveux central

Affections concomitantes

Interactions médicamenteuses

Plan de remboursement

Perspective du patient

Perspective du patient

Attributs les plus importants pour la sélection d'une anticoagulothérapie

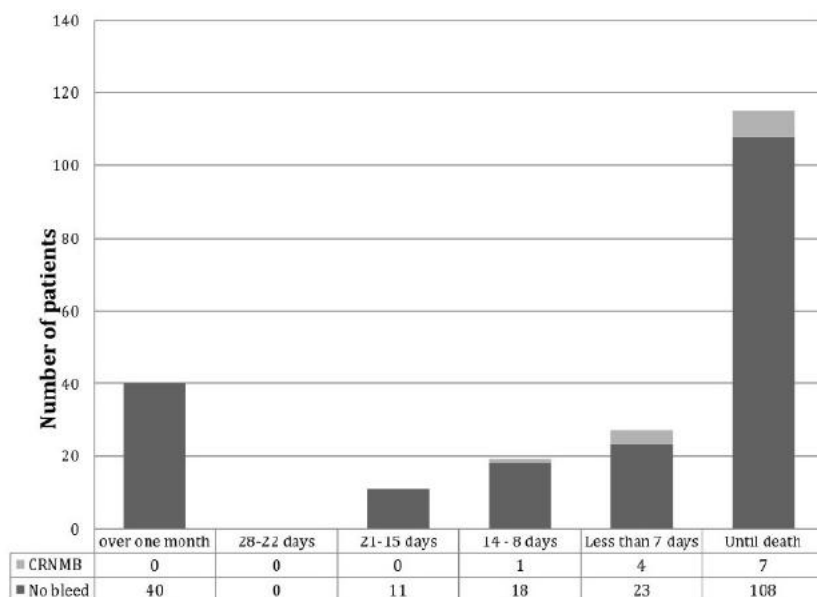
1 Absence d'interférence avec le traitement anticancéreux

2 Efficacité et innocuité

3 Voie d'administration

Prise en charge de la TAC en fin de vie

Length of time to death that anticoagulation was continued



- 457 patients avec TAC
- 214 sont décédés au cours des deux années de suivi
- 5.5% de HNMCI
 - Le risque de complications hémorragiques augmente en fin de vie
 - 11/12 (92%) dans la dernière semaine
- Pas de données probantes suggérant des symptômes de TEV récidivantes ou d'hémorragies majeures

Recommandations les plus récentes : *ASH 2021 Guidelines for management of VTE: Prevention and treatment in patients with cancer*

- **Recommandation 20**

- Pour le traitement initial (premier 5 à 7 jours) d'une thrombose associée au cancer, le comité suggère un AOD (apixaban ou rivaroxaban) ou une HBPM (recommandation conditionnelle, très bas niveau de certitude des données probantes sur les effets ⊕○○○)

- **Recommandation 23**

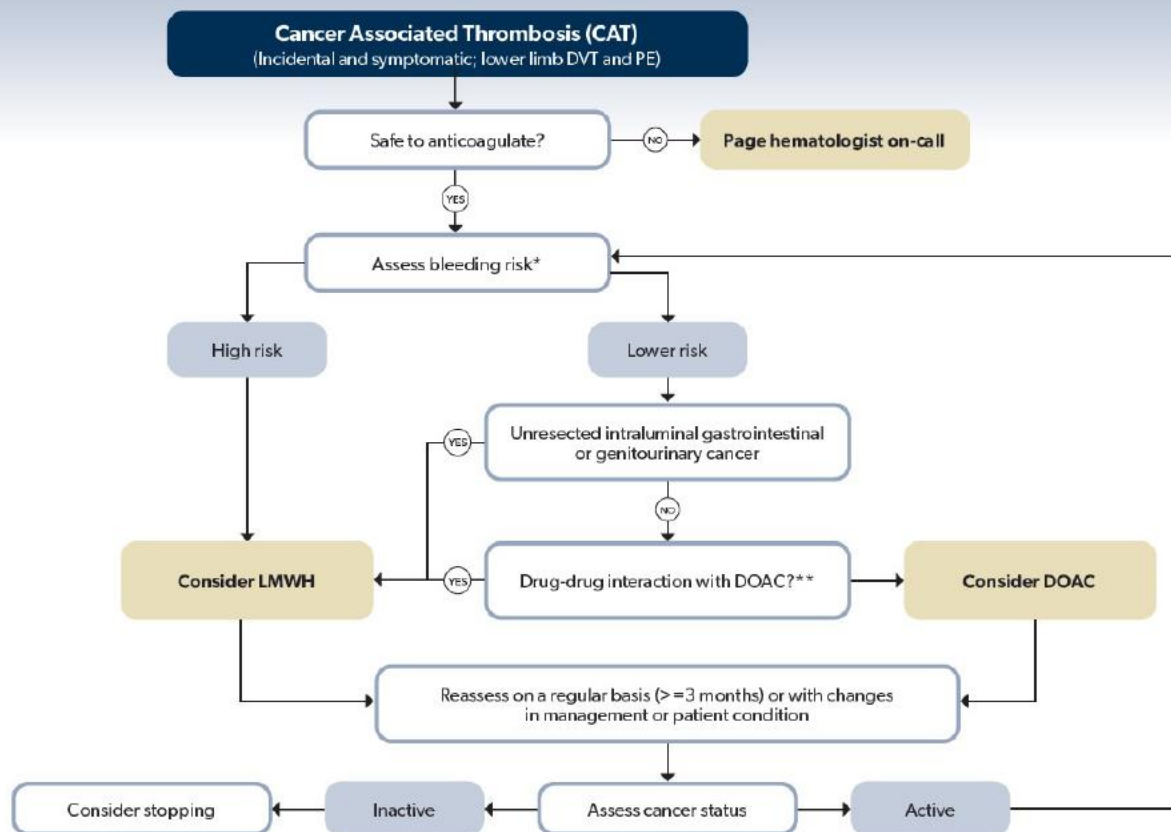
- Pour le traitement à court terme (les premier 3 à 6 mois) de la thrombose associée au cancer, le comité suggère un AOD (apixaban, edoxaban ou rivaroxaban) plutôt qu'une HBPM (recommandation conditionnelle, bas niveau de certitude des données probantes sur les effets ⊕⊕○○).

Comment intégrer ces nouvelles données et lignes directrices à la pratique clinique canadienne?

Les AOD sont préférés aux HBPM pour la plupart des patients atteints d'une TAC :

- Les données probantes sont plus solides pour l'apixaban et l'edoxaban; l'emploi du rivaroxaban est également étayé par des données
- La sélection d'un AOD particulier doit se faire en fonction des facteurs suivants :
 - Type de cancer et d'hémorragie
 - Toxicité gastro-intestinale et troubles d'absorption
 - Interactions médicamenteuses
 - Préférence du patient

Prise en charge de la TAC



*Risk factors for bleeding (any of):

1. Acute recent and/or life-threatening bleeding,
2. High risk of GI bleeding [e.g., previous variceal bleed, angiodysplasia, treatment-associated toxicity]
3. High-risk intracranial lesion [e.g., glioma]
4. Functional hepatic impairment [Child-Pugh class C]
5. Thrombocytopenia [$<50,000$ platelets/mL]
6. Use of antiplatelet agents

Other factors to consider:

- » Patient preferences, after discussion of risks and benefits
- » Drug coverage and cost
- » Body weight (consider LMWH in patients with weight >150 kg and agent with weight-adjustable dosing in patients with weight <50 kg)
- » Burden of cancer (e.g., recurrence or progression) and burden of VTE (consider LMWH for patients with severe symptoms, e.g., iliofemoral DVT, submassive PE, any thrombolysed patient)
- » Significant GI surgery or absorption disorders (consider LMWH for patients with impaired GI absorption)

Conclusions

- Les AOD, dont l'apixaban, l'edoxaban et le rivaroxaban, représentent des solutions de rechange efficaces aux HBPM pour certains/la plupart des patients qui présentent une TAC, et sont préférés pour la plupart des patients
- L'emploi d'AOD chez les patients atteints d'un cancer gastro-intestinal et présentant des antécédents d'hémorragies digestives est associé à un taux plus élevé d'hémorragies
- Lors de la sélection d'un AOD particulier, il convient de tenir compte des caractéristiques des patients, y compris le risque d'hémorragie, l'origine du cancer, les affections concomitantes et les interactions médicamenteuses possibles

Merci!

