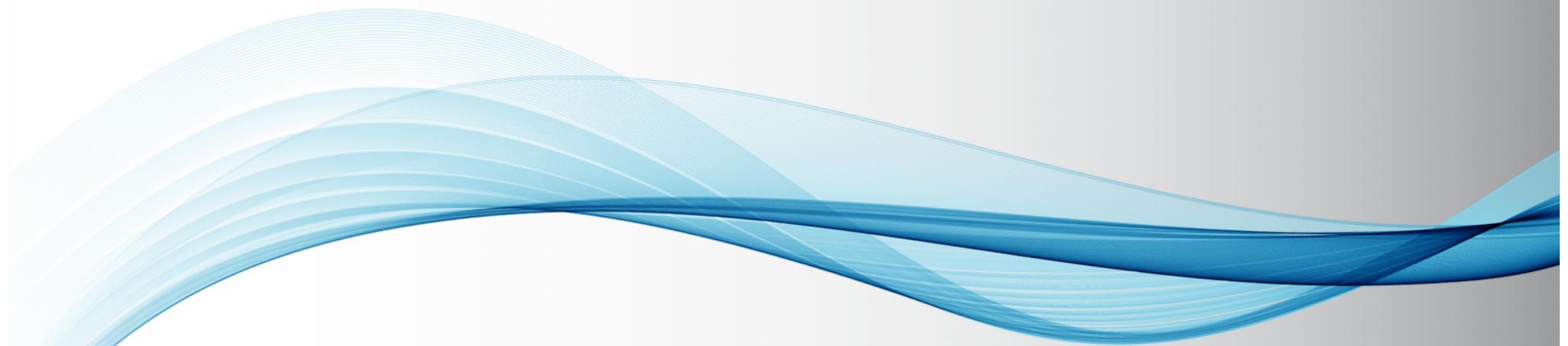


Approche de la thromboembolie veineuse chez les patients avec cancer: de la prévention au traitement

Marc Carrier MD FRCPC

A decorative graphic consisting of several overlapping, wavy lines in shades of light blue and medium blue, flowing from left to right across the lower half of the slide.

Divulgation 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
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

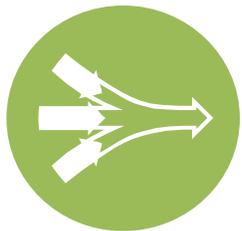
- 1) Discuter des nouvelles données sur la prévention des thromboembolies veineuses (TEV) chez les patients atteints de cancer.
- 2) Intégrer dans sa pratique des outils permettant d'identifier les patients qui pourraient potentiellement bénéficier d'une thromboprophylaxie en oncologie.
- 3) Déterminer quels sont les bons candidats pour un anticoagulant oral direct (AOD) chez les patients avec TEV et cancer.

Incidence



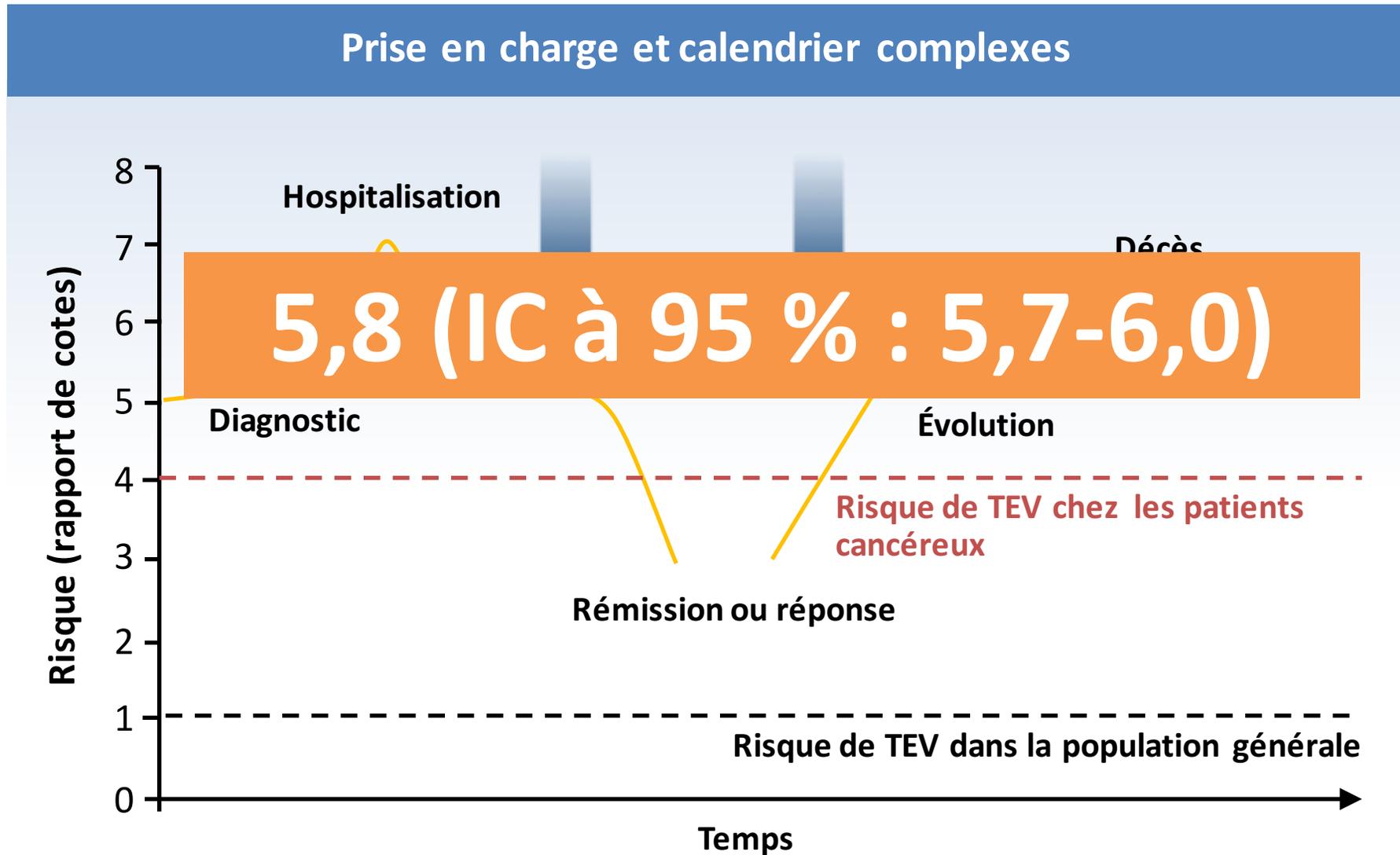
L'incidence annuelle de la TEV est de 117 cas pour 100 000 habitants dans la population générale

- À lui seul, le cancer multiplie par 4,1 le risque de thrombose
- La chimiothérapie multiplie ce risque par 6,5



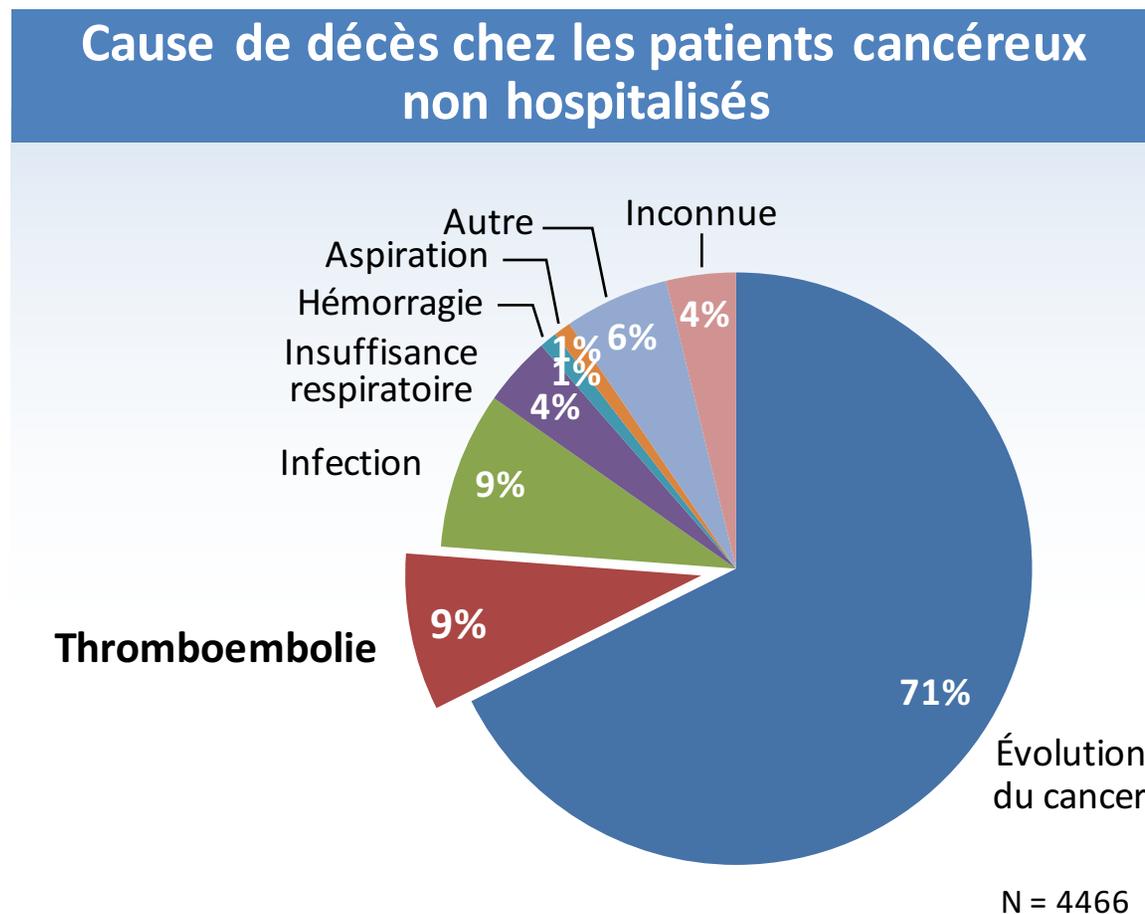
En combinant ces estimations, on en vient à une incidence annuelle approximative de 1 cas de TEV pour 200 patients cancéreux

Cancer et TEV

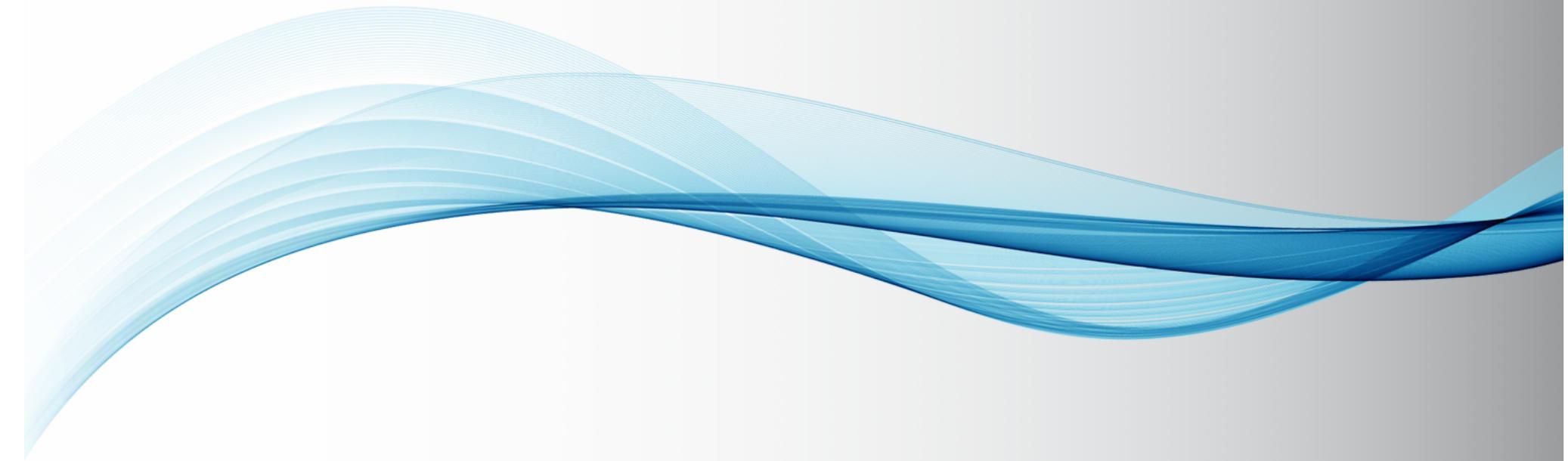


La TEV comme cause de décès

- 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



Prévention primaire de la thrombose associée au cancer (TAC)



Prévention de la TEV chez les patients atteints d'un cancer

Patients ambulatoires recevant une chimiothérapie



La thromboprophylaxie avec une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) n'est pas recommandée sauf chez certain patients à risque élevé.

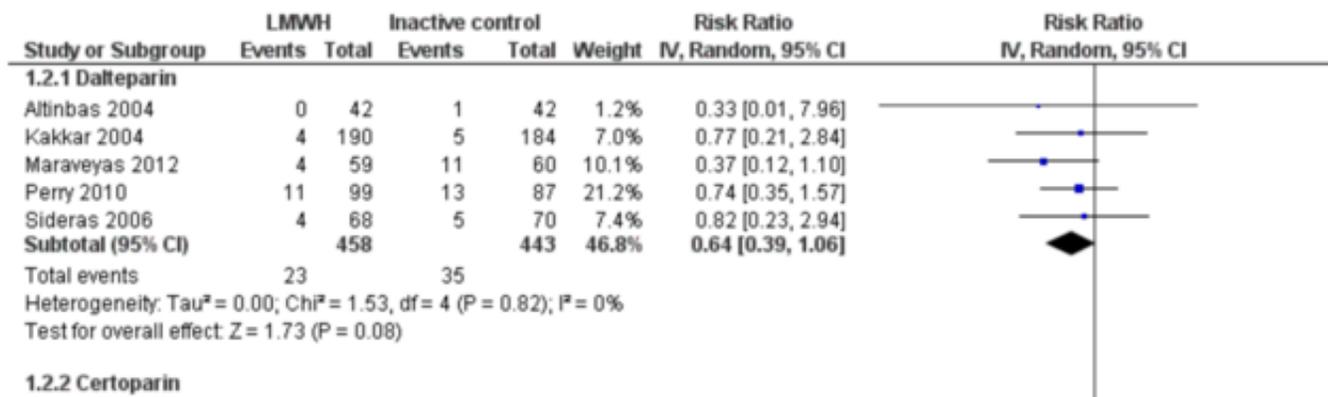


Le risque de TEVs doit être évalué régulièrement.



Les professionnels de la santé doivent éduquer les patients des signes et symptômes de la TEV.

Figure 3. Forest plot of comparison: I Anticoagulants versus control: symptomatic VTE, outcome: I.2 Symptomatic VTE: LMWH versus inactive control.



**Risque relatif (TEV):
0.53 (95% CI: 0.30-0.75)**

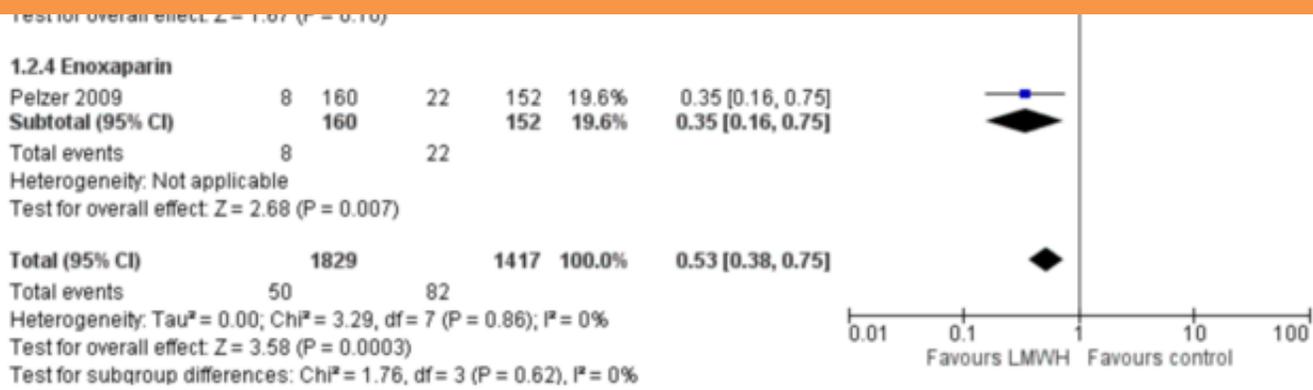
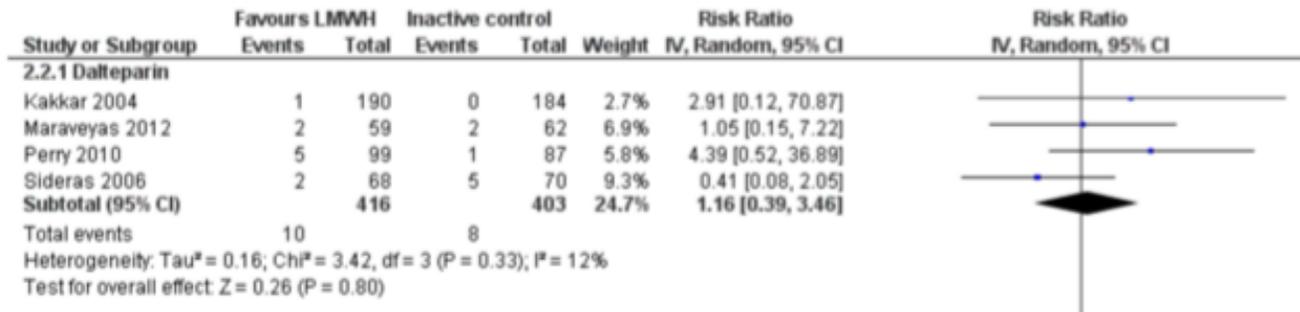
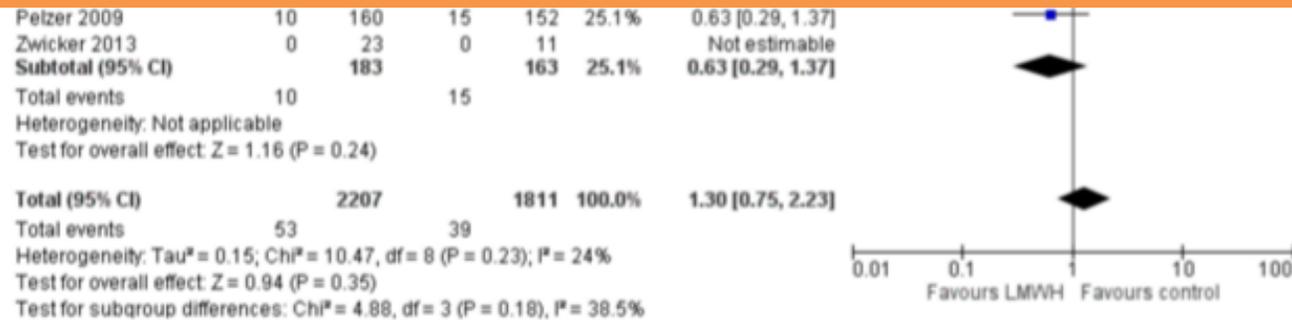


Figure 5. Forest plot of comparison: 2 Anticoagulants versus control: major bleeding, outcome: 2.2 Major bleeding: LMWH versus inactive control.



**Risque relative
(hémorragies majeures):
1.30 (95% CI: 0.75 – 2.23)**



Lignes directrices de l'ASCO



La thromboprophylaxie avec une HBPM n'est pas recommandée sauf chez certain patients à risque élevé.

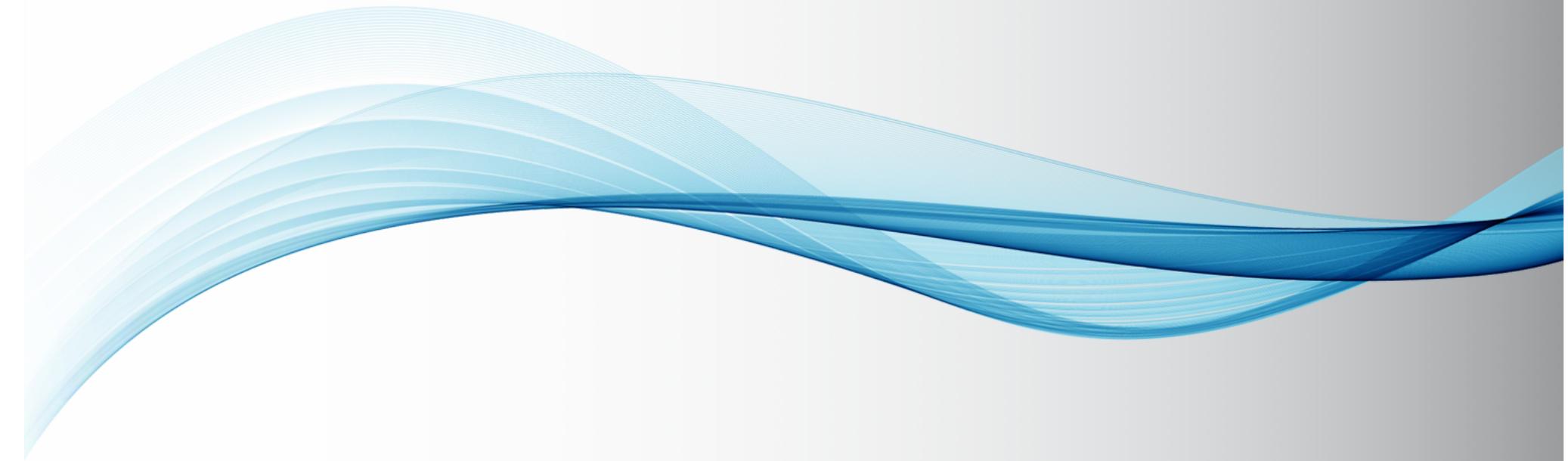


Le risque de TEVs doit être évalué régulièrement.



Les professionnels de la santé doivent éduquer les patients des signes et symptômes de la TEV.

Évaluation du risque de TEVs chez les patients ambulatoires atteints d'un cancer



Lignes directrices de l'ASCO



Les facteurs de risque individuels, incluant les biomarqueurs et les types de cancer, ne sont pas efficaces pour identifier les patients à risque élevé de TEVs. Les scores de prédiction (ex. Khorana) doivent être utilisés.

Score de Khorana

Table 2. Predictive model for chemotherapy-associated VTE¹⁶

Patient characteristics	Risk score
Site of cancer	
Very high risk: stomach, pancreas	2
High risk: lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular	1
Prechemotherapy platelet count $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$ or more	1
Prechemotherapy hemoglobin level $< 10\ \text{g/dL}$ and/or planned use of erythropoiesis-stimulating agents	1
Prechemotherapy leukocyte count $> 11\ 000/\text{mm}^3$	1
Body mass index $\geq 35\ \text{kg/m}^2$ or more	1

High-risk score, ≥ 3 ; intermediate-risk score, 1-2; low-risk score, 0.

Validation du score de Khorana

Patient characteristic	Score ¹
Site of cancer	
Very high risk: stomach, pancreas, glioma	2
High risk: lung, lymphoma, gynaecologic, bladder, testicular, myeloma	1
Prechemotherapy platelet count $\geq 350,000/\text{mm}^3$	1
Haemoglobin $< 10 \text{ g/dL}$ and/or use of erythropoiesis-stimulating agents	1
Prechemotherapy leukocyte count $> 11,000/\text{mm}^3$	1
Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

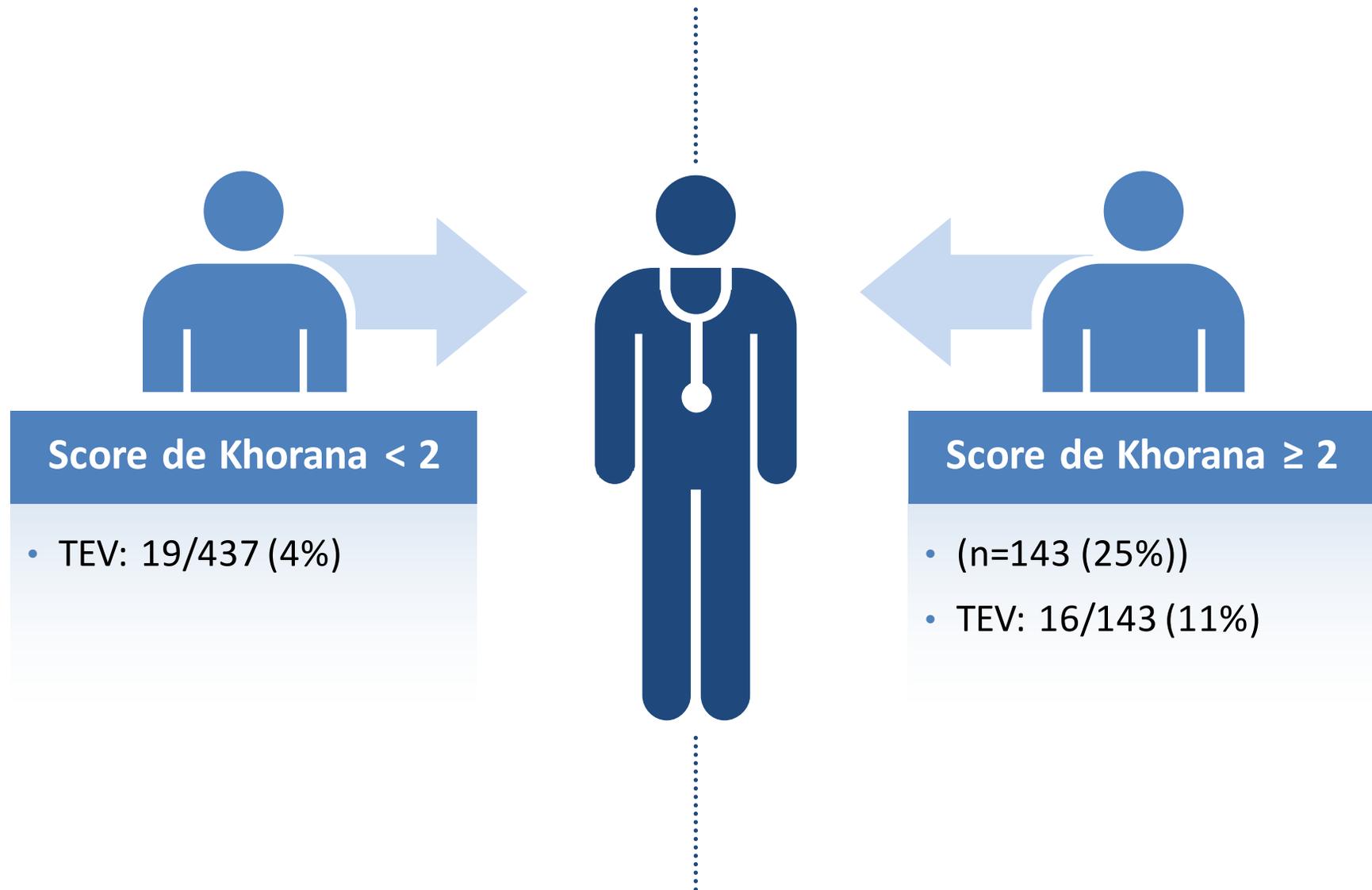
6-month cumulative VTE rates²

Score	Patients (n)	Events (%)
≥ 3	93	17.7
2	221	9.6
1	229	3.8
0	276	1.5

1. Khorana AA, et al. Blood 2008;111:4902–907

2. Ay C et al. Blood 2010;116:5377–82

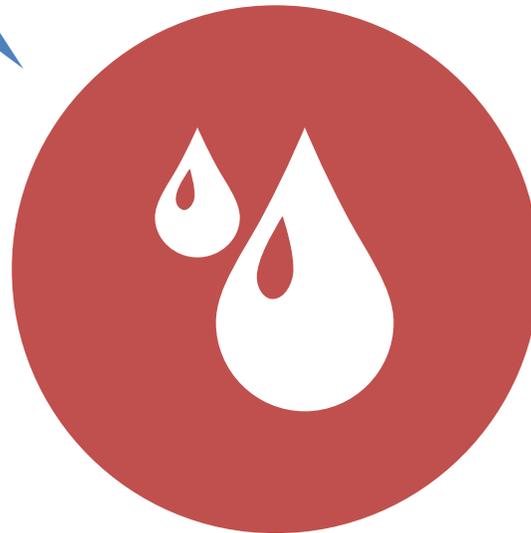
Est-ce que le score de Khorana peut être utile dans ma pratique?



A-t-on besoin d'autres essais randomisés?



Une approche universelle de thromboprophylaxie n'est pas pratique ou coût-efficace



Il faudrait plutôt baser notre approche de thromboprophylaxie sur les patient à risque élevé de TEVs

L'utilisation des AODs pour la prévention des TEVs chez les patients atteints d'un cancer qui débutent une chimiothérapie

AVERT et CASSINI

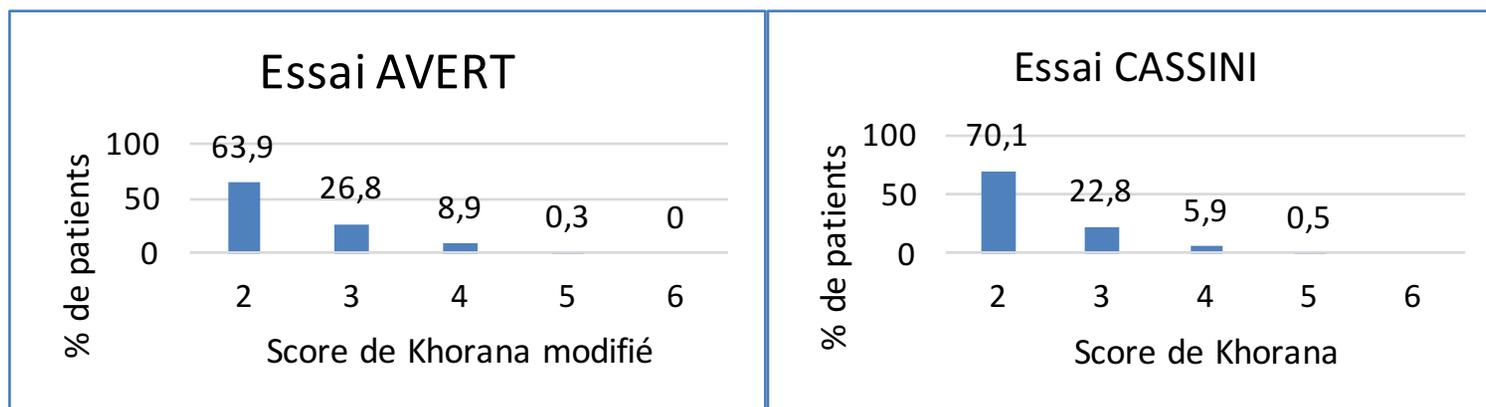
Essais AVERT et CASSINI: caractéristiques

- Essais aléatoires 1:1 contrôlés par placebo ; période de traitement = 180 jours
- Population visée : patients atteints d'un cancer recevant une chimiothérapie dans un centre de soins ambulatoires

Caractéristiques	Essai AVERT	Essai CASSINI
Nbre de patients	574	841
Groupes de traitement	Apixaban : 2,5 mg deux fois par jour vs un placebo	Rivaroxaban : 10 mg par jour vs un placebo
Critère d'inclusion	Score de Khorana modifié ≥ 2	Score de Khorana ≥ 2 ET Résultats échographiques négatifs au moment de l'admission**
Critère d'évaluation principal	TEV confirmé par un examen objectif, TVP ou EP proximal symptomatique, ou observée lors d'une reclassification par stade, ou décès attribuable à une EP.	TEV, TVP proximale symptomatique ou, si observée lors de l'échographie d'évaluation réalisée toutes les 8 semaines, TVP distale symptomatique, TVP symptomatique dans un membre supérieur, EP symptomatique ou fortuite, décès attribuable à une TEV, tous confirmés par un examen objectif.
Paramètre d'innocuité	Hémorragies majeures	Hémorragies majeures

Essais AVERT et CASSINI: caractéristiques initiales des patients

Caractéristiques des patients	Essai AVERT	Essai CASSINI
Âge (ans)	61	63
Hommes (%)	42	51
5 principaux types de cancer (%)	Appareil gynécologique (25,8) Lymphome (25,3) Pancréas (13,6) Poumon (10,3) Estomac (7,7)	Pancréas (32,6) Gastrique/jonction gastro-oesophagienne (20,9) Poumon (15,9) Lymphome (7,0) Ovaire (6,4)



Résultats de l'essai AVERT: Efficacité

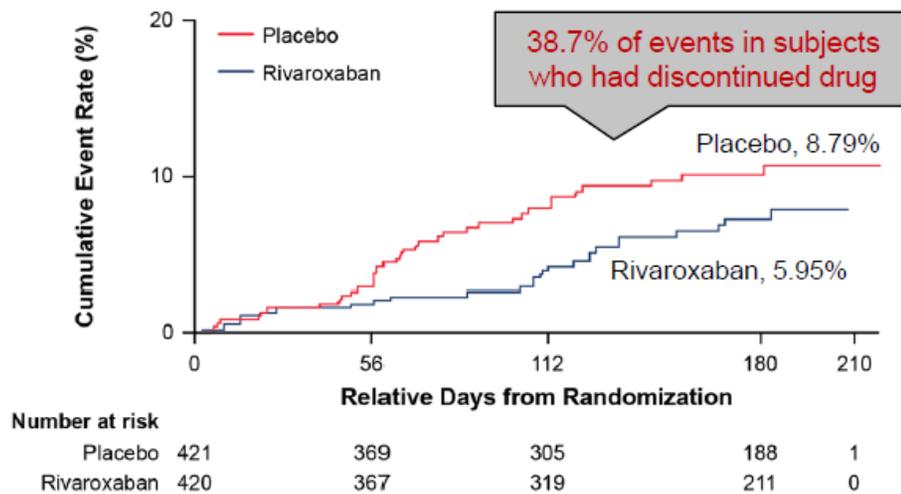
	Apixaban (n=288)	Placebo (n=275)	HR (95% CI)	P Value
mITT				
TEV	12 (4.2)	28 (10.2)	0.41 (0.26–0.43)	<0.01
TVP	7 (2.4)	12 (4.4)		
EP	5 (1.7)	16 (5.8)		
Secondaire				
mortalité globale	35 (12.2%)	27 (9.8%)	1.29 (0.98–1.71)	
“Par-protocole”				
TEV	3 (1.0)	20 (7.3)	0.14 (0.05–0.42)	<0.01

Résultats de l'essai AVERT: Innocuité

	Apixaban (n=288)	Placebo (n=275)	HR (95% CI)	P Value
mITT				
Hémorragies majeures	10 (3.5%)	5 (1.8%)	2.0 (1.01–2.395)	0.046
Secondaire				
Hémorragies non-majeures mais cliniquement importantes	21 (7.3%)	15 (5.5%)	1.28 (0.89–1.84)	
“Par-protocole”				
Hémorragies majeures	6 (2.1%)	3 (1.1%)	1.89 (0.39–9.24)	0.43
Hémorragies non-majeures mais cliniquement importantes	18 (6.2%)	14 (5.1%)	1.21 (0.74–2.00)	0.45

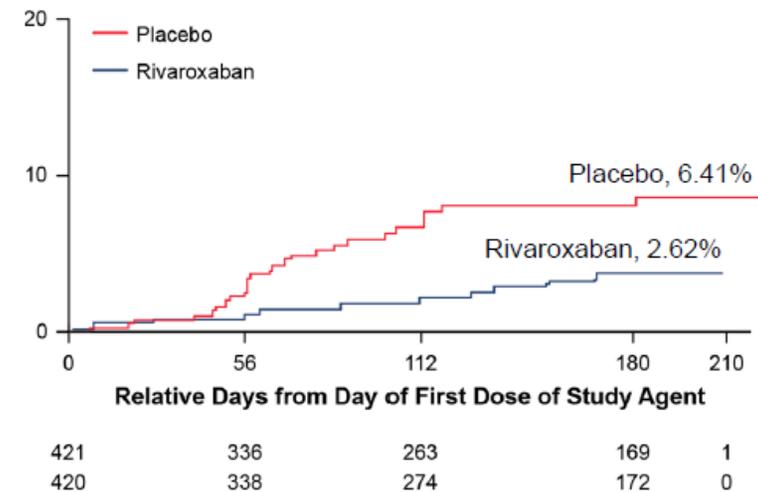
Résultats de l'essai CASSINI: Efficacité

Jusqu'au jour 180 (principal)



HR, 0.66; 95% CI, 0.40-1.09; $P=0.101$

“Par-protocole”



HR, 0.40; 95% CI, 0.20-0.80; $P=0.007$

Résultats de l'essai CASSINI: Innocuité

	Placebo (n=404)	Rivaroxaban (n=405)	HR (95% CI)	P Value
Primaire				
Hémorragies majeures	4 (0.99%)	8 (1.98%)	1.96 (0.59-6.49)	0.265
Secondaire				
Hémorragies non-majeures mais cliniquement importantes	8 (1.98%)	11 (2.72%)	1.34 (0.54-3.32)	0.532

ASCO Guidelines



La thromboprophylaxie n'est pas recommandée pour tous les patients.



La thromboprophylaxie avec un AOD (apixaban et rivaroxaban) peut être offerte chez certain patients à risque élevé de TEV (pas à risque élevé d'hémorragies ou interactions médicamenteuses)



Nécessite une discussion avec le patient et une considération du rapport risques/avantages et coûts.

L'utilisation des AOD pour la prise en charge de la TEV chez les patients atteints d'un cancer

HOKUSAI VTE CANCER, Select-D et ADAM

Lignes directrices



Lignes directrices de l'ISTH

Il est suggéré d'employer des AOD pour les patients cancéreux en proie à une TEV aiguë, qui présentent un faible risque d'hémorragie et dont le traitement à action générale en cours n'interagit pas avec les AOD

Les HBPM demeurent une solution de rechange acceptable pour ces patients

Lignes directrices



Lignes directrices de l'ISTH

Il est suggéré d'employer des HBPM pour les patients cancéreux en proie à une TEV aiguë et qui présentent un risque d'hémorragie élevé, dont :

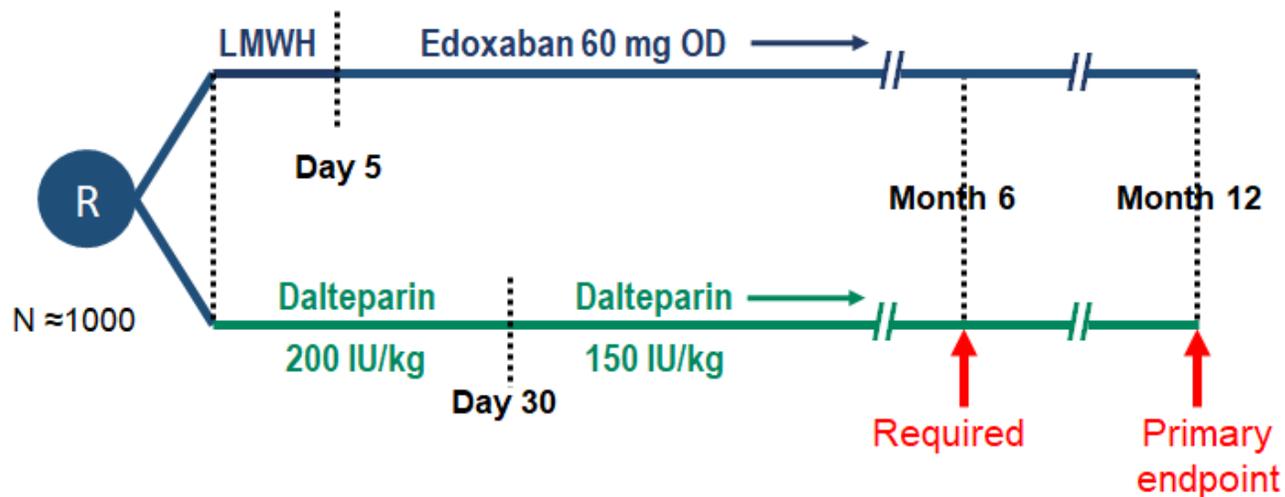
Ceux atteints d'un cancer dans la lumière du tube digestif et dont la tumeur primitive est intacte ou ceux qui présentent des anomalies évolutives de la muqueuse gastro-intestinale telles que des ulcères duodénaux, une gastrite, une œsophagite ou une colite

Les AOD pourraient être des solutions de rechange acceptables s'ils n'ont pas d'interactions médicamenteuses avec le traitement à action générale en cours

Plan de l'étude Hokusai VTE-Cancer

Hokusai VTE cancer

- **Primary outcome:** Composite of recurrent VTE or major bleeding regardless of duration of therapy
- **Secondary outcomes:** VTE, PE, DVT, major bleeding, CRNMB, all cause death, EFS



Étude pilote SELECT-D

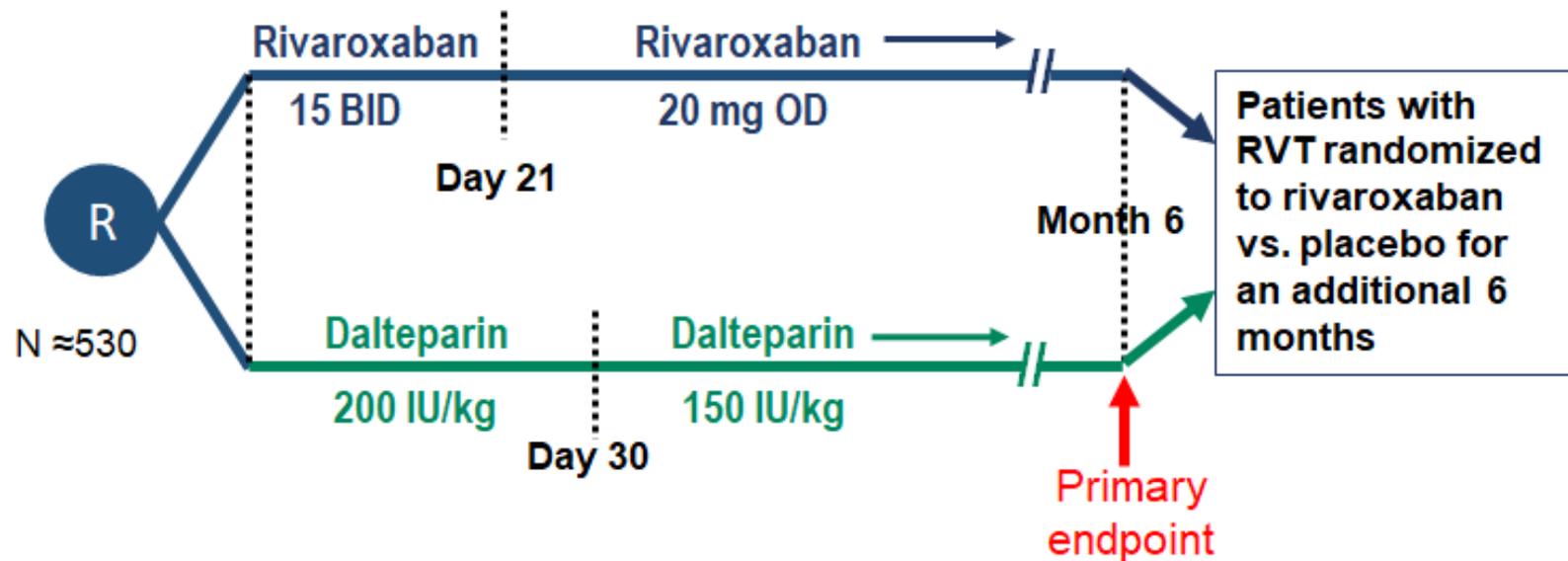
Étude pilote SELECT-D

Primary outcome

VTE recurrence at 6 months

Secondary outcomes

Major bleeding, CRNMB



Étude ADAM

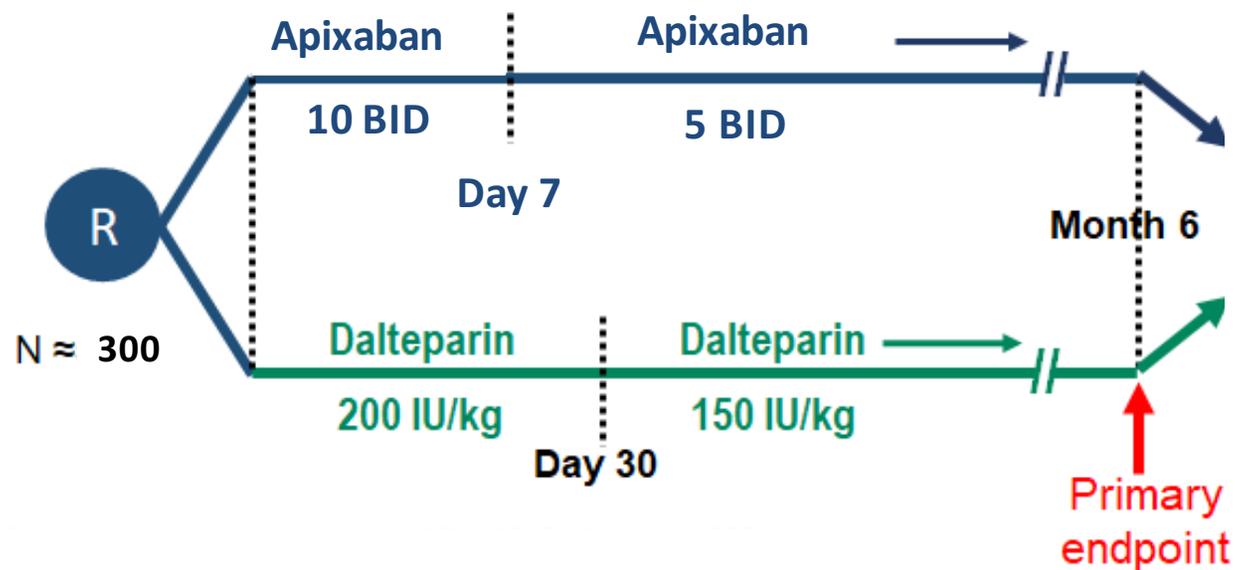
Étude ADAM

Primary outcome

Major bleeding VTE recurrence at 6 months

Secondary outcomes

VTE recurrence, CRNMB



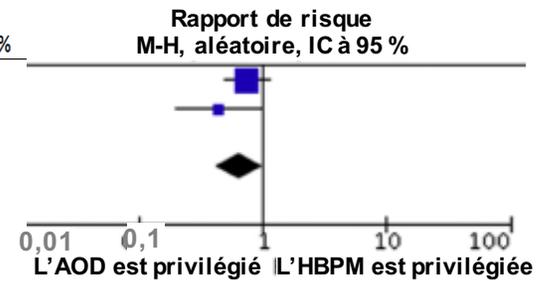
Essais HOKUSAI VTE - Cancer, SELECT-D et ADAM:

	HOKUSAI VTE Cancer		SELECT-D		ADAM	
	Edox (N=522)	HBPM (N=524)	Riv (N=203)	HBPM (N=203)	Apix (N=142)	HBPM (N=145)
Récidives TEV	41 (7,9)	59 (11,3)	8 (4)	18 (11)	1 (0,7)	9 (6)
Hémorragies majeures	36 (6,9)	21 (4,0)	11 (5)	6 (3)	0	3 (2)
Hémorragies non- majeures mais cliniquement importantes	76 (14,6)	58 (11,1)	25 (12)	6 (3)	9 (6,3)	6 (4,1)

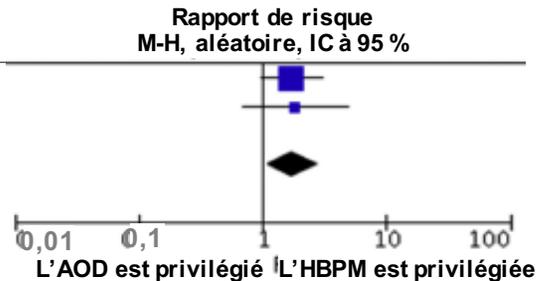
AOD vs HBPM:

Revue systématique et méta-analyse

(A)	OAD		HBPM		Poids	Rapport de risque M-H, aléatoire, IC à 95 %
Étude ou sous-groupe	Événements	Total	Événements	Total		
Raskob 2017	34	522	46	524	73,4 %	0,74 [0,48, 1,14]
Young 2017	8	203	18	203	26,6%	0,44 [0,20, 1,00]
Total (IC à 95 %)		725		727	100,0 %	0,65 [0,42, 1,01]
Nbre total d'événements	42		64			
Hétérogénéité Tau ² = 0,02; Chi ² = 1,21, df = 1 (p = 0,27; I ² = 17 %)						
Test de l'effet global Z = 1,92 p = 0,06						



(B)	OAD		HBPM		Poids	Rapport de risque M-H, aléatoire, IC à 95 %
Étude ou sous-groupe	Événements	Total	Événements	Total		
Raskob 2017	29	522	17	524	73,5 %	1,71 [0,95, 3,08]
Young 2017	11	203	6	203	26,5 %	1,83 [0,69, 4,86]
Total (IC à 95 %)		725		727	100,0 %	1,74 [1,05, 2,88]
Nbre total d'événements	40		23			
Hétérogénéité Tau ² = 0,00; Chi ² = 0,01, df = 1 (p = 0,91; I ² = 0%)						
Test de l'effet global Z = 2,17 p = 0,03						



Le traitement : Une démarche adaptée au risque?

Étape 1: Site tumoral?

- Cancer gastro-intestinal (GI)

Étape 2: Facteurs de risque?

- Métastase intra-cérébrale et gliome

Étape 3: Interactions médicamenteuses

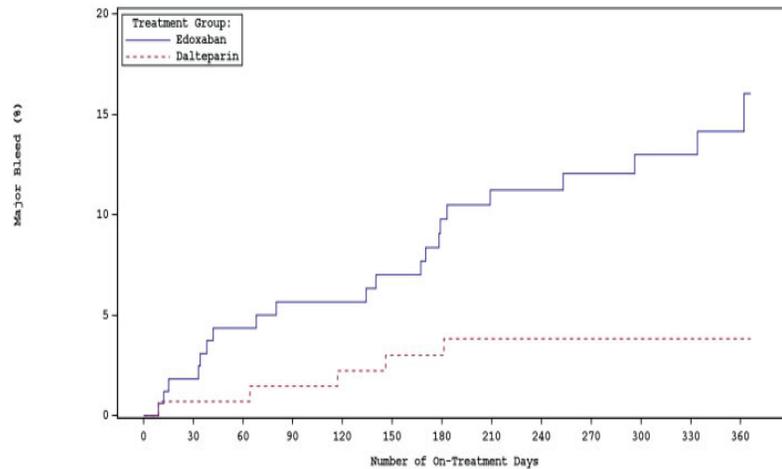
- CYP3A4
- Glycoprotein P

Étape 4: Préférence du patient

Étape 1: Site tumoral

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

Cancers GI

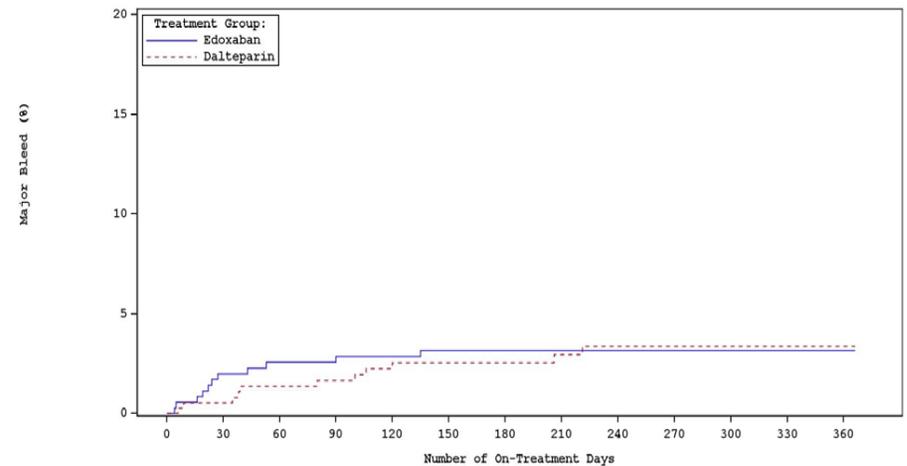


Number at Risk:

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

A

Autres sites tumoraux



Number at Risk:

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

Étape 2: Facteurs de risque additionnels

Facteurs de risque additionnels

- Métastase intra-cérébrale et gliome?
- Indice de masse corporel?
- Thrombocytopénie
- Masse thrombotique (TVP distale vs. EP sous-massive)
- Autre-comorbidités
- Anti--plaquettaire, etc.

Étape 2: Facteurs de risque additionnels

Facteurs de risque additionnels

- **Métastase cérébrale et gliome?**
- Indice de masse corporel?
- Thrombocytopénie
- Masse thrombotique (TVP distale vs. EP sous-massive)
- Autre-comorbidités
- Anti--plaquettaire, etc.

Étape 2: Métastase cérébrale et 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**

Étape 3: Interactions médicamenteuses

- AOD et AVK sont des substrats de différentes voies métaboliques
- Il y a des interactions médicamenteuses mais les conséquences cliniques demeurent méconnues

Anticoagulants as substrates for major pathways			
Anticoagulant	CYP3A4 (metabolic)	P-gp (transport)	Other CYP metabolizing enzymes (2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2)
LMWH	No	No	No
VKA	Major	No/Minor	All (Major: CYP2C9)
Apixaban	Major	Major	Minor: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19
Edoxaban	Minor	Major	No
Rivaroxaban	Major	Major	No
Dabigatran	No	Moderate	No

Étape 3: Interactions médicamenteuses

- Inhibiteurs combinés du CYP 3A4 et de la P-gp peuvent augmenter la concentration plasmatique des AOD (ex. Crizotinib, lapatinib).
- Inducteurs combinés du CYP3A4 et de la P-gp peuvent diminuer la concentration plasmatique des AOD.
- Cependant, l'importance clinique demeure incertaine car les AOD ont de larges zones thérapeutiques.

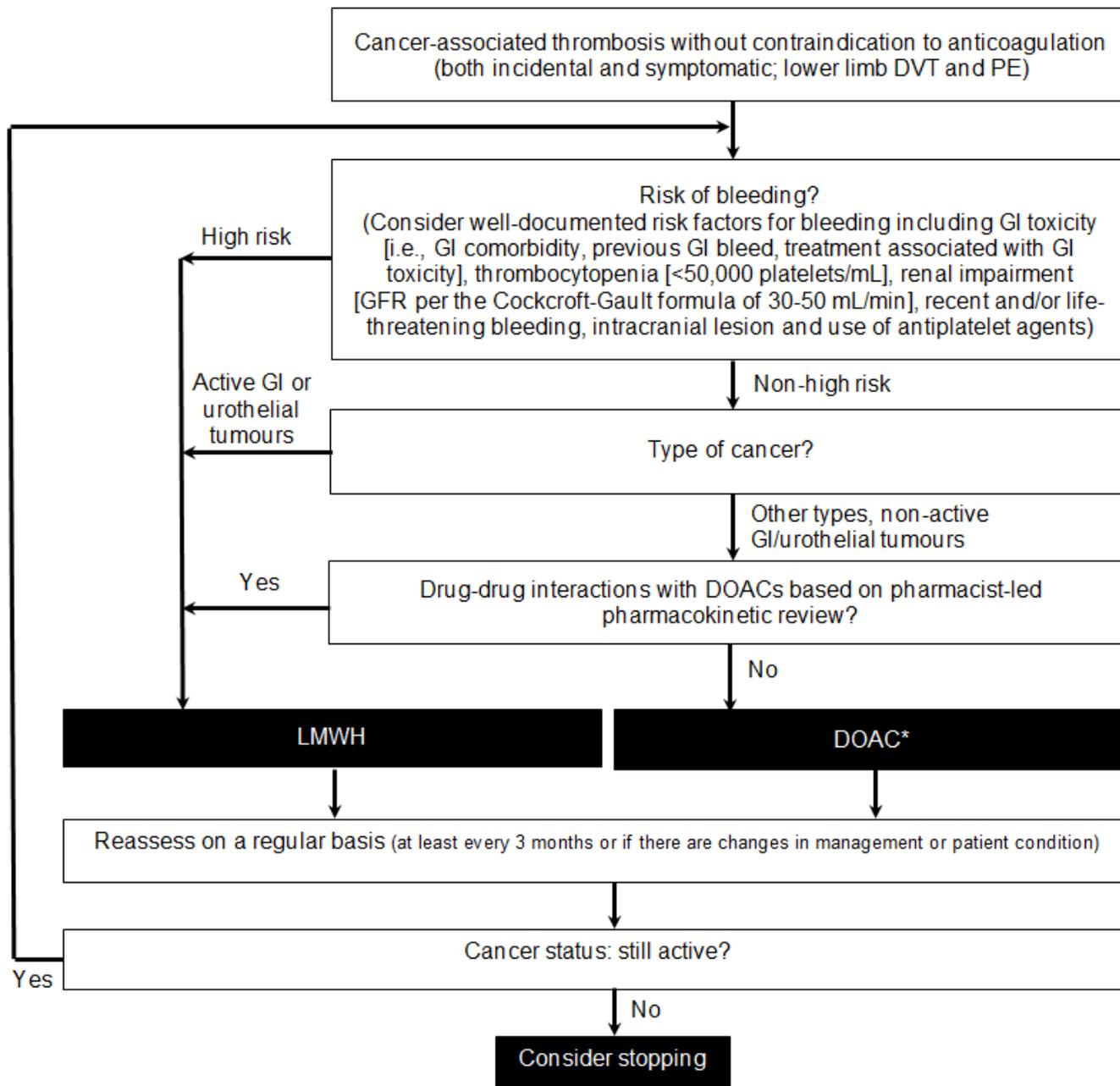
Étape 4: Perspective du patient

Facteurs importants dans le choix d'une anticoagulothérapie

1 N'interfère pas avec le traitement anti-cancéreux

2 Efficacité et innocuité

3 Parentérale vs. orale



Merci!

