

Y a-t-il encore une place pour les HBPM pour la TEV associée au cancer?

Aurélien Delluc

Programme de thrombose

Université d'Ottawa/L'Hôpital d'Ottawa

Liens d'intérêt

- Investigateur essais thérapeutiques (Bayer, BMS-Pfizer, Boehringer, Daiichi-Sankyo, LEO Pharma, Portola)
- Board (Bayer, BMS-Pfizer, Daiichi-Sankyo, LEO Pharma, Servier, Sanofi)
- Symposiums (Bayer, Boehringer, GSK, LEO Pharma, BMS-Pfizer, Sanofi)

Objectifs

- Énumérer et commenter les éventuels bénéfices des HBPM au cours du cancer
- Présenter et expliquer les nouvelles lignes directrices sur le traitement de la TEV associée au cancer, en regard des HBPM

Introduction

- **Epidémiologie**

- 5 à 20% des patients avec cancer vont présenter un évènement thromboembolique veineux
- 20% des patients avec MTEV ont un cancer
- La thrombose marque le pronostic du cancer

Introduction

Décès à un an cancer avec MVTE vs cancer sans MVTE

Type de cancer	Cancer localisé	Cancer métastatique
Utérus	7,0 (3,4-14,2)	1,7 (1,0-3,0)
Sein	6,6 (3,7-11,8)	1,8 (1,1-2,9)
Ovaire	11,3 (2,5-51,7)	2,3 (1,7-3,0)
Prostate	5,6 (3,8-8,5)	2,8 (1,5-5)
Colon	3,2 (1,8-5,5)	2,0 (1,7-2,4)
Poumon	3,1 (2,1-4,5)	2,5 (2,3-2,7)

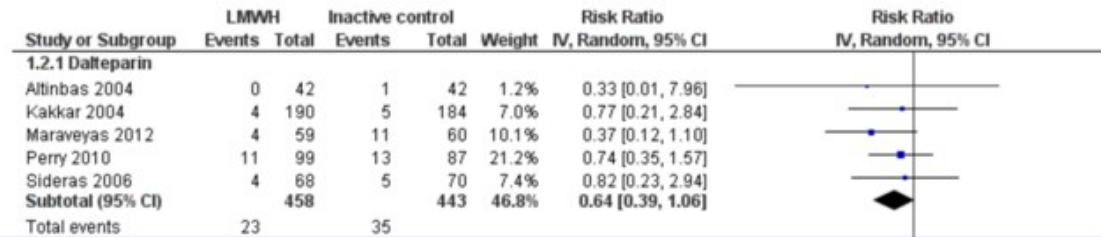
Place des HBPM dans le cancer

- 1. HBPM et prévention de la MTEV**
- 2. HBPM et traitement de la MTEV**
- 3. Les HBPM pour réduire la mortalité liée au cancer**

1. Prévention de la MTEV

- À l'initiation de la chimiothérapie

Figure 3. Forest plot of comparison: I Anticoagulants versus control: symptomatic VTE, outcome: 1.2 Symptomatic VTE: LMWH versus inactive control.



**Risk Ratio (VTE):
0.53 (95% CI: 0.30-0.75)**

Total events 11 11
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.67 (P = 0.10)

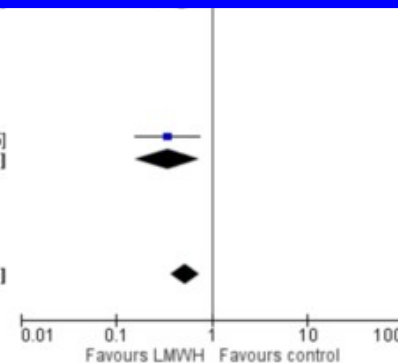
1.2.4 Enoxaparin

Pelzer 2009	8	160	22	152	19.6%	0.35 [0.16, 0.75]
Subtotal (95% CI)		160		152	19.6%	0.35 [0.16, 0.75]

Total events 8 22
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.68 (P = 0.007)

Total (95% CI) 1829 1417 100.0% 0.53 [0.38, 0.75]

Total events 50 82
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.29, df = 7 (P = 0.86); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.58 (P = 0.0003)
Test for subgroup differences: Chi² = 1.76, df = 3 (P = 0.62), I² = 0%



1. Prévention de la MTEV

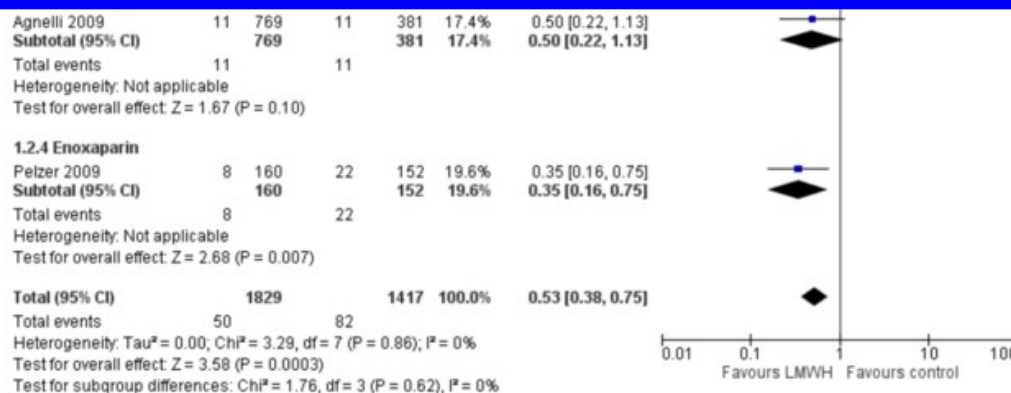
- À l'initiation de la chimiothérapie

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

Figure 3. Forest plot of comparison: 1 Anticoagulants versus control: symptomatic VTE, outcome: 1.2 Symptomatic VTE: LMWH versus inactive control.

Study or Subgroup	LMWH		Inactive control		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	
1.2.1 Dalteparin								
Altinbas 2004	0	42	1	42	1.2%	0.33	[0.01, 7.96]	
Kakkar 2004	4	190	5	184	7.0%	0.77	[0.21, 2.84]	
Maraveyas 2012	4	59	11	60	10.1%	0.37	[0.12, 1.10]	
Perry 2010	11	99	13	87	21.2%	0.74	[0.35, 1.57]	

**Risk Ratio (Major bleeding):
1.30 (95% CI: 0.75 – 2.23)**



1. Prévention de la MTEV

- À l'initiation de la chimiothérapie

Outcomes	Illustrative comparative risk (95% CI)*		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk ¹	Corresponding risk				
	Placebo or no anticoagulant	LMWH				
Symptomatic VTE	52 per 1000	28 per 1000 (20 to 39)	RR 0.53 [0.38, 0.75]	3246 (8)	⊕⊕⊕ moderate ²	
Major bleeding	14 per 1000	18 per 1000 (11 to 31)	RR 1.30 [0.75, 2.23]	3984 (9)	⊕⊕ low ³	
Symptomatic PE	12 per 1000	7 per 1000 (3 to 16)	RR 0.59 [0.26, 1.36]	2712 (5)	⊕⊕ low ⁴	
1-year mortality	586 per 1000	557 per 1000 (492 to 639)	RR 0.95 [0.84, 1.09]	2268 (7)	⊕⊕⊕⊕ high	

1. Prévention de la MTEV

- **À l'initiation de la chimiothérapie**
 - CASSINI
 - Patients à risque élevé de MTEV
 - Screening systématique avant inclusion

1. Prévention de la MTEV

- À l'initiation de la chimiothérapie
 - AVERT : efficace pour prévenir la thrombose...

Major bleeding episode				
Any episode — no. (%)	10 (3.5)	5 (1.8)	2.00 (1.01–3.95)	0.046
Severity of episode — no./total no. (%)§				
Category 1	1/10 (10)	0		
Category 2	8/10 (80)	3/5 (60)		
Category 3	1/10 (10)	2/5 (40)		
Category 4	0	0		
Clinically relevant nonmajor bleeding — no. (%)¶	21 (7.3)	15 (5.5)	1.28 (0.89–1.84)	
Outcome occurred during the treatment period — no. (%)				
Venous thromboembolism	3 (1.0)	20 (7.3)	0.14 (0.05–0.42)	
Major bleeding episode	6 (2.1)	3 (1.1)	1.89 (0.39–9.24)	
Death from any cause — no. (%)	35 (12.2)	27 (9.8)	1.29 (0.98–1.71)	

1. Prévention de la MTEV

- **Après une chirurgie carcinologique**
- A chirurgie identique, le risque de MVTE est multiplié par 4-6 chez les patients avec cancer
- Rôle des facteurs de risque additionnels
 - Age, antécédent de MVTE
 - Chirurgie de plus de 2 heures
 - Repos au lit de plus de 4 jours
 - Chirurgie pour cancer avancé

1. Prévention de la MTEV

- **Après une chirurgie carcinologique**
 - Cas de la chirurgie abdominopelvienne : durée optimale de la prévention par HBPM (7 vs 28j)
 - 6 essais randomisés (3 double aveugle)
 - 1998 – 2010
 - MTEV symptomatique et asymptomatique
 - 7 méta-analyses : **RR 0.44 [0.28-0.70]** en faveur d'une prévention par HBPM de 28 jours

1. Prévention de la MTEV

- **Après une chirurgie carcinologique**
- ACCP (2012): *For patients at high risk for VTE undergoing abdominal or pelvic surgery for cancer, we recommend extended-duration, postoperative, pharmacologic prophylaxis (4 weeks) with LMWH over limited-duration prophylaxis (Grade 1B)*

1. Prévention de la MTEV

- **Après une chirurgie carcinologique**
 - General and abdominal-pelvic cancer surgery at high risk for VTE (6%, Caprini score: > 4) and not at high risk for bleeding : LMWH 28 days

THROMBOPROPHYLAXIS AFTER NON-
ORTHOPEDIC SURGERY



Thrombosis Canada

Thrombose Canada

1. Prévention de la MTEV

- Après une chirurgie carcinologique

- Score de Caprini

1 point par facteur de risque	2 points par facteur de risque	3 points par facteur de risque	5 points par facteur de risque
<input type="checkbox"/> Âgé de 41 à 60 ans <input type="checkbox"/> Chirurgie mineure <input type="checkbox"/> IMC >25 kg/m ² <input type="checkbox"/> Jambes enflées <input type="checkbox"/> Varices <input type="checkbox"/> Grossesse ou post-partum <input type="checkbox"/> Antécédents d'avortement spontané inexpliqué ou à répétition <input type="checkbox"/> Contraception hormonale ou traitement hormonal substitutif <input type="checkbox"/> Sepsis (<1 mois) <input type="checkbox"/> Maladie pulmonaire grave, y compris une pneumonie (<1 mois) <input type="checkbox"/> Fonction pulmonaire anormale <input type="checkbox"/> Infarctus du myocarde aigu <input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque congestive (<1 mois) <input type="checkbox"/> Antécédents de maladie inflammatoire de l'intestin <input type="checkbox"/> Patient alité sous traitement non chirurgical <input type="checkbox"/> Autres facteurs de risque : _____ _____	<input type="checkbox"/> Âgé de 61 à 74 ans <input type="checkbox"/> Chirurgie arthroscopique <input type="checkbox"/> Chirurgie ouverte majeure (>45 minutes) <input type="checkbox"/> Chirurgie laparoscopique (>45 minutes) <input type="checkbox"/> Cancer <input type="checkbox"/> Alitement (>72 heures) <input type="checkbox"/> Immobilisation plâtrée <input type="checkbox"/> Accès veineux central	<input type="checkbox"/> Âgé de ≥75 ans <input type="checkbox"/> Antécédents de TEV <input type="checkbox"/> Antécédents familiaux de TEV <input type="checkbox"/> Mutation du facteur V de Leiden <input type="checkbox"/> Mutation 20210A de la prothrombine <input type="checkbox"/> Lupus anticoagulants <input type="checkbox"/> Anticorps anticardiopline <input type="checkbox"/> Homocystéine sérique élevée <input type="checkbox"/> Thrombocytopénie induite par l'héparine <input type="checkbox"/> Autre thrombophilie congénitale ou acquise Si oui: Type _____ _____ _____	<input type="checkbox"/> Accident vasculaire cérébral (<1 mois) <input type="checkbox"/> Arthroplastie élective <input type="checkbox"/> Fracture de la hanche, du bassin ou de la jambe <input type="checkbox"/> Lésion médullaire aiguë (<1 mois)
Sous-total: _____	Sous-total: _____	Sous-total: _____	Sous-total: _____
SCORE TOTAL BASÉ SUR LES FACTEURS DE RISQUE: _____			

1. Prévention de la MTEV

- **Après une chirurgie carcinologique**

- En urologie

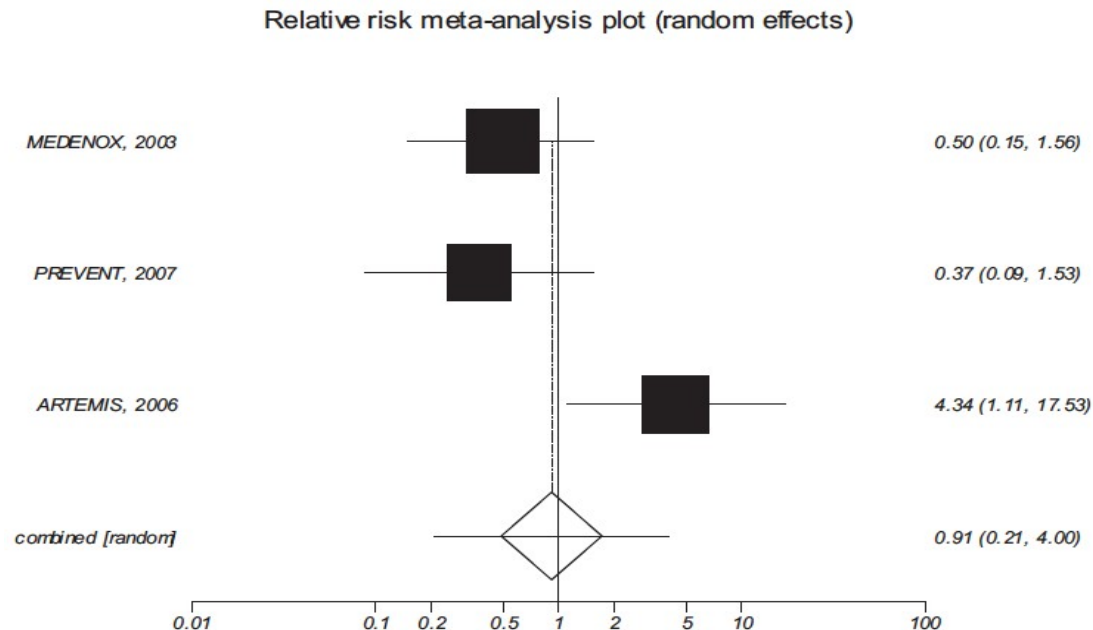
- Le risque dépend de la voie d'abord de la procédure (laparoscopie vs. ciel ouvert)
- Puis du risque individuel (si chirurgie laparoscopique)

Facteur de risque	Risque
Aucun	Faible
Age > 75 ans	Modéré
IMC ≥ 35	Modéré
ATCD MTEV au premier degré	Modéré
Deux facteurs de risque	Élevé
ATCD de MTEV	Élevé

1. Prévention de la MTEV

- **En cas d'hospitalisation en médecine**

- Jusqu'à 10% des patients qui n'ont pas reçu de prophylaxie vont développer une MTEV symptomatique dans les 3 mois qui suivent une admission
- Pas d'indication des AOD
- Pas d'étude spécifique pour les patients avec cancer

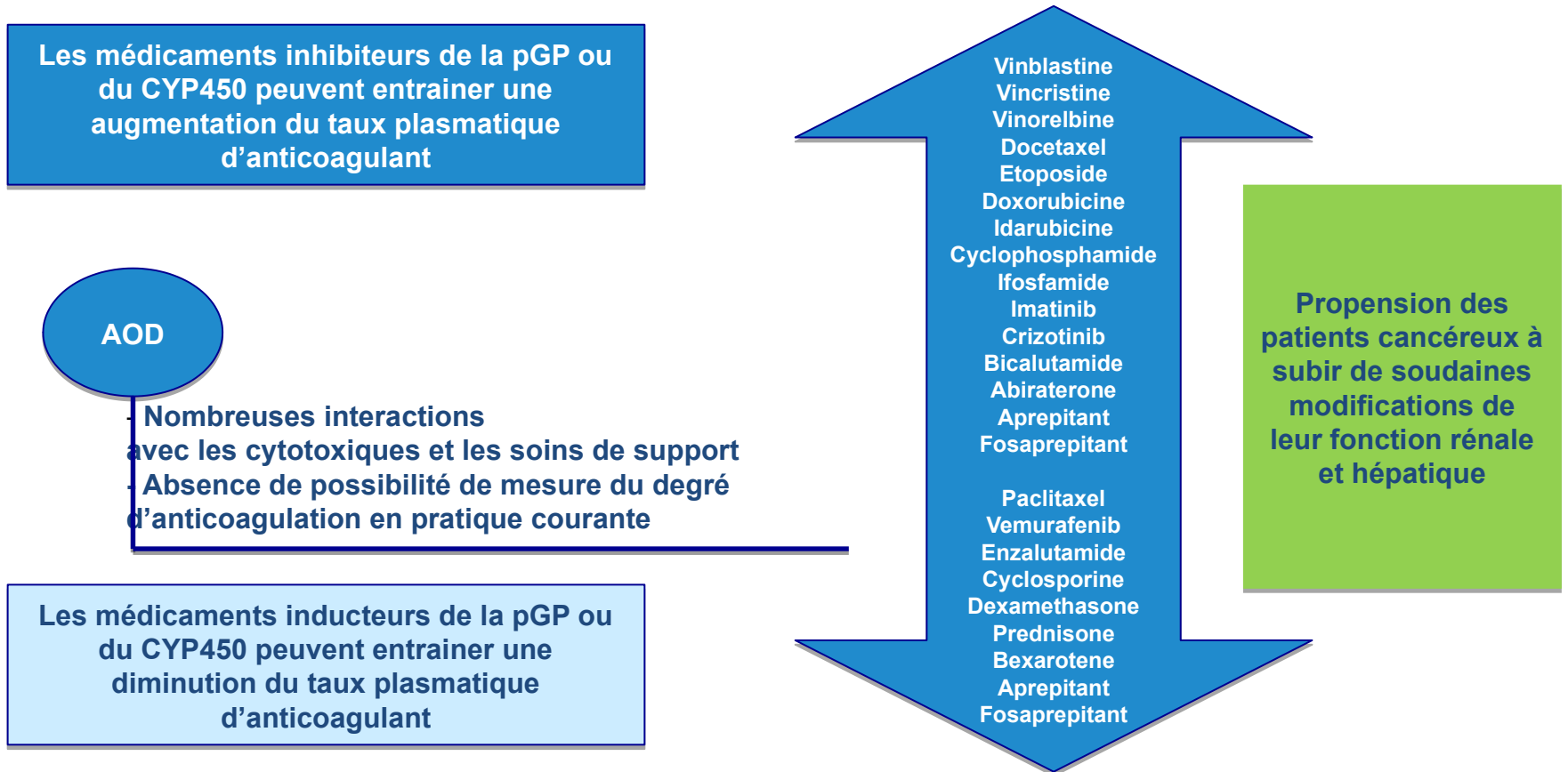


2. Traitement de la MTEV

- **Les HBPM sont suggérées en première intention pour le traitement de la MTEV dans un contexte de cancer GU/digestif**
- **Mais aussi...**
 - Néphrostomie
 - Ulcère digestif
 - Gastrite, eosophagite, colite
 - Interactions avec chimiothérapie

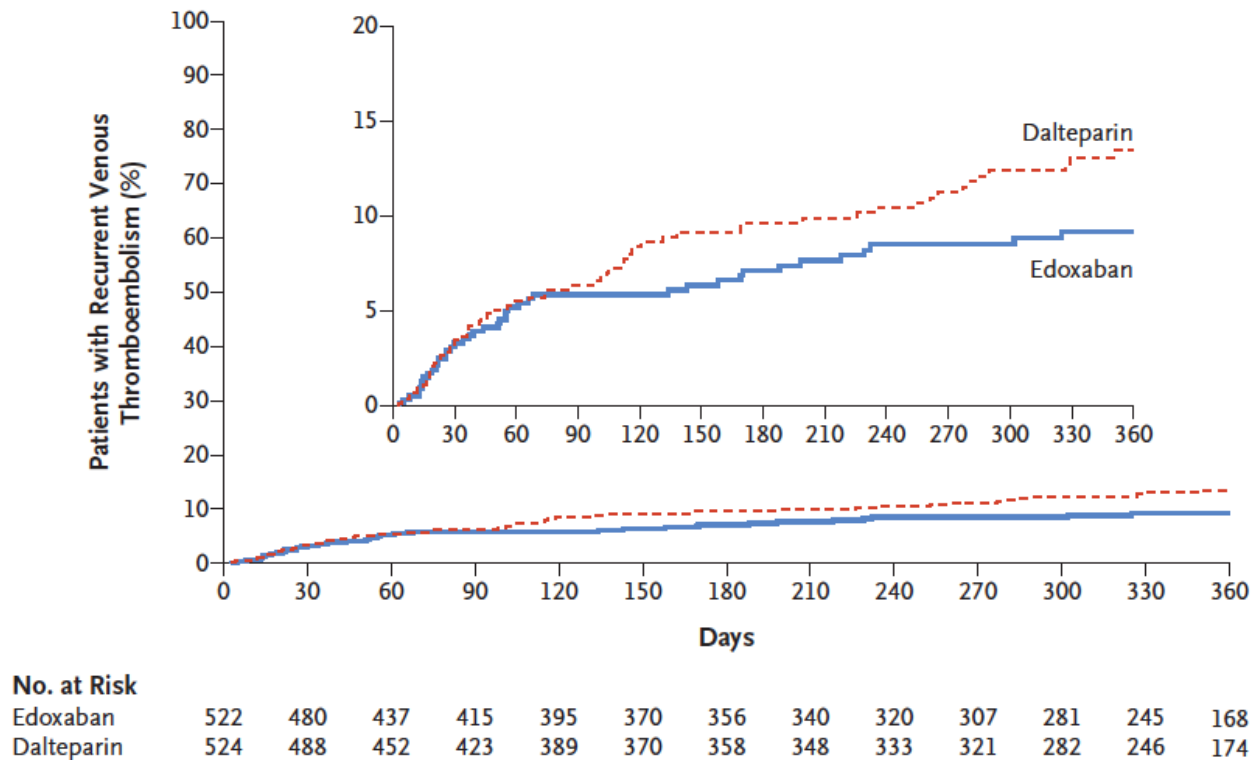
2. Traitement de la MTEV

Chimiothérapies et soins de support sollicitant le CYP450 et la pGP



2. Traitement de la MTEV

- En cas de récurrence de MTEV sous traitement



2. Traitement de la MTEV

- **En cas de récurrence de MTEV sous traitement**
 - Remplacer AVK par HBPM si récurrence sous AVK
 - Augmenter la dose des HBPM si récurrence sous HBPM

Carrier M et al. JTH 2013

***29. In patients who have recurrent VTE on VKA therapy (in the therapeutic range) or on dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban (and are believed to be compliant), we suggest switching to treatment with LMWH at least temporarily (Grade 2C).**

Kearon C. et al. Chest 2016

2. Traitement de la MTEV

- Pour le traitement prolongé de la MTEV (au delà de 6 mois)

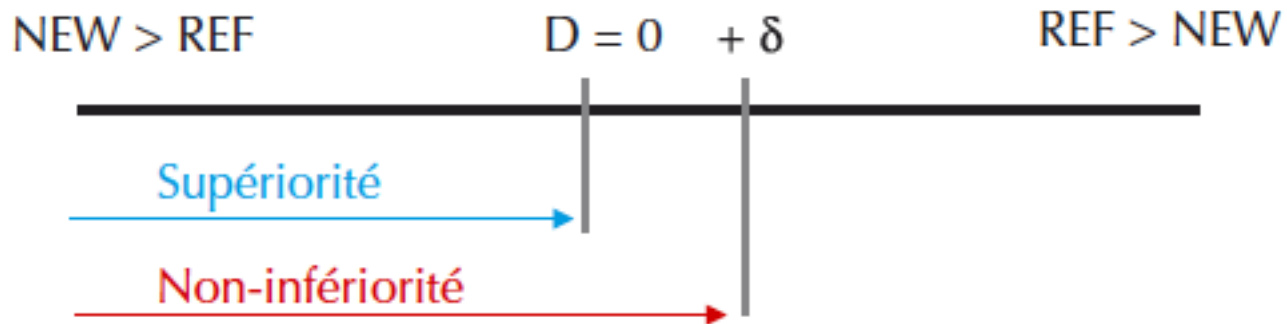
	TiCAT (tinzaparin)	DALTECAN (dalteparin)	LITE (arm tinzaparin)	CATCH (arm tinzaparin)	CLOT (arm dalteparin)
<i>n</i>	247	334	100	449	338
	M12*: 136 (55.1%)	M12*: 109 (32.6%)	M12*: 53 (53%)	M6*: 268 (60%)	M6*: 208 (61.5%)
Age	62	64	–	60	62
DVT ^c	70%	61%	92%	85.1%	70% ^a
PE ^d	48%	51%	21%	42.1%	30% ^b
Renal disease (CrCl ^e <50 mL/min)	17/247 (7%)	11/334 (3.3%)	–	15% ^c	–
Lung	16.6%	16.8%	–	10.7%	12%
Pancreas	2.8%	9.3%	–	–	4%
Metastases	66%	63%	47%	55%	67%
Dead	Overall 62/247 (25.1%) M1-6: 39 (15.8%) M7-12: 23 (9.3%)	116/334 (33.8%)	Overall 47/100 M1-3: 20 (20%) M4-12: 27 (27%)	M1-6: 150 (33.4%)	M1-6: 130 (38%)
Major bleeding	Overall 12/247 (4.9%) M1-6: 7 (2.8%; 0.5%/pt/month) M7-12: 5 (2.1%; 0.5%/pt-month)	Overall 34/334 (10.2%) M1-6: 26 (7.8%; 1.7%/pt/month) M7-12: 8 (2.4; 0.7%/pt-month)	M1-12: 7 (7%)	M1-6: 12 (2.7%)	M1-6: 19 (5.6%)
VTE ^f recurrences	Overall 13/247 (5.6%) M1-6: 11 (4.5%) M7-12: 2 (1.1%)	Overall 37/334 (11.1%) M1-6: 29 (8.7%) M7-12: 8 (2.4%)	Overall: 7 (7%) M1-3: 6 (6%) M4-12: 1 (1%)	M1-6: 31 (6.9%)	M1-6: 27 (8%)

2. Traitement de la MTEV

- **Analyse critique d'Hokusai Cancer**
 - Seul vrai essai publié
 - Inclusion de patients avec thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire de découverte fortuite (potentiellement asymptomatique)
 - Essai de non infériorité

2. Traitement de la MTEV

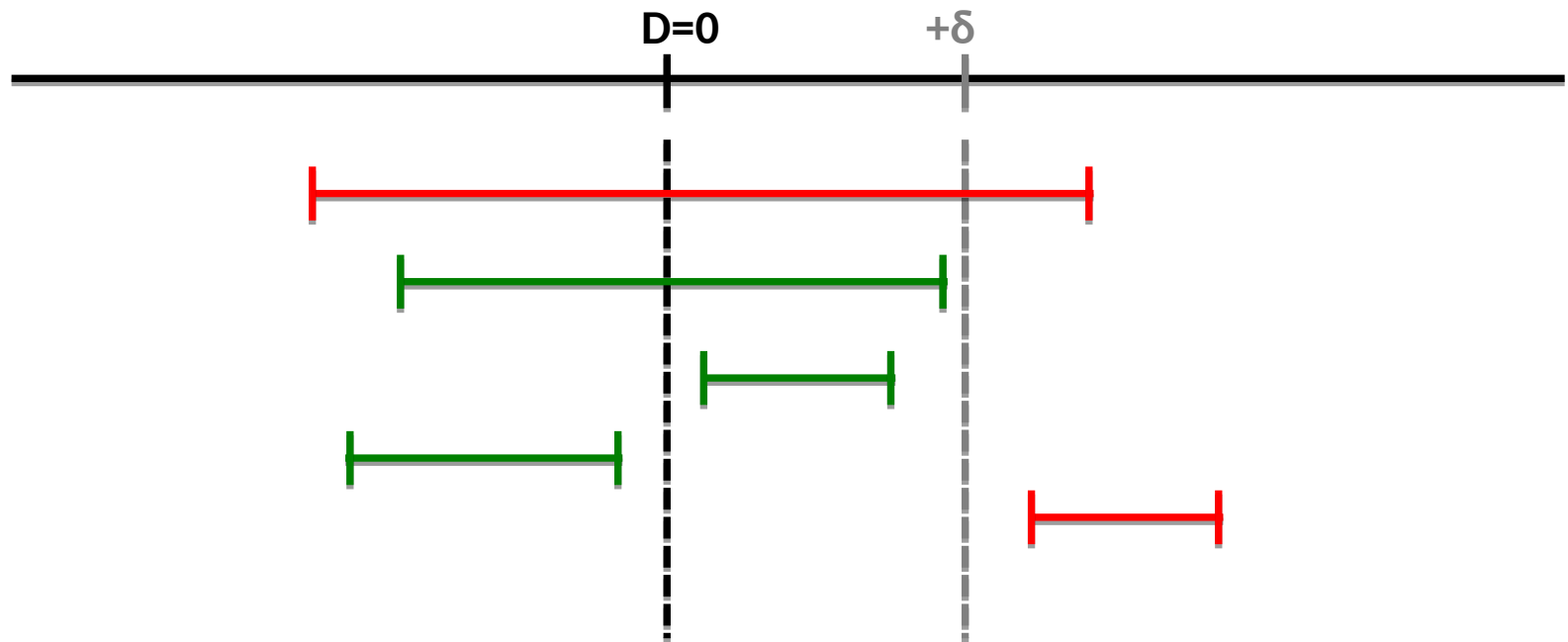
- **Analyse critique d'Hokusai Cancer**
 - Méthodologie des essais thérapeutiques



δ : marge de non-infériorité

2. Traitement de la MTEV

- **Analyse critique d'Hokusai Cancer**
 - Méthodologie des essais thérapeutiques



2. Traitement de la MTEV

- **Analyse critique d'Hokusai Cancer**
 - Méthodologie des essais thérapeutiques
 - δ = perte d'efficacité consentie
 - Acceptable si
 - Avantage en terme de tolérance (effets secondaires)
 - Facilité d'utilisation plus grande
 - Inconvénients du traitement plus faible
 - Coût plus faible
 - Définie *a priori*

2. Traitement de la MTEV

- **Analyse critique d'Hokusai Cancer**
 - Méthodologie des essais thérapeutiques
 - δ = perte d'efficacité consentie

thromboembolism or major bleeding), with an upper limit of the 95% confidence interval for the hazard ratio of less than 1.5 and a two-sided alpha level of 0.05. The margin of 1.5 was chosen as the maximum difference that may be potentially clinically acceptable because of the unmet need for an alternative to parenteral low-molecular-weight heparin and the advantages of oral therapy. Assuming equal effectiveness of edoxa-

2. Traitement de la MTEV

- **Analyse critique d'Hokusai Cancer**
 - Méthodologie des essais thérapeutiques
 - δ = perte d'efficacité consentie
 - Critère de jugement principal composite
 - Récidive **HR 0.71 (0.48-1.06)**
 - Saignements majeurs **HR 1.77 (1.03-3.04)**

2. Traitement de la MTEV

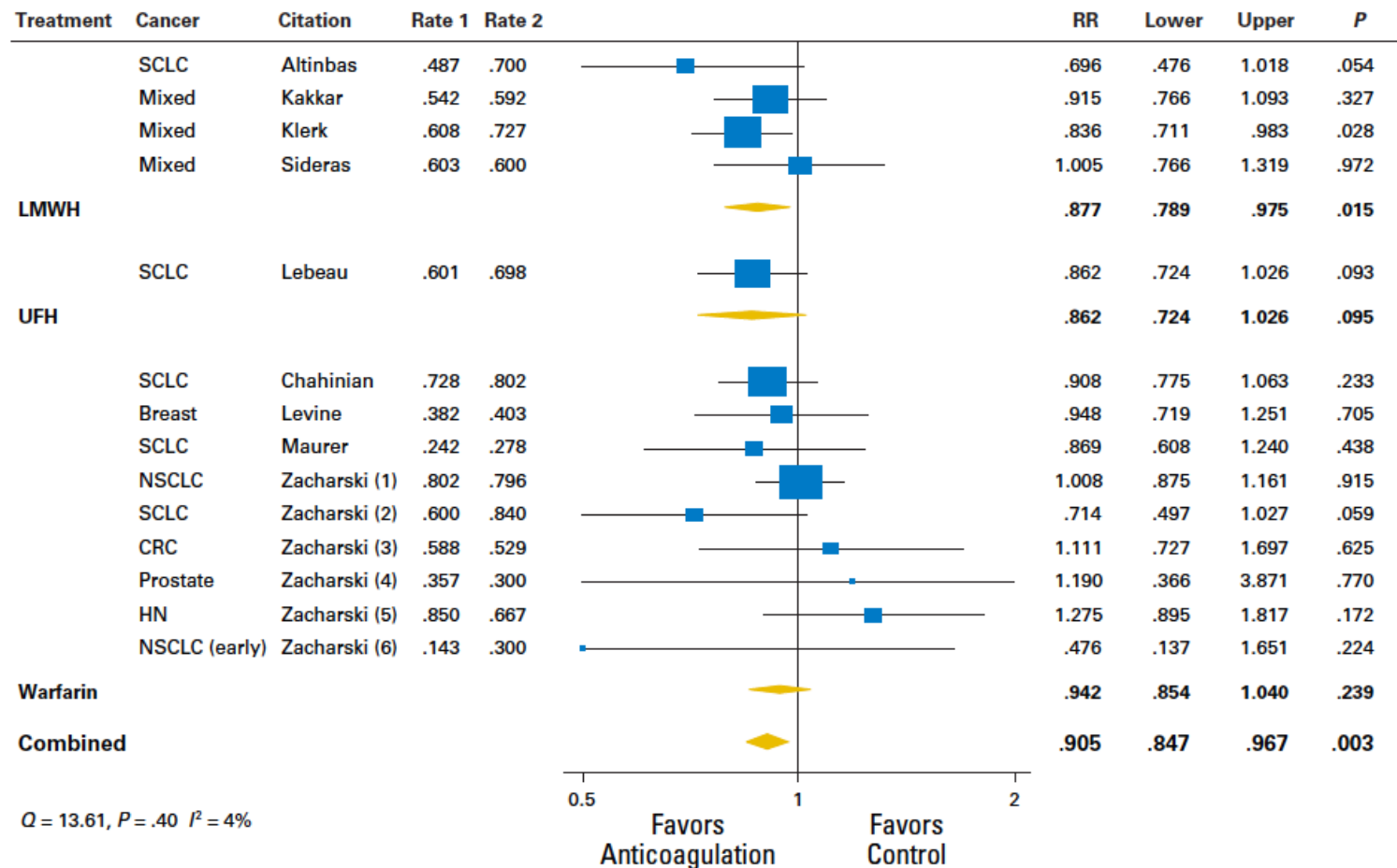
- **Analyse critique d'Hokusai Cancer**
 - Méthodologie des essais thérapeutiques
 - Essais de supériorité
 - Interdit de tester la non-infériorité si la supériorité n'est pas atteinte
 - Essais de non-infériorité
 - On peut tester la supériorité si la non-infériorité est atteinte
 - Des résultats convaincants, cohérents, d'autres essais en cours, il existe aussi des limites dans les essais ayant évalué les HBPM...

3. Les HBPM pour réduire la mortalité liée au cancer

- **Des données biologiques probantes**
 - Les paramètres de la coagulation sont associés à la néo-angiogénèse et aux métastases
 - Les HBPM inhibent l'angiogénèse, la croissance tumorale et la formation des métastases

3. Les HBPM pour réduire la mortalité liée au cancer

- Des données cliniques contradictoires



Conclusion

- **Prévention de la MTEV**
 - Les HBPM gardent une place significative
- **Traitement de la MTEV**
 - Les AOD en première intention dans la majorité des cas (effet démontré dans la MTEV non liée au cancer, avec des marges au moins aussi optimistes)
 - Les HBPM en première intention chez environ 30% des patients
 - Aucun bénéfice sur la mortalité quel que soit le traitement anticoagulant
- **Importance d'une prise en charge/décision personnalisée**

