

Place des AOD dans le traitement de la MTEV associée au cancer



Déclaration de liens d'intérêts

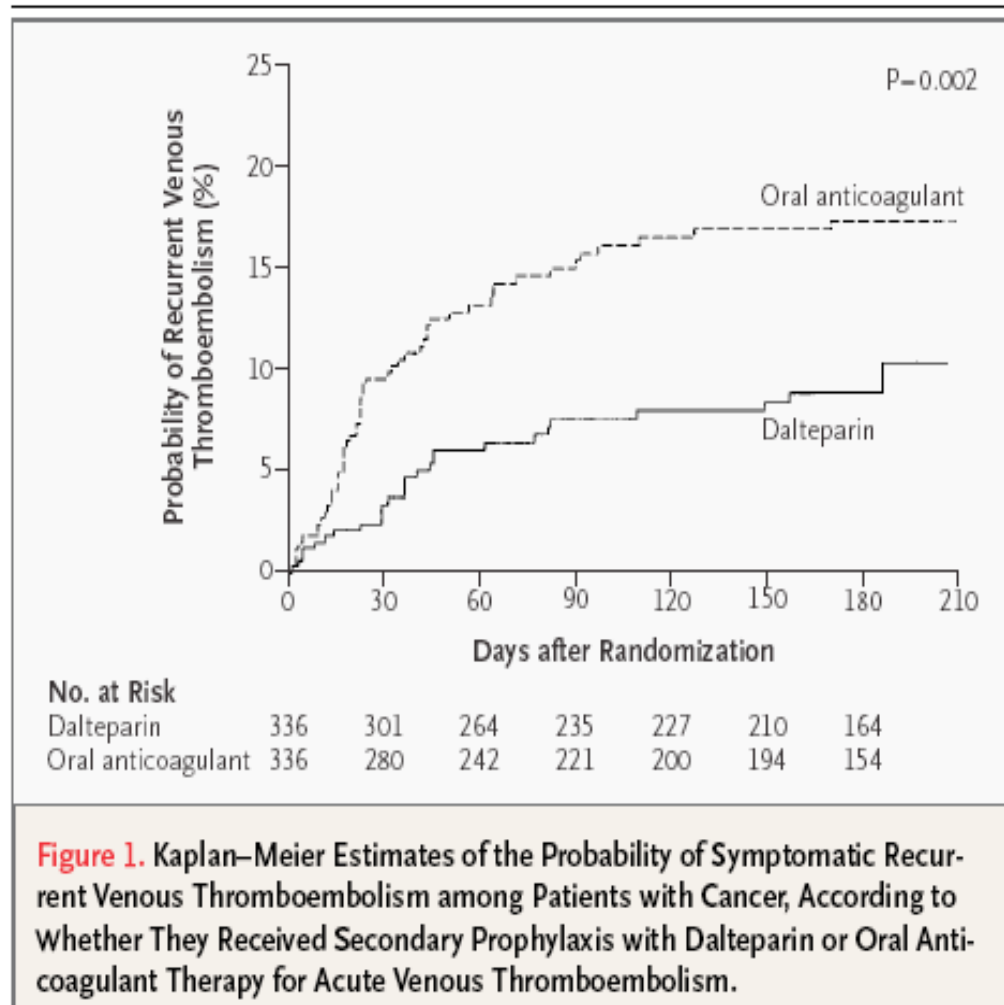
J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des trois dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec les sociétés commerciales suivantes en lien avec la santé:

Actelion Pharmaceuticals

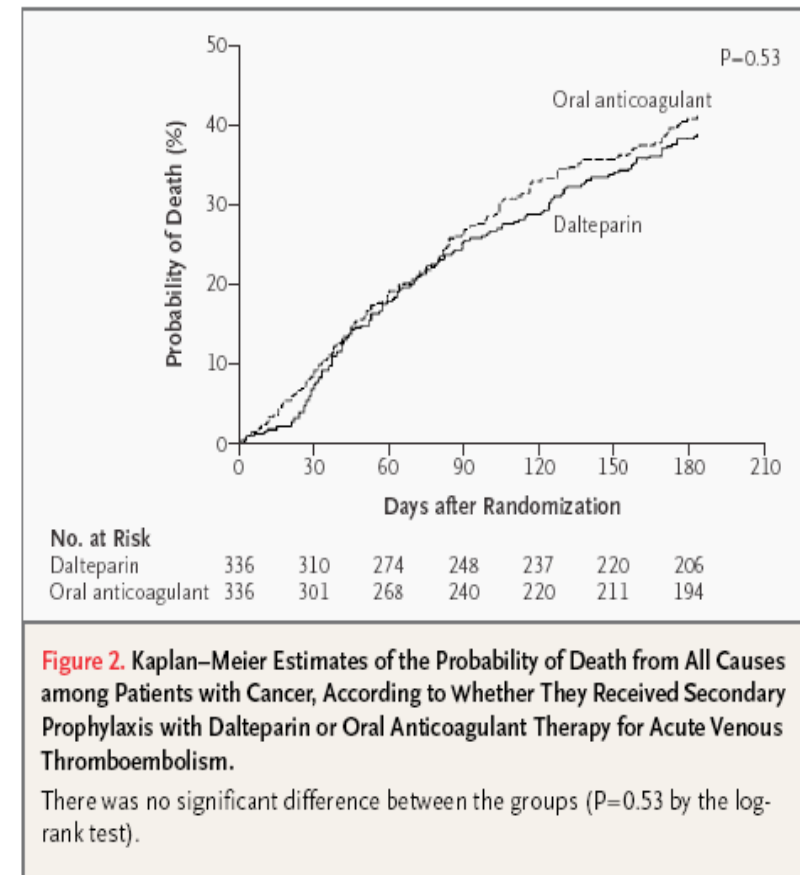
Bayer HealthCare, Merck, CSL

Behring

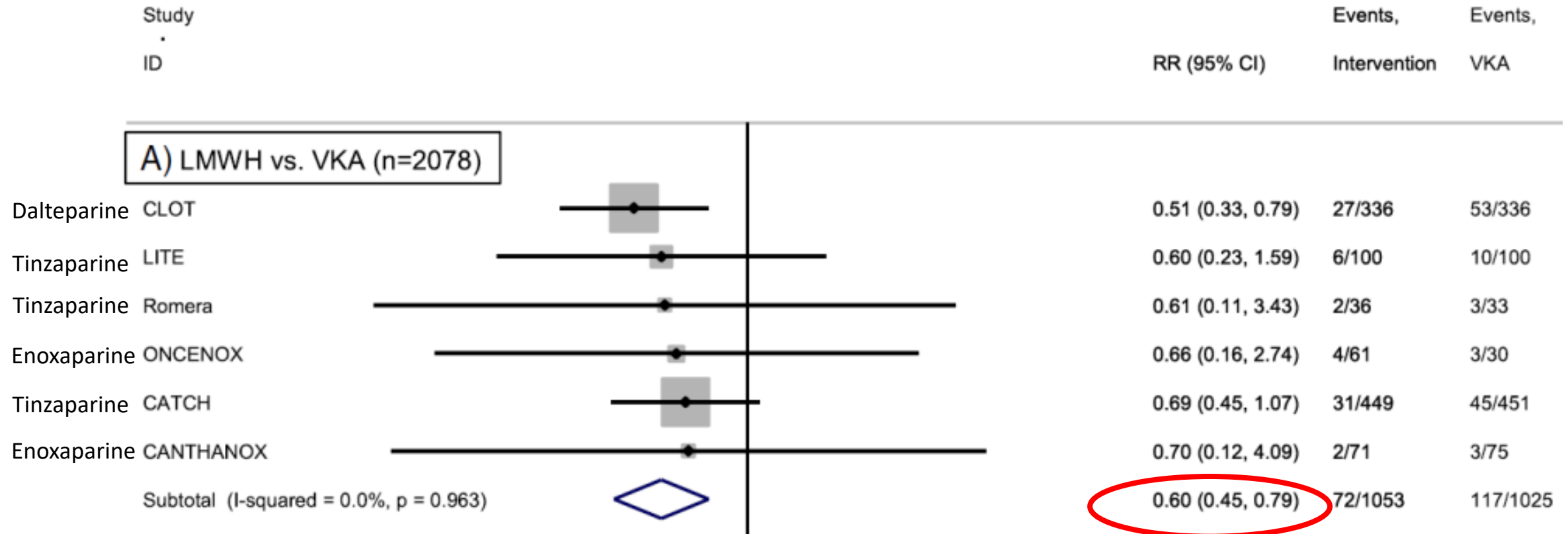
MTEV associée au cancer



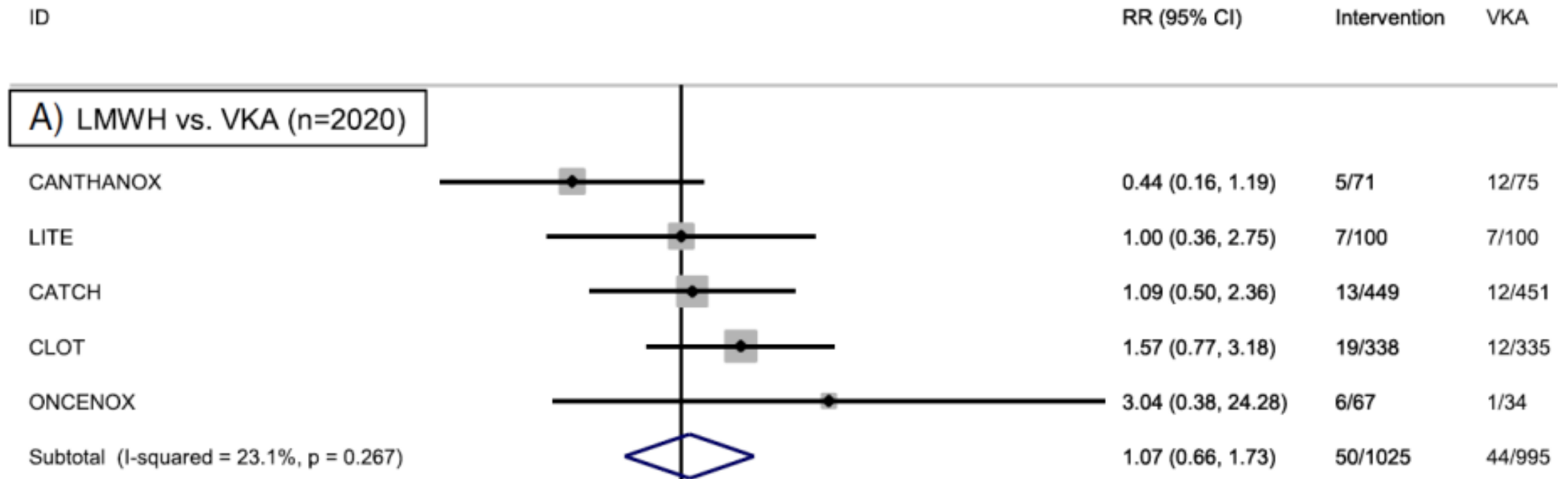
- dalteparine 1 inj/j
- 200 UI/kg/j X 5 sem.
- puis 150 UI/kg/j vs AVK
- 6 mois



HBPM vs AVK : efficacité

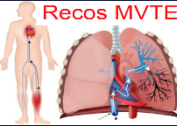


HBPM vs AVK : hémorragies majeures

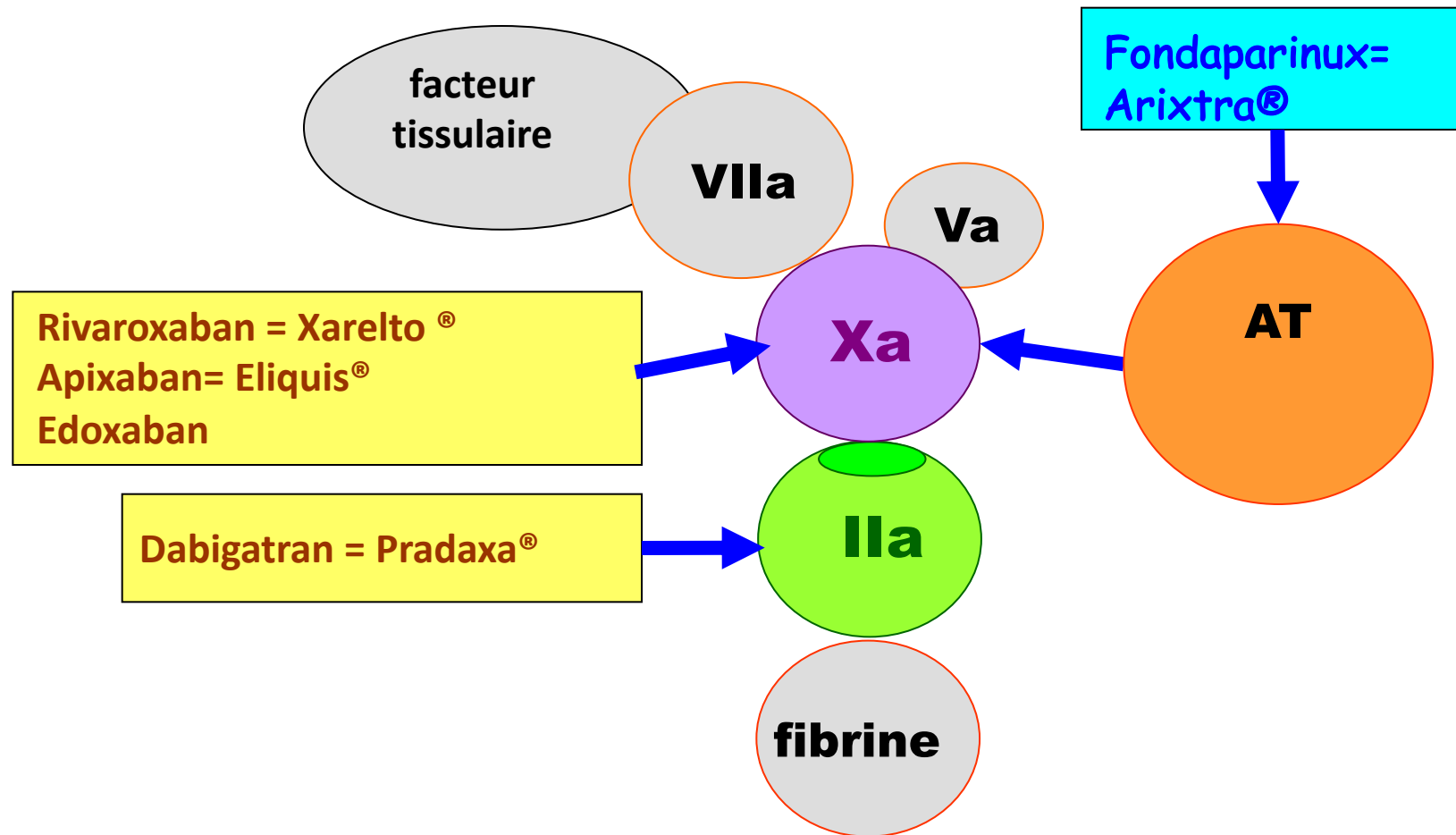


Traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer: les 6 premiers mois

- Il est recommandé de traiter les malades atteints de cancer actif et d'une thrombose veineuse proximale ou d'une embolie pulmonaire par une héparine de bas poids moléculaire sans relais par AVK pendant les six premiers mois de traitement. (Grade 1+).
- AMM pour traitement au long cours:
 - ⇒ Dalteparine (Fragmine®): 1^{er} mois : 200 UI AntiXa/kg, 1 inj/j
2^{ème}-6^{ème} mois: 150 UI AntiXa/kg, 1 inj/j
 - ⇒ Tinzaparine (Innohep®): 175 UI/kg, 1 inj/j.

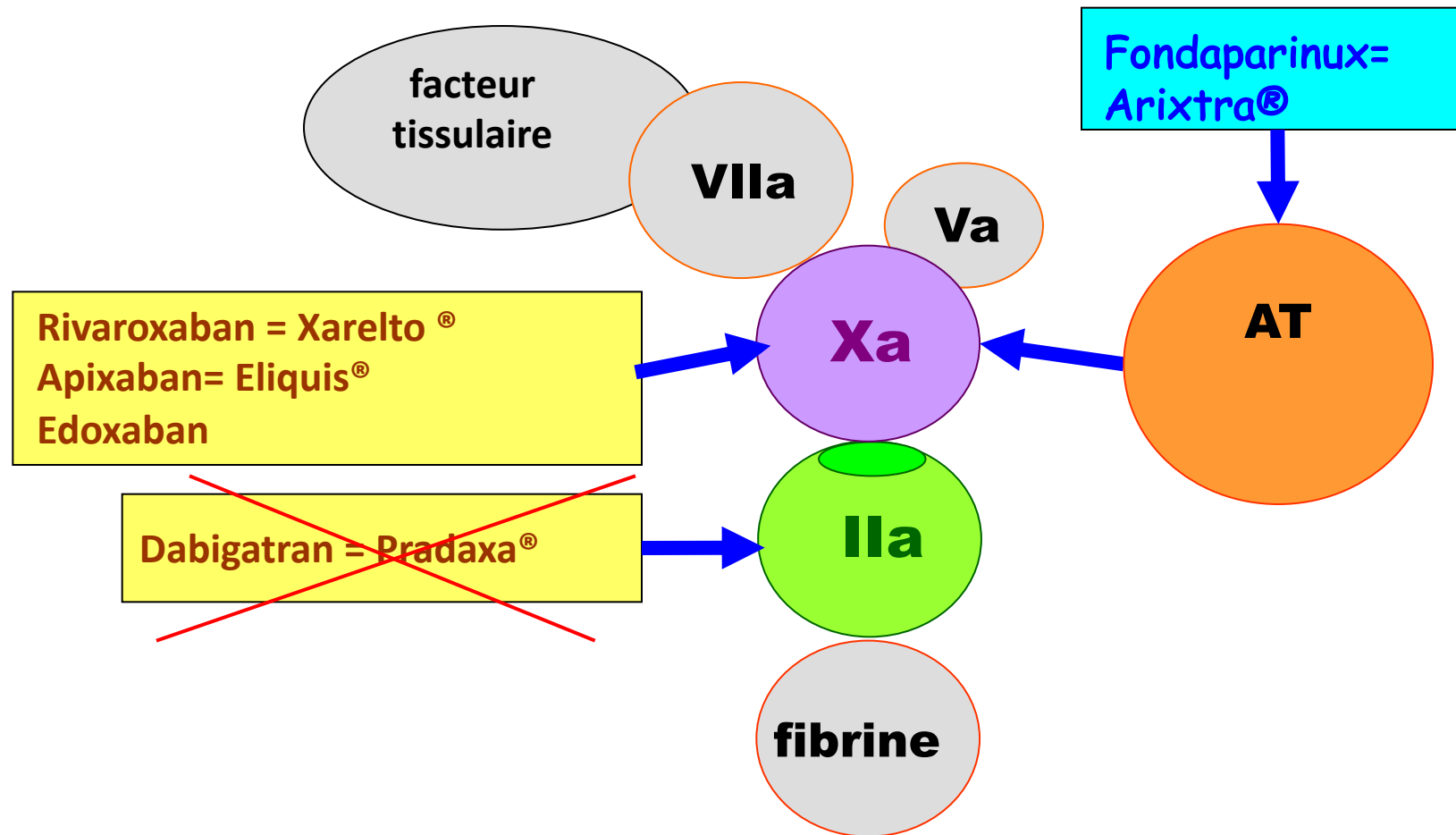


Nouveaux anticoagulants oraux directs



Dose fixe, par voie orale, en 1 ou 2 prises par jour, selon la molécule

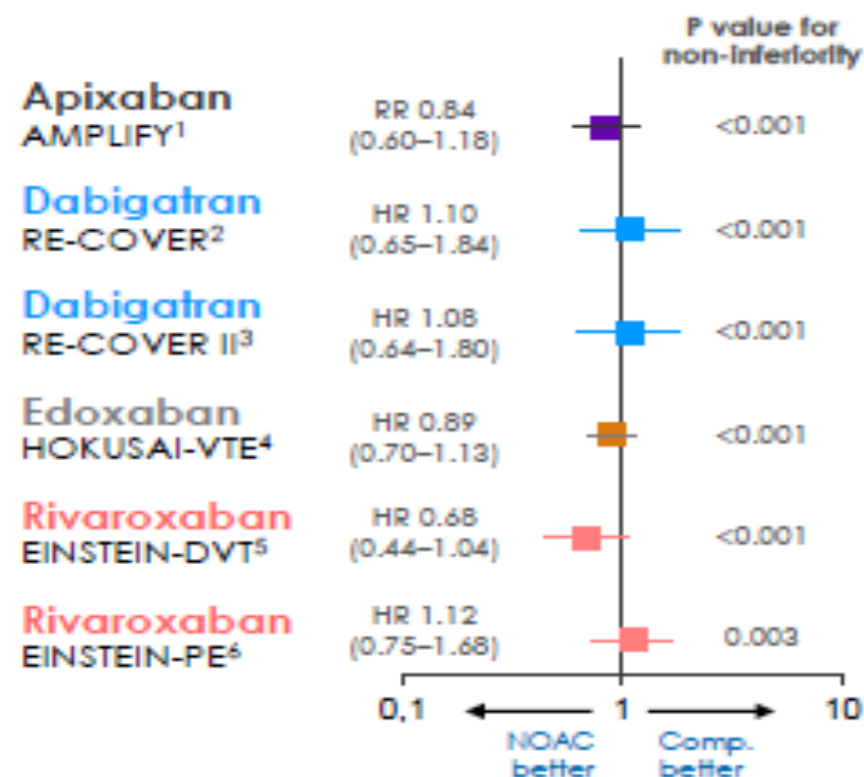
Nouveaux anticoagulants oraux directs



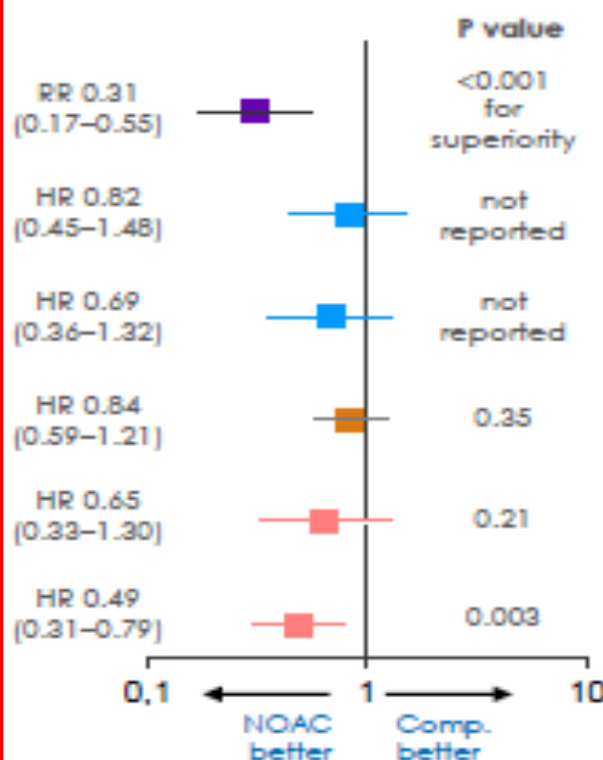
Dose fixe, par voie orale, en 1 ou 2 prises par jour, selon la molécule

Résultats des essais avec les AOD

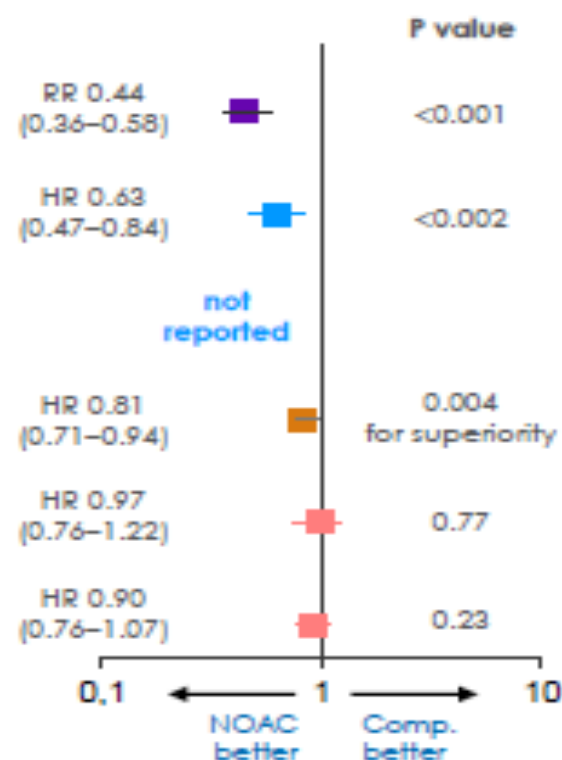
Recurrent VTE or VTE-related death



Major bleeding



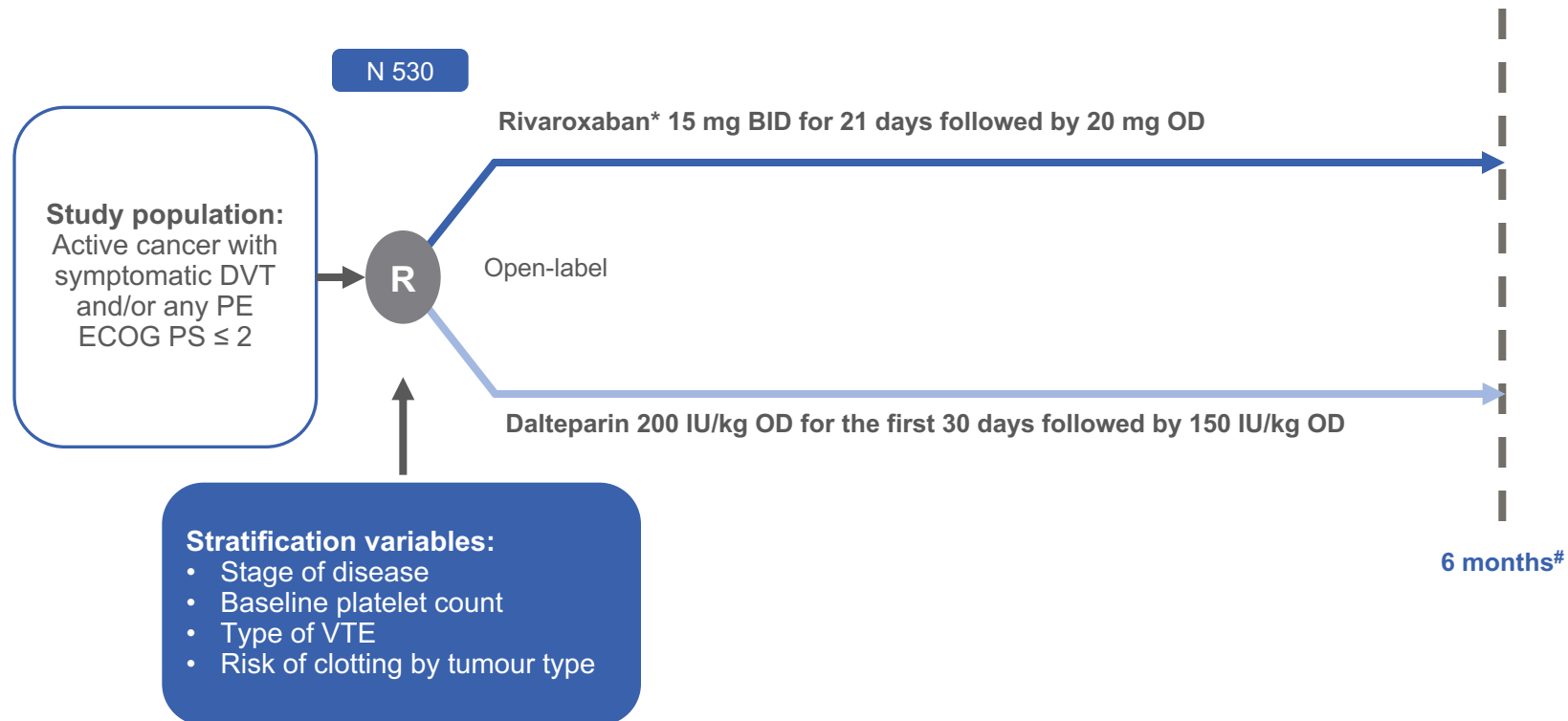
Major or CRNM bleeding



1. Agnelli et al. *N Engl J Med* 2013;369:799-808. 2. Schulman et al. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52; 3. Schulman et al. *Circulation* 2014;129:764-72; 4. Büller et al. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15; 5. Bauersachs et al. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510. 6. Büller et al. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97.

select-D: Phase III Pilot Study Comparing Rivaroxaban versus Dalteparin for the Treatment of Cancer Associated Thrombosis *J Clin Oncol* 2018;36: 2017-23

Study design: Prospective, randomized, open-label, multicentre pilot phase III study



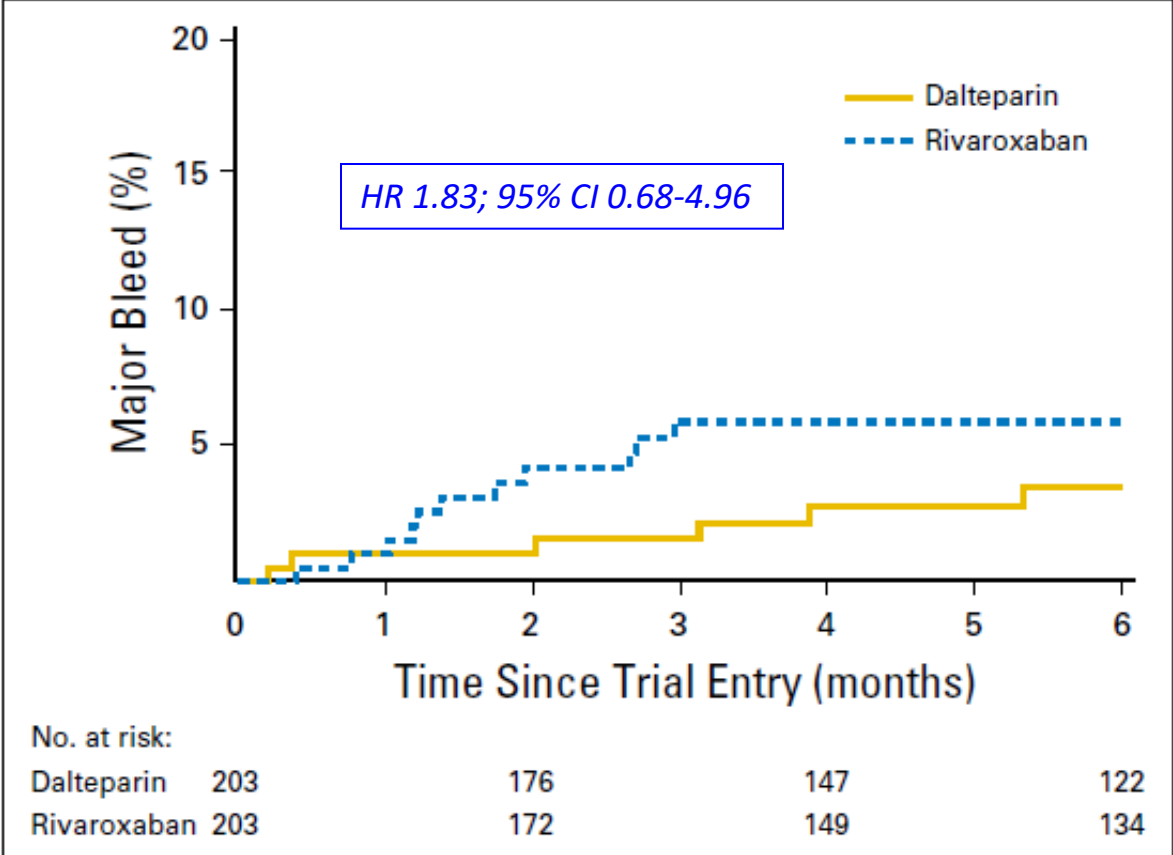
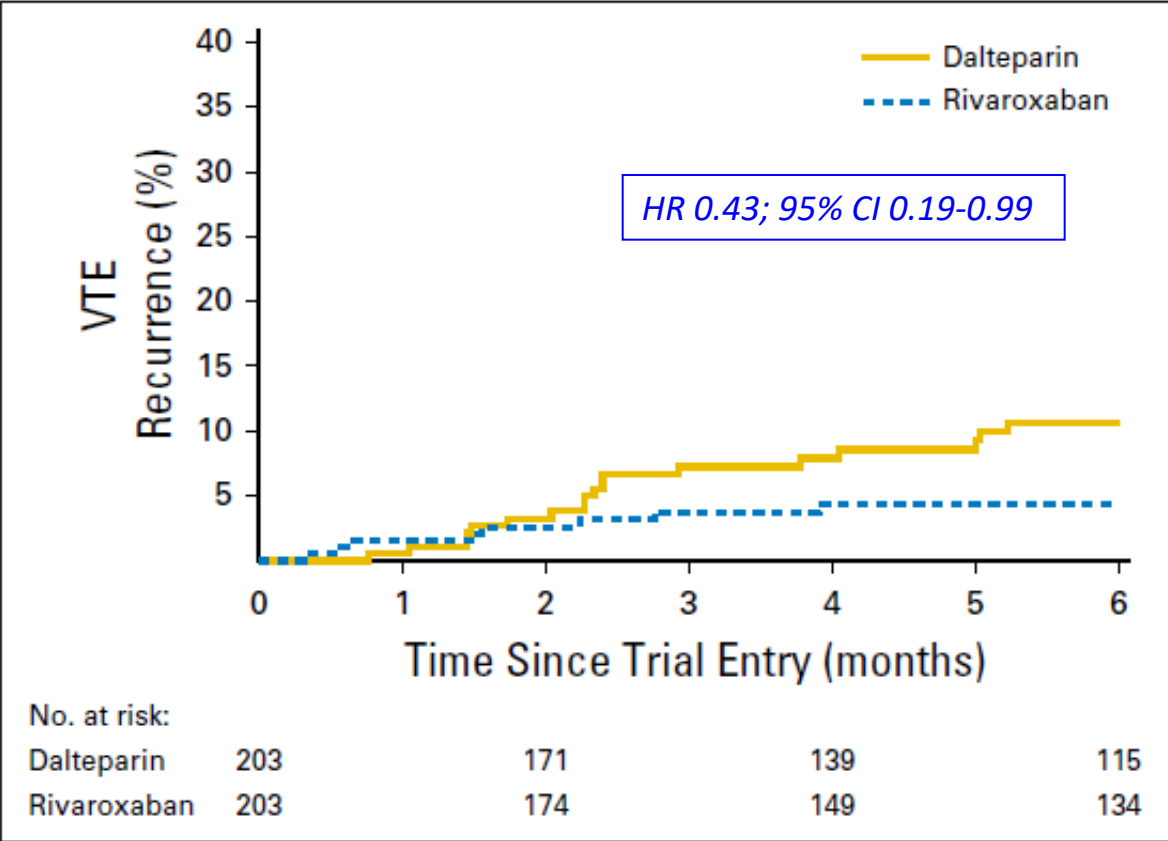
*For patients with CrCl 30–49 ml/min dosing recommendations as in rivaroxaban SmPC; [#]The second randomization phase for extended treatment of VTE from 6 to 12 months for patients with PE as an index event or patients with Residual DVT at 5 month assessment was closed due to low recruitment. Sample size reduced from 530 to 400 patients for main trial comparison (95% CI for VTE recurrence +/-4.5%)

Young A *et al*, *Thromb Res* 2016;140:S172–S173; EudraCT number: 2012-005589-37; Bach M *et al*, *Thromb Haemost* 2016;116:S24–S32; Data on File

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)

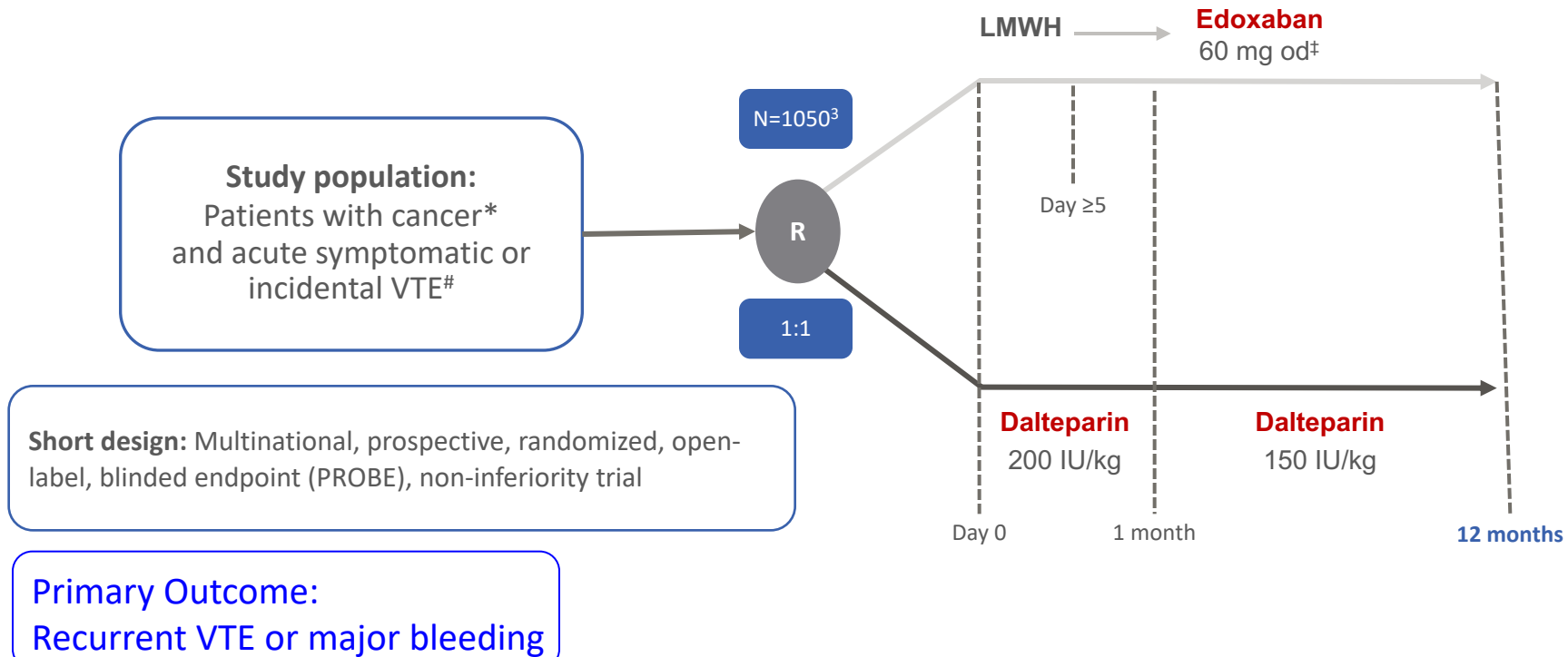
J Clin Oncol 2018;36: 2017-23

Annie M. Young, Andrea Marshall, Jenny Thirlwall, Oliver Chapman, Anand Lokare, Catherine Hill, Danielle Hale, Janet A. Dunn, Gary H. Lyman, Charles Hutchinson, Peter MacCallum, Ajay Kakkar, F.D. Richard Hobbs, Stavros Petrou, Jeremy Dale, Christopher J. Poole, Anthony Maraveyas, and Mark Levine



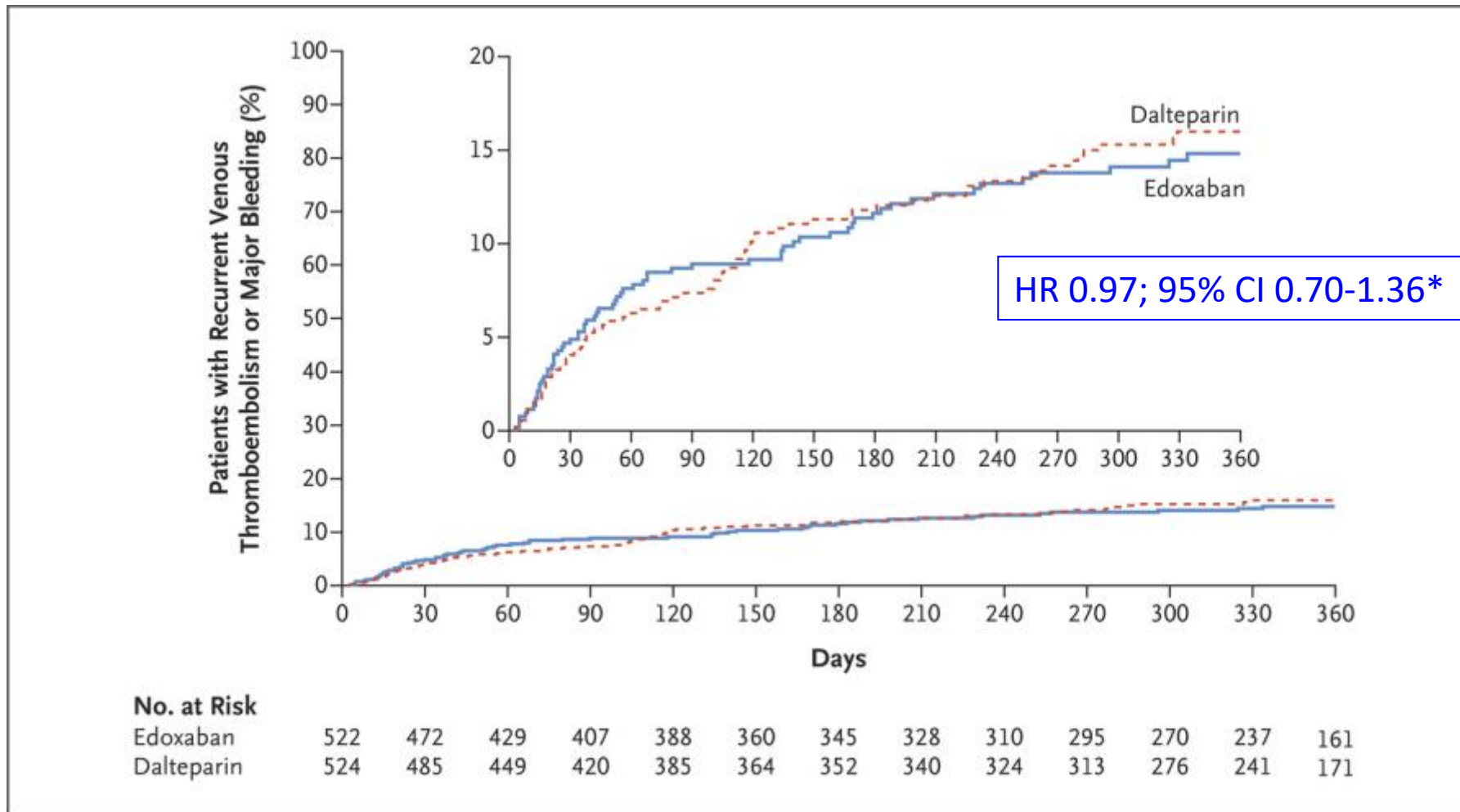
Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Rationale: To assess the efficacy and safety of edoxaban (after ≥ 5 days of LMWH) versus dalteparin for the treatment of VTE in patients with cancer*¹⁻³



*Cancer must be other than basal-cell or squamous cell carcinoma of the skin, be active or diagnosed within 2 years prior to randomization and objectively confirmed. Active cancer was defined as any of the following: diagnosis of cancer within the past 6 months; recurrent, regionally advanced or metastatic disease; currently receiving treatment or having received any treatment for cancer during the 6 months prior to randomization; or a haematological malignancy not in complete remission; [#]symptomatic or incidental VTE; [‡]dose adjustment to 30 mg od in patients with a body weight ≤ 60 kg or CrCl 30–50ml/min, or concomitant use of P-glycoprotein inhibitors

AOD vs HBPM in cancer: HOKUSAI Study: *critère combiné*

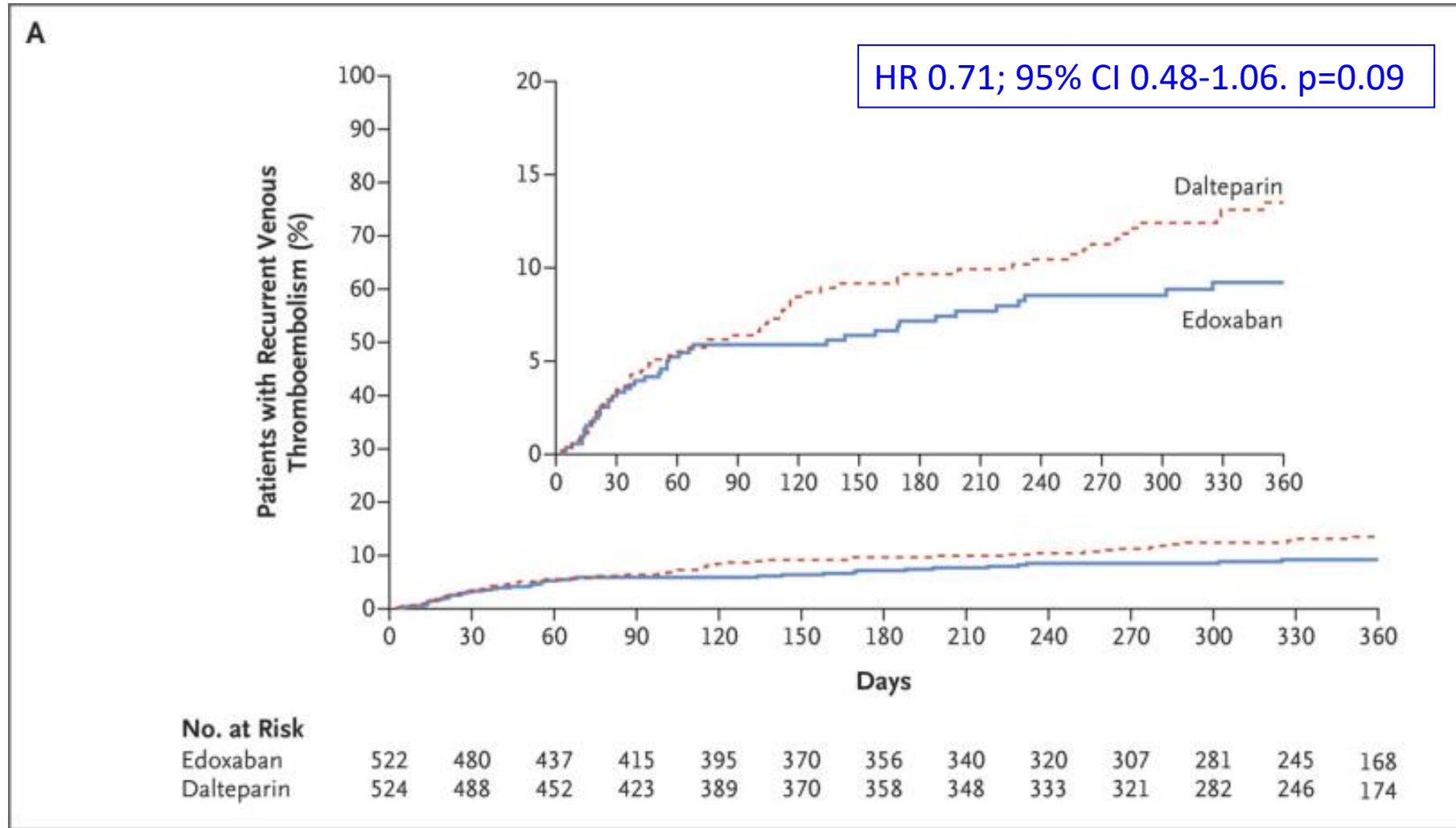


*p=0.006 for non inferiority, p= 0.87 for superiority

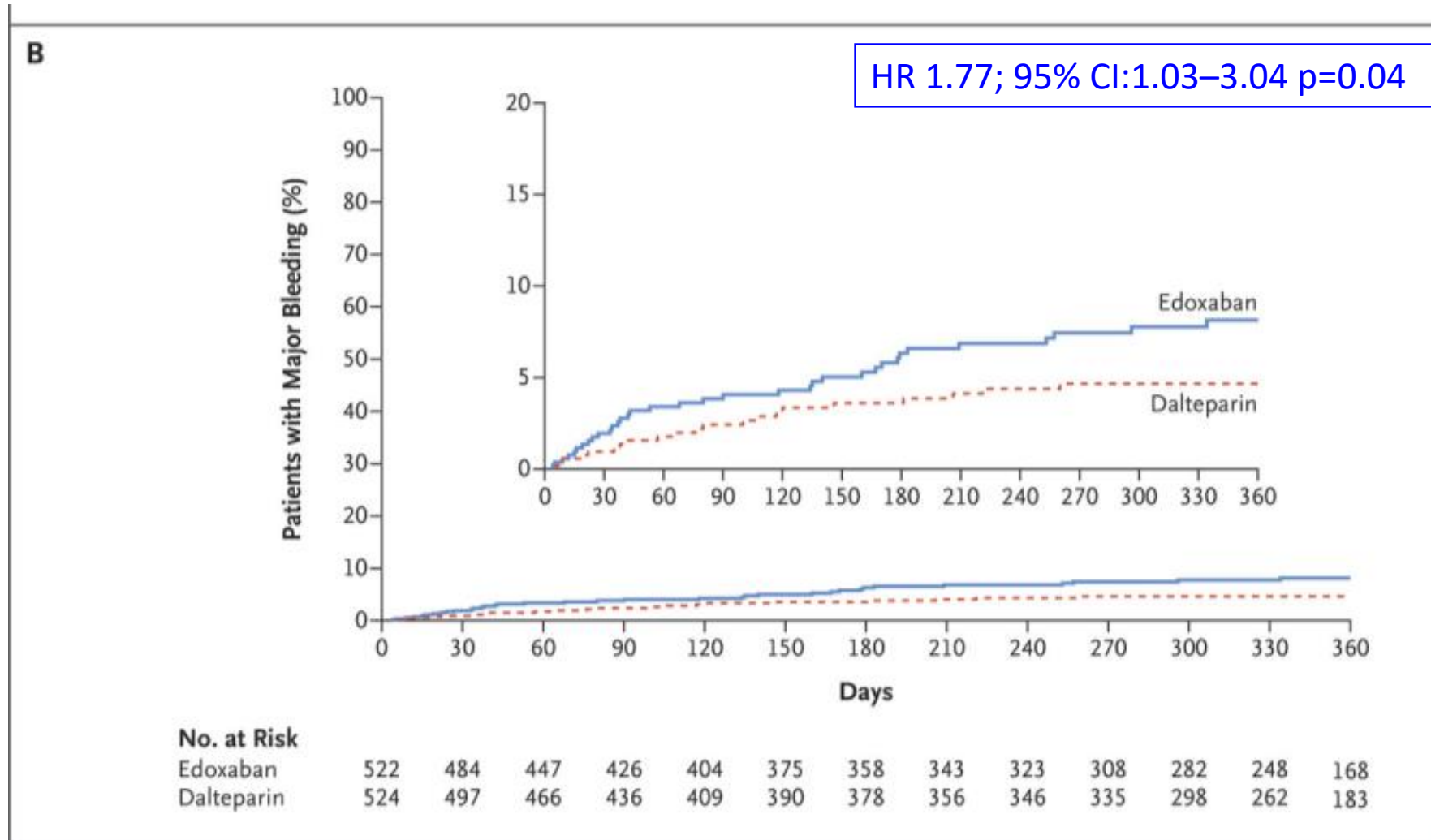
Raskob, GE. et al. *N Engl J Med* 2018; 378:615-624

AOD vs HBPM in cancer: HOKUSAI Study:

Récidive de MVTE



AOD vs HBPM in cancer: HOKUSAI Study: *Saignements majeurs*

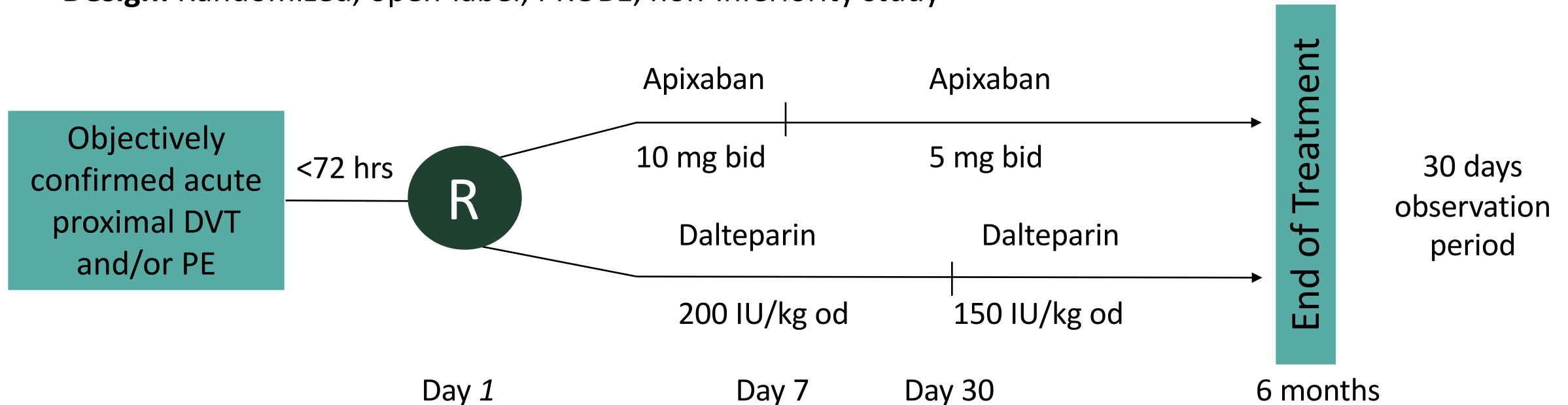


ORIGINAL ARTICLE

Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer

Agnelli G et al. Caravaggio Study
NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103

- **Aim:** To assess whether oral apixaban was non-inferior to subcutaneous dalteparin for the treatment of proximal DVT and/or PE in patients with cancer
- **Design:** Randomized, open-label, PROBE, non-inferiority study

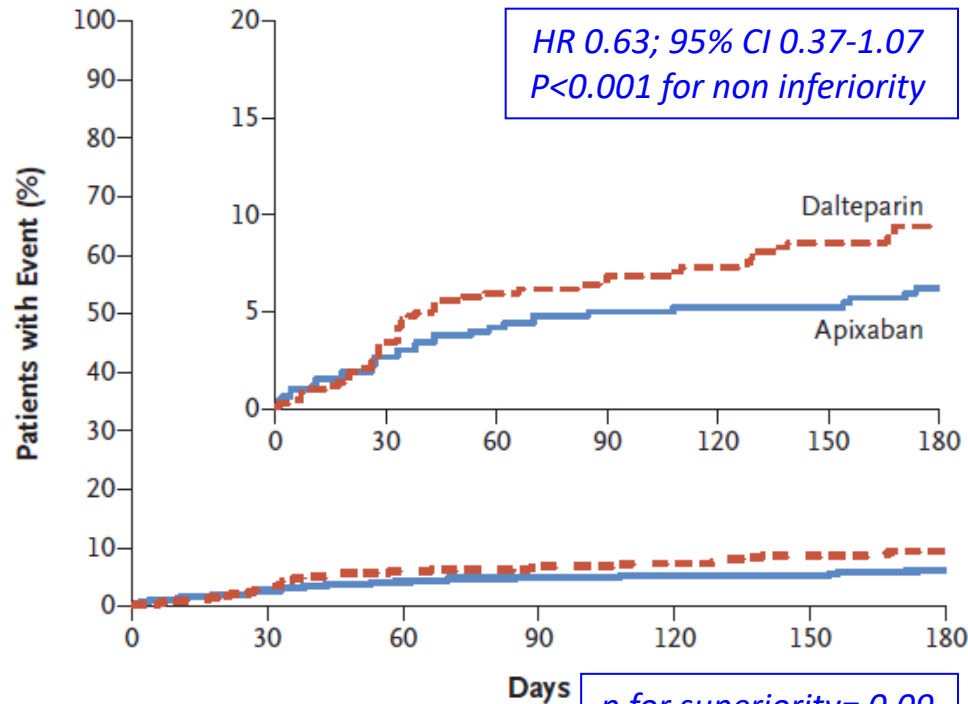


ORIGINAL ARTICLE

Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer

Agnelli G et al. Caravaggio Study
NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103

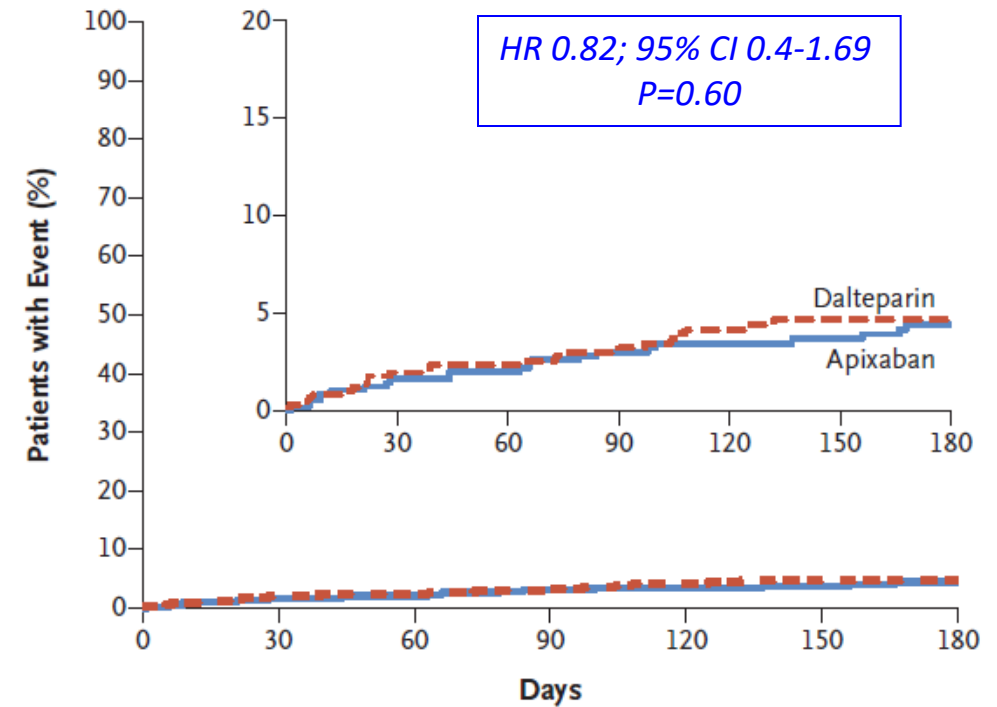
A Recurrent Venous Thromboembolism



No. at Risk

Dalteparin	579	507	462	417	383	352	217
Apixaban	575	522	481	453	424	399	241

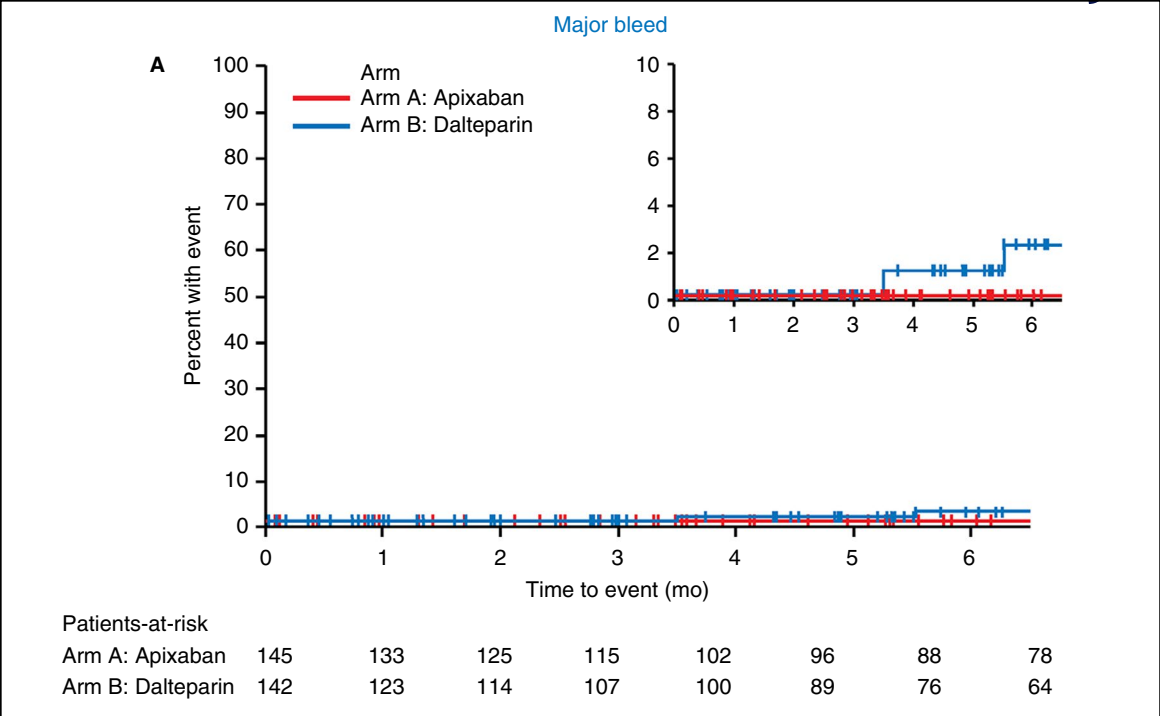
B Major Bleeding



No. at Risk

Dalteparin	579	510	473	430	387	355	222
Apixaban	575	527	490	458	427	402	238

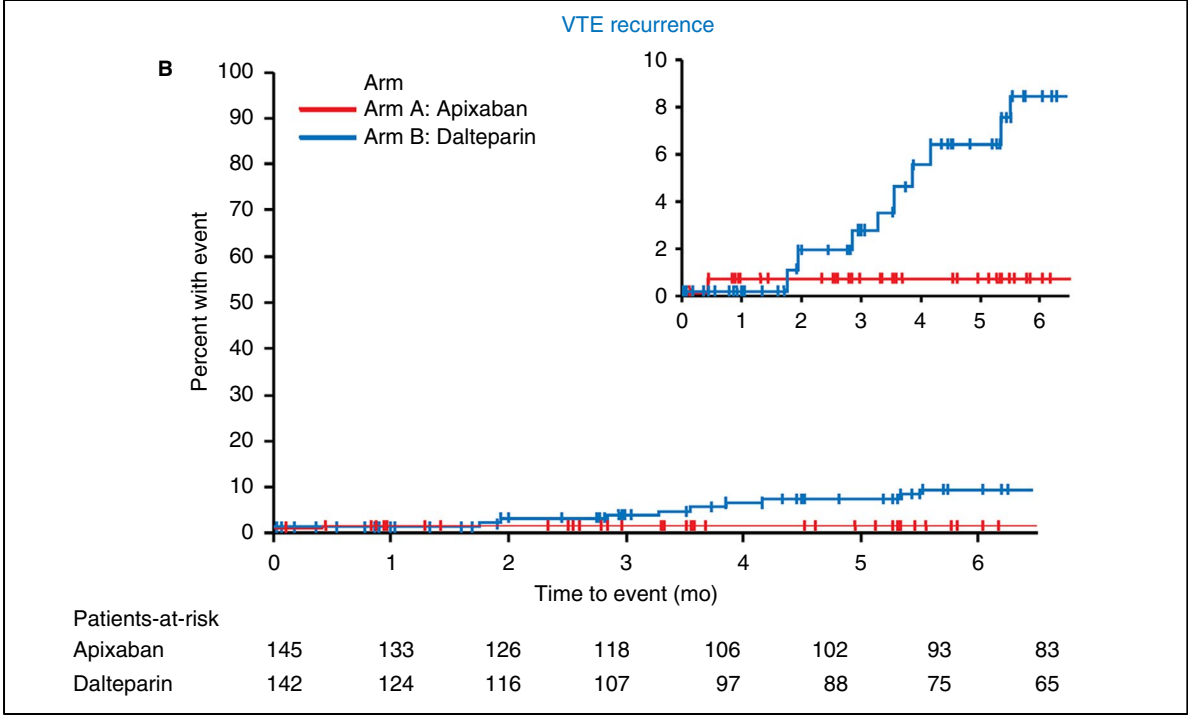
Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial



Saignement majeur:

- Apixaban: 0%
- Dalteparine: 1,4%

$P = .138$



Récidive MVTE:

- Apixaban: 0,7%
- Dalteparine: 6,3%

R 0.099, 95% CI, 0.013-0.780, $P = .0281$

AOD et thrombose chez le patient ayant un cancer

- Méta-analyse: AOD vs Dalteparine
 - Diminution du risque de récurrence MVTE sous AOD (HR : 0,63 ; IC 95 % : 0,51-0,79)
 - augmentation non significative des hémorragies majeures (HR : 1,31 ; IC 95 % : 0,78-2,18)
 - Augmentation significative des hémorragies non majeures cliniquement conséquentes (HR : 1,60 ; IC 95 % : 1,13-2,26).
- Pour mémoire: l'absence d'évaluation en double insu constitue la principale limite méthodologique de ces essais

Hokusai VTE cancer study: *Edoxaban vs Dalteparin*

Table 1 Clinical presentation of major bleeding events

Variable	Edoxaban (n = 32)	Dalteparin (n = 16)
Site of major bleeding, n (%)		
Gastrointestinal		
Upper	18 (56.2)	3 (18.8)
Lower	4 (12.5)	2 (12.5)
Intracranial	2 (6.3)	3 (18.8)
Genitourinary	2 (6.3)	0
Cutaneous/soft tissue	1 (3.1)	1 (6.3)
Retroperitoneal	1 (3.1)	1 (6.3)

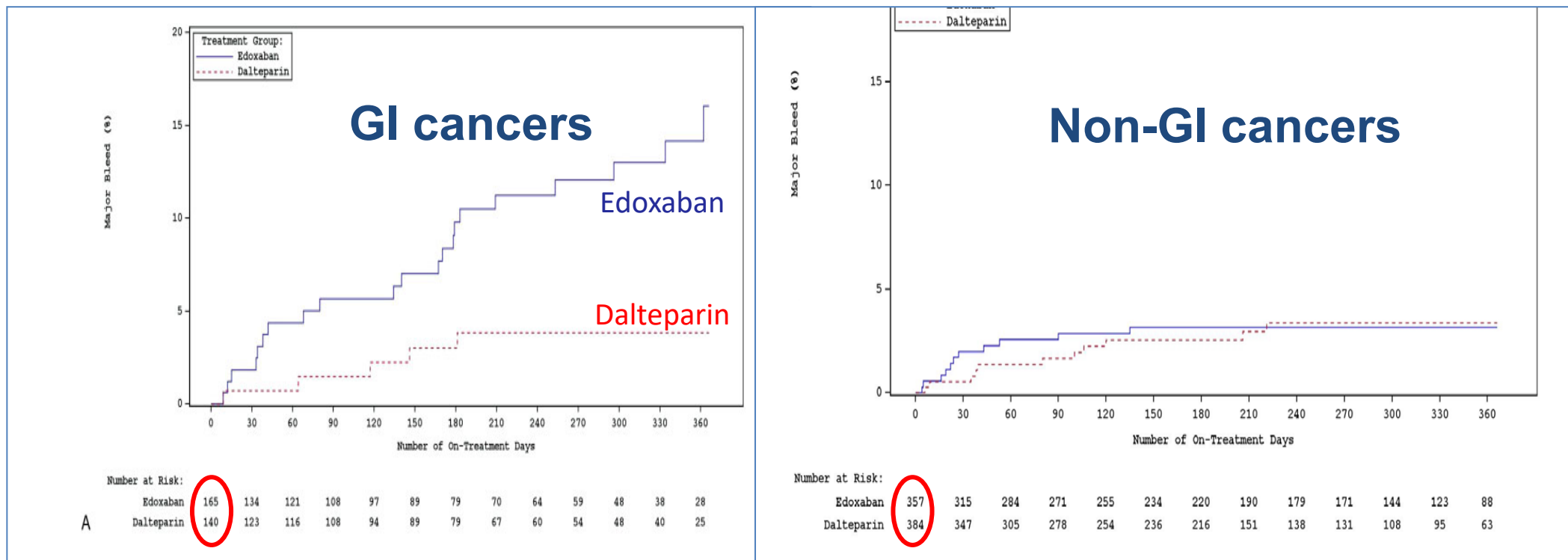
Hokusai VTE cancer study : *Edoxaban vs Dalteparin*

Table 4 Major bleeding risk and severity according to cancer type

Cancer type	Edoxaban (n = 522)			Dalteparin (n = 524)		
	Number at risk	Major bleeding n (%)	Severity of presentation category 3 or 4 n (%) ^a	Number at risk	Major bleeding n (%)	Severity of presentation category 3 or 4 n (%) ^a
Brain						
Primary brain tumour	8	1 (12.5)	1	12	0	NA
Brain metastasis	22	1 (4.5)	0	30	3 (10.0)	3 (10.0)
Gastrointestinal ^b	165	21 (12.7)	5 (3.0)	140	5 (3.6)	3 (2.1)
Genitourinary	65	3 (4.6)	0	71	1 (1.4)	1 (1.4)

HOKUSAI Study: *Edoxaban vs Dalteparin*

Major bleeding events (edoxaban vs. LMWH) according to tumor types



The Caravaggio study: sites of Major Bleeding

Apixaban vs Dalteparin

	Apixaban (N=576)	Dalteparin (N=579)
Major bleeding, n (%)	22 (3.8)	23 (4.0)
Fatal [†]	0	2
Abdominal	1	0
Intracranial	0	2
Intraspinal	0	1
Pericardial	1	0
Intra-articular	0	1
Retroperitoneal	0	1
Cutaneous	1	1
Genito-urinary	4	1
Lung	1	1
Muscle	0	2
Upper airways	1	2
Gastrointestinal	11	10
Upper	5	6
Lower	6	4
Undetermined site	2	2

Caravagio Study: major bleedings

Apixaban vs Dalteparin

Table 1 Baseline characteristics of overall study patients and those with major bleedings

Variable	Apixaban		Dalteparin	
	N = 576	MB = 22	N = 579	MB = 23
Solid cancer, n (%)				
Colorectal	121 (21.0)	5 (22.7)	113 (19.5)	6 (26.1)
Resected	33	0	29	0
Nonresected	88	5	84	6
Lung	105 (18.2)	4 (18.2)	95 (16.4)	3 (13.0)
Genitourinary	66 (11.5)	4 (18.2)	73 (12.6)	6 (26.1)
Breast	79 (13.7)	2 (9.1)	76 (13.1)	2 (8.7)
Pancreatic or hepatobiliary	44 (7.6)	2 (9.1)	43 (7.4)	0
Gynecological	60 (10.4)	2 (9.1)	59 (10.2)	2 (8.7)
Upper gastrointestinal	23 (4.0)	2 (9.1)	31 (5.4)	3 (13.0)
Resected	5	0	2	0
Nonresected	18	2	29	3
Head and neck	14 (2.4)	1 (4.5)	8 (1.4)	1 (4.3)
Bone/soft tissue	11 (1.9)	0	7 (1.2)	0
Skin melanoma	4 (0.7)	0	7 (1.2)	0
Other	16 (2.8)	0	15 (2.6)	0
Hematological malignancy, n (%)	33 (5.7)	0	52 (9.0)	0

Caravagio Study: major bleedings

Apixaban vs Dalteparin

Table 1 Baseline characteristics of overall study patients and those with major bleedings

Variable	Apixaban		Dalteparin	
	N = 576	MB = 22	N = 579	MB = 23
Solid cancer, n (%)				
Colorectal	121 (21.0)	5 (22.7)	113 (19.5)	6 (26.1)
Resected	33	0	29	0
Nonresected	88	5	84	6
Lung	105 (18.2)	4 (18.2)	95 (16.4)	3 (13.0)
Genitourinary	66 (11.5)	4 (18.2)	73 (12.6)	6 (26.1)
Breast	79 (13.7)	2 (9.1)	76 (13.1)	2 (8.7)
Pancreatic or hepatobiliary	44 (7.6)	2 (9.1)	43 (7.4)	0
Gynecological	60 (10.4)	2 (9.1)	59 (10.2)	2 (8.7)
Upper gastrointestinal	23 (4.0)	2 (9.1)	31 (5.4)	3 (13.0)
Resected	5	0	2	0
Nonresected	18	2	29	3
Head and neck	14 (2.4)	1 (4.5)	8 (1.4)	1 (4.3)
Bone/soft tissue	11 (1.9)	0	7 (1.2)	0
Skin melanoma	4 (0.7)	0	7 (1.2)	0
Other	16 (2.8)	0	15 (2.6)	0
Hematological malignancy, n (%)	33 (5.7)	0	52 (9.0)	0

AOD et thrombose chez le patient ayant un cancer

- Efficacité (récidive de MVTE): AOD au moins aussi efficaces que HBPM (Dalteparine).
- Hémorragies majeures: risque des AOD comparable ou supérieur à celui de l'HBPM,
 - semble dépendre de l'AOD utilisé,
 - de la localisation de la tumeur (au moins pour certains d'entre eux)
 - la plupart digestives, surtout en cas de cancer digestif (œsogastrique ou colorectal) non réséqué (Caravaggio, Hokusai)
 - Saignements majeurs semblent aussi fréquents sous apixaban que sous daltéparine.

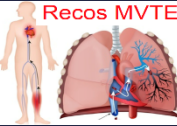
Traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer: **les 6 premiers mois**

Il est recommandé:

- HBPM sans relais AVK (Grade 1 +)
- Ou Apixaban (Grade 1+)

En alternative sauf cancer digestif ou uro-génital, il est suggéré:

- Edoxaban (Grade 2+)
- Ou Rivaroxaban (Grade 2+)



Traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancer: les 6 premiers mois

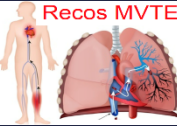
Il est recommandé:

- HBPM sans relais AVK (Grade 1 +)
- Ou Apixaban (Grade 1+)

En alternative sauf cancer digestif ou uro-génital, il est suggéré:

- Edoxaban (Grade 2+)
- Ou Rivaroxaban (Grade 2+)

Durée: tant que le cancer est actif



Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update

JCO 09-2019

- Recommendation 4.1.

Initial anticoagulation may involve LMWH, UFH, fondaparinux, or rivaroxaban.

(Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update

JCO 09-2019

- Recommendation 4.1.

Initial anticoagulation may involve LMWH, UFH, fondaparinux, or rivaroxaban.

+ apixaban?

(Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update

JCO 09-2019

- Recommendation 4.2.

For long-term anticoagulation, LMWH, edoxaban, or rivaroxaban for at least 6 months...

(Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update

JCO 09-2019

- Recommendation 4.2.

For long-term anticoagulation, LMWH, edoxaban, or rivaroxaban for at least 6 months...

+ apixaban?

(Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update

JCO 09-2019

- Recommendation 4.2.

For long-term anticoagulation, LMWH, edoxaban, or rivaroxaban for at least 6 months...

VKAs are inferior but may be used if LMWH or direct oral anticoagulants (DOACs) are not accessible.

There is an increase in major bleeding risk with DOACs, particularly observed in GI and potentially genitourinary malignancies

Drug-drug interaction should be checked prior to using a DOAC

(Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Anticoagulant oral: interactions médicamenteuses potentielles

- Tous les AOD sont des substrats de la PgP
- Certains interfèrent avec le cytochrome CYP 3A4
- Tous les médicaments anticancéreux peuvent interférer sur l'absorption des anticoagulants
- Chimiothérapie, thérapies ciblées.....
 - ➡ Evaluation complète des associations
 - ➡ **Attention aux médecines complémentaires**
 - ➡ Evaluation et avis pharmacie

Drug-drug interactions with antineoplastic therapies and direct oral anticoagulants or low-molecular-weight heparin (LMWH).

	Metabolic pathway	R	A	E	D	References	LMWH ¹	Colour codes
<u>Cytotoxic chemotherapy</u>								
cyclophosphamide	CYP3A4 induction	*	*			(Boddy and Yule, 2000)		Moderate to major increase in anticoagulant AUC (> 50%)
docetaxel	CYP3A4 induction	*	*			(Nallani et al., 2004)		
ifosfamide	CYP3A4 induction					(Hamberg et al., 2010)		Minor increase in anticoagulant AUC (< 2fold)
mitotane	CYP3A4 induction					(van Erp et al., 2011)		
paclitaxel	CYP3A4 induction	*	*			(Kostrubsky et al., 1998)		Potential increase in anticoagulant AUC according to <i>in vitro</i> data
<u>Oral targeted therapy</u>								
axitinib	inhibition Pgp	*	*	*	*	axitinib SPC		Moderate to major decrease in anticoagulant AUC (> 50%)
crizotinib	inhibition of P-gp and CYP3A4	*	*	*	*	crizotinib SPC		
dabrafenib	CYP3A4 induction					dabrafenib SPC		Minor decrease in anticoagulant AUC (<50%)
dasatinib	CYP3A4 inhibition					dasatinib SPC		
erlotinib	CYP3A4 inhibition	*	*			erlotinib SPC	*	Potential decrease in anticoagulant AUC according to <i>in vitro</i> data
idelalisib	CYP3A4 inhibition					idelalisib SPC		
imatinib	CYP3A4 inhibition					(Filppula et al., 2012)		No effect
lapatinib	inhibition of P-gp and CYP3A4					(Koch et al., 2015)		
nilotinib	CYP3A4 inhibition					(Zhang et al., 2015)		
pazopanib	CYP3A4 inhibition					(Goh et al., 2010)		
sunitinib	inhibition P-gp	*	*	*	*	sunitinib SPC		
vandetanib	inhibition P-gp	*	*	*	*	(Johansson et al., 2014)		
vemurafenib	CYP3A4 induction and P-gp inhibition					vemurafenib SPC		
<u>Hormonal agents</u>								
anastrozole	CYP3A4 inhibition	*	*			(Grimm and Dyroff, 1997)		
bicalutamide	CYP3A4 inhibition					(Cockshott, 2004)		
enzalutamide	CYP3A4 induction					(Gibbons et al., 2015)		
tamoxifène	CYP3A4 induction					(Dowsett et al., 1999)		
<u>Supportive care</u>								
aprepitant	CYP3A4 inhibition					(Majumdar et al., 2003)		
dexamethasone	CYP3A4 induction					(McCune et al., 2000)		

R: rivaroxaban

A: apixaban

E: edoxaban

D: dabigatran

MTEV associée au cancer: *AOD oui ou non?*

- **Oui:** recommandés en 1^{ère} intention, à côté des HBPM pour traiter la MTEV associée au cancer (SPLF, ASCO)
- **Mais:**
 - Apixaban plutôt que Rivaroxaban et Edoxaban (SPLF)
 - Attention en cas de cancer digestif non réséqué (rivaroxaban et edoxaban)
 - Se poser la question de l'interaction médicamenteuse avec le traitement du cancer
 - Le choix de l'AOD n'est jamais une urgence: dans le doute débuter par HBPM.
 - Intérêt des HBPM dans les chimiothérapies à fort risque de thrombopénie
- **A suivre:** évaluation en cours des AOD à demi-dose dans la MTEV associée au cancer après les 6 premiers mois de traitement

MTEV: Recommandations ou Référentiels Récents

2019-2021...



[SFAR] [SFC] [SFH] [GEHT]
[SNFMI] [SFMN] [SFMU]
[SFMV] [SFPT] [SFR]
Et réseau labélisé F-CRIN INNOVTE

- 1 Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
- 2 Société Française de Cardiologie
- 3 Société Française d'hématologie
- 4 Groupe d'Etude sur l'Hémostase de la Thrombose
- 5 Société Nationale de Médecine Interne
- 6 Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire.
- 7 Société Française de Médecine d'Urgence
- 8 Société Française de Médecine Vasculaire
- 9 Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique.
- 10 Société Française de Radiologie



Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update



2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)



Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie

Février 2019-21

*Sanchez et coll., Rev Mal Resp 2019, 36:249-83
et Rev Mal Resp 2021 (MAJ MTEV et Cancer)*

Aout 2019

*Key et al., J Clin Oncol 2019,
doi: 10.1200/JCO.19.01461*

Septembre 2019

*Konstantinides, Meyer, et al. Eur Heart J 2019,
doi:10.1093/eurheartj/ehz405*

Juillet 2021

<https://www.afsos.org/>



American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer

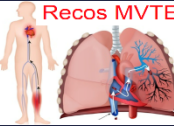
et ACCP, NCCN, ASH, ISTH, ESA...



Février 2021

*Lyman GH et al 2021,
DOI 10.1182/bloodadvances.2020003442.*

MTEV et cancer: Quel traitement après 6 mois *RMR 2019*



- R227 - Quand le traitement anticoagulant est poursuivi au-delà du 6^e mois, il est suggéré :
 - de poursuivre l'HBPM quand un traitement par chimiothérapie est poursuivi et que le traitement par HBPM est bien toléré, efficace et bien accepté par le patient (Grade 2+),
 - **de remplacer l'HBPM par un anticoagulant oral (AVK ou AOD)** quand le traitement par HBPM est mal accepté ou mal toléré par le patient (notamment en raison des hématomes aux points de ponction) ou quand le traitement anti-tumoral ne comporte pas de chimiothérapie (hormonothérapie, thérapie ciblée), (Grade 2+).



EP asymptomatiques: découverte fortuite

- Diagnostiquée à l'occasion d'un scanner (staging – suivi)
- Fréquence : 4 – 6%
- Méta-analyse (6000 pts K): 3.1%
- Pronostic identique voire moins bon que les EP symptomatiques
- 2 études rétrospectives: augmentation de la mortalité si non traitée

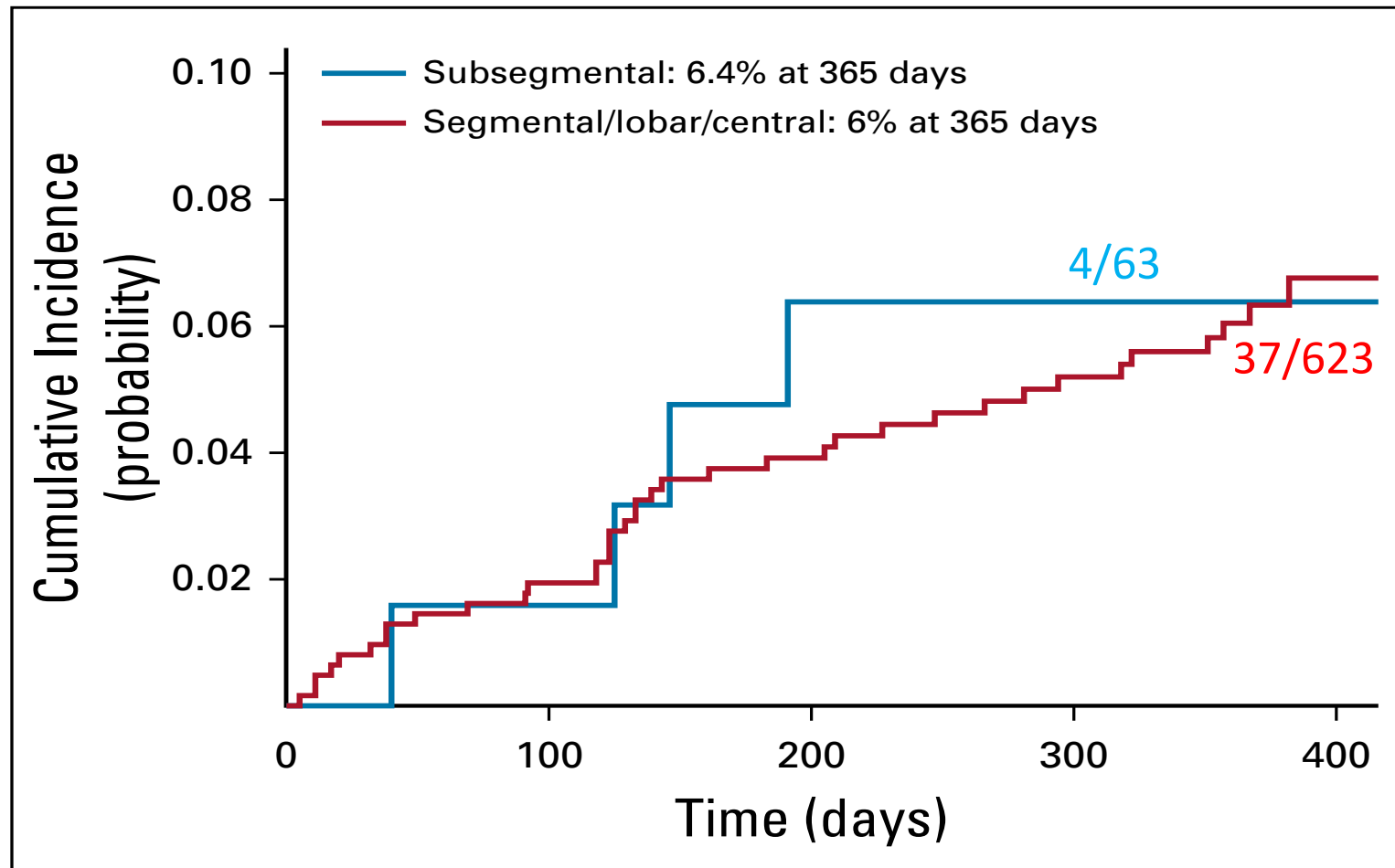
Lee et al Blood 2013

Dentali et al Thromb Res 2010

Traiter les EP asymptomatiques?

Etude de cohorte multicentrique prospective observationnelle:

- 695 patients ayant un cancer actif (675 traités par HBPM >> AOD)
- EP découverte fortuitement

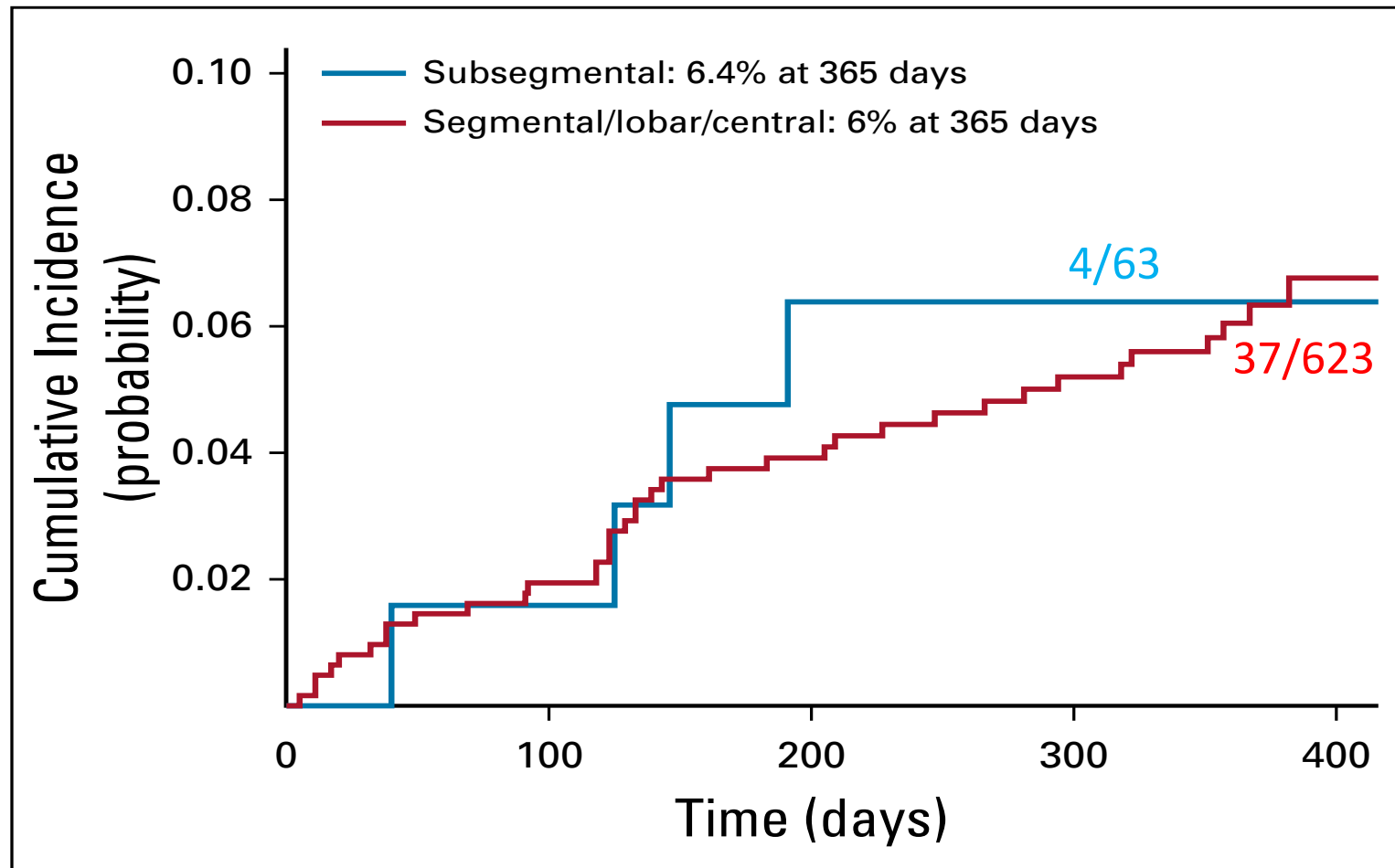


Kraaijpoel N, et al.
J Clin Oncol
2019;37:1713-20.

Traiter les EP asymptomatiques?

Etude de cohorte multicentrique prospective observationnelle:

- 695 patients ayant un cancer actif (675 traités par HBPM >> AOD)
- EP découverte fortuitement ➡ signes cliniques d'EP < 2 semaines chez 44%



Kraaijpoel N, et al.
J Clin Oncol
2019;37:1713-20.

Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte



R236 –

Il est suggéré de prendre en charge les EP découvertes fortuitement, quel que soit le niveau anatomique, de la même manière que les EP symptomatiques, si le diagnostic est formellement confirmé (Grade 2+).

Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update

— Nigel S. Key, MB ChB¹; Alok A. Khorana, MD²; Nicole M. Kuderer, MD³; Kari Bohlke, ScD⁴; Agnes Y.Y. Lee, MD, MSc⁵; Juan I. Arcelus, MD, PhD⁶; Sandra L. Wong, MD, MS⁷; Edward P. Balaban, DO⁸; Christopher R. Flowers, MD, MS⁹; Charles W. Francis, MD¹⁰; Leigh E. Gates¹¹; Ajay K. Kakkar, MBBS, PhD¹²; Mark N. Levine, MD, MSc¹³; Howard A. Liebman, MD¹⁴; Margaret A. Tempero, MD¹⁵; Gary H. Lyman, MD, MPH¹⁶; and Anna Falanga, MD¹⁷

Recommendation 4.7.

- Incidental PE and DVT should be treated in the same manner as symptomatic VTE, given their similar clinical outcomes compared with patients with cancer with symptomatic events (Type: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

RECOMMANDATIONS FRANÇAISES POUR LA RECHERCHE DE CANCER OCCULTE EN CAS DE MTEV NON PROVOQUÉE²

Effectuer un examen physique attentif

Recueillir les antécédents néoplasiques personnels et familiaux

Répéter cette évaluation au cours des 6 premiers mois, si négative

Orienter les investigations en fonction des anomalies rencontrées

Effectuer une radiographie de thorax, en l'absence de scanner thoracique déjà fait

Ionogramme plasmatique comprenant créatininémie et calcémie

Hémogramme

Tests biologiques hépatiques

Mise à jour des dépistages recommandés

Traitement préventif MTEV et cancer: principales indications

- Patient ayant cancer actif, hospitalisé pour une affection aiguë ou ayant réduction de la mobilité: traitement préventif, en l'absence de saignement et de contre-indications. *Repose sur les HBPM*
- Hospitalisation courte pour chimiothérapie: absence de data pour une recommandation.
- Chirurgie : *Repose sur les HBPM*
- CIP: prévention primaire de la TVP par anticoagulants non recommandée de façon systématique.

Lyman et al. *JCO* 2013 – ASCO. Bebourdeau et al. *JTH* 2013
Key NS et al. *JCO* 2019 doi.org/10.1200/JCO.19.01461

Traitement préventif MTEV et cancer: principales indications

- Patient ayant cancer actif ambulatoire:
 - pas de traitement préventif systématique
 - Certains suggèrent d'utiliser le score de Khorana pour sélectionner certains patients à haut risque de MVTE
- Place des AOD?

Lyman et al. *JCO* 2013 – ASCO. Bebourdeau et al. *JTH* 2013
Key NS et al. *JCO* 2019 doi.org/10.1200/JCO.19.01461

Patients Ambulatoires Débutant une Chimiothérapie

		n	EP/TVP	NNT	Hem. Maj.
PROTECHT* (2009)	nadroparine vs placebo (≤4 mois)	769 381 poumon, colon...	1,4% 2,9% (p=0,02)	66	0,7% 0
SAVE-ONCO** (2012)	semuloparine vs placebo (médiane= 3,5 mois)	1.608 1.604 poumon, colon...	1,2% 3,4% (p<0,001)	45	1,2% 1,1%

*Agnelli, Lancet Oncol 2009;10:943-9

**Agnelli, NEJM 2012;366:601-9

➡ Qui traiter ?

Evaluation du risque de MTEV sous chimiothérapie

Cohorte prospective de 4066 patients externes

Table 3. Predictive model for chemotherapy-associated VTE

Patient characteristic	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $350 \times 10^9/L$ or more	1
Hemoglobin level less than 100 g/L or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count more than $11 \times 10^9/L$	1
BMI 35 kg/m^2 or more	1

0= risque faible, 1-2= risque intermédiaire, ≥ 3 = risque élevé

Khorana, *Blood* 2008;111:4902-7.

Thaler, Pabinger, *Thromb Haemost* 2012, 108(6):1042-8

TVP/EP et cancer: traitement préventif

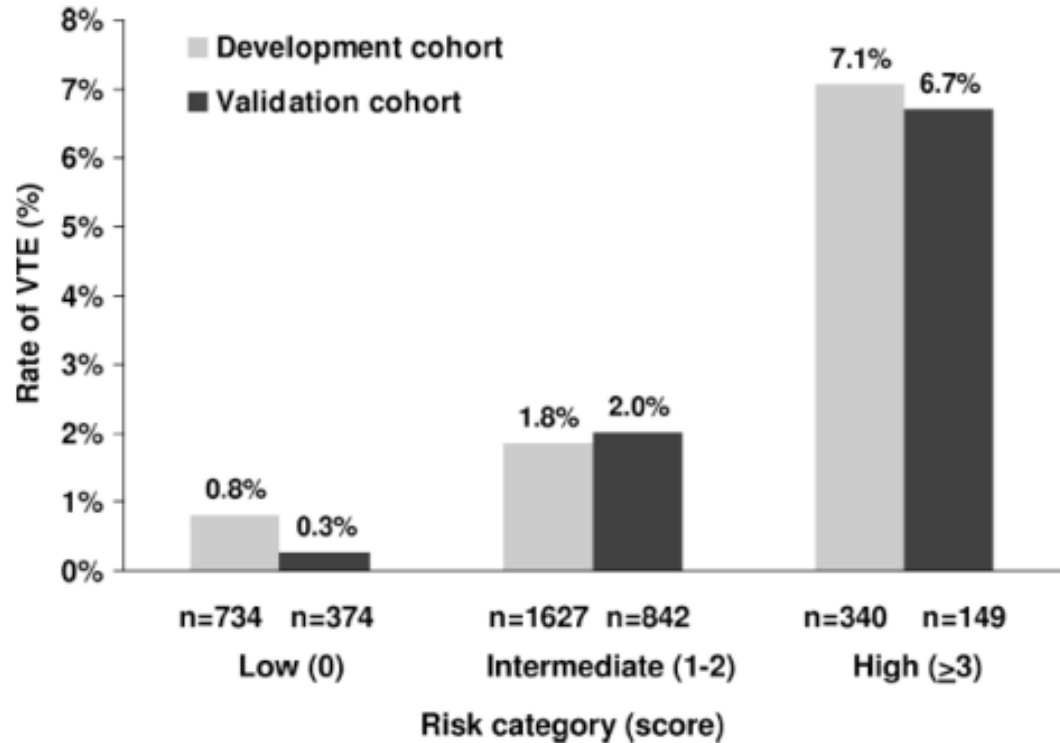


Figure 1. Rates of VTE according to scores from the risk model in the derivation and validation cohorts.



- Risque à 3 mois
- calculable seulement
AVANT traitement
- Tous primitifs et stades...
- % adjuvant inconnu...

Thrombose et Cancer: Traitement Préventif

- Patients ambulatoires débutant une chimiothérapie
- Score de Khorana ≥ 2
- Critère principal: Risque MTEV symptomatique ou asymptomatique à 6 mois

		N	EP/TVP	P	NNT	Hem. Maj.
CASSINI, 2019 Khorana et al. ¹	Rivaroxaban 10 mg vs Placebo	420 421	6.0% 8.8%	0.10	26*	2% 1% RR 1.96, CI: 0.49-6.59
AVERT, 2019 Carrier et al. ²	Apixaban 2,5mg x2 vs placebo	288 275	6.2% 10.2%	<0.001	25	3.5% 1.8% HR: 2.00 (1.01-3.95)
*during intervention period: 2.6% vs 6.4%, HR 0.40 (0.20-0.80)						

¹Khorana, NEJM 2019, 380:720-8

²Carrier, NEJM 2019, 380:711-9

Cancer et Prévention MTEV: Recommendations



American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

Primary prophylaxis in ambulatory patients with cancer receiving systemic therapy. RECOMMENDATION 13. For ambulatory patients with cancer at low risk for thrombosis receiving systemic therapy, we recommend no thromboprophylaxis over parenteral thromboprophylaxis (strong recommendation, moderate certainty in the evidence of effects ⊕⊕⊕○).

For ambulatory patients with cancer at high risk for thrombosis receiving systemic therapy, the ASH guideline panel suggests parenteral thromboprophylaxis (LMWH) over no thromboprophylaxis (conditional recommendation, moderate certainty in the evidence of effects ⊕⊕⊕○).

RECOMMENDATION 14. For ambulatory patients with cancer receiving systemic therapy, the ASH guideline panel recommends no thromboprophylaxis over oral thromboprophylaxis with VKA (strong recommendation, very low certainty in the evidence of benefits ⊕○○○, but high certainty about the harms ⊕⊕⊕⊕).

For ambulatory patients with cancer at high risk for thrombosis receiving systemic therapy, the ASH guideline panel suggests thromboprophylaxis with a DOAC (apixaban or rivaroxaban) over no thromboprophylaxis (conditional recommendation, moderate certainty in the evidence of effects ⊕⊕⊕○).

RECOMMENDATIONS 16 AND 17. For multiple myeloma patients receiving lenalidomide, thalidomide, or pomalidomide-based regimens, the ASH guideline panel suggests using low-dose acetylsalicylic acid (ASA) or fixed low-dose VKA or LMWH (conditional recommendation, low certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○).

Traitement préventif MTEV et cancer: principales indications

- Patient ayant cancer actif, hospitalisé pour une affection aiguë ou ayant réduction de la mobilité: traitement préventif, en l'absence de saignement et de contre-indications
- Hospitalisation courte pour chimiothérapie: absence de data pour une recommandation.
- Patient ayant cancer actif ambulatoire:
 - pas de traitement préventif systématique
 - Certains suggèrent d'utiliser le score de Khorana pour sélectionner certains patients à haut risque de MVTE
- Chirurgie
- CIP: prévention primaire de la TVP par anticoagulants non recommandée de façon systématique.

Lyman et al. *JCO* 2013 – ASCO. Bebourdeau et al. *JTH* 2013
Key NS et al. *JCO* 2019 doi.org/10.1200/JCO.19.01461