

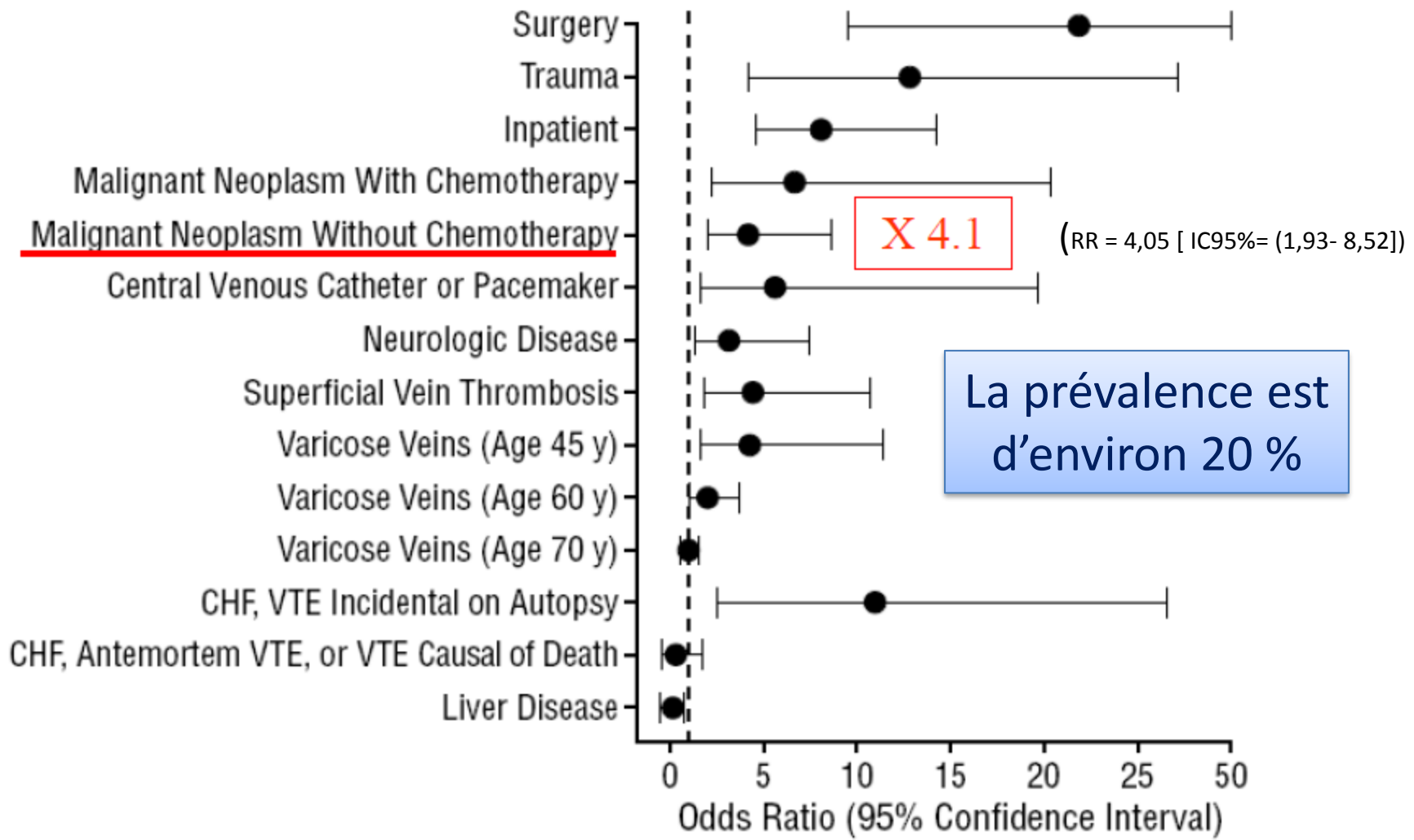
# Les anticoagulants oraux directs et cancer

**N.DAMMENE-DEBBIH**  
**Médecine interne**  
**HCA**

**8<sup>ème</sup> Congrès National**  
**Alger (Hôtel Mercure) 29 et 30 Juin 2018**



# Le cancer, un FDR bien établi de MTEV



La prévalence est d'environ 20 %

# Le cancer, un facteur de risque de FA ?

Original Investigation

## Risk of Malignant Cancer Among Women With New-Onset Atrial Fibrillation

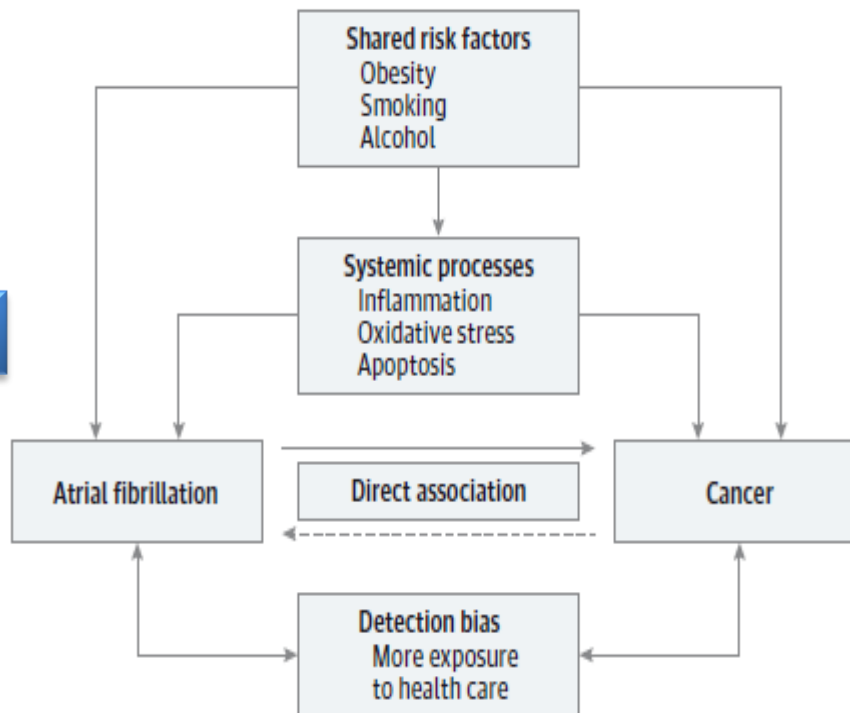
David Conen, MD, MPH; Jorge A. Wong, MD, MPH; Roopinder K. Sandhu, MD, MPH; Nancy R. Cook, ScD; I-Min Lee, MD, ScD; Julie E. Buring, ScD; Christine M. Albert, MD, MPH

Données issues de la cohorte *Women's Health Study*, incluant au total 34 691 femmes en bonne santé, âgées de 45 ans et plus, ayant été suivies entre 1993 et 2013.

La FA, un facteur de risque de Cancer

FA et cancer, origine commune?

Le cancer, un facteur de risque de FA



# MTEV et cancer primitif

## Score prédictif des thromboses

Facteur de risque	Points
Localisation du cancer	
– Très haut risque: estomac, pancréas, cerveau	2
– Haut risque: poumon, lymphome, cancer gynécologique, vessie, testicule	1
Plaquettes avant chimiothérapie > 350 000/mm <sup>3</sup>	1
Hémoglobine < 10 g/dl ou utilisation d'érythropoïétine	1
Leucocytes avant chimiothérapie > 11 000/mm <sup>3</sup>	1
Indice de masse corporelle > 35	1
<b>Total</b>	

Le score de Khorana

Khorana AA, et al. *Blood*. 2008;111(10):4902-7.

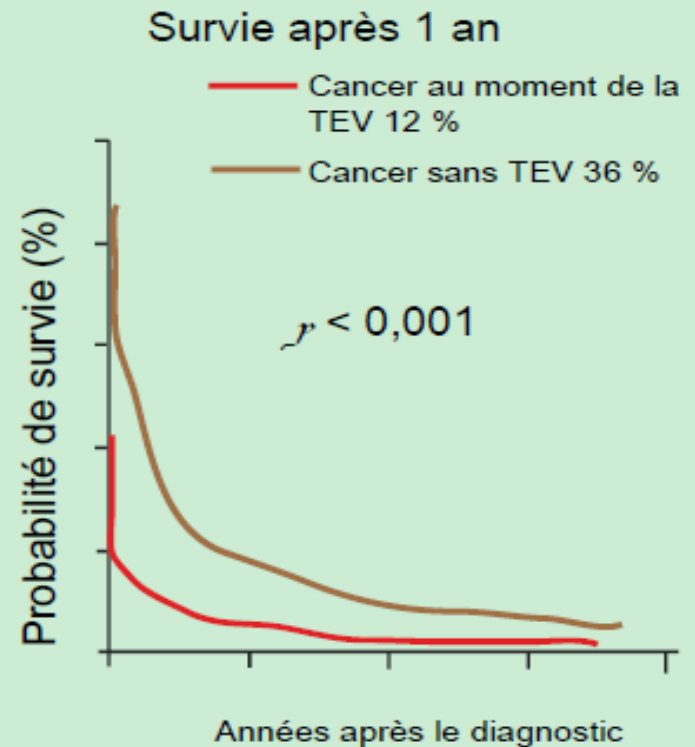
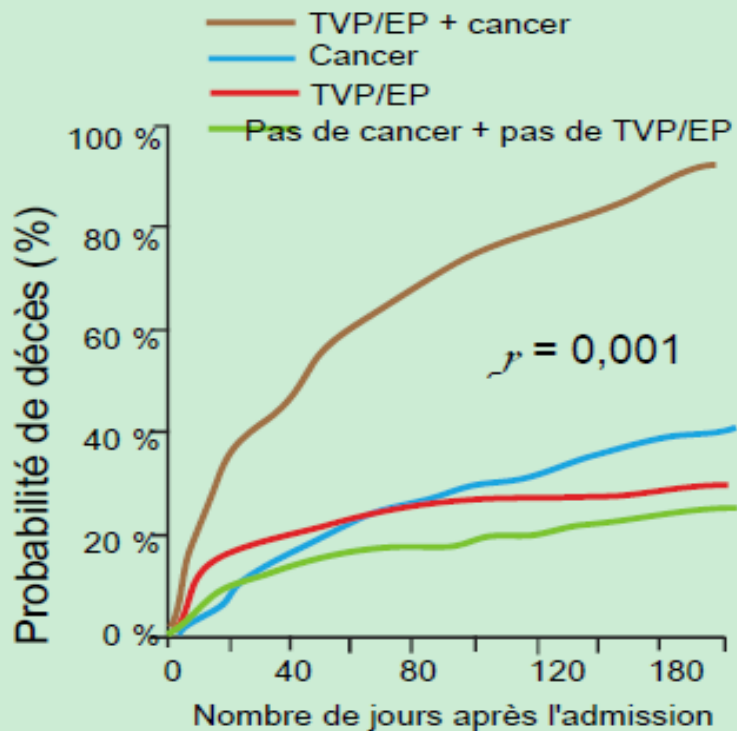
# MTEV et cancer: pronostic

The New England Journal of Medicine

Sorensen et al., NEJM 2000;343:1846-50

## PROGNOSIS OF CANCERS ASSOCIATED WITH VENOUS THROMBOEMBOLISM

HENRIK TOFT SØRENSEN, DR.MED.SCI., LENE MELLEMKJÆR, PH.D., JØRGEN H. OLSEN, DR.MED.SCI.,  
AND JOHN A. BARON, M.D.



# Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15 520 Patients With Venous Thromboembolism

## Findings From the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry

Silvy Laporte, PhD; Patrick Mismetti, MD, PhD; Hervé Décousus, MD; Fernando Uresandi, MD, PhD; Remedios Otero, MD, PhD; Jose Luis Lobo, MD, PhD; Manuel Monreal, MD, PhD; the RIETE Investigators\*

	Alive or Death Not Related to Pulmonary Embolism (n=15 260), %	Fatal PE (n=260), %	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Index venous thromboembolism				
Distal/proximal deep-vein thrombosis without symptomatic pulmonary embolism†	58.7	19.2	1	...
Symptomatic nonmassive pulmonary embolism	39.8	71.9	5.62	4.11–7.70
Symptomatic massive pulmonary embolism	1.5	8.9	18.6	11.2–31.1
Immobilisation >4 days for neurological disease	3.5	10.8	3.30	2.21–4.92
Age ≥75 years	36.9	65.0	3.18	2.46–4.11
Cardiac or respiratory failure				
<b>Cancer‡</b>				
Men				
Varicose veins	20.6	14.1	0.63	0.44–0.91
History of venous thromboembolism	16.0	10.8	0.63	0.43–0.94
Recent surgery	13.0	8.1	0.59	0.37–0.92
Body-mass index ≥30 kg/m <sup>2</sup>	27.3	15.8	0.50	0.32–0.79

La présence d'un cancer actif multiplie par 2 le risque de décès par embolie pulmonaire fatale sous traitement anticoagulant dans les 3 mois suivant un épisode de MTEV

## La MTEV, 2<sup>ème</sup> cause de décès au cours du cancer

Cause of death	<i>n</i> (%)
All	141 (100)
Progression of cancer	100 (70.9)
Thromboembolism	13 (9.2)
Arterial	8 (5.6)
Venous	5 (3.5)
Infection	13 (9.2)
Respiratory failure	5 (3.5)
Bleeding	2 (1.4)
Aspiration pneumonitis	2 (1.4)
Other	9 (6.4)
Unknown	5 (3.5)

Quel anticoagulant en cas de cancer ?



Les AVK (Warfarine).

# blood

2002 100: 3484-3488

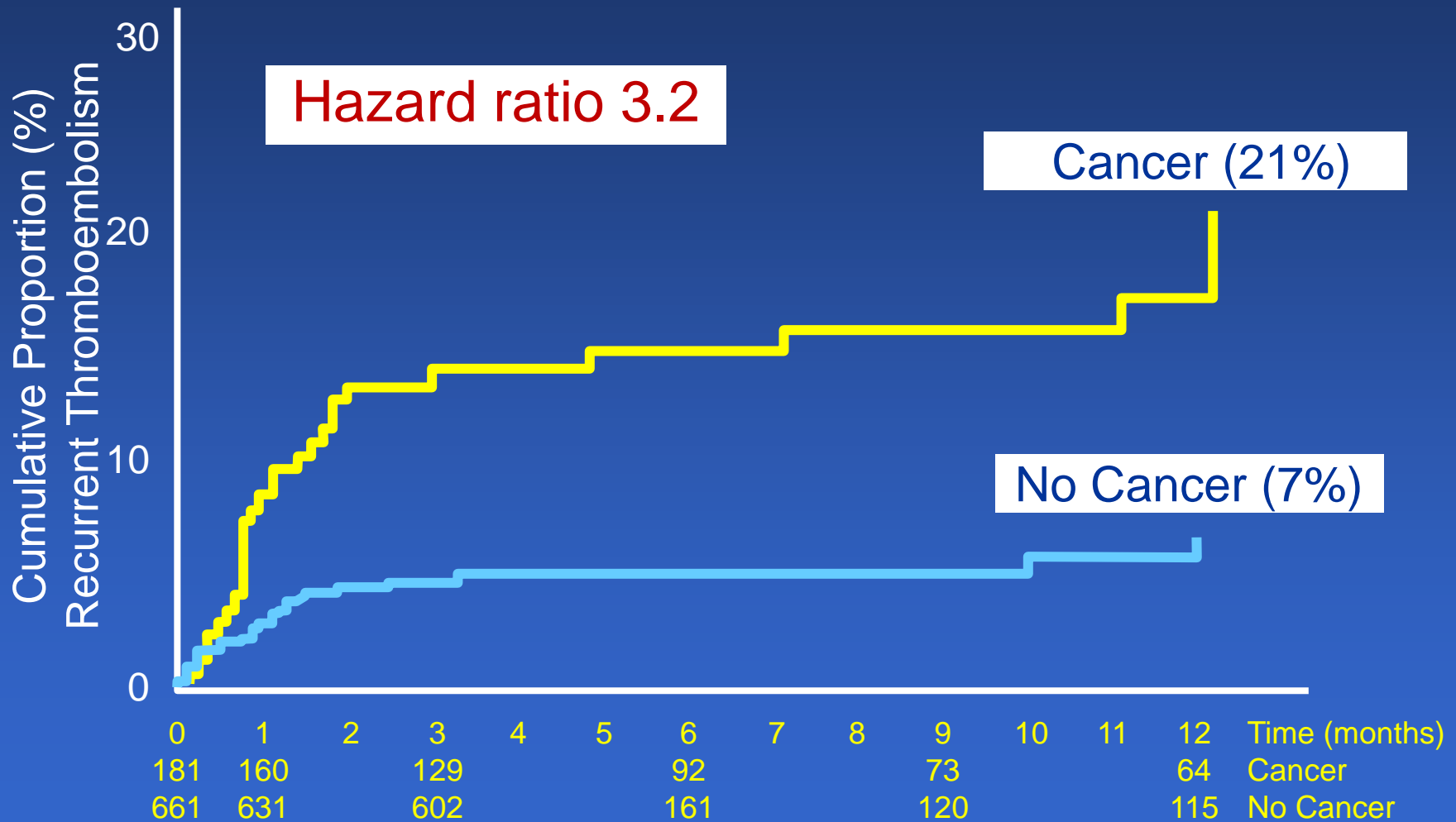
Prepublished online July 12, 2002;

doi:10.1182/blood-2002-01-0108

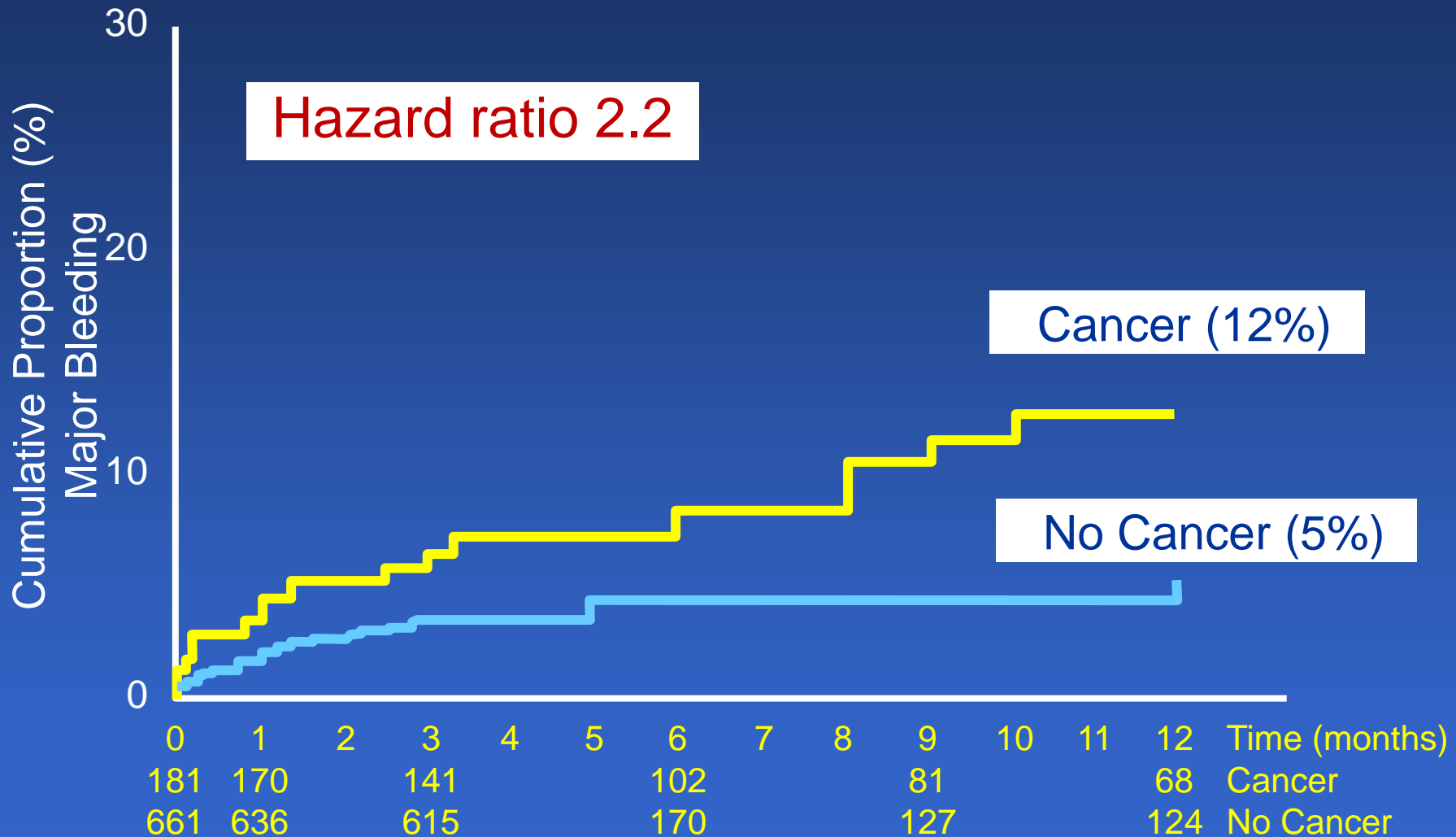
## **Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis**

Paolo Prandoni, Anthonie W. A. Lensing, Andrea Piccioli, Enrico Bernardi, Paolo Simioni, Bruno Girolami, Antonio Marchiori, Paola Sabbion, Martin H. Prins, Franco Noventa and Antonio Girolami

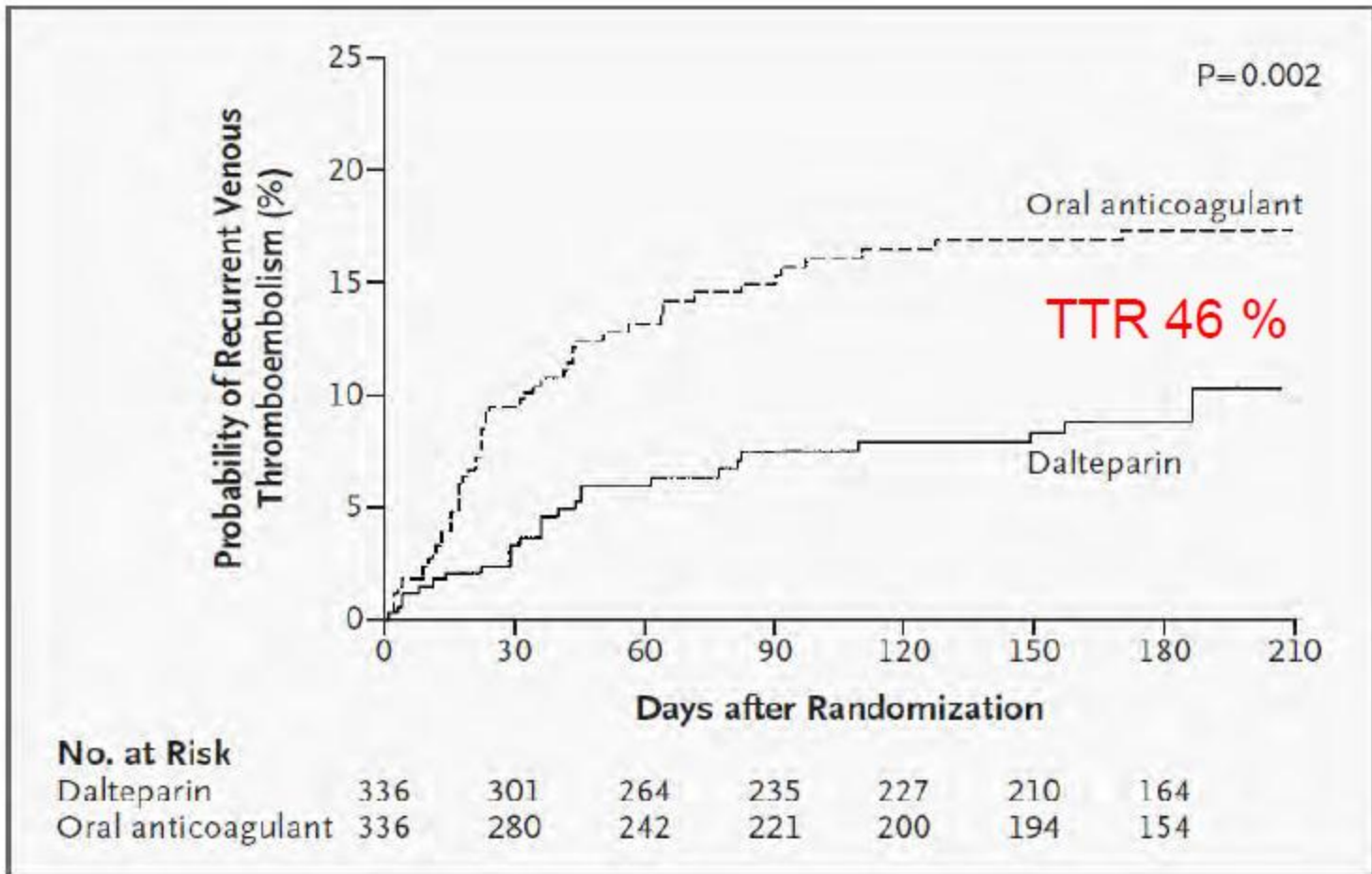
# Recurrent VTE on Oral Anticoagulant Therapy



# Major Bleeding During Anticoagulant Therapy of VTE



# Difficultés pour ajuster le TRT par AVK dans le cancer

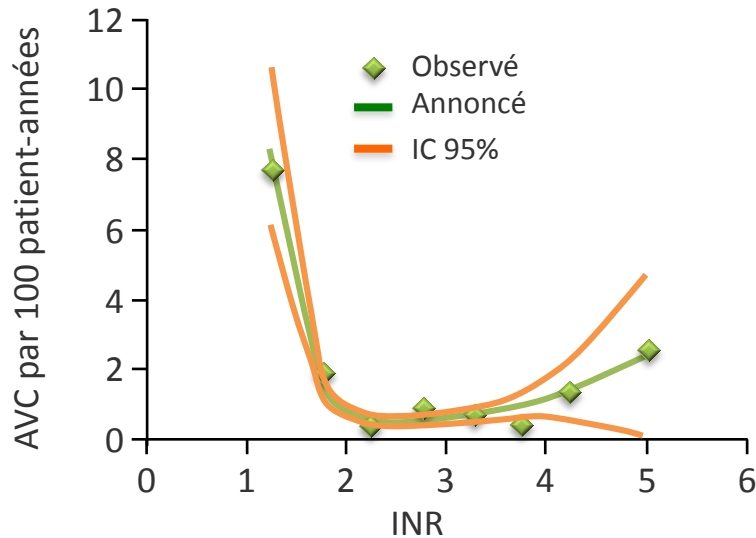




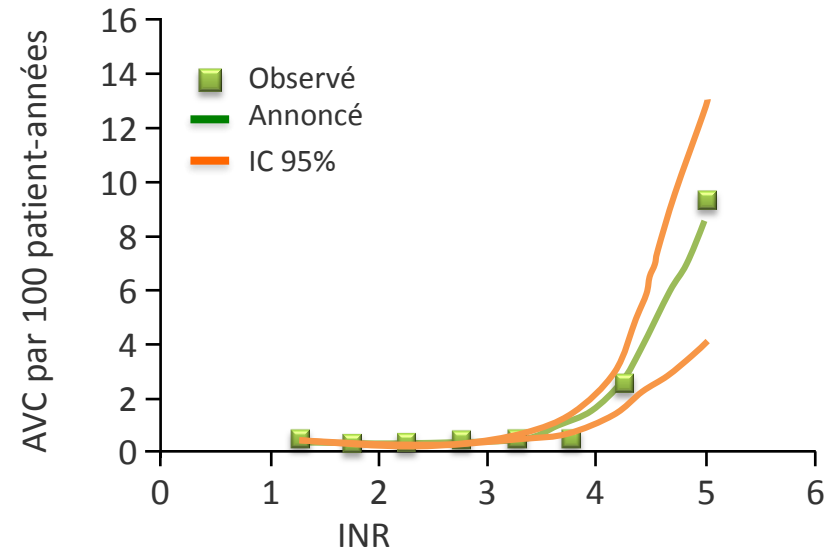
- **1<sup>ère</sup> classe** pharmacologique responsable **d'accidents iatrogènes graves**.
- **5000 à 6000** accidents mortels par an liés aux hémorragies.
- **17000** hospitalisations par an.
- **plus de 30000** accidents hémorragiques graves.

# Fenêtre thérapeutique des AVK étroite INR trop facilement hors de la cible 2-3

## AVC ischémique<sup>1</sup>



## AVC hémorragique<sup>1</sup>

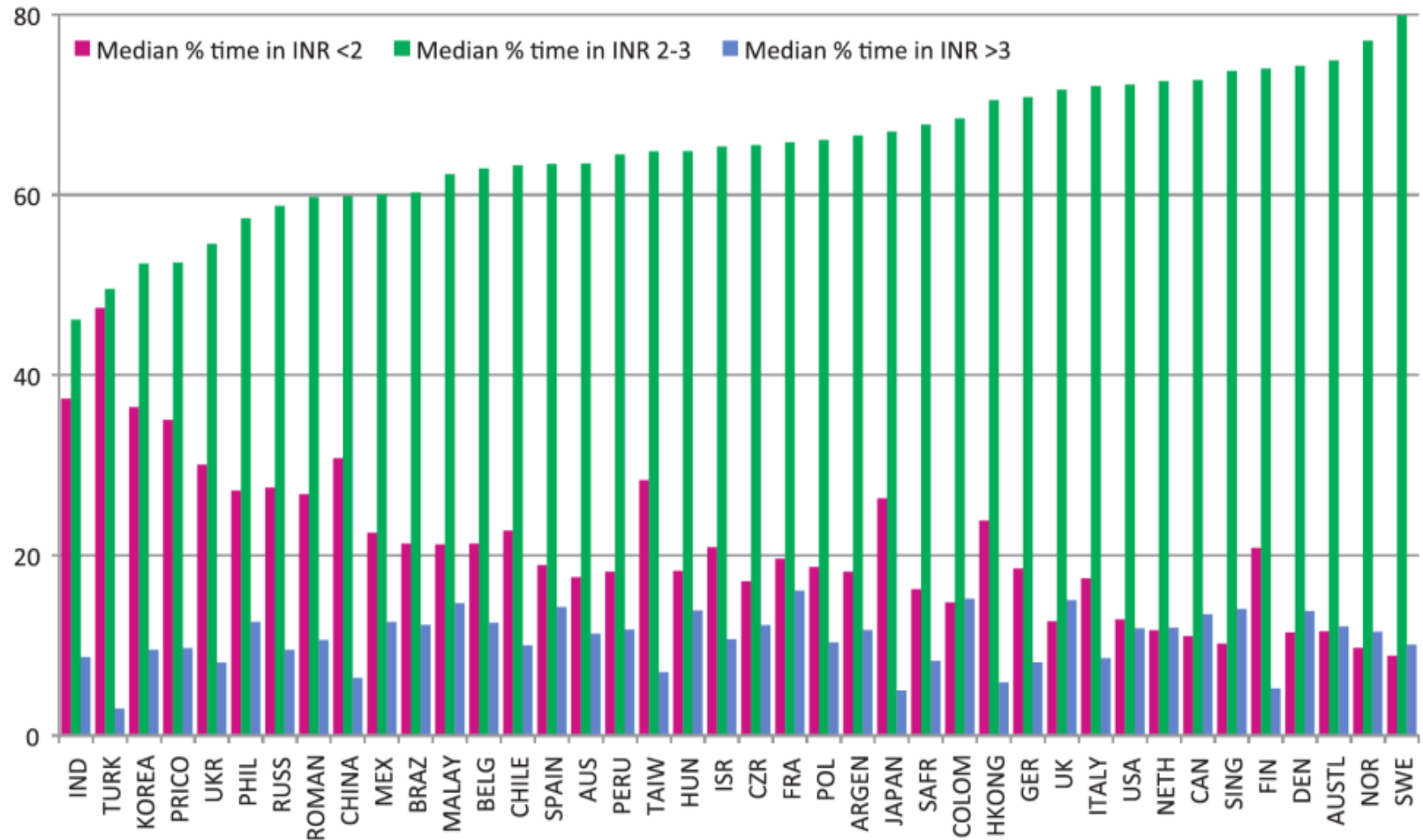


**INR < 2 est associé à une augmentation  
du risque d'ischémie**

**INR > 3 est associé à une augmentation  
du risque d'AVC hémorragique**

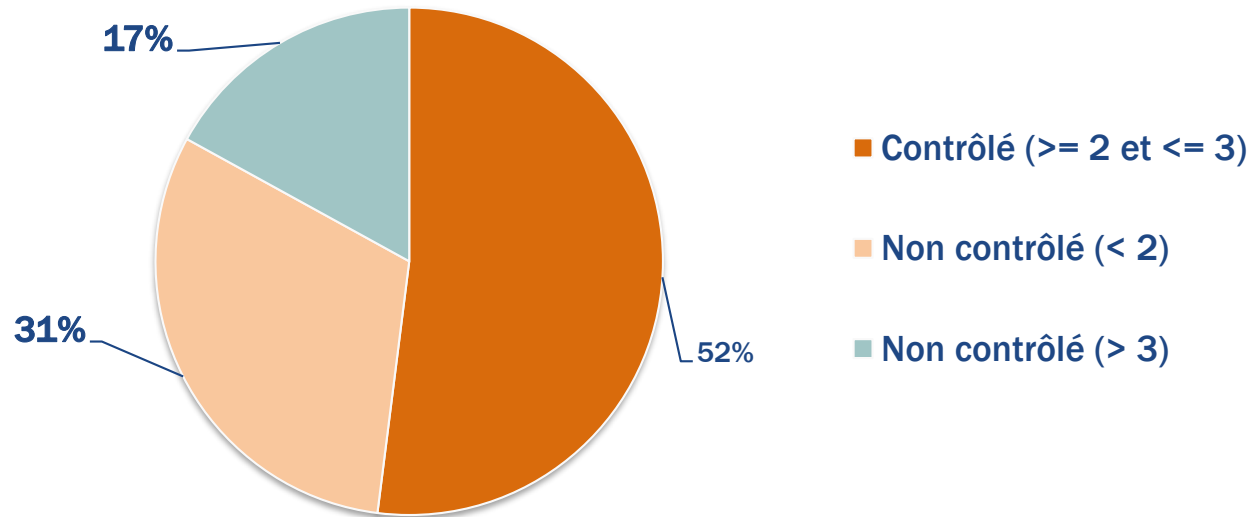
**En cas de TTR < 50 % : + 47 % d'AVC ischémique et  
+ 168 % d'AVC hémorragique**

# TTR selon les pays dans une étude de phase III



# Près de la moitié des patients sous AVK ne sont pas contrôlés

## Répartition moyenne des INR sous AVK



	CHU Annaba	EHU Oran	CHU Blidan	HCA	CNMS	CHU M. Bacha	Clinique KARA
<b>Répartition des INR sous AVK</b>							
<i>Contrôlé (<math>\geq 2</math> et <math>\leq 3</math>)</i>	65%	50%	40%	40%	50%	62%	60%
<i>Non contrôlé (<math>&lt; 2</math>)</i>	28%	15%	50%	50%	30%	23%	20%
<i>Non contrôlé (<math>&gt; 3</math>)</i>	7%	35%	10%	10%	20%	15%	20%

- Nombreuses **interactions alimentaires et médicamenteuses**  
=> fluctuations redoutées
- **Polymorphismes génétiques**  
=> 60% des instabilités constatées
- **Fréquents vomissements et troubles digestifs chimio-induits**  
=> pharmacodynamie variable.
- **Glossites et dysphagies ou mycoses fréquentes**  
=> prise orale et la gestion de ce traitement oral compliquées
- **Métabolites des AVK à clairance rénale**  
=> INR instable chez les cancéreux insuffisants rénaux

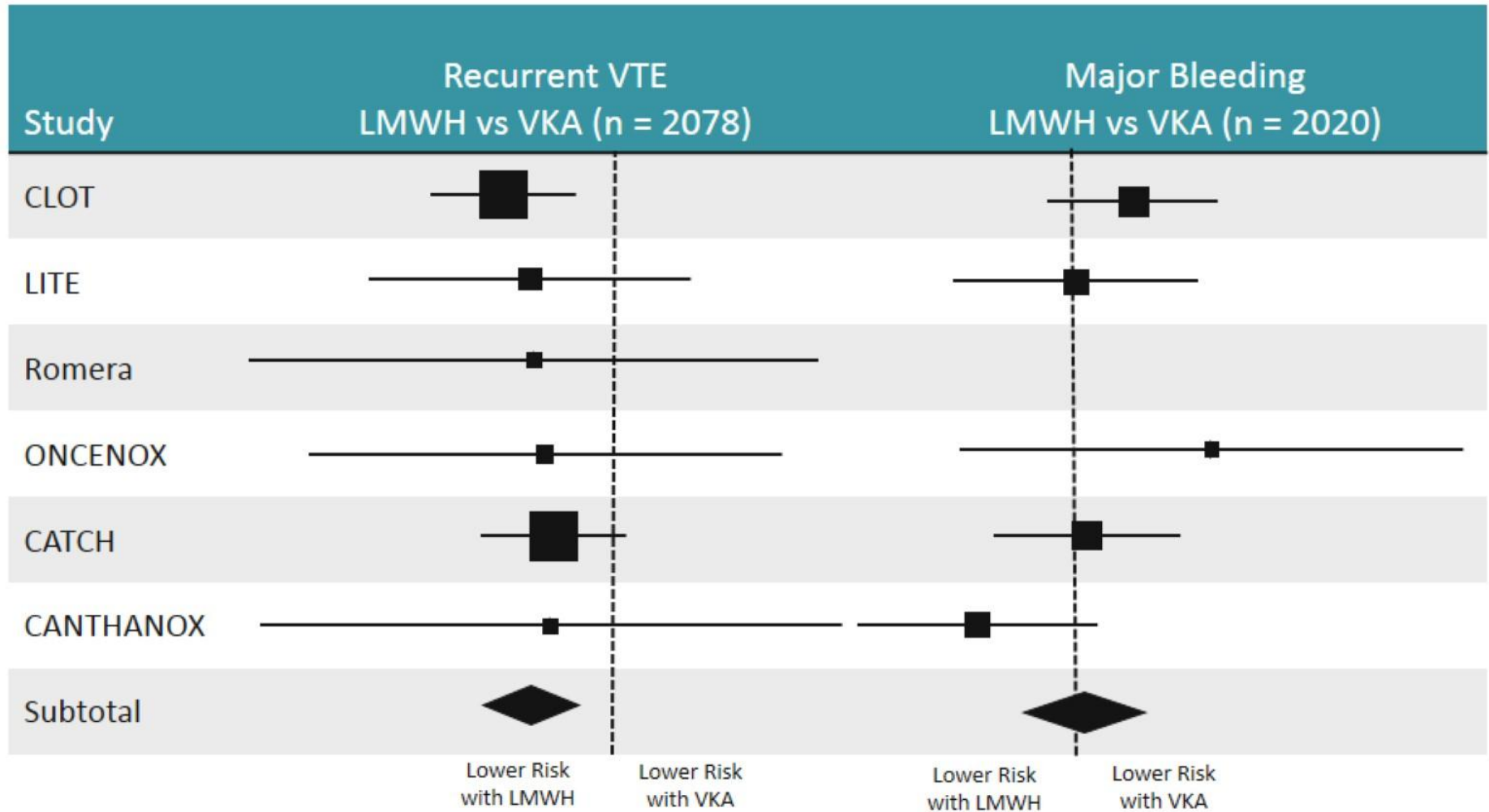
HBPM, traitement de choix ?

## Principaux essais thérapeutiques ayant évalué le traitement prolongé par HBPM, sans relais par AVK dans la MTEV des patients ayant un cancer actif

Essais thérapeutiques spécifiques	Nombre de patients	HBPM versus AVK	Schéma thérapeutique
<b>CANTHANOX</b> Essai ouvert	146	Énoxaparine	1,5 mg/kg, 1/j, 3 mois
<b>CLOT</b> Essai ouvert	672	<b>Daltéparine</b>	200 UI/kg, 1/j, 30 j puis 200 UI/kg, 1/j, 5 mois
<b>LITE</b> Essai ouvert	200	<b>Tinzaparine</b>	175 UI/kg, 1/j, 3 mois
<b>ONCENOX</b> Essai ouvert	122	Énoxaparine	1 mg/kg, 2/j, 5j puis 1 ou 1,5 mg/kg, 1/j, 6 mois
<b>CATCH</b>	900	<b>Tinzaparine</b>	175 UI/kg, 1/j, 6 mois

En France, seules la **Daltéparine** et la **Tinzaparine** disposent d'une **AMM** dans le traitement de la MTEV chez le patient avec cancer actif.

# LMWH vs VKA in Patients With Cancer: Efficacy (Recurrent VTE) and Safety (Major Bleeding)



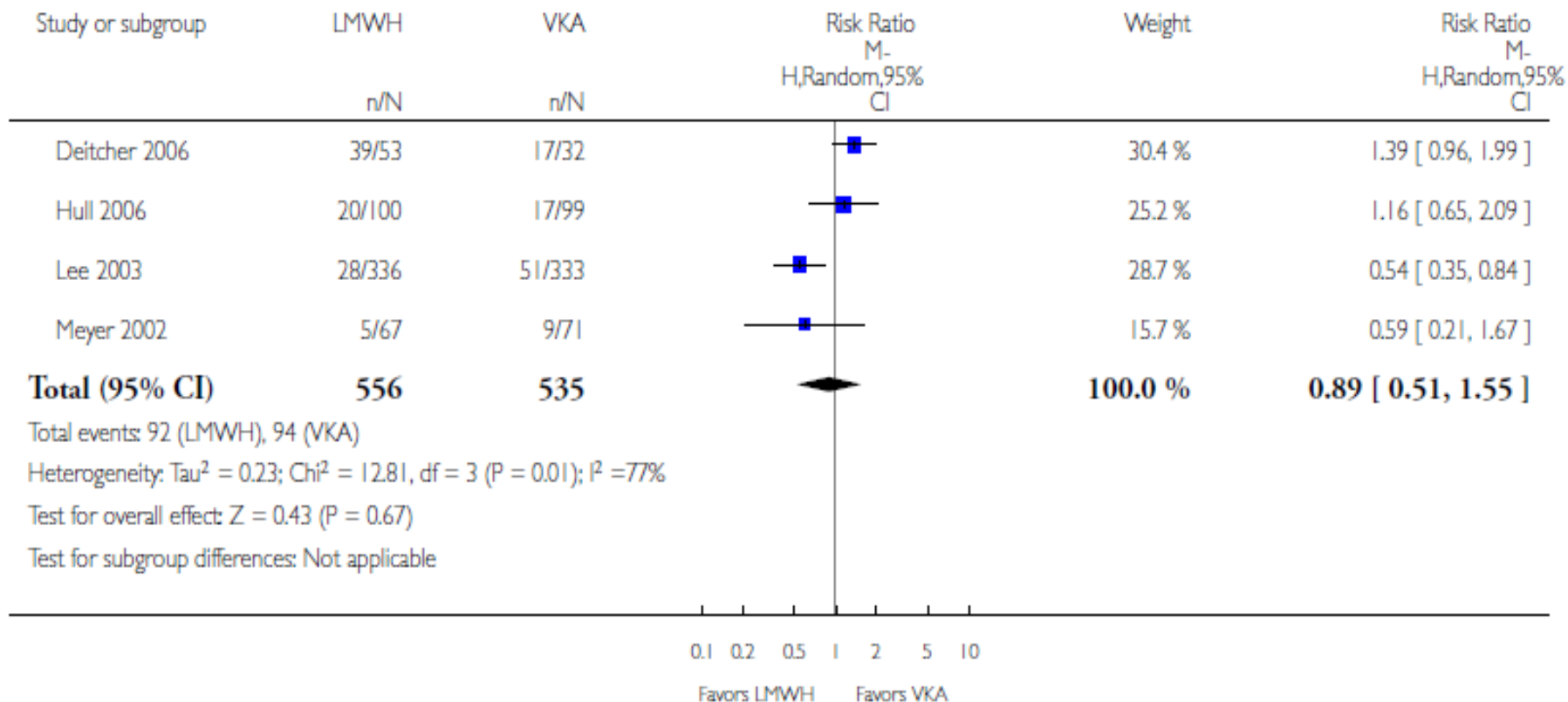
$I^2 = 0.0\%$ ;  $P = .963$ ;  $I^2 = 23.1\%$ ;  $P = .267$   
 Posch F, et al. *Thromb Res*. 2015;136:582-589.

# Risque Hémorragique HBPM vs AVK

Review: Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer

Comparison: I Low molecular weight heparin (LMWH) versus vitamin K antagonist (VKA)

Outcome: 8 Minor bleeding

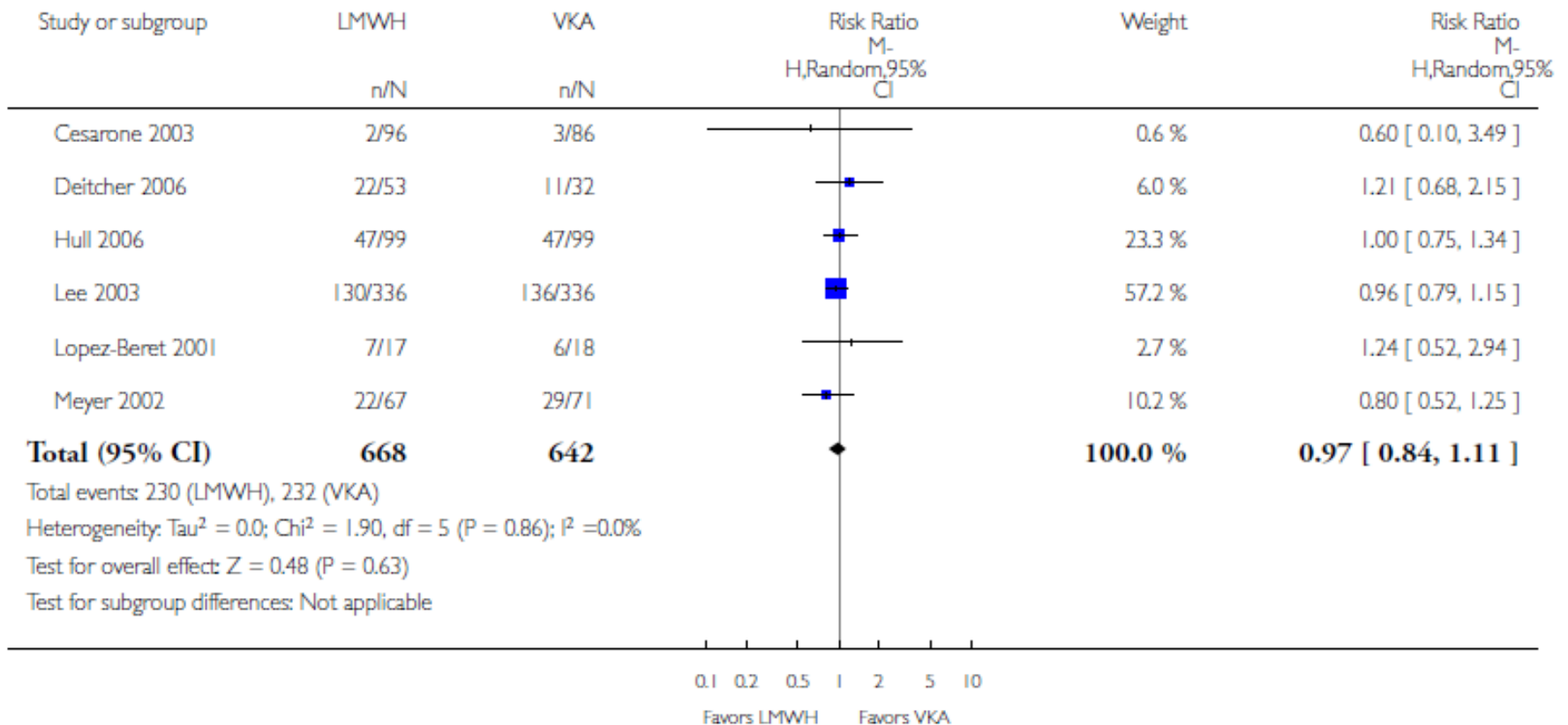


# Mortalité HBPM vs AVK

Review: Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer

Comparison: 1 Low molecular weight heparin (LMWH) versus vitamin K antagonist (VKA)

Outcome: 4 Mortality (at any time point)

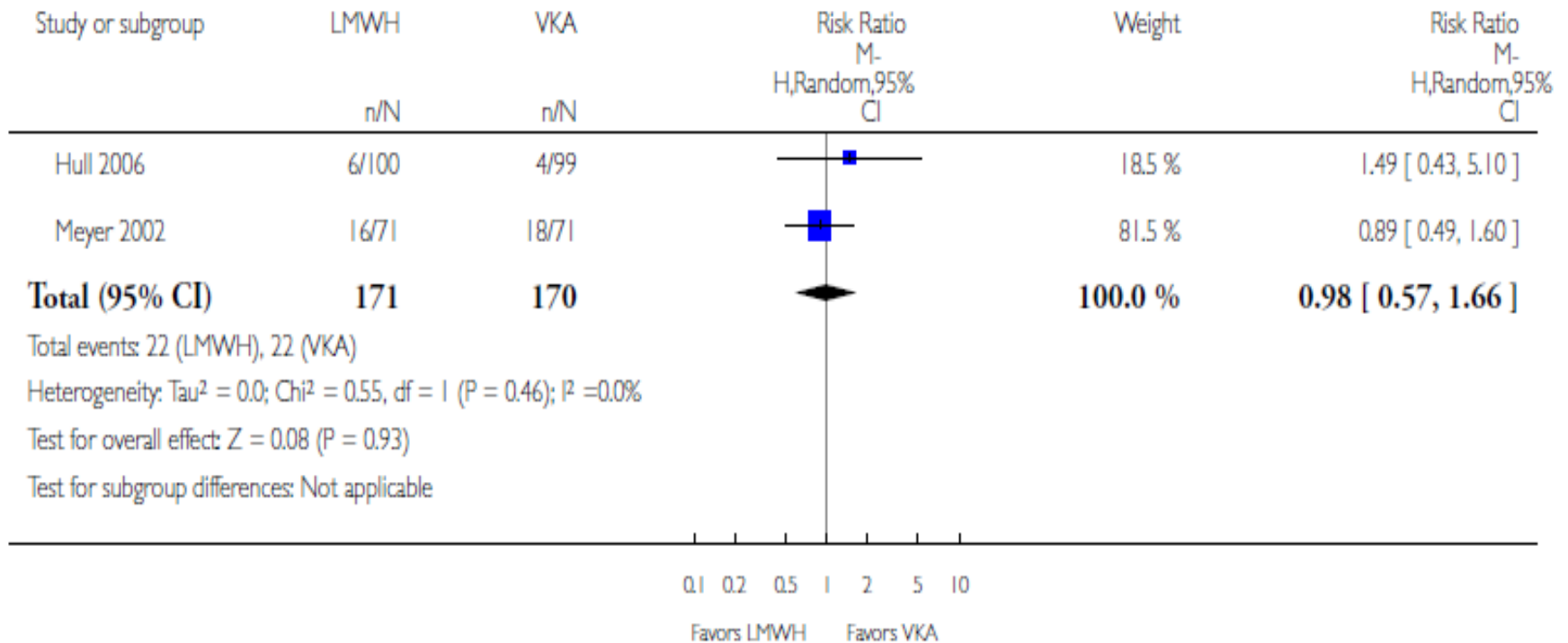


# Thrombocytopénie HBPM vs AVK

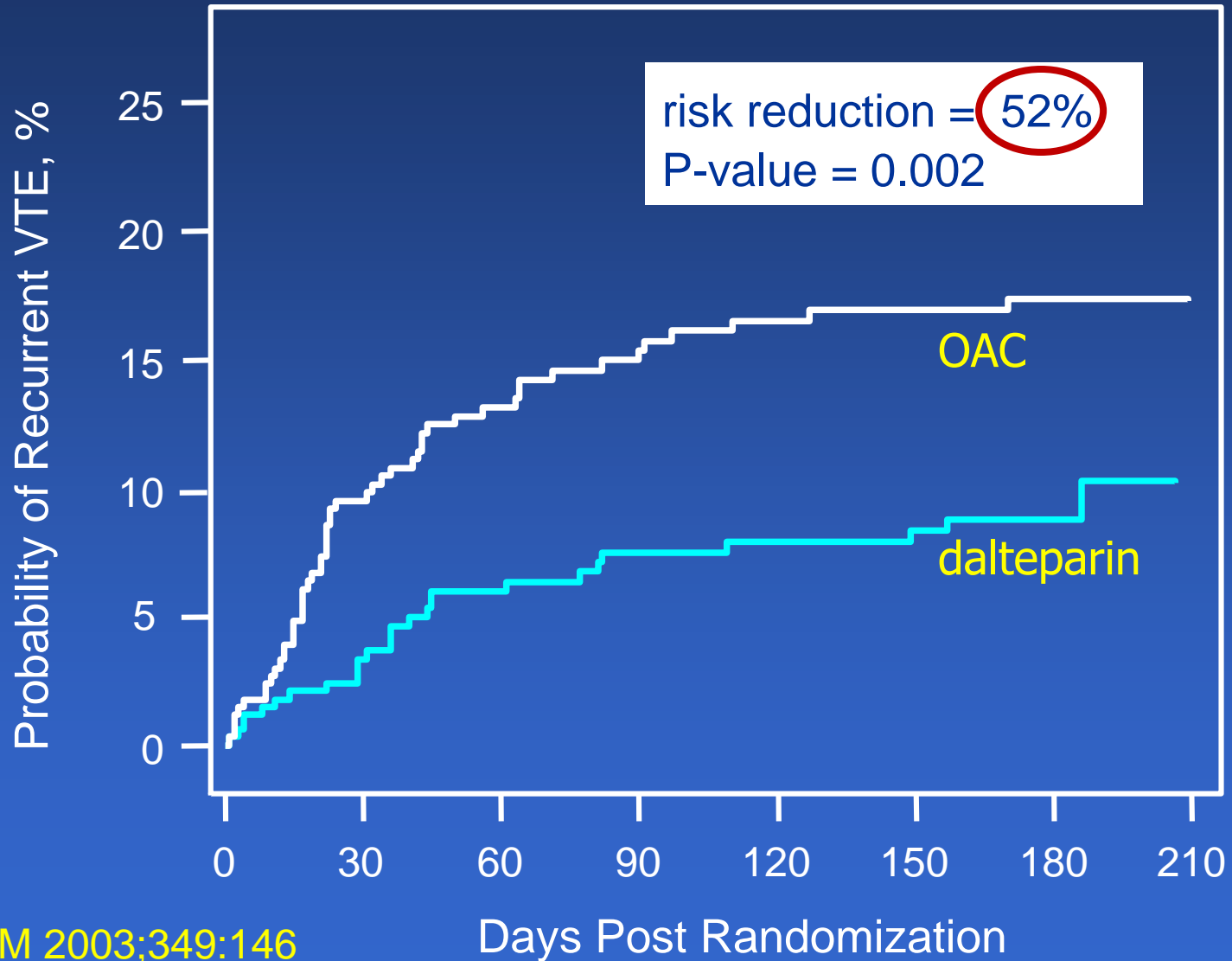
Review: Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer

Comparison: 1 Low molecular weight heparin (LMWH) versus vitamin K antagonist (VKA)

Outcome: 9 Thrombocytopenia



# Clot in Cancer: Recurrent VTE



# CLOT in Cancer Study: Events

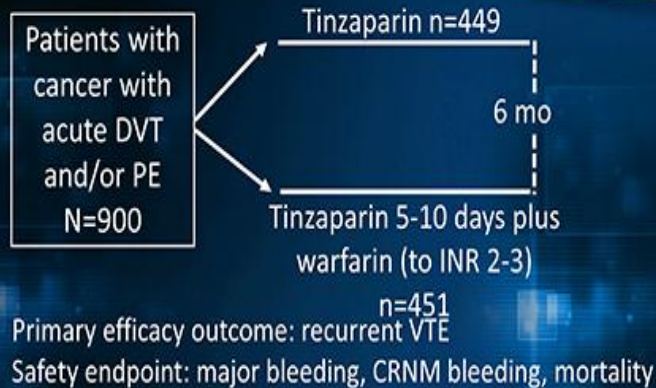
	<b>LMWH N=336</b>	<b>OAC N=336</b>	<b>P-value*</b>
<b>Recurrent VTE</b>	<b>9%</b>	<b>17%</b>	<b>0.002</b>
<b>Major bleed</b>	<b>6%</b>	<b>4%</b>	<b>0.27</b>

# Etude CATCH: étude de supériorité.

Etude randomisée, en ouvert avec adjudication centralisée en aveugle des résultats obtenus chez des patients recrutés dans 164 centres (Asie, Afrique, Europe, Amérique du nord, du sud et Amérique centrale) entre Août 2010 et Novembre 2013.

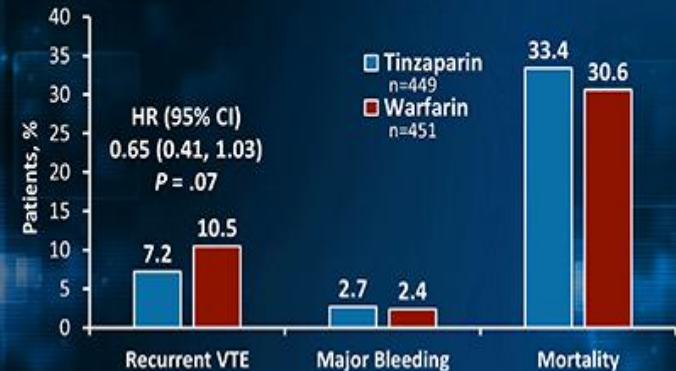
Ne confirme pas les études antérieures

## CATCH Trial: Design



Lee AY, et al. *BMC Cancer*. 2013;13:284.  
Lee AY, et al. *JAMA*. 2015;314:677-686.

## CATCH Trial: Results



Lee AY, et al. *JAMA*. 2015;314:677-686.

**Conclusions et pertinence :** La Tinzaparine n'a pas réduit de manière significative le critère composite (récive VTE/EP fatale ou non) et n'a pas été associée à une réduction de la mortalité globale ou des saignements majeurs, mais a été associée à un plus faible taux de saignements non majeurs cliniquement pertinents.

# Guideline Recommendations for Treatment of VTE

	ASCO	NCCN	ESMO	ACCP
<b>Initial/acute treatment</b>	LMWH is preferred for initial 5-10 d of treatment in patients with a CrCl >30 mL/min.	LMWH Dalteparin 200 U/kg OD Enoxaparin 1 mg/kg BID Tinzaparin 175 U/kg OD Fondaparinux OD APTT-adjusted UFH infusion	LMWH or UFH In patients with CrCl <25–30 ml), UFH i.v. or LMWH with anti-Xa activity monitoring is recommended	LMWH Fondaparinux Rivaroxaban
<b>Long-term treatment</b>	LMWH is preferred for long-term therapy.  VKAs (target INR, 2-3) are acceptable for long-term therapy if LMWH is not available.	LMWH is preferred for first 6 mo as monotherapy without warfarin in patients with proximal DVT or PE and metastatic or advanced cancer.  Warfarin 2.5-5 mg every day initially with subsequent dosing based on INR value targeted at 2-3.	VKA administered for 3–6 months, at therapeutic INR 2-3.  Start VKA within 24 h from initiating heparin (UFH or LMWH) administration, continue heparin until INR >2 for 2 consecutive days.	LMWH is preferred for 3 months and extended therapy (cancer patients)  LMWH is preferred over VKA  LMWH or VKA preferred over direct oral anticoagulants

# Guideline Recommendations for Duration of Treatment of VTE

	ASCO	NCCN	ESMO
<b>Duration</b>	At least 6 mo duration.	Minimum 3 mo.	For cancer patients receiving chemotherapy in the adjuvant setting, a long-term treatment for 6 months with 75–80% (i.e. 150 U/kg once daily) of the initial dose of LMWH should be adopted [
<b>Au-delà de 6 mois</b>	<p>Indefinite anticoagulant if active cancer or persistent risk factors.</p> <p>Extended anticoagulation with LMWH or VKA may be considered beyond 6 mo for patients with metastatic disease or patients who are receiving chemotherapy.</p>	<p>Indefinite anticoagulant if active cancer or persistent risk factors.</p>	

Lyman GH, et al. ASCO Update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2189-204;

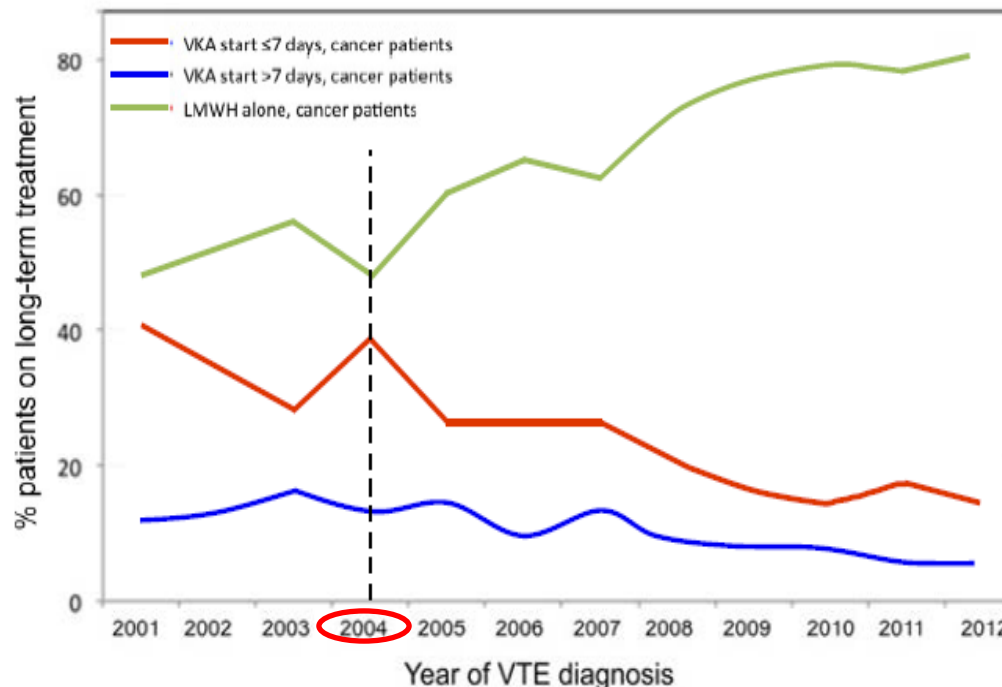
Streiff MB, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Venous Thromboembolic Disease. *JNCCN* 2011;9:714–777;

Madnala M, et al. *ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals Oncology* 2011;22 (Supplement 6): vi85–vi92.

# RIETE Registry: 66% of Cancer Patients Received Long-Term LMWH

Ongoing, International (Spain, Italy, France, Israel, Greece, Switzerland, Czech Republic, Macedonia)  
Observational Registry of consecutive patients with symptomatic, objectively confirmed, acute VTE

In patients with cancer (n=6345)  
Increase in long-term LMWH treatment from 2004 on, concomitantly with a decrease of VKA



HBPM oui mais....

## Inconvénients et limites des HBPM

- Injections quotidiennes au long cours = mauvaise observance (sujets âgés, douleur à l'injection).
- Surveillance plaquettaire
- TIH
- Personnel para-médical
- Hématomes
- Elimination strictement rénale
- 5 à 7% de récurrence thrombo-embolique à 3 ou 6 mois (**perfectible**)
- 5 à 7% de risque hémorragique majeur (**perfectible**).

# LMWH vs VKAs

---

## Advantages

- More effective
- No monitoring
- Shorter half-life
- Fewer drug interactions
- No food interactions
- No reliance on GI absorption

## Disadvantages

- Cost
- Daily injections; low adherence

REVIEW ARTICLE

# Factors influencing adherence to clinical guidelines in the management of cancer-associated thrombosis

I. MAHÉ,\* † J. CHIDIAC,\* H. HELFER\* and S. NOBLE ‡

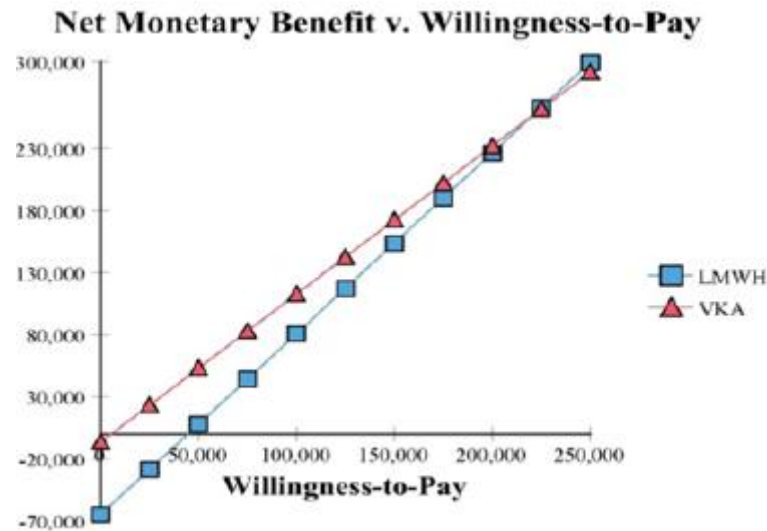
\*Department of Internal Medicine, Hôpital Louis Mourier, Colombes (APHP), University Paris 7, Colombes; †EA Remes 7334, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; and ‡Cardiff University, Cardiff, Wales, UK

- Habit (VKA use)
- Lack of knowledge of updated evidence-based guidelines
- Safety concerns (risk of bleeding, ECOG 3-4, age >70, etc.)
- Special circumstances (comorbidities, thrombocytopenia, etc.)
- Concerns about the impact of daily injections in QoL
- Complexity of medical/supportive care network for patients with both VTE and cancer
- Cost

Full Length Article

## Low-molecular weight heparin versus vitamin K antagonists for the treatment of cancer-associated thrombosis: A cost-effectiveness analysis☆

Nathan T. Connell <sup>a,c,\*</sup>, Gregory A. Abel <sup>b,c</sup>, Jean M. Connors <sup>a,c</sup>



**Conclusion:** compte tenu de la seule diminution modeste de l'efficacité par rapport aux HBPM, indépendamment de leur coût, nos données suggèrent **que la warfarine peut être un choix anticoagulant raisonnable pour de nombreux patients atteints de MTEV associée au cancer.**

Les AOD, une alternative intéressante ?

# Principales caractéristiques des AOD

	Dabigatran etexilate <i>Pradaxa</i> ®	Rivaroxaban <i>Xarelto</i> ®	Apixaban <i>Eliquis</i> ®	Edoxaban <i>Lixiana</i> ®
Mécanisme d'action	Direct <b>anti-IIa</b>	Direct <b>anti-Xa</b>		
Délai d'action	<b>Efficacité immédiate</b>			
Biodisponibilité	6% (prodrogue)	80-100%	80%	60%
Élimination	<b>Rénale (80%)</b>	Rénale, fécale et hépatique partielle	Hépatique et rénale partielle (25%)	Rénale 35% Fécale 65%
½ vie terminale d'élimination	12-14 h	5-9 h (jeunes) 11-13 h (âgés)	12-13 h	8-10 heures
Surveillance biologique	<b>Pas de surveillance de routine et d'adaptation biologique</b>			
Antidote(s)	<b>Praxbind</b> ® (idarucizumab)	<b>Antidote en cours de développement :</b> <b>Andexanet Alfa</b>		
	Dialyse Novoseven® ?	Feiba® PPSB (Kaskadil®, Kanokad®, Octoplex®) Novoseven® ?		



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## Principales indications des AOD

- Prévention des AVC et des embolies systémiques en cas de fibrillation atriale non valvulaire (**FANV**),
- Traitement curatif de la **MTEV** et prévention de leur récurrence,
- la prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux (ETEVE) en **chirurgie programmée pour PTG ou PTH.**

Etude	MTEV	Traitement	Durée	Saignements	Récidive MTEV
<b>EINSTEIN-DVT 2010</b> <b>E. rand phase III ouverte</b>	TVP symptomatique sans EP symptomatique	Rivaroxaban 2 x 15 mg/j (3 semaines), puis 1 x 20 mg/j vs énoxaparine 2 x 40 mg SC/j min 5 jours et relais AVK	3, 6 ou 12 mois durée définie avant randomisation	Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs: pas de différence Mortalité similaire	Non-infériorité
<b>EINSTEIN-PE 2012</b> <b>E. rand ouverte</b>	EP symptomatique avec ou sans TVP	Rivaroxaban 2 x 15 mg/j (3 semaines), puis 1 x 20 mg/j vs énoxaparine 1 mg/kg/12 h SC min 5 jours et relais AVK	3, 6 ou 12 mois durée définie avant randomisation	Taux de saignements similaire Moins de saignements majeurs Mortalité similaire	Non-infériorité
<b>AMPLIFY</b> <b>E.rand pospect Double aveugle</b>	TVP/EP	Apixaban 10 mg 2 x/j pendant 7 jours, puis 5 mg/j vs énoxaparine 1 mg/kg/12 h SC mortalité similaire et relais warfarine	6 mois	Moins de saignements majeurs et non majeurs cliniquement significatifs sous apixaban Mortalité similaire	Non-infériorité
<b>RE-COVER I-II</b> <b>E. rand phase III Double aveugle</b>	TVP	HBPM ou HNF 5 à 10 jours et relais dabigatran 2 x 150 mg/j vs relais warfarine	6 mois	Moins de saignements majeurs et non majeurs cliniquement significatifs sous dabigatran Taux de saignements majeurs similaire	Non-infériorité
<b>HOKUSAI-VTE</b> <b>E. randomisée Double aveugle</b>	TVP/EP	HBPM 1 mg/kg/12 h ou 1,5 mg/kg/24 h ou HNF bolus + perfusion 5 à 12 jours, relais édoxaban 60 mg/j (dose réduite si risque hémorragique accru) vs relais warfarine	Max 12 mois	Moins de saignements majeurs ou mineurs cliniquement significatifs	Non-infériorité

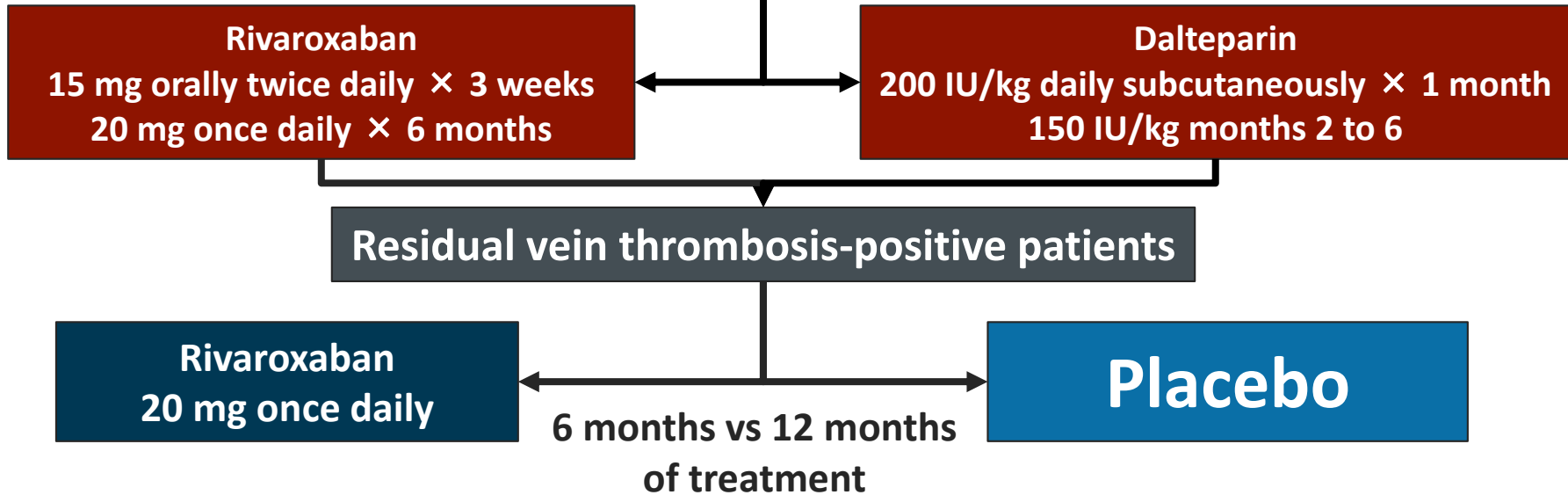
AOD versus HBPM seuls au long cours

# SELECT-D

## Study Design

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).  
Young AM, et al. J Clin Oncol. 2018.

Prospective, randomized, open-label, multicenter, pilot trial  
in selected patients with cancer at risk for VTE recurrence  
Estimated enrollment: 530 patients



Primary efficacy: incidence of recurrent VTE

Secondary outcomes: safety, acceptability, biomarker identification, and health economics

# SELECT-D Trial: Results

---

- Overall survival at 6 months was 70% (95% CI, 63; 76%) on dalteparin and 74% (95% CI, 68; 80%) on rivaroxaban
- Treating with rivaroxaban resulted in a low VTE recurrence rate at 6 months with a similar number of major bleeds reported across trial arms, but more CRNMBs were seen with rivaroxaban

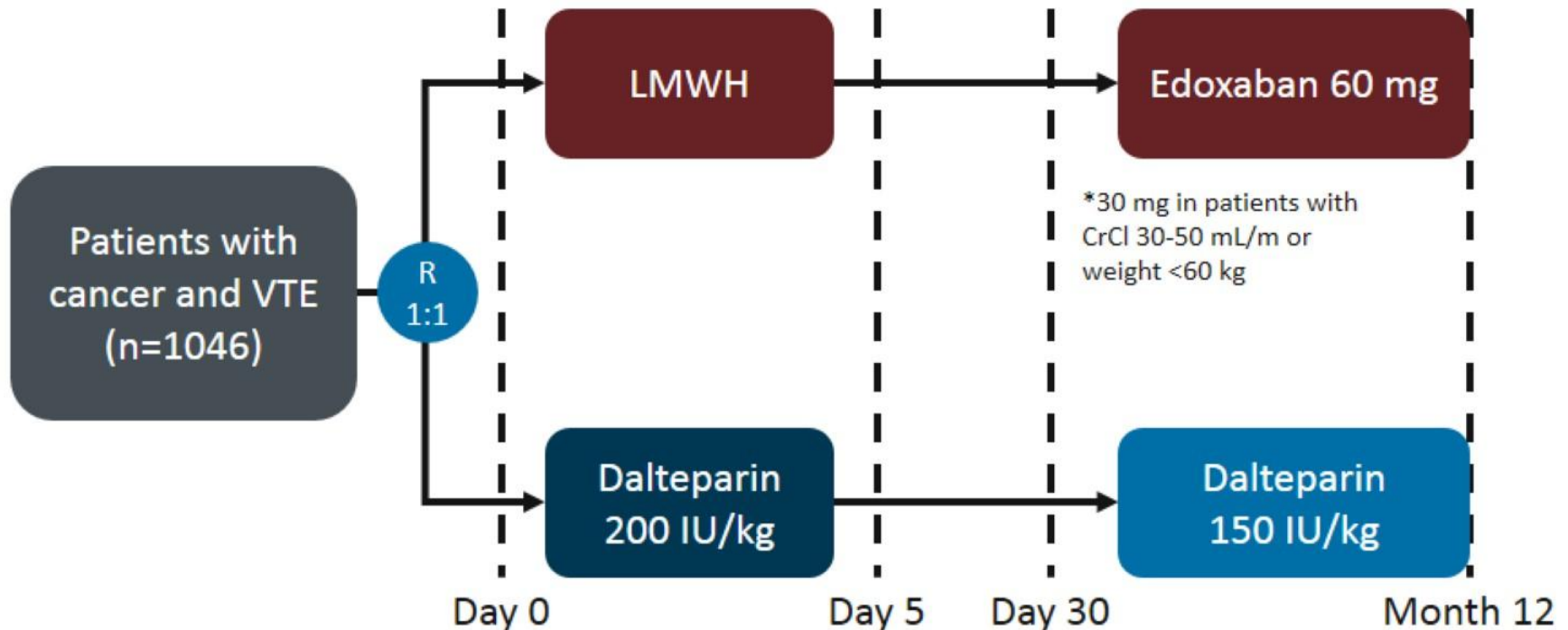
ORIGINAL ARTICLE

# Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

Gary E. Raskob, Ph.D., Nick van Es, M.D., Peter Verhamme, M.D.,

**Prospective, randomized, open-label, multicenter, noninferiority  
Study comparing Dalteparin with LMWH-Edoxaban for 12 months.**

# Hokusai VTE-Cancer Study: Design



- Primary outcomes: recurrent VTE, major bleeding

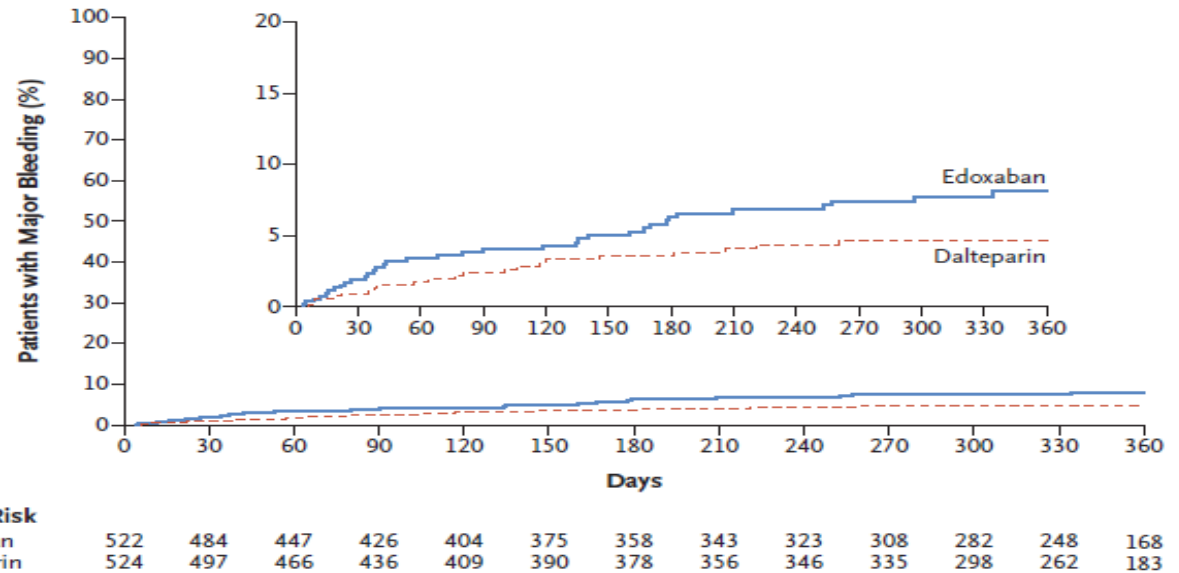
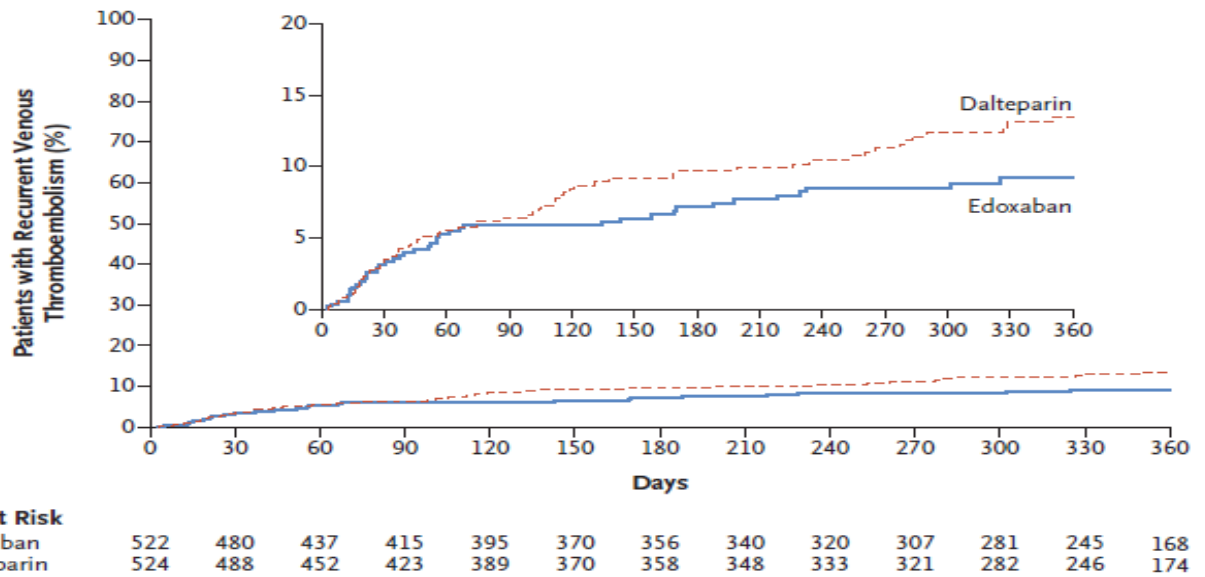
le traitement devait durer au moins 6 mois et pouvait être prolongé jusqu'à un an.

En termes de prévention du risque thrombotique : La non-infériorité de l'édoxaban par rapport au traitement de référence est démontrée.

Plus de saignements majeurs 6,3% avec l'AOD contre 3,2% avec l'HBPM. les saignements de **grade 3-4** étaient en nombre identique pour les 2 traitements, et seuls les saignements de **grade 2**, moins graves, étaient plus nombreux avec l'édoxaban.

Et plus de saignements digestifs avec l'édoxaban, principalement chez les patients présentant un cancer digestif.

La survie est identique dans les 2 groupes, à 56 % à un an.



#### Kaplan–Meier Cumulative Event Rates for Secondary Outcomes.

Shown are cumulative event rates for recurrent venous thromboembolism (Panel A) and major bleeding (Panel B). The insets show the same data on an enlarged y axis.

# VTE Treatment Cancer: Objective

## Objective

- This randomized phase III trial studies the safety of and compares apixaban and dalteparin in reducing blood clots in patients with cancer-related venous thromboembolism.

## • Design

- A Prospective, randomized, open –blinded endpoint (PROBE) superiority study (6 months) evaluating the safety of apixaban and dalteparin for the treatment of VTE in patients with cancer.
- N= 315 (estimated)
- Estimated study completion date: December 2020
- Actively recruiting in the US

# VTE Treatment Cancer: Objective

## Objective

- This randomized phase III trial studies the safety of and compares apixaban and dalteparin in reducing blood clots in patients with cancer-related venous thromboembolism.

## • Design

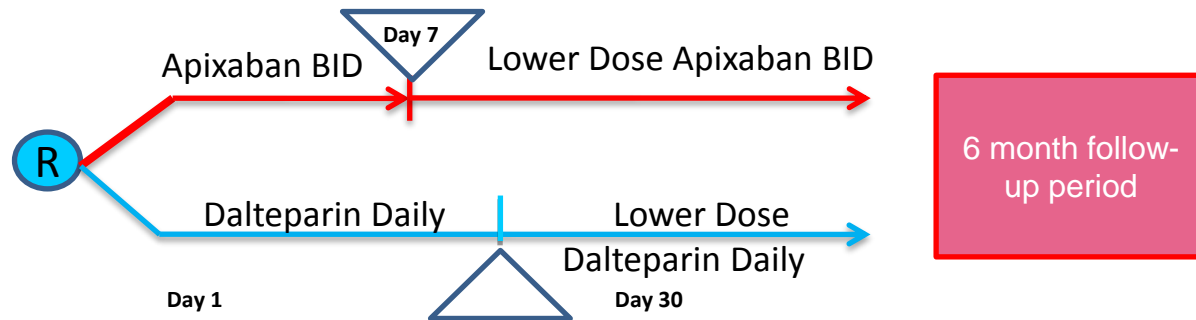
- A Prospective, randomized, open –blinded endpoint (PROBE) superiority study (6 months) evaluating the safety of apixaban and dalteparin for the treatment of VTE in patients with cancer.
- N= 315 (estimated)
- Estimated study completion date: December 2020
- Actively recruiting in the US

# VTE Treatment Cancer: design

## PROBE Superiority Study (6 months ; Randomized, Open Label)

### Select Patient Eligibility

- Age  $\geq 18$
- Confirmed acute lower or upper extremity\* DVT, PE, splanchnic<sup>‡</sup> or cerebral vein thrombosis
- Active cancer



### SUPERIORITY DESIGN

Primary endpoint:

Les événements hémorragiques majeurs qui se sont produits pendant le traitement ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement (sur l'analyse de traitement)

Secondary endpoint(s):

Accidents hémorragiques majeurs ou non majeurs cliniquement pertinents qui se sont produits pendant le traitement ou dans les 7 jours suivant l'arrêt du traitement (lors de l'analyse du traitement); le temps du 1<sup>er</sup> événement du résultat composite TVP/EP

\*jugular, innominate, subclavian, axillary, brachial)

<sup>‡</sup>hepatic, portal, splenic, mesenteric, renal, gonadal

QUID du bénéfice de l'anticoagulation  
en prévention primaire

# THE LANCET

Volume 374 - Number 9234 - Page 3-49 - July 3-6, 2010

www.thelancet.com

**Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised,**

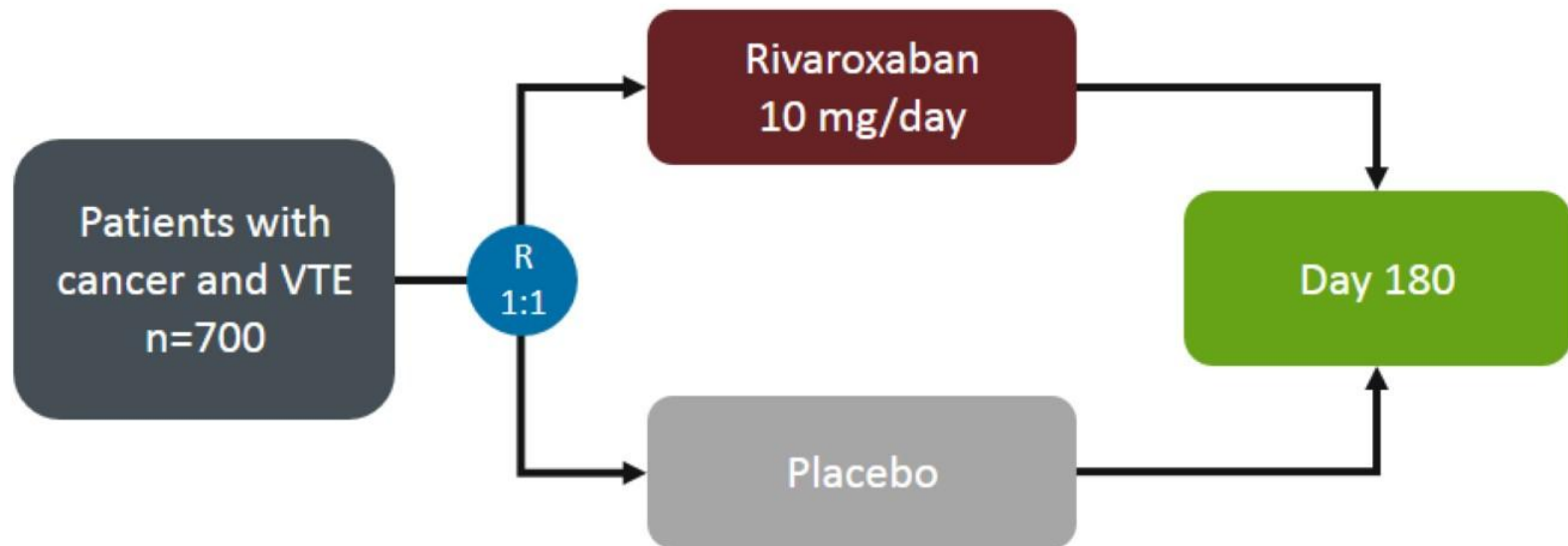
Les résultats de ces études ne sont pas suffisants pour proposer une prophylaxie de long terme aux patients ambulatoires atteints de cancer, sauf peut-être à certains malades atteints de **cancer du pancréas localement avancé ou du cancer pulmonaire métastatique.**

**Semuloparin for Thromboprophylaxis  
in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer**

Giancarlo Agnelli, M.D., Daniel J. George, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Ph.D.,  
**Agnelli, NEJM 2012;366:601-9**

# CASSINI Trial: Design

---

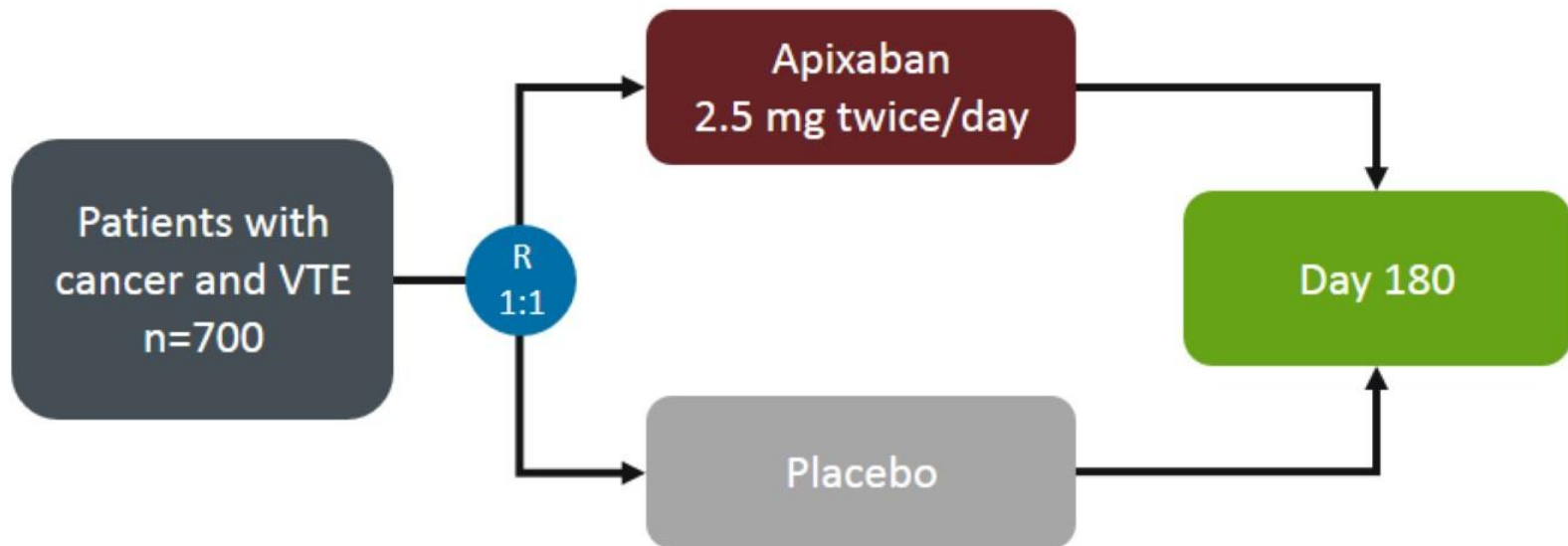


- Results expected late 2018

Patients ambulatoires recevant un traitement anticancéreux systémique ayant un score de risque de TEV  $\geq 2$

# AVERT Trial: Design

---



- Results expected 2018/2019

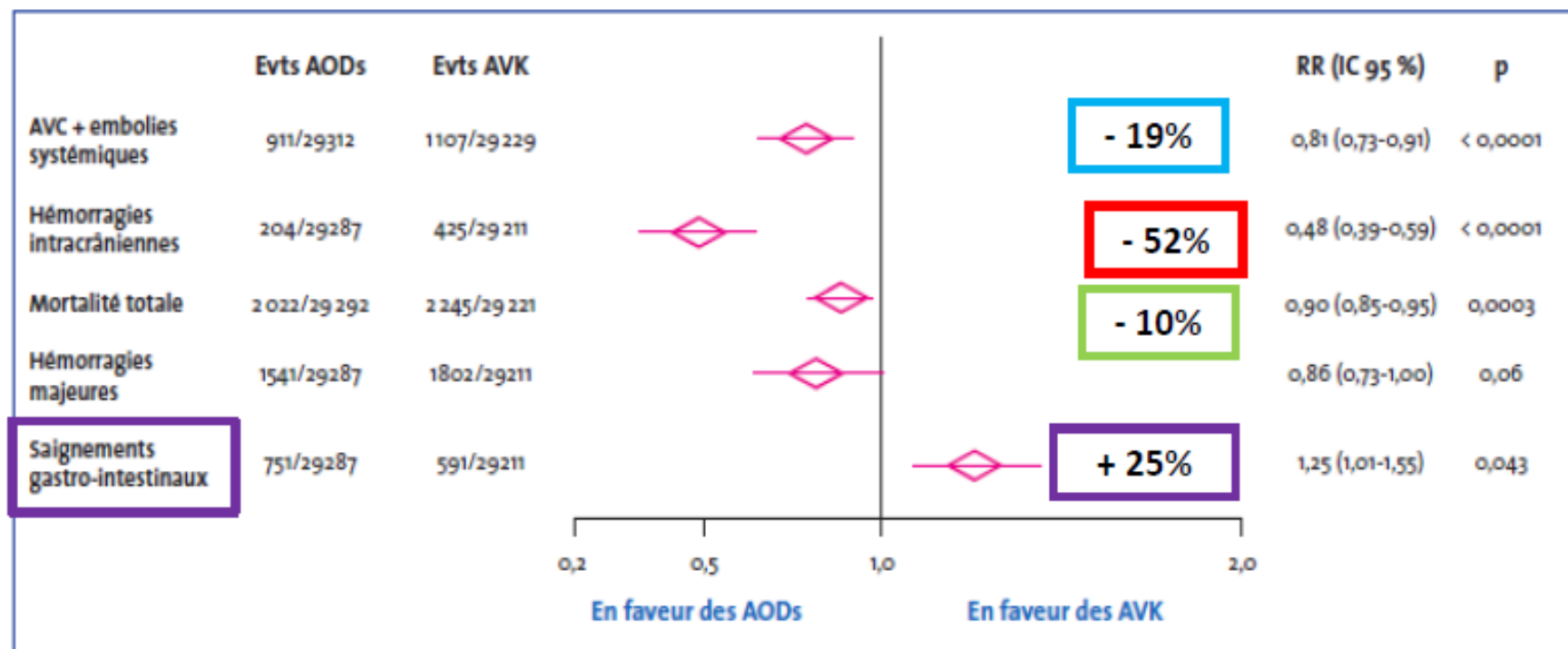
Patients ambulatoires recevant un traitement anticancéreux systémique ayant un score de risque de TEV  $\geq 2$

AOD, cancer et Fibrillation atriale

# Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey I Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman

Méta-analyse RE-LY, Rocket AF, ARISTOTLE et ENGAGE AF-TIMI 48 : Randomisés de phase III  
**71 683 patients inclus (29 099 > 75 ans)**



Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>	
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended for all male AF patients with a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score of 2 or more.	I	A	38, 318–321, 354, 404	
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism is recommended in all female AF patients with a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score of 3 or more.	I	A	38, 318–321, 354, 404	
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in male AF patients with a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score of 1, considering individual characteristics and patient preferences.	IIa	B	371, 375–377	
Oral anticoagulation therapy to prevent thromboembolism should be considered in female AF patients with a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score of 2, considering individual characteristics and patient preferences.	IIa	B	371, 376, 377	
Vitamin K antagonist therapy (INR 2.0–3.0 or higher) is recommended for stroke prevention in AF patients with moderate-to-severe mitral stenosis or mechanical heart valves.	I	B	274, 435–440	
When oral anticoagulation is initiated in a patient with AF who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a vitamin K antagonist.	I	A	39, 318–321, 404	
When patients are treated with a vitamin K antagonist, time in therapeutic range (TTR) should be kept as high as possible and closely monitored.	I	A	395, 432, 441–444	
AF patients already on treatment with a vitamin K antagonist may be considered for NOAC treatment if TTR is not well controlled despite good adherence, or if patient preference without contra-indications to NOAC (e.g. prosthetic valve).	IIb	A	39, 318, 319, 404, 408	
Combinations of oral anticoagulants and platelet inhibitors increase bleeding risk and should be avoided in AF patients without another indication for platelet inhibition.	III (harm)	B	429, 445	
In male or female AF patients without additional stroke risk factors, anticoagulant or antiplatelet therapy is not recommended for stroke prevention.	III (harm)	B	368, 371, 376, 377	
Antiplatelet monotherapy is not recommended for stroke prevention in AF patients, regardless of stroke risk.	III (harm)	A	38, 429, 430	
NOACs (apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban) are not recommended in patients with mechanical heart valves (Level of evidence B) or moderate-to-severe mitral stenosis (Level of evidence C).	III (harm)	B	C	318–321, 400, 404

Les AOD au cours du cancer, vont-ils remplacer les HBPM ?



# Antithrombotic Therapy for VTE Disease

## CHEST Guideline and Expert Panel Report



*Clive Kearon, MD, PhD; Elie A. Akl, MD, MPH, PhD; Joseph Ornelas, PhD; Allen Blaivas, DO, FCCP; David Jimenez, MD, PhD, FCCP; Henri Bounameaux, MD; Menno Huisman, MD, PhD; Christopher S. King, MD, FCCP; Timothy A. Morris, MD, FCCP; Namita Sood, MD, FCCP; Scott M. Stevens, MD; Janine R. E. Vintch, MD, FCCP; Philip Wells, MD; Scott C. Woller, MD; and COL Lisa Moores, MD, FCCP*



**\*3. In patients with DVT of the leg or PE and cancer (“cancer-associated thrombosis”), as long-term (first 3 months) anticoagulant therapy, we suggest LMWH over VKA therapy (Grade 2B), dabigatran (Grade 2C), rivaroxaban (Grade 2C), apixaban (Grade 2C), or edoxaban (Grade 2C).**



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer (Review)

### **Authors' conclusions**

For the long-term treatment of VTE in people with cancer, evidence shows that LMWHs compared to VKAs probably produces an important reduction in VTE and DOACs compared to LMWH, may likely reduce VTE but may increase risk of major bleeding.

Decisions for a person with cancer and VTE to start long-term LMWHs versus oral anticoagulation should balance benefits and harms and integrate the person's values and preferences for the important outcomes and alternative management strategies.

Les AOD oui mais....

## Les limites des AOD

- Peu d'expérience clinique
- Zones thérapeutiques mal définies
- Aucun moyen de mesurer en pratique le degré d'anticoagulation
- Pas d'antidote → en cours de développement
- Pas de phase III spécifique Kc
- Insuffisance rénale → CI ClCr < 30 ml/mn
- Nombreuses interactions médicamenteuses (chimiothérapies).
- La brièveté de leur demi-vie entraîne paradoxalement une grande sensibilité en cas d'oubli d'une prise
- Plus coûteux

# Limites des essais et piège des méta-analyses



- Ce sont des études de phase 3 de grande envergure, mais le pourcentage de patients avec un cancer actif recruté dans ces études était faible: 3%.
- Dans les essais sur les AOD, l'agent comparateur était un AVK, et non les HBPM figurant dans les recommandations.

# THE LANCET

Volume 375 - Number 9270 - Pages 245-528 - February 28-March 6, 2015

www.thelancet.com

## **Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests**

**Garattini S, Bertelé V. Lancet 2007;370:1875—7.**

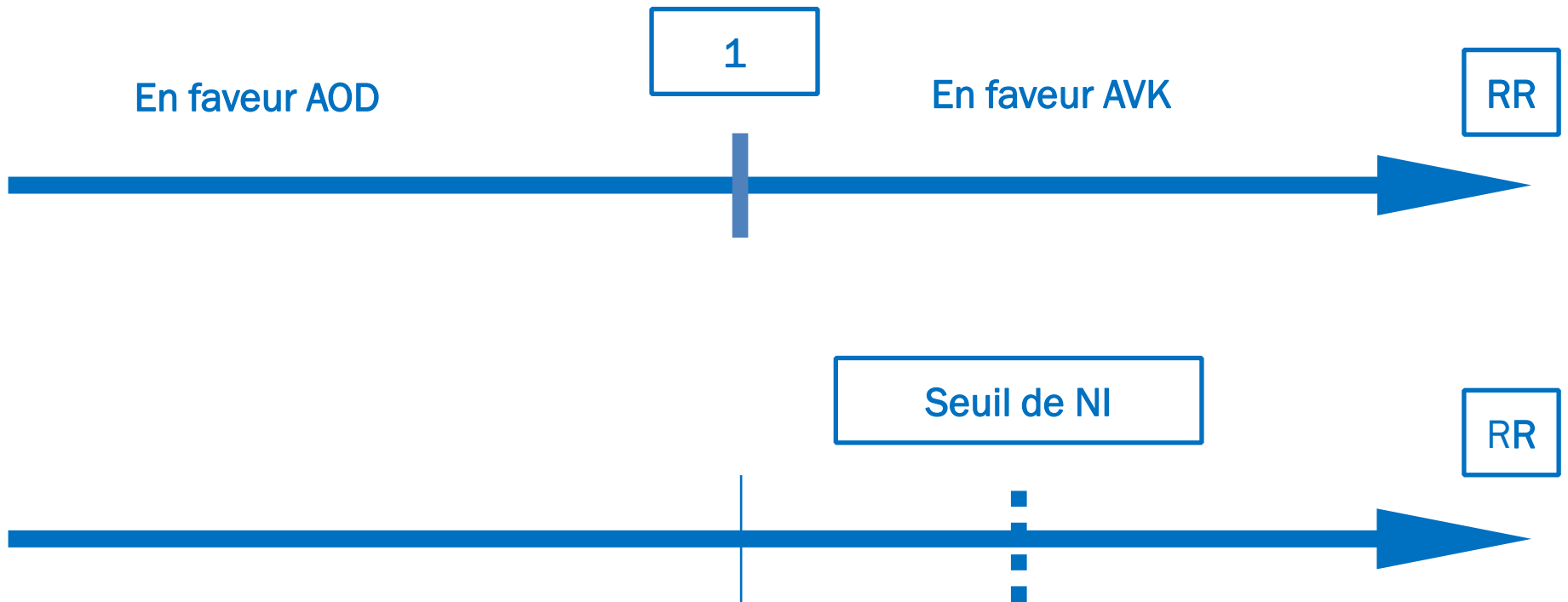
### Etude de non infériorité : intérêt, limites et pièges

P. Chevalier

Les études de non infériorité, parfois appelées, à tort, études d'équivalence, sont différentes des études de supériorité. Un traitement A sera dit non inférieur à un traitement B si la différence entre ces deux traitements est inférieure à une borne clinique. Une borne de non infériorité ( $\Delta_c$ ) résulte d'un consensus entre experts, basé sur une étude de la littérature, de préférence une méta-analyse, si elle existe. Cette borne doit être inférieure à la borne de supériorité considérée comme notable et cliniquement pertinente ; une valeur représentant la moitié de la borne de supériorité est généralement choisie, parfois les deux tiers<sup>1</sup>.

# Biais N°1 / Méthodologie

## Essai de supériorité vs Essai de Non infériorité: critère principal d'efficacité



Un essai de NI ne peut conclure à une supériorité ni même à une équivalence +++

# Essais cliniques

La Revue de médecine interne 36 (2015) 840–842



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Idées et débats

L'utilisation des anticoagulants oraux directs chez les patients âgés :  
les limites de la médecine fondée sur les preuves ?



*The use of the new direct oral anticoagulants among older subjects: The limits of  
the evidence-based medicine?*

T. Vogel<sup>a,\*,b</sup>, P.-O. Lang<sup>c,d</sup>, G. Kaltenbach<sup>a</sup>, P. Karcher<sup>a</sup>

- **(Non) Représentativité des personnes âgées incluses ???**
  - Sujets très âgés > 85 ans non évalués à large échelle
  - Sujets âgés « fragiles » non évalués à large échelle
  - Sujets âgés polymédiqués non évalués à large échelle
  - Sujets âgés avec cancer non évalués à large échelle
  - Sujets âgés grabataires non évalués à large échelle

# Attention, patients âgés



- Limites des recommandations
- Effondrement de l'Evidence-Based Medicine (EBM) après 80 ans
- Under-use / mis-use / over-use.



# Quel apport des études de vraie vie par rapport aux études randomisées avec les anticoagulants oraux directs (AOD) ?

M. Safieddine<sup>a</sup>, C. Chapelle<sup>b</sup>, E. Ollier<sup>c</sup>, L. Bertoletti<sup>d</sup>, F. Bellet<sup>e</sup>,

Les résultats en vie réelle sont-ils comparables à ceux des études cliniques ?

La différence entre la sécurité des AOD observée dans le cadre d'études et les incidents observés dans la pratique est importante.



## AOD, cancer et beaucoup d'interrogations

- Quels types de tumeurs peuvent bénéficier des AOD ?
- Quelles médications anti-cancéreuses n'interfèrent pas avec les AOD ?
- Quelle place ont-ils au-delà de 6 mois de traitement par HBPM ?
- Quelle place ont-ils en prophylaxie chez des patients cancéreux présentant un risque très élevé de MVTE.



THE

# TAKE-HOME MESSAGE

- Les AOD, du fait de leur voie d'administration, leur égale efficacité que le traitement conventionnel et leur moindre risque hémorragiques, ont indiscutablement leur place chez ces patients, en attendant que d'autres études confirment les données dont dispose le prescripteur actuellement.

- La stratégie décisionnelle s'appuie sur l'EBM **tout en prenant en compte les préférences du patient.**



Merci Pour votre attention !!

