Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866320301909
Manuscript_b8ac89b1bf82de786b6bc2236786f0b8

Vers le recours en première intention aux anticoagulants oraux directs dans le traitement de la maladie thromboembolique associée aux cancers.

Toward the use of direct oral anticoagulants as a first line therapy in cancer-associated venous thromboembolism.

Sébastien Miranda[1,2], Hervé Levesque[1,2]

1 Normandie Univ, UNIROUEN, Service de Médecine Interne, F 76031 Rouen, France.

2 Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM U1096, FHU REMOD-VHF, Rouen, France

Corresponding author

Sébastien Miranda

Phone +33 02 32 88 90 14

Fax +33 02 32 88 90 26

Sebastien.miranda@chu-rouen.fr

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

L'incidence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) comprenant thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP) est particulièrement élevée chez les patients ayant un cancer. En effet elle est estimée à 12 pour 1000 personnes-années dans une analyse poolée de 38 études contre 1,57 pour 1000 dans la population générale. [1,2]. On estime que ces patients présentent un risque thrombotique 4 à 7 fois supérieur à celui de la population générale [3]. En parallèle, le risque d'hémorragie sous anticoagulant est plus que doublé après un an de traitement par rapport aux patients sans cancer [4].

La question du traitement anticoagulant et de ses modalités est donc primordiale dans la prise en charge de ces patients et nécessite un regard global tenant compte à la fois de l'efficacité des traitements mais également des questions de leur tolérance, de la qualité de vie de ces patients lourdement suivi et aussi des coûts de santé publique.

Jusqu'alors les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) étaient le traitement recommandé dans la prise en charge de la MTEV associée au cancer. Ces recommandations étaient largement acceptées par l'ensemble des professionnels médicaux. Les HBPM avaient des avantages indéniables : peu ou pas d'interactions médicamenteuses, une relation dose administrée/effet robuste sans nécessité de monitorage et d'ajustement de dose contrairement aux antivitamines K (AVK) et surtout une efficacité considérée supérieure avec une morbidité hémorragique similaire.

En effet, si l'on considère les essais randomisés ayant comparé les différentes HBPM contre les AVK (tableau 1), l'étude CLOT a démontré que la daltéparine diminue le taux de récidive thrombotique (HR (hazard ratio) égal à 0,48) avec cependant un risque hémorragique équivalent à celui des AVK [5]. L'étude CATCH avec la tinzaparine a cependant constaté des résultats un peu différents avec l'absence de différence significative en termes de réduction de la mortalité globale ou de saignements majeurs, même si était constaté un taux inférieur de saignements non majeurs cliniquement pertinents [6]. Le taux de récidive thromboembolique était égal à 7,2% sous tinzaparine et 10,5% sous warfarine (HR 0,65 ; p=0,07).

Depuis l'arrivée sur le marché des anticoagulants oraux directs (AOD) les stratégies de prise en charge de la MTEV ont été bouleversées. Dès 2016 les recommandations américaines ont placés ces molécules en premier choix dans la stratégie de traitement de la MTEV, en dehors des formes associées à un cancer évolutif [7].

Récemment l'industrie pharmaceutique a conduit des essais portant sur la prise en charge de la MTEV à la phase aiguë dans le cancer (tableau 1).

La première étude concerne l'edoxaban (ou Lyxiana® non disponible en France) [8]. Cet essai randomisé, qui a suivi pendant 6 mois des patients atteints de cancer, a montré que l'anti-Xa par voie orale étudié était non inférieur à la daltéparine en termes de risque de récidive aux dépens d'une augmentation de 48% du nombre d'hémorragies majeures. On retrouvait le surcroît de risque d'hémorragie digestive déjà décrit dans les études de phase III et particulièrement en cas de cancer digestif.

L'étude Select-D a comparé le rivaroxaban à la daltéparine. il s'agit d'une étude pilote avec un effectif inférieur [9]. Cette étude a confirmé les données précédentes conduites avec l'edoxaban notamment pour ce qui est des hémorragies alors que les patients avec cancers de l'appareil digestif haut avaient été exclus

À la suite de ces études, les experts internationaux ont fait évoluer les recommandations vers un modèle de prise en charge individualisée des thromboses en fonction du site du cancer primitif et du risque hémorragique individuel. Ainsi, tenant compte de la non infériorité en terme de récidive thrombotique et de l'impact sur la qualité de vie du traitement par voie orale l'ISTH (*International Society of Thrombosis and Haemostasis*) en 2018 puis l'ITAC (*International Initiative on Thrombosis and Cancer*) en 2019 recommandaient en première intention les AOD en l'absence de risque hémorragique élevé et de cancer des filières uro-digestives [10,11]. Cette décision englobait la phase aiguë du traitement et la prévention secondaire de la MTEV.

Ces recommandations ont été rapidement appliquées au Canada où le coût du traitement a un impact bien plus important sur la prescription qu'en France, la prise en charge des médicaments dépendant d'assurances médicales privées qui ne sont pas universelles. A titre d'exemple, en Ontario le coût d'un mois d'anticoagulation par HBPM est 20 fois supérieur à celui d'un mois de traitement par AOD. Le choix de l'AOD est de fait un choix pragmatique.

En Europe, les recommandations émises sous l'égide de la société européenne de cardiologie considéraient que l'edoxaban (niveau de preuve B) et le rivaroxaban (niveau de preuve C) pouvaient être des alternatives aux HBPM en l'absence de cancer gastrointestinal [12].

Les experts français recommandaient en 2019 de traiter les malades atteints de cancer actif et d'une TVP/EP par une HBPM sans relais par AVK pendant les six premiers mois de traitement (grade 1+). Ce n'est qu'en cas d'intolérance aux HBPM et de risque hémorragique faible qu'il était prudemment suggéré de proposer un AOD plutôt qu'un AVK [13].

Les résultats d'essais thérapeutiques utilisant l'apixaban étaient très attendus par la communauté médicale. Les résultats de l'essai ADAM-VTE ont été accueillis de manière

mitigée. Cette étude qui testait la supériorité de l'apixaban sur la daltéparine en termes d'hémorragies majeures rapportait un taux de récidive thrombotique très faible et aucune hémorragie majeure dans le bras apixaban. Ces taux laissaient penser qu'un biais de sélection limitait l'extrapolation des résultats. Par conséquent les résultats de l'essai CARRAVAGIO [14] qui comparait l'apixaban à la daltéparine étaient attendus avec impatience. Le critère principal de jugement de cette étude était la non-infériorité du taux de récidive thrombotique de l'apixaban. De manière intéressante environ 20% des patients inclus avaient un cancer rectal ou colique, 7% un cancer œsogastrique. Les patients avec des tumeurs cérébrales ou des tumeurs primitives intracrâniennes avaient été exclues. Les résultats ont montré un taux de récidive à 12 mois égal à 5,6% dans le groupe apixaban contre 7,9% dans le groupe daltéparine (HR 0,63 [95% IC 0,37-1,07] $p < 0,001$ pour la non-infériorité ; P=0,09 pour la supériorité). Les investigateurs avaient rapporté par ailleurs 3,8% de saignements majeurs définis selon les critères ISTH dans le groupe apixaban contre 4% dans le groupe contrôle. (HR 0,82; [95% IC 0,40- 1,69)]; P=0,60) sans sur-représentation des saignements digestifs. Néanmoins le nombre de saignements cliniquement significatifs était un peu plus élevé chez les patients sous apixaban 9% contre 5% du fait d'une incidence accrue des hématuries sous apixaban.

Cette étude devrait changer nos pratiques et faire considérer l'apixaban comme un traitement anticoagulant de première ligne dans cette population. Plusieurs arguments plaident pour une telle recommandation. Nous disposons désormais de trois études qui ont été menées chez des patients avec MTEV alors qu'ils étaient traités pour un cancer par chimiothérapie, immunothérapie, hormonothérapies sans que la problématique d'interaction médicamenteuse ne modifie l'efficacité des traitements. Concernant le risque hémorragique potentiel des AOD, les données rassurantes des premiers essais de mise sur le marché sont renforcées chez ces patients souffrant de cancer. Il faut également considérer la qualité de vie de ces patients dont l'administration orale du traitement anticoagulant est un élément clé. Enfin la question des coûts doit être également prise en compte dans notre système de santé, comme cela est le cas au Canada et aux États-Unis. Il n'existe à notre connaissance qu'une seule étude publiée ayant étudié l'aspect médico-économique des AOD dans le cancer. Cette analyse post hoc des données de HOKUSAI cancer et SELECT-D a montré que l'utilisation du rivaroxaban permet d'économiser 24129 $ après 60 mois de suivi [15]. Du fait des différences entre les systèmes de santé français et nord-américains l'extrapolation de telles données doit être faite avec précaution. Cependant, le coût des 6 premiers mois de traitements s'élève à 447,38 et 449,24 euros pour l'apixaban et le rivaroxaban en comparaison à 2034 et 1149 euros respectivement

pour la tinzaparine et la daltéparine (données issues du Vidal® au 25/05/2020). Si l'on considère que le l'apixaban n'était pas associé à un sur risque hémorragique notable dans l'étude CARRAVAGIO et que l'administration des HBPM mobilise régulièrement une infirmière à domicile, on peut supposer qu'une analyse médico économique menée en France retrouverait des résultats comparables. Ceci reste bien sûr à démontrer par une étude dédiée.

Les AOD ont également été testés en prophylaxie primaire chez les patients atteints de cancers à haut risque thrombotique dans deux études randomisées contre placebo. L'essai AVERT étudiait l'apixaban à la posologie de 2,5mg deux fois par jour et l'essai CASSINI le rivaroxaban à 10 mg par jour [16,17]. Un risque thrombotique élevé était défini par un score de Khorana supérieur ou égale à 2. L'étude AVERT était positive pour le critère principal de jugement à savoir le nombre d'événements thrombo-emboliques (HR 0,41 ; p<0,001) au prix d'une augmentation des hémorragies (HR 2 ; p=0,046) l'étude Cassini montrait une tendance à la réduction des évènements thrombotiques (HR 0,66 ; p=0,1) avec un doublement du nombre d'hémorragie (HR 1,96 ; p= 0,26). L'utilisation du score de Khorana était l'une des grandes limites de ces études puisqu'il a échoué à prédire le risque thrombotique dans de nombreuses situations. Actuellement, seuls les cancers du pancréas et les cancers du poumon à faible risque hémorragique sont vraiment éligibles à une thrombophrophylaxie. AVERT place l'apixaban comme une alternative possible aux HBPM, en l'absence d'étude comparative HBPM *vs* AOD, si une thrombophrophylaxie est décidée.

Déclaration de liens d'intérêts :

SM : Intervenant ponctuel pour Bayer, BMS-Pfizer, Léopharma.

HL : pas de liens d'intérêts

Références

[1] Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS Medicine 2012;9:e1001275.

[2] Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, Gouillou M, Paleiron N, Bressollette L, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. Thromb Haemost 2016;116:967–74.

[3] Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. Blood 2013;122:1712–23.

[4] Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100:3484–8.

[5] Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. N Engl J Med 2003;349:146–53.

[6] Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: A randomized clinical trial. JAMA 2015;314:677–86.

[7] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149:315–52.

[8] Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine 2018;378:615–24..

[9] Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. 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). Journal of Clinical Oncology 2018:JCO.2018.78.803.

[10] Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. The Lancet Oncology 2019;20:e566–81.

[11] Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2018;16:1891–4.

[12] Meyer G, Becattini C, Geersing G-J, Harjola V-P, Huisman MV, Humbert M, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) n.d.:61.

[13] Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. Revue des Maladies Respiratoires 2019;36:249–83.

[14] Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med 2020:NEJMoa1915103.

[15] Li A, Manohar PM, Garcia DA, Lyman GH, Steuten LM. Cost effectiveness analysis of direct oral anticoagulant (DOAC) versus dalteparin for the treatment of cancer associated thrombosis (CAT) in the United States. Thromb Res 2019;180:37–42.

[16] Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. New Engl J Med 2019;380:711–9.

[17] Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. N Engl J Med 2019;380:720–8.

Tableau 1. Essais randomisés.

	HBPM *versus* AVK		AOD *versus* HBPM		
Études (référence)	CLOT [5]	CATCH [6]	Hokusai cancer [7]0	Select D [8]	Carravagio [12]
Traitements	daltéparine / warfarine	tinzaparine/ warfarine	edoxaban/ dalteparine	rivaroxaban/ dalteparine	apixaban/ dalteparine
Patients (n/n)	336/336	449/451	522/524	203/203	576/579
Durée de suivi (mois)	6	6	12	6	12
Méthodologie	non infériorité	supériorité	non infériorité	pilote	non infériorité
Exclusion (cancer)			Carcinome basocellulaire spinocellulaire	Carcinome basocellulaire, spinocellulaire, cancers œsogastriques	Carcinome basocellulaire, spinocellulaire, cancer cérébral ou métastases cérébrales leucémies aiguës
Récidives thrombotiques *	9% vs 17% P = 0,002	7,2%vs 10,5% p = 0,07	7,9% vs 11,3%	4 % vs 11 %	5,6% vs 7,9% P < 0,001
% d'hémorragies majeures à 6 mois*	6% vs 4% P = 0,27	2,7 vs 2,4 ns	6,9 % vs 4%	6% vs 4%	3,8 % vs 4 % P = 0,60
% d'hémorragies cliniquement significatives à 6 mois*	-	10,9% vs 15,2% P=0,004	14,6% vs 11,1% à 12 mois	13% vs 4%	12,2% vs 9,7%
Mortalité*	39% vs 41%	34,7 vs 32,2	24,8 vs 24,2	25% vs 30%	23,4% vs 26,4%

*Traitement à l'étude *vs* comparateur %. HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; AVK antivitamine K ; AOD anticoagulant oraux directs