



# La place des anticoagulants oraux directs chez les patients atteints de cancer

JOURNÉE SCIENTIFIQUE D'ONCOLOGIE

GENEVIÈVE DESAULNIERS, PHARMACIENNE

25 OCTOBRE 2019

# Question 1

- ▶ Quelle est la proportion de patients avec qui vous discutez du risque de thrombose associée au cancer?
  - a) 0%
  - b) 25%
  - c) 75%
  - d) 100%

# Question 2

- ▶ Vrai ou faux : la thrombose associée au cancer est la 2<sup>e</sup> cause de mortalité après la progression de la maladie?
  - ▶ a) Vrai
  - ▶ b) Faux

# Question 3

- ▶ Chez un patient atteint d'un cancer de l'estomac métastatique, quel est le meilleur agent pour traiter sa thromboembolie veineuse?
  - a) HFPM
  - b) Edoxaban
  - c) Rivaroxaban
  - d) Warfarine

# Conflits d'intérêts

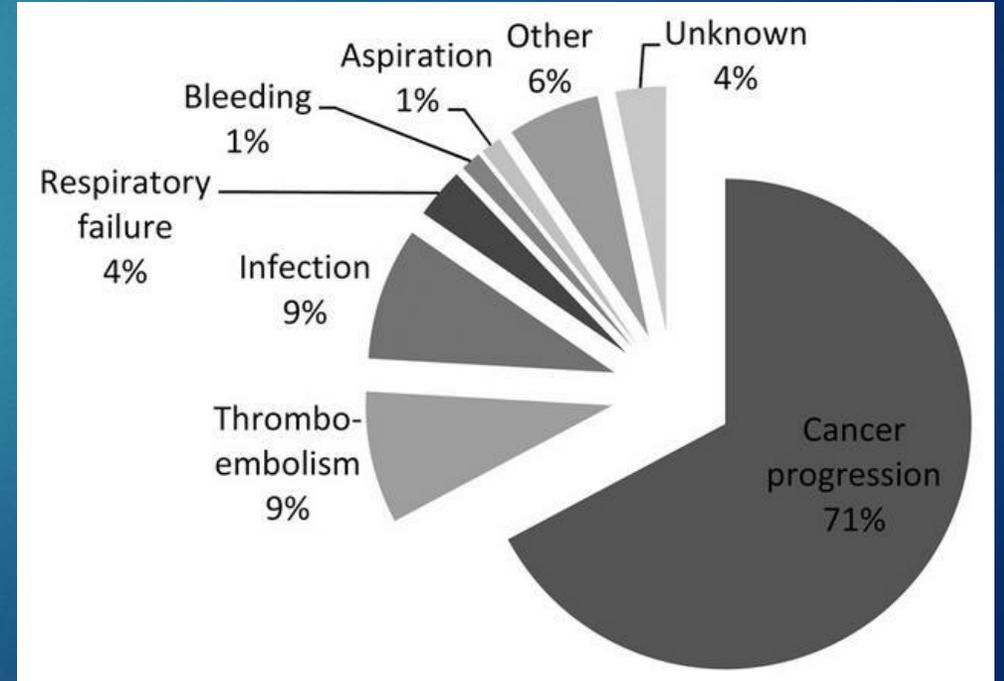
- ▶ Aucun conflit d'intérêt

# Objectifs

- ▶ Discuter de la place des anticoagulants oraux directs (AOD) et des héparines de faible poids moléculaires (HFPM) chez les patients atteints de cancer
  - ▶ Thromboprophylaxie
  - ▶ Traitement de thromboembolie veineuse (TEV)
- ▶ Présenter les nouvelles recommandations pour la prise en charge des TEV chez les patients atteints de cancer
- ▶ Réviser la prescription des AOD (posologies, précautions, interactions médicamenteuses, couverture RAMQ, etc.)

# Thromboembolie veineuse (TEV) chez patient cancéreux

- ▶ Le cancer augmente de 4 à 7 fois le risque de TEV
- ▶ 20 % des TEV nouvellement diagnostiquées sont associées au cancer
- ▶ 2<sup>e</sup> cause de mortalité après la progression associée au cancer
- ▶ Traitement complexe
  - ▶ Risque de récurrences vs risque de saignement



# Thromboembolie veineuse chez patient cancéreux

- ▶ Plusieurs facteurs de risque associés
  - ▶ Cancer
    - ▶ Type de cancer
    - ▶ Compression des vaisseaux par la tumeur
    - ▶ Dommage a/n l'endothélium vasculaire 2<sup>e</sup> à la chimiothérapie
    - ▶ Biomarqueurs
  - ▶ Chimiothérapie
  - ▶ Immobilisation
  - ▶ Chirurgie
  - ▶ Hospitalisation
  - ▶ Autres comorbidités

# Taux d'incidence de TEV selon le type de cancer

Taux d'incidence (IC à 95 %) de première TEV pour 100 années-personnes selon le type de cancer

Âge	Total ≥ 18 ans
Vessie	2,7 (2,4-3,0)
Sein	3,2 (2,9-3,4)
Côlon	6,7 (6,3-7,2)
Poumon	10,1 (9,5-10,8)
Prostate	4,4 (4,0-4,7)
Utérus	7,0 (5,9-8,3)
Sang	4,5 (4,1-4,8)
Cerveau	12,1 (10,3-14,0)
Ovaire	11,9 (10,6-13,2)
Pancréas	14,6 (12,9-16,5)
Estomac	10,8 (9,5-12,3)

Cohen AT et al, *Thromb Haemost* 2017;117:57-65

# Contexte clinique de la dernière décennie

- ▶ Les HFPM étaient le traitement de choix pour le traitement des thromboses associées au cancer
- ▶ Avantages associés aux HFPM
  - ▶ Plus efficace que la warfarine
  - ▶ Meilleure qualité de vie vs warfarine
- ▶ Inconvénients associées aux HFPM
  - ▶ Coût
  - ▶ Inconfort associé à l'injection
- ▶ Arrivée des AOD
  - ▶ Études en prévention et en traitement des TEV

# Prévention de la TEV



# Score de Khorana

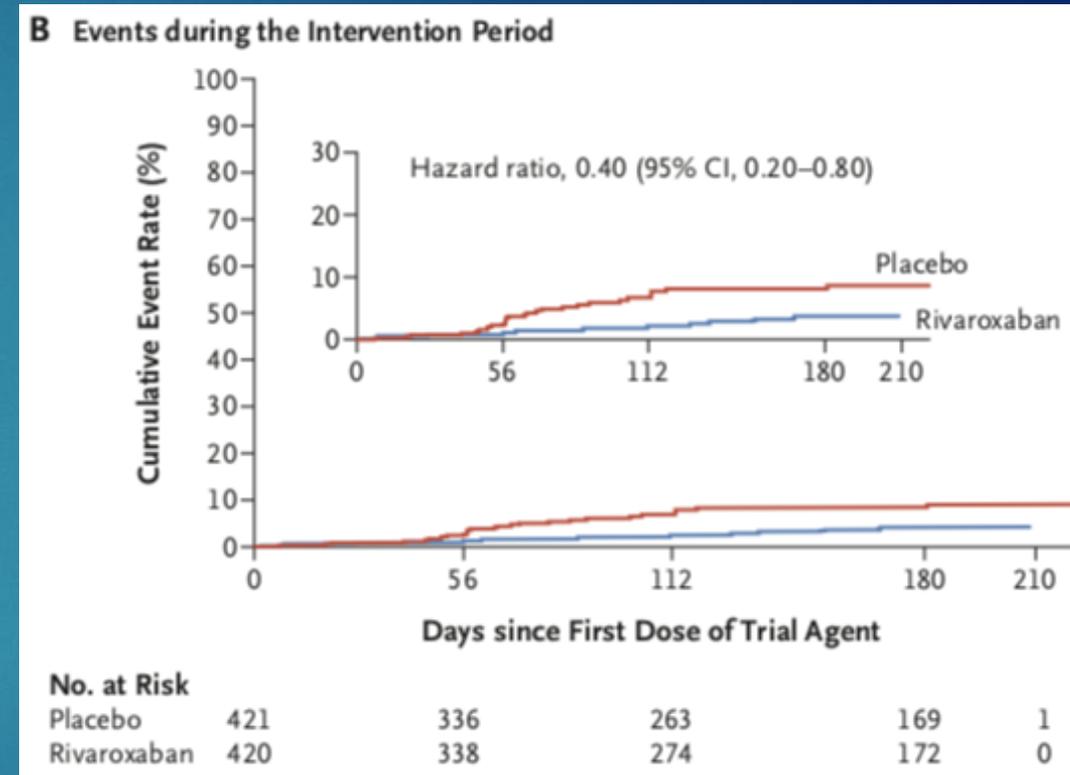
Table 2. Predictive model for chemotherapy-associated VTE<sup>16</sup>

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

High-risk score,  $\geq 3$ ; intermediate-risk score, 1-2; low-risk score, 0.

# Étude CASSINI – prophylaxie TEV

- ▶ Étude double insu multi-centrique (n = 841)
- ▶ Critères d'inclusion
  - ▶ Tumeurs solides/lymphomes
  - ▶ Score Khorana  $\geq 2$
  - ▶ ECOG 0-2
  - ▶ Clcr  $\geq 30$  ml/min
- ▶ Rivaroxaban 10 mg DIE vs placebo x 6 mois
- ▶ Objectif primaire composé
  - ▶ Incidence de TEV et EP
  - ▶ Saignements majeurs
- ▶ Conclusion :
  - ▶ Rivaroxaban diminue l'incidence de TEV (non significatif) – « intention-to-treat »
  - ▶ Pas de différence de saignement



# Étude AVERT – prophylaxie TEV

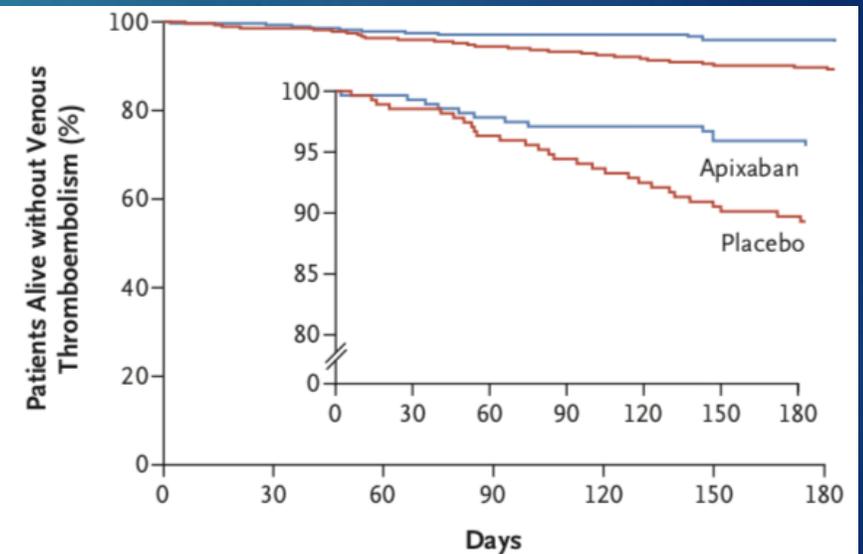
- ▶ Étude randomisée double insu (n = 563)
- ▶ Critères d'inclusion
  - ▶ Nouveau diagnostic de cancer ou progression
  - ▶ Initiation d'un nouveau traitement de chimiothérapie (minimum 3 mois)
  - ▶ Score Khorana  $\geq 2$
- ▶ Apixaban 2,5 mg po BID vs placebo x 6 mois
- ▶ Objectif primaire
  - ▶ 1<sup>er</sup> épisode TEV ou EP
- ▶ Objectif secondaire
  - ▶ Saignement majeur
- ▶ Conclusion
  - ▶ Diminution des événements
  - ▶ Plus de saignements majeurs

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 21, 2019 VOL. 380 NO. 8

## Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer

Marc Carrier, M.D., Karim Abou-Nassar, M.D., Ranjeeta Mallick, Ph.D., Vicky Tagalakis, M.D., Sudeep Shivakumar, M.D., Ariah Schattner, M.D., Philip Kuruvilla, M.D., Danny Hill, M.D., Silvana Spadafora, M.D., Katherine Marquis, M.D., Mateya Trinkaus, M.D., Anna Tomiak, M.D., Agnes Y.Y. Lee, M.D., Peter L. Gross, M.D., Alejandro Lazo-Langner, M.D., Robert El-Maraghi, M.D., Glenwood Goss, M.D., Gregoire Le Gal, M.D., David Stewart, M.D., Timothy Ramsay, Ph.D., Marc Rodier, M.D., Debra Witham, B.Sc.N., and Philip S. Wells, M.D., for the AVERT Investigators



### No. at Risk

Apixaban	288	276	265	256	249	244	229
Placebo	275	268	259	244	237	228	215

# Recommandations

## Prévention TEV chez patients atteints de cancer

- ▶ ASCO (2019)
  - ▶ Patients hospitalisés :
    - ▶ Cancer actif et maladie aiguë ou mobilité diminuée : prophylaxie si absence de C-I
    - ▶ Cancer actif sans FR : prophylaxie peut être considérée si absence de C-I
  - ▶ Patients ambulatoires :
    - ▶ Pas de routine
    - ▶ Patient à haut risque (Khorana  $\geq 2$  avant l'initiation de la chimiotx) : AOD ou HFPM peuvent considérés, si absence de C-I ou int mx. Risques vs bénéfices
    - ▶ Patients sous Lenalidomide ou Thalidomide + Chimiotx et/ou Dex :
      - ▶ Faible risque : ASA ou HFPM
      - ▶ Haut risque : HFPM

# Recommandations

## Prévention TEV chez patients atteints de cancer

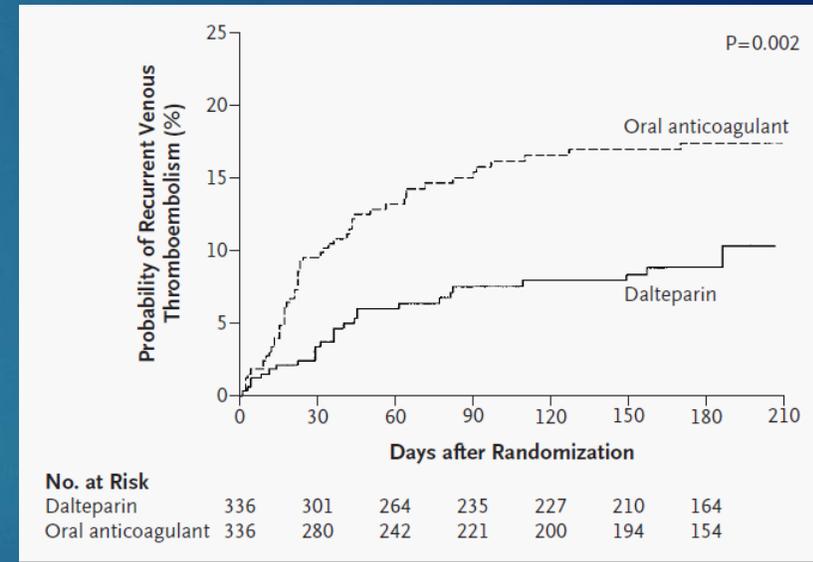
- ▶ NCCN
  - ▶ Utiliser le score de Khorana pour les patients ambulatoires
  - ▶ Score Khorana > 3 : « COULD BE considered for prophylaxis on an individual basis evaluating risk/benefit ratio »

# Traitement de la TEV



# Étude CLOT

- ▶ Étude ouverte randomisée « intention-to-treat » multicentrique
- ▶ N = 676 patients
- ▶ Patients atteints de cancer avec TEV et/ou EP
- ▶ Warfarine vs daltéparine x 6 mois
- ▶ Objectif primaire
  - ▶ Récurrence TEV ou EP
- ▶ Objectif secondaire
  - ▶ Saignements
- ▶ Diminution significative du taux de récurrence avec la daltéparine
- ▶ Pas de différence dans le saignement



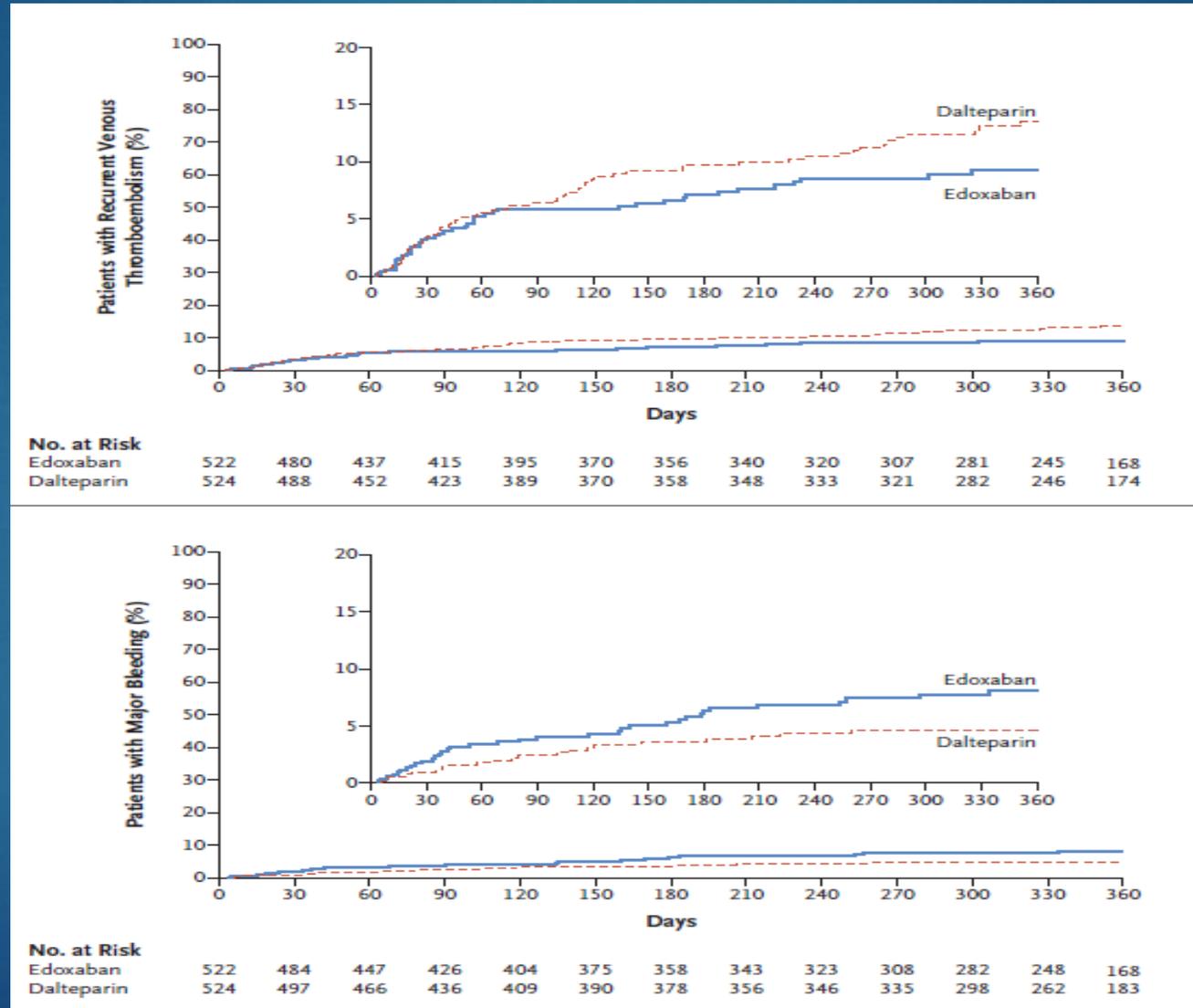
# HFPM

- ▶ HFPM disponibles
  - ▶ Daltéparine 200 U/kg DIE x 1 mois, puis 150 U/kg DIE (Santé Canada\*)
  - ▶ Tinzaparin 175 U/kg DIE
  - ▶ Enoxaparin 1 mg/kg BID
- ▶ Arrondir à la seringue la plus près
- ▶ Précautions
  - ▶ Patients obèses
  - ▶ IRC

# Étude HOKUSAI

- ▶ Étude ouverte randomisée de non-infériorité
- ▶ 1050 patients atteints de cancer avec TEV ou EP
- ▶ Edoxaban 60 mg po DIE (HFPM x 5 jours) vs daltéparine x 6-12 mois
- ▶ Objectif primaire composé
  - ▶ Récurrence de TEV
  - ▶ Saignements majeurs
- ▶ Conclusion
  - ▶ Edoxaban non inférieur à la daltéparine, mais plus de saignements majeurs

# Étude HOKUSAI



# Facteurs de risque de saignements majeurs (HOKUSAI)

**TABLE II** Rates of major bleeding complications in patients with high-risk features in the HOKUSAI VTE Cancer trial<sup>7</sup>

Risk factor	Major bleeding (%)		<i>p</i> Value
	Edoxaban	Dalteparin	
Urothelial cancer	13.2	0	NA
Creatinine clearance 30–50 mL/min	10.5	2.9	NA
Platelets 50–100×10 <sup>3</sup> /mL	12.5	4.3	NA
Use of antiplatelet agents	11.5	3.2	NA
3 Risk factors <sup>a</sup>	13.5	4.1	<0.05
4 Or more risk factors <sup>a</sup>	10.5	4.2	NA

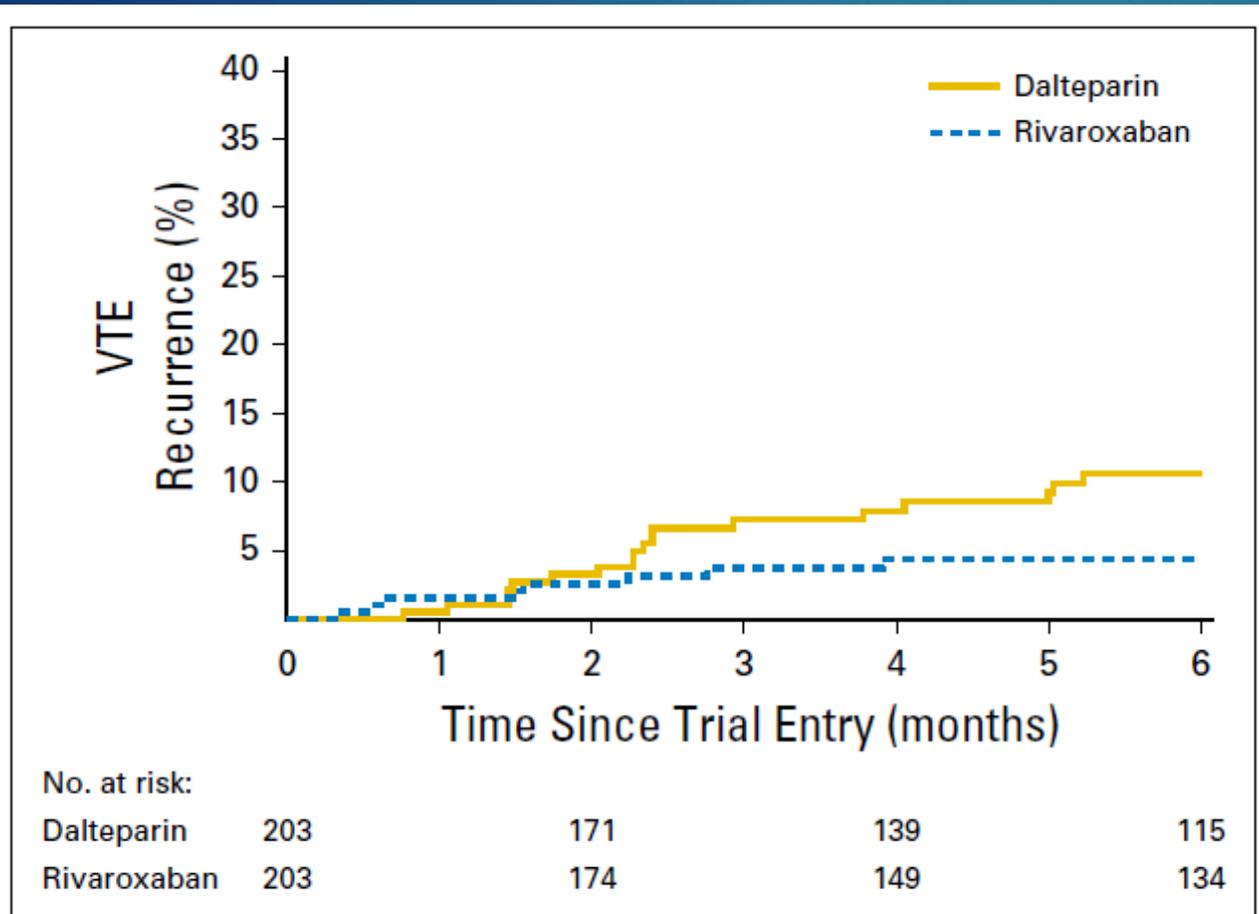
<sup>a</sup> Defined as surgery within the preceding 2 weeks, use of antiplatelet agents, primary or metastatic brain tumour, regionally advanced or metastatic cancer, gastrointestinal or urothelial cancer diagnosed within the preceding 6 months, or treatment with bevacizumab within the preceding 6 weeks.

NA = not available.

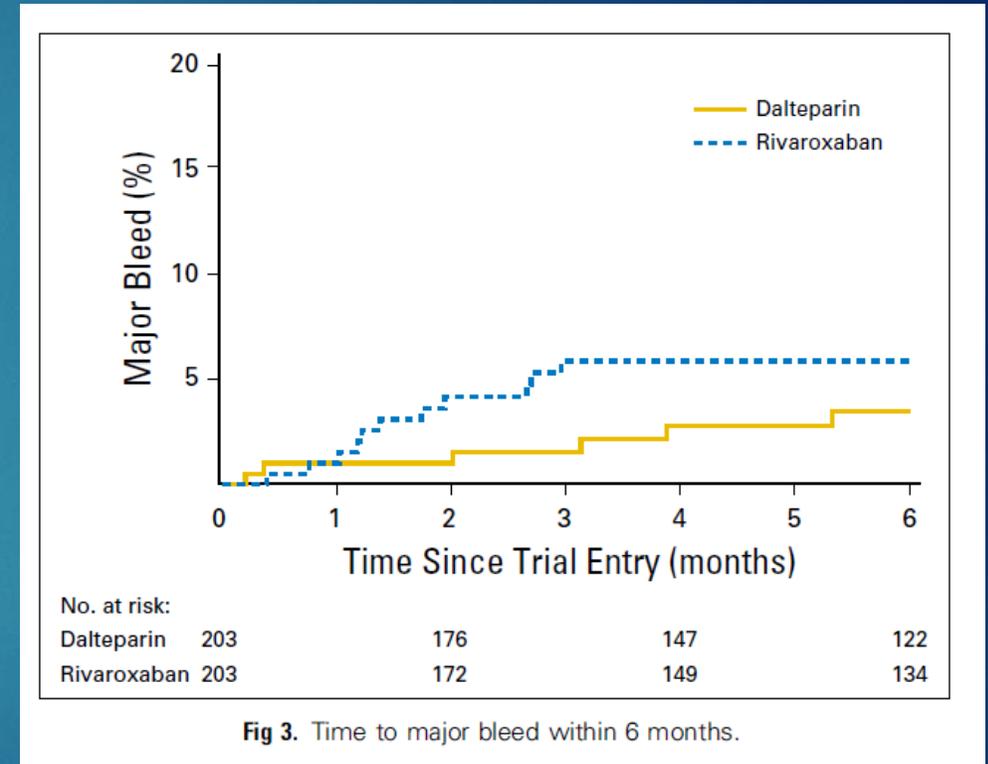
# Étude SELECT-D

- ▶ Étude pilote ouverte randomisée multicentrique
- ▶ 406 patients atteints de cancer avec TEV ou EP
- ▶ Rivaroxaban 15 mg po BID x 3 semaines, puis 20 mg DIE vs daltéparine x 6 mois (suivi de 24 mois)
- ▶ Objectif primaire
  - ▶ Récurrence de TEV
- ▶ Objectif secondaire
  - ▶ Saignements
- ▶ Conclusion
  - ▶ Diminution des récurrences de TEV avec rivaroxaban, mais plus de saignements

# Étude SELECT-D



**Fig 2.** Time to venous thromboembolism (VTE) recurrence within 6 months.



**Fig 3.** Time to major bleed within 6 months.

# Étude ADAM-VTE

- ▶ Étude ouverte multicentrique randomisée de supériorité
- ▶ 287 patients atteints de cancer avec TEV et EP
- ▶ Apixaban 10 mg BID x 7 jours puis 5 mg BID vs daltéparine x 6 mois
- ▶ Objectif primaire
  - ▶ Sécurité de l'apixaban vs daltéparine (saignements majeurs)
- ▶ Objectif secondaire
  - ▶ Récurrence TEV
- ▶ Conclusion
  - ▶ Saignements majeurs équivalents
  - ▶ Récurrence TEV : pas de différence statistiquement significative
- ▶ Étude Caravaggio à suivre printemps 2020...

# Types de cancer et sites de saignements

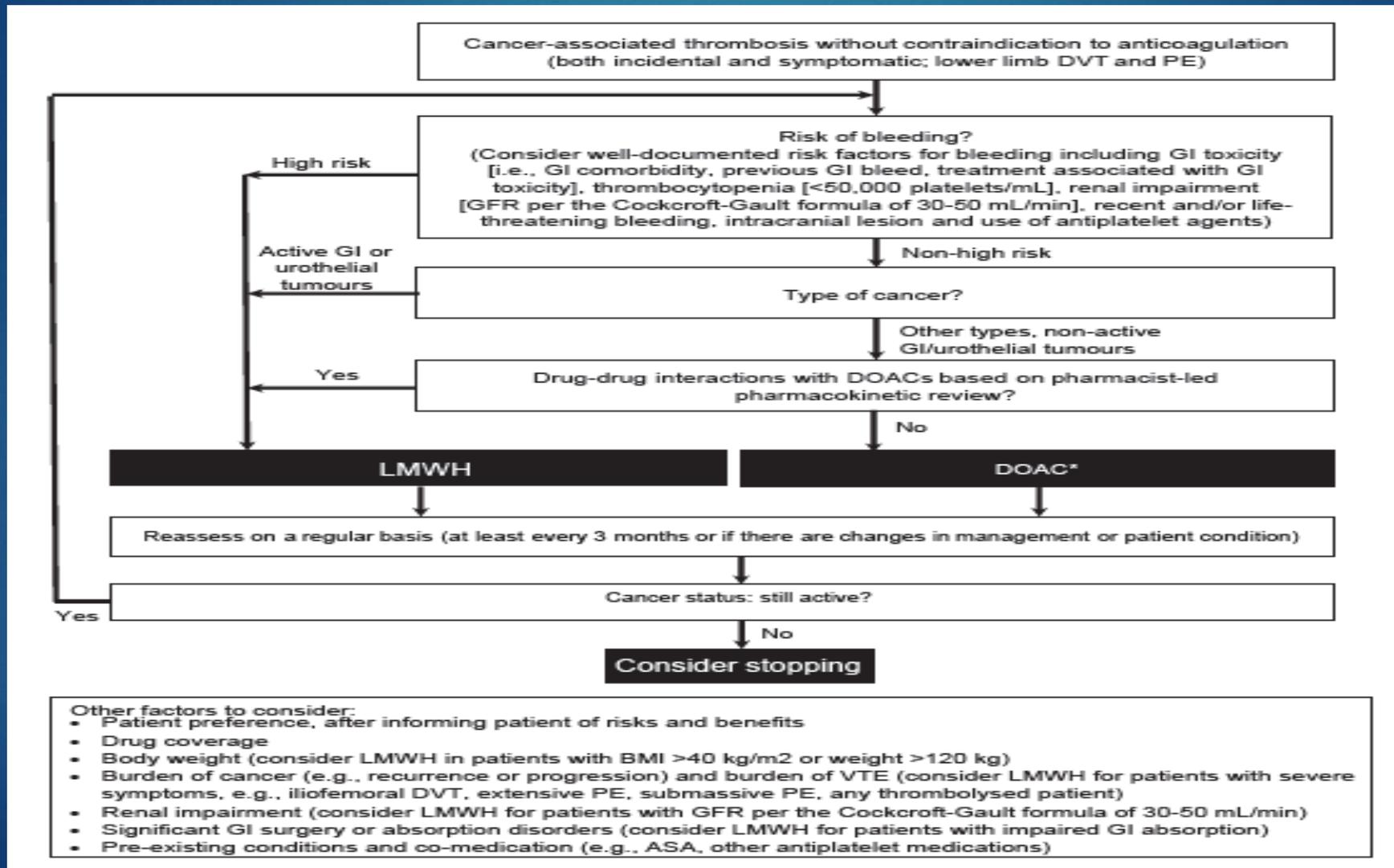
**Table 5** DOAC-CAT clinical trials: characteristics of anatomic location and primary tumors associated with major bleeding events

Clinical trial	Major bleeding events				
	Primary tumor <i>N</i> (%)		Location	Edoxaban <i>N</i> (%)	Dalteparin <i>N</i> (%)
Hokusai cancer [59]	Gastrointestinal	26 (54.2)	Upper gastrointestinal	18 (56.2)	3 (18.8)
	Genitourinary	4 (8.3)	Lower gastrointestinal	4 (12.5)	2 (12.5)
	Gynecological	4 (8.3)	Genitourinary	2 (6.3)	0
	Brain/spine	4 (8.3)	Brain/spine	2 (6.3)	3 (18.8)
	Other	10 (20.8)	Skin/soft tissue	1 (3.1)	1 (6.3)
			Retroperitoneal	1 (3.1)	1 (6.3)
			Mucosa	1 (3.1)	0
			Other	3 (9.4)	3 (18.8)
Clinical trial	Major bleeding events				
	Primary tumor <i>N</i> (%)		Location	Rivaroxaban <i>N</i> (%)	Dalteparin <i>N</i> (%)
Select-D [62]	Gastrointestinal	13 (76.5)	Upper gastrointestinal	5 (45.5)	4 (66.7)
	Genitourinary	1 (5.9)	Lower gastrointestinal	1 (9.1)	0
	Lung	1 (5.9)	Unknown gastrointestinal	2 (18.2)	0
	Other	2 (11.8)	Genitourinary	1 (9.1)	0
			Other	2 (18.2)	2 (33.3)



# Les recommandations en traitement des TEV chez patients atteints de cancer

# Recommandations canadiennes Tx de la thrombose associée au cancer



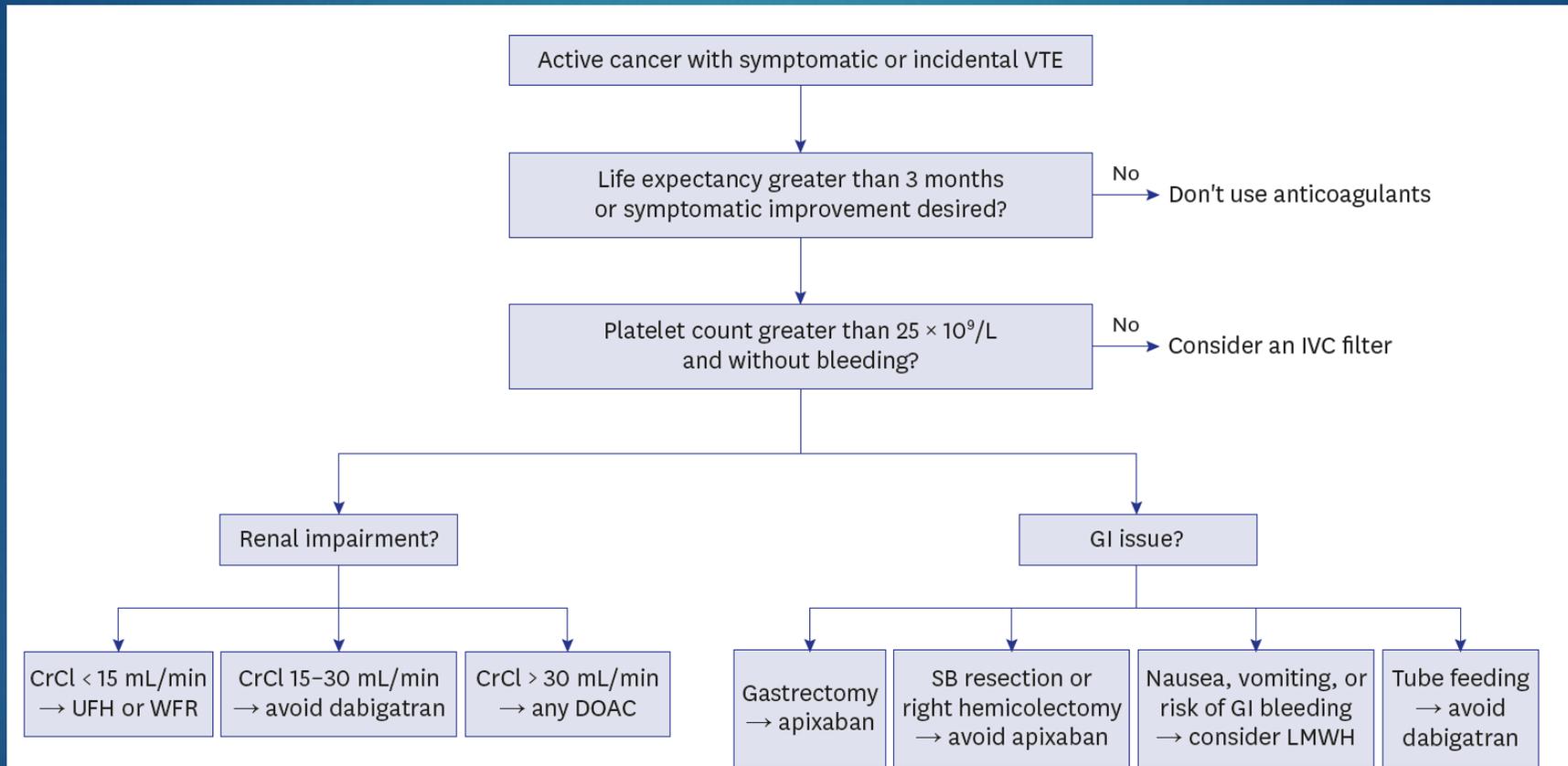
DOAC (AOD) :

- Edoxaban
- Rivaroxaban

# Recommandations de l'ASCO 2019

- ▶ Tx initial (5-10 jours) :
  - ▶ HFPM, rivaroxaban, +/- HNF ou +/- fondaparinux
- ▶ Tx à long terme (6 mois minimum) :
  - ▶ HFPM, edoxaban ou rivaroxaban
  - ▶ Warfarine : si HFPM ou AOD impossible
  - ▶ Plus de risque de saignements si cancers G-I ou G-U et/ou int mx
- ▶ Tx à long terme (plus de 6 mois) :
  - ▶ Si cancer métastatique ou traitement actif
- ▶ Pt avec tumeur SNC (primaire ou métastatique) : agent de choix inconnu
- ▶ Recommandations similaires de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (2019)

# Recommandations selon insuffisance rénale et atteinte G-I



**Fig. 2.** DOAC selection for the treatment of CAT.

DOAC = direct oral anticoagulant, CAT = cancer-associated venous thromboembolism, VTE = venous thromboembolism, IVC = inferior vena cava, CrCl = creatinine clearance, UFH = unfractionated heparin, WFR = warfarin, SB = small bowel, GI = gastrointestinal, LMWH = low-molecular-weight heparin.

# Chimiothérapies et toxicités gastro-intestinales

Drug class	Agent or agents	Types of toxicity
Alkylating agent (in high doses) <sup>21</sup>	Cyclophosphamide, bendamustine, busulfan, ifosfamide, melphalan	Stomatitis
Antimetabolite <sup>21</sup>	5-Fluorouracil, cytarabine, floxuridine, methotrexate	Diarrhea, stomatitis
Antimitotic agent <sup>21</sup>	Vinblastine, vincristine	Stomatitis, constipation
Checkpoint inhibitor <sup>22</sup>	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab	Colitis, diarrhea
EGFR inhibitor <sup>22</sup>	Cetuximab	Diarrhea
	Erlotinib, afatinib, gefitinib	Diarrhea, GI bleeding or perforation
Immunomodulating agent <sup>21</sup>	Interleukin 2	Stomatitis, colitis
MEK inhibitor <sup>22</sup>	Trametinib	Diarrhea
Nitrosourea <sup>21</sup>	Carmustine, lomustine	Diarrhea
PI3K inhibitor <sup>22</sup>	Idelalisib	Colitis
Topoisomerase inhibitor <sup>21</sup>	Etoposide	Stomatitis
	Irinotecan	Diarrhea, stomatitis
VEGF or VEGFR inhibitor <sup>22</sup>	Axitinib, bevacizumab	GI bleeding or perforation

<sup>a</sup> The list of therapies in the table is incomplete; agents are provided as examples.  
 EGFR = epidermal growth factor receptor; MEK = mitogen-activated protein kinase kinase; PI3K = phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase;  
 VEGF(R) = vascular endothelial growth factor (receptor).

# Durée de traitement

- ▶ Durée optimale non étudiée
- ▶ Minimum de 3-6 mois
- ▶ Traitement prolongé
  - ▶ Traitement actif de chimiothérapie
  - ▶ Maladie métastatique/réfractaire/en progression
  - ▶ Autres facteurs de risque de thrombose (ex : cathéter central)
- ▶ Réévaluer
  - ▶ Durée du traitement aux 3 mois
  - ▶ Risque de saignement
  - ▶ Pronostic
- ▶ Pas de recommandation avec les AOD > 6 mois

# Suivi de la thérapie

- ▶ Efficacité du traitement vs saignements
- ▶ Paramètres
  - ▶ Poids
  - ▶ FSC
  - ▶ Créatinine
- ▶ Nouvelles interactions médicamenteuses
- ▶ Aux 3 mois minimum

# Traitement des récurrences sous traitement

- ▶ l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (2019)
  - ▶ HFPM : augmenter l'HFPM de 20-25% ou relais AOD
  - ▶ AOD : relais HFPM

# La fin de la warfarine chez les patients atteints de cancer?

- ▶ Option de dernier recours...
  - ▶ Efficacité inférieure
  - ▶ Plus de risque de complications
  - ▶ À éviter les premiers 3 mois
- ▶ Alternative
  - ▶ HFPM et AOD CI ou non disponible
  - ▶ \$\$

# La prescription des AOD

# Edoxaban (Lixiana)

- ▶ Posologie
  - ▶ 60 mg PO DIE après un minimum de 5 jours avec HFPM
- ▶ Comprimés disponibles
  - ▶ 15 mg, 30 mg, 60 mg
  - ▶ Les comprimés peuvent être écrasés

# Edoxaban (Lixiana)

## Populations particulières

- ▶  $\leq 60$  kg : Edoxaban 30 mg po DIE
- ▶ IR
  - ▶ Clcr 15-50 ml/min : 30 mg po DIE
  - ▶ Clcr  $< 30$  ml/min : non recommandé
    - ▶ USA : Clcr 15-30 ml/min : 30 mg po DIE
- ▶ IH
  - ▶ Non recommandé Child-Pugh B et C

# Rivaroxaban (Xarelto)

- ▶ Posologie
  - ▶ 15 mg BID x 3 semaines puis 20 mg DIE
  - ▶ Prise avec nourriture
- ▶ Comprimés disponibles
  - ▶ 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg
  - ▶ Comprimés sécables (prise avec nourriture)
  - ▶ Les comprimés peuvent être écrasés

# Rivaroxaban (Xarelto)

## Populations particulières

- ▶ IR
  - ▶ Clcr < 30 ml/min : éviter
- ▶ IH
  - ▶ Child-Pugh B ou C
    - ▶ USA : éviter
    - ▶ Canada
      - ▶ B : prudence - étude PK (augmentation de l'AUC de 2,3 x)
      - ▶ C : pas de recommandation (non étudié)
- ▶ Contient du lactose

# Apixaban (Eliquis)

- ▶ Posologie
  - ▶ 10 mg BID x 7 jours puis 5 mg BID
  - ▶ Prise sans égard aux repas
- ▶ Comprimés disponibles
  - ▶ 2,5 mg, 5 mg
  - ▶ Les comprimés peuvent être écrasés
- ▶ IR
  - ▶ Clcr < 15 ml/min : éviter
- ▶ IH
  - ▶ Prudence

# AOD et obésité

- ▶ Éviter si IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> ou > 120 kg (manque de donnée)
- ▶ Favoriser HFPM



Comment gérer  
les interactions  
médicamenteuses?

# AOD

## Interactions médicamenteuses

- ▶ Interactions médicamenteuses:
  - ▶ Edoxaban : substrat P-gp
  - ▶ Rivaroxaban : substrat 3A4 et P-gp
  - ▶ Apixaban : substrat 3A4 et P-gp
  
- ▶ Inhibiteurs puissants P-gp (ex : verapamil, azithro, clarithromycine ou azoles) :
  - ▶ Edoxaban : 30 mg po DIE
  - ▶ Rivaroxaban et Apixaban : éviter
  
- ▶ Inducteurs P-gp (ex : rifampin) : éviter

# AOD

## Interactions médicamenteuses

	MÉCANISME IMPLIQUÉ	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	ÉDOXABAN
Amiodarone	P-gp substrat mineur	↑ 12-60 %	Effet mineur	Absence de données PK <sup>4</sup>	↑ 40 %
Antiacides <sup>1</sup>	↓ absorption GI	↓ 12-30 %	Pas effet	Pas effet	Pas effet
Atorvastatine	P-gp & CYP3A4	↓ 20 %	Pas effet	Absence de données PK <sup>4</sup>	↓ 15 %
Digoxine	P-gp	Pas effet	Pas effet	Pas effet	Pas effet
Diltiazem	P-gp CYP3A4 faible	Absence de données PK <sup>4</sup>	Absence de données PK <sup>4</sup>	↑ 40 %	Absence de données PK <sup>4</sup>
Dronédarone	P-gp & CYP3A4	↑ 114-136 %	Absence de données PK <sup>4</sup>	Absence de données PK <sup>4</sup>	↑ 85 %
Fluconazole	CYP3A4	Absence de données PK <sup>4</sup>	↑ 42 %	Absence de données PK <sup>4</sup>	Absence de données PK <sup>4</sup>
Vérapamil <sup>2</sup>	P-gp CYP3A4 faible	↑ 12-180 %	Absence de données PK <sup>4</sup>	Absence de données PK <sup>4</sup>	↑ 50 %
Clarithromycine Erythromycine	P-gp & CYP3A4	↑ 15-20 %	↑ 30-54%	Absence de données PK <sup>4</sup>	↑ 85 %
Cyclosporine Tacrolimus	P-gp		Absence de données PK <sup>4</sup>	Absence de données PK <sup>4</sup>	↑ 73 %
Inhibiteur de la protéase (traitement du VIH) <sup>3</sup>	P-gp CYP3A4 inhibiteur majeur		Jusqu'à ↑ 153 %	Forte ↑	Jusqu'à ↑ 200 %
Kétoconazole Itraconazole Voriconazole Posaconazole	P-gp CYP3A4 inhibiteur majeur	↑ 140-150 %	Jusqu'à ↑ 150 %	↑ 100 %	↑ 87 %
Rifampicine Carbamazépine <sup>5</sup> Phénytoïne <sup>5</sup> Phénobarbital <sup>5</sup> Millepertuis <sup>5</sup>	P-gp CYP3A4 inducteur majeur	↓ 66 %	Jusqu'à ↓ 50 %	↓ 54 %	↓ 34 %
Jus de pamplemousse	CYP3A4 inhibiteur mineur	Pas effet	Effet mineur	PRUDENCE! Éviter association.	Pas effet

<sup>1</sup> Dexlansoprazole, esoméprasole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole, ranitidine, cimétidine, antiacides liquides (ex : Maalox<sup>®</sup>), etc.

<sup>2</sup> Espacer la prise du dabigatran de 2 hres avec le vérapamil afin d'éviter l'interaction.

<sup>3</sup> Ritonavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, etc.

<sup>4</sup> Absence de données pharmacocinétiques (PK). Interaction clinique peu probable OU n'ayant pas démontré d'impact clinique significatif dans la littérature scientifique.

<sup>5</sup> Aucune interaction avec les anticonvulsivants suivants: lévétiracétam, lacosamide, lamotrigine, acide valproïque et oxcarbazépine.

\* Ce tableau n'est pas exhaustif. Il est important de tenir compte du nombre de substrats du CYP3A4 et de la fonction rénale du patient pour évaluer l'impact clinique réel de l'interaction.

### Légende

: Utilisation contre-indiquée. Éviter l'administration concomitante.

: Diminuer la dose d'édoxaban à 30 mg ID.

# AOD

## Interactions médicamenteuses

- ▶ Consulter le guide de l'INESSS disponible en ligne
  - ▶ Principales interactions médicamenteuses à surveiller :
    - ▶ Clarithromycine : prudence rivaroxaban et apixaban - edoxaban 30 mg DIE
    - ▶ Rifampicine : C-I
    - ▶ Fluconazole : prudence avec rivaroxaban
    - ▶ Autres azoles : C-I avec rivaroxaban et apixaban - edoxaban 30 mg DIE
    - ▶ Inhibiteurs de la protéase (VIH) : C-I
    - ▶ Amiodarone : prudence apixaban et édoxaban
    - ▶ Diltiazem et Vérapamil : prudence

# AOD - Interactions médicamenteuses avec chimiothérapie (liste non exhaustive)

- ▶ Inhibiteurs du CYP 3A4 et/ou P-gp
  - ▶ Inhibiteurs des tyrosine kinase
  - ▶ Alcaloïde vinca
  - ▶ Docetaxel
  - ▶ Topotécan
  - ▶ Cyclophosphamide/Ifosphamide
  - ▶ Doxorubicine/Idarubicine
  - ▶ Abiraterone
- ▶ Inducteur du CYP 3A4
  - ▶ Paclitaxel
  - ▶ Enzalutamide
  - ▶ Dabrafénib

Impact clinique variable...  
consultez votre pharmacien

# AOD

## Couverture RAMQ

- ▶ Edoxaban (CV239)
  - ▶ Traitement TEV ou EP
  - ▶ Période d'autorisation : 12 mois, ensuite patient d'exception
- ▶ Rivaroxaban
  - ▶ Traitement TEV ou EP
  - ▶ TEV (CV157): période d'autorisation : 6 mois, ensuite patient d'exception
  - ▶ EP (CV165) : autorisation à long terme
- ▶ Apixaban (CV169)
  - ▶ Traitement TEV et EP
  - ▶ Période d'autorisation 6 mois, ensuite patient d'exception

# Conclusion – Prévention primaire des TEV chez patients atteints de cancer

- ▶ À envisager chez patients à haut risque sans contre-indication
  - ▶ HFPM
    - ▶ Liste des médicaments d'établissement
  - ▶ AOD (apixaban ou rivaroxaban)
    - ▶ Avantageux a/n prise vs HFPM
    - ▶ Assurances privées uniquement
- ▶ Patients sous Rev-Dex : HFPM ou ASA

# Conclusion – Traitement des TEV chez patients atteints de cancer

- ▶ AOD (rivaroxaban et edoxaban) : 1<sup>er</sup> choix de traitement si absence de contre-indication (recommandations canadiennes)
  - ▶ Préférer les HFPM si
    - ▶ Risque de saignements élevé (ulcère digestif, néphrostomie, etc.)
    - ▶ Tumeur G-I, G-U
    - ▶ Interaction médicamenteuse significative avec AOD
    - ▶ Absorption G-I non prédictible (N/V, diarrhée, mucosite, gastrite, néo ORL)
    - ▶ IH ou IR sévères
- ▶ Important d'individualiser votre choix de traitement
- ▶ Réévaluer le traitement régulièrement
- ▶ AOD > 6 mois : dose / remboursement / données de sécurité ???

# Bibliographie

- ▶ Carrier et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. NEJM 2019
- ▶ Carrier et al. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus. Curr Oncol. 2018 Oct;25(5):329-337
- ▶ DOA in the prevention and treatment of VTE in patients with cancer. Drugs 2019
- ▶ IUCPQ. Guide d'utilisation. Les anticoagulants oraux directs (AOD) 2017
- ▶ Fargue. et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer
- ▶ Heit JA et al. Arch Intern Med. 2000; 160: 809–815.
- ▶ Helen K et al. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. Arch Intern Med. 2006;166(4):458-464
- ▶ INESSS. Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire chez l'adulte. Avril 2019
- ▶ Lee et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarine for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. NEJM 2003
- ▶ *McBane et al., 2019. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated VTE, the ADAM VTE trial. J Thromb Haemost*
- ▶ Nigel et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. ASCO guidelines 2019
- ▶ NCCN guideline 2019. Cancer-associated venous thromboembolic disease.
- ▶ Raskob et al. Edoxaban for treatment of cancer associated venous thromboembolism. HOKUSAI study. NEJM 2018
- ▶ Thrombosis Canada. Thrombose et cancer
- ▶ Young et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patient with cancer with thromboembolism : result of a randomised trial (SELECT-D). JCO 2018

Questions ?