

## L'apixaban en thromboprophylaxie pour les patients recevant de la chimiothérapie

Maxime Desjardins<sup>1-3</sup>, Pharm.D., M.Sc., Ann-Frédéric Gosselin<sup>1,2,4</sup>, Pharm.D., M.Sc., Rébecca Larouche<sup>1,2,5</sup>, Pharm.D., M.Sc., Amélie Pelletier<sup>1,2,4</sup>, B.Sc., Pharm.D., M.Sc.

<sup>1</sup>Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Hôtel-Dieu de Québec, Québec (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et services sociaux de la Mauricie-Centre-du-Québec, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, Trois-Rivières (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval, Hôtel-Dieu de Québec, Québec (Québec) Canada

Reçu le 16 octobre 2019; Accepté après révision par les pairs le 27 décembre 2019

**Titre de l'article :** *Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer.* N Engl J Med 2019;380:711-9<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A et coll. pour les investigateurs du groupe AVERT.

**Commanditaires :** Cette étude a été financée par les Instituts de recherche en santé du Canada et par l'alliance Bristol-Myers Squibb-Pfizer. Les commanditaires n'ont pas participé au développement de l'étude, à la conduite, à la collecte de données, à l'analyse ni à la rédaction de l'étude.

**Cadre de l'étude :** Les patients souffrant de néoplasie active sont plus exposés au risque d'événements thromboemboliques veineux que la population générale, entre autres en raison de l'état d'hypercoagulabilité induit par la néoplasie<sup>2-4</sup>. L'administration d'une thérapie antithrombotique parentérale aux patients recevant de la chimiothérapie en clinique ambulatoire peut aider à prévenir les événements thromboemboliques, mais il n'est toutefois pas recommandé d'en faire une routine, puisque cette réduction demeure tout de même modeste et qu'il existe un risque de saignement majeur qui lui est associé<sup>5,6</sup>.

Le score de Khorana a été validé pour permettre d'identifier les patients souffrant de néoplasie et courant un risque élevé de subir un événement thromboembolique (tableau I)<sup>7</sup>. Cet outil permettrait de sélectionner les patients pour qui une thromboprophylaxie médicamenteuse serait indiquée et bénéfique<sup>7-10</sup>. L'utilisation d'une thérapie antithrombotique orale, comme les anticoagulants oraux directs (AOD), constituerait une option intéressante (plus faible coût, voie d'administration orale) au lieu des thérapies parentérales. Les auteurs d'une étude de phase II conduite auprès de 125 patients concluaient que l'apixaban était efficace et sécuritaire pour prévenir les événements thromboemboliques<sup>11</sup>. L'étude AVERT a alors été conduite pour évaluer l'efficacité de l'apixaban en thromboprophylaxie pour les patients atteints de cancer, traités ambulairement et exposés à un risque thromboembolique moyen à élevé (score Khorana supérieur ou égal à 2).

**Tableau I.** Score de Khorana utilisé dans l'étude AVERT<sup>1</sup>

Paramètres	Caractéristiques des patients <sup>a</sup>	Score de risque
Site du cancer	Très haut risque (cerveau, estomac, pancréas)	2
	Haut risque (poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule, myélome, rein).	1
Formule sanguine	Plaquettes avant la chimiothérapie $\geq 350 \times 10^9/L$	1
	Hémoglobine $< 10 \text{ g/dL}$ ou utilisation de stimulateurs de l'érythropoïèse	1
	Leucocytes avant la chimiothérapie $> 11 \times 10^9/L$	1
IMC	IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Abréviation : IMC : indice de masse corporelle

<sup>a</sup>Les auteurs ont décidé d'exclure certaines caractéristiques utilisés dans le calcul davantage complexe du Score de Khorana, soit les niveaux de D-dimères et de P-Selectine soluble, puisque le délai d'obtention de ces résultats aurait nui à l'inclusion de patients dans l'étude.

Pour toute correspondance : Ann-Frédéric Gosselin, Centre intégré universitaire de santé et services sociaux de la Mauricie-Centre-du-Québec, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, 1991, boulevard du Carmel, Trois-Rivières (Québec) G8Z 3R9, CANADA; Téléphone : 819-697-3333; Courriel : ann-frederik.gosselin.1@ulaval.ca

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire, contrôlée à double insu, qui s'est déroulée dans 13 centres canadiens. Les deux groupes comparés ont évolué en parallèle. La répartition aléatoire a eu lieu cinq jours avant la première chimiothérapie et était stratifiée en fonction de l'âge, du sexe et des centres participants.

**Patients :** La population à l'étude était constituée de patients ayant reçu un nouveau diagnostic de cancer ou dont le cancer avait progressé après une rémission partielle ou complète, qui entreprenaient un traitement de chimiothérapie d'une durée estimée de trois mois au minimum. Pour être admissibles à cette étude, les patients devaient respecter les critères d'inclusion suivants, soit un score de Khorana égal ou supérieur à 2, être âgés d'au moins 18 ans et être en mesure de fournir un consentement éclairé sous forme écrite. L'étude comprenait de nombreux critères d'exclusion, tels que la présence d'une condition augmentant le risque de saignement cliniquement significatif, une maladie hépatique associée à un trouble de la coagulation, un diagnostic de cancer comprenant uniquement un carcinome de la peau basocellulaire ou carcinome épidermoïde, une néoplasie myéloproliférative ou une leucémie aiguë, des patients pour lesquels une greffe de cellules souches était prévue, qui avaient une espérance de vie estimée à moins de six mois, un débit de filtration glomérulaire estimé à moins de 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, qui prenaient une médication contre-indiquée avec l'apixaban, pour des raisons de grossesse ou d'allaitement, d'anticoagulation active, dont le poids était inférieur à 40 kg ou dont le décompte plaquettaire était inférieur à 50 000/mm<sup>3</sup>.

**Interventions :** Les patients ont été répartis dans chacun des groupes dans un ratio 1:1 par bloc de quatre par un système de répartition aléatoire. Le groupe expérimental a reçu l'apixaban à une dose de 2,5 mg par la bouche deux fois par jour et le groupe contrôle a reçu un placebo ayant une apparence identique au médicament à l'étude et selon la même posologie. La durée de traitement était de 180 jours. La première dose d'apixaban ou du placebo a été administrée dans les 24 heures qui ont suivi la première administration du régime de chimiothérapie. Le suivi des patients était fixé à 210 jours ou jusqu'à la mort, sans égard à la durée de traitement. Un suivi en personne avec le patient a été réalisé aux mois un, trois, six et sept alors qu'un suivi téléphonique a été fait aux mois deux et quatre. Le suivi évaluait la présence d'effets indésirables, de signes ou symptômes de thromboembolie, de saignement, la médication concomitante et le traitement de chimiothérapie. Des contrôles sanguins étaient également effectués (créatinine, d-dimères, sélectine P, fragment 1+2 de la prothrombine, anti Xa). L'adhésion au traitement était vérifiée aux mois un, trois et six en fonction du journal de bord du patient et du décompte des comprimés rapportés aux mois trois et six.

**Points évalués :** Sur le plan de l'efficacité, l'objectif primaire analysait la présence d'un premier épisode de thromboembolie veineuse (TEV) majeure (soit une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde proximale, symptomatique ou découverte fortuitement lors d'une exploration de routine) documentée dans les 180 jours après la répartition aléatoire. Tous les patients présentant des symptômes de TEV ont subi une imagerie diagnostique servant à confirmer l'atteinte de l'objectif primaire. Sur le plan de la sécurité, l'objectif primaire visait la présence de saignement majeur, tel que le décrit la Société internationale de thrombose et d'hémostase, soit un saignement manifeste associé à une diminution de l'hémoglobine d'au minimum 2 g/dL, ayant nécessité une transfusion d'au moins deux unités de sang, dans un organe critique ou ayant mené à la mort. La gravité des saignements majeurs était classée selon quatre catégories en fonction de l'importance du saignement. Les objectifs secondaires de sécurité concernaient la présence de saignements non majeurs significatifs ainsi que la survie globale durant l'étude.

L'hypothèse de recherche postulait que l'apixaban serait supérieur au placebo avec une différence relative de 64 % pour l'objectif primaire (TEV majeure) avec un seuil de signification alpha bilatéral à 0,05 et une puissance de 80 %. Sur une période de six mois, on s'attendait à ce que l'objectif primaire soit 10 % plus élevé avec le placebo. Les analyses ont été effectuées par les investigateurs de l'étude et la survenue d'événements a été révisée par un comité indépendant qui n'était pas au courant des traitements reçus par les patients. Les analyses primaires ont été faites en intention de traiter modifiée, elles concernaient tous les patients répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose d'apixaban ou de placebo avant le jour 180 (plus ou moins trois jours).

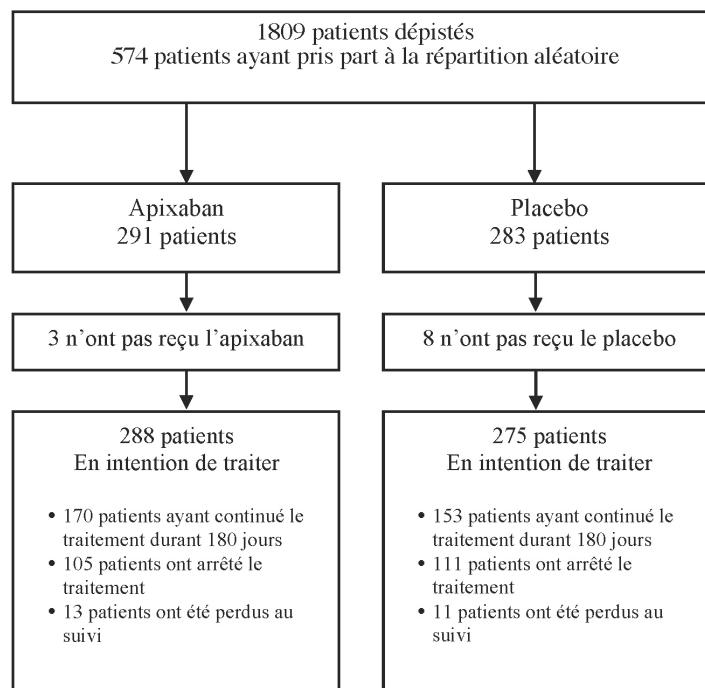
**Résultats :** La figure 1 de l'étude AVERT représente la répartition aléatoire des patients ainsi que le suivi.

Les patients ont été recrutés entre février 2014 et avril 2018. Au total, 574 patients ont été répartis aléatoirement et 563 d'entre eux ont été inclus dans l'analyse primaire d'efficacité et de sécurité.

Le tableau II présente les principales caractéristiques des patients répartis aléatoirement dans l'étude AVERT, selon les deux groupes à l'étude.

Les patients du groupe expérimental et du groupe contrôle présentent des caractéristiques plutôt semblables et aucune différence significative n'est notée. La grande majorité des patients de l'étude avait une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 50 mL/min. Les cancers les plus prévalents dans les deux groupes, entre autres les lymphomes et les cancers gynécologiques, touchant un peu plus de 50 % des patients, sont des cancers comportant un risque thrombotique élevé selon la classification de Khorana et sont répartis également dans les groupes. Le cancer du pancréas est le troisième cancer le plus prévalent dans la population à l'étude et présente un risque thrombotique élevé selon le score de Khorana. Les cancers du cerveau ainsi que les myélomes étaient inclus dans l'étude, bien qu'ils aient été très peu représentés. Les cancers métastatiques, associés à un risque thromboembolique élevé, représentaient une minorité de la population à l'étude (environ 25 %). La majorité des patients avaient un score de Khorana de 2 dans les deux groupes (environ 65 %), alors que le quart d'entre eux avaient un score de 3. Moins de 10 % des patients avaient un score de Khorana de 4 ou 5. Une médication antiplaquettaire concomitante était utilisée pour 22,8 % des patients.

Les résultats obtenus dans la population en intention de traiter sont présentés au tableau III.



**Figure 1.** Répartition aléatoire des patients de l'étude AVERT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Adaptation de la figure 1 de Carrier et Coll., avec permission<sup>1</sup>

**Tableau II.** Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude AVERT<sup>a</sup>

Caractéristiques	Apixaban (n = 291)	Placebo (n = 283)
Âge moyen (années), M (ÉT)	61,2 ± 12,4	61,7 ± 11,3
Homme, n (%)	121 (41,6)	119 (42)
Poids moyen (kg), M (ÉT)	80,0 ± 22,3	82,6 ± 21,4
ClCr > 50mL/min, n (%)	275 (94,5)	265 (93,6)
Type de tumeur, n (%)		
Estomac	25 (8,6)	19 (6,7)
Pancréas	37 (12,7)	41 (14,5)
Poumon	31 (10,7)	28 (9,9)
Lymphome	76 (26,1)	69 (24,4)
Gynécologique	74 (25,4)	74 (26,1)
Côlon	3 (1)	8 (2,8)
Autres <sup>b</sup>	76 (26,1)	72 (25,4)
Score de Khorana (%)		
2	186 (63,9)	190 (67,1)
3	78 (26,8)	68 (24)
4 et plus	27 (9,2)	25 (8,9)
Utilisation concomitante de médicaments antiplaquettaire <sup>c</sup> , n (%)	67 (23)	64 (22,6)
ECOG – individu / total, n/N (%)		
0 à 1	186/218 (85,3)	188/217 (86,6)
2 et plus	32/218 (14,7)	29/217 (13,4)
Antécédent de TEV, n (%)	9 (3,1)	8 (2,8)

Abréviations : ClCr : clairance de la créatinine; ECOG : statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group; ÉT : écart-type; M : moyenne; TEV : thromboembolie veineuse

<sup>a</sup>Adaptation du tableau I de Carrier et Coll., avec permission<sup>1</sup>

<sup>b</sup>La catégorie « autre » comprend tous les autres cancers non représentés par les autres catégories susmentionnées

<sup>c</sup>Les médicaments antiplaquettaire peuvent inclure les anti-inflammatoires non stéroïdiens

**Tableau III.** Principaux résultats de l'étude AVERT<sup>a</sup>

Objectifs primaires	Apixaban (n = 288)	Placebo (n = 275)	Rapport de risque (IC 95 %)	p
TEV, n (%)	12 (4,2)	28 (10,2)	0,41 (0,26-0,65)	< 0,001
TVP (%)	7 (2,4)	12 (4,4)		
EP, n (%)	5 (1,7)	16 (5,8)		
EP découvertes fortuitement, n/N	3/5	6/16		
Épisode de saignement majeur				
Tous les épisodes, n (%)	10 (3,5)	5 (1,8)	2,00 (1,01-3,95)	0,046
Gravité des épisodes – n/N (%)				
Catégorie 1	1/10 (10)	0		
Catégorie 2	8/10 (80)	3/5 (60)		
Catégorie 3	1/10 (10)	2/5 (40)		
Catégorie 4	0	0		
Saignement non majeur cliniquement significatif, n (%)	21 (7,3)	15 (5,5)	1,28 (0,89-1,84)	
Événement s'étant produit durant le période de traitement, n (%)				
TEV	3 (1)	20 (7,3)	0,14 (0,05-0,42)	
Saignement majeur	6 (2,1)	3 (1,1)	1,89 (0,39-9,24)	
Décès toutes causes confondues, n (%)	35 (12,2)	27 (9,8)	1,29 (0,98-1,71)	

Abbreviations : EP : embolie pulmonaire; n : nombre de patients ou d'épisodes; N : nombre total; TEV : thromboembolie veineuse; TVP : thrombose veineuse profonde

<sup>a</sup>Adaptation du tableau II de Carrier et Coll., avec permission<sup>1</sup>

La prise d'apixaban a réduit de façon statistiquement significative la survenue de TEV. Douze des 288 patients du groupe apixaban (4,2 %) ont subi un événement inscrit dans l'objectif primaire d'efficacité comparativement à 28 des 275 patients du groupe placebo (10,2 %). Ceci correspond à une réduction du risque absolu de 6 % en présence d'apixaban. Le rapport de cotes (RC) ajusté pour la survenue de TEV associée à l'utilisation de l'apixaban comparativement au placebo est de 0,39 avec un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) de 0,20-0,76. Le nombre de patients à traiter (NNT) sur 180 jours pour éviter une TEV est de 17, alors que le NNT à 12 semaines pour la daltéparine à 5000 unités une fois par jour est de 12<sup>10</sup>. Par contre, l'objectif primaire de sécurité, soit un saignement majeur, est survenu chez 10 des 288 patients du groupe apixaban (3,5 %) comparativement à 5 des 275 patients (1,8 %) du groupe placebo (RC : 2,00; IC 95 % : 1,01-3,95; p = 0,046). Cela correspond à une augmentation du risque absolu de 1,7 %. Le nombre nécessaire pour nuire (NNH) sur 180 jours, c'est-à-dire une complication de saignement majeur, est de 59. Les saignements majeurs se sont présentés sous forme d'hématurie ou étaient d'origine gynécologique ou gastro-intestinale. La majorité d'entre eux était de catégorie deux et ils n'étaient pas considérés comme une urgence clinique. Aucun saignement n'a été fatal ou n'a eu lieu dans un organe critique. Parmi les décès en cours d'étude, soit 35 patients (12,2 %) du groupe apixaban et 27 patients (9,8 %) du groupe placebo, 54 % d'entre eux étaient liés à la progression du cancer ou au cancer lui-même.

## Grille d'évaluation critique

<b>LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?</b>
<b>Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire aux groupes de traitement?</b> OUI. Les patients ont été répartis aléatoirement avec un système informatique centralisé.
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?</b> OUI. Sur les 574 patients répartis aléatoirement, 563 ont été inclus dans l'analyse primaire. Les 11 patients exclus de l'analyse primaire n'ont reçu aucune dose d'apixaban ou de placebo.
<b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?</b> NON. Le suivi prévu était fixé à 210 jours alors que la durée de traitement prévue était de 180 jours. Cependant, la durée moyenne de traitement a été de 157 jours dans le groupe expérimental et de 155 jours dans le groupe contrôle. La durée de suivi a été de 183 jours en moyenne dans les deux groupes.
<b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?</b> OUI. L'analyse primaire a été effectuée en intention de traiter modifiée, donc tous les patients répartis aléatoirement ayant pris au moins une dose d'apixaban ou de placebo ont été inclus dans l'analyse primaire. Ils ont été évalués dans le même groupe auquel ils ont été attribués du début de l'étude jusqu'à la fin de celle-ci.
<b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné?</b> OUI. Il s'agit d'une étude à double insu, puisque ni les professionnels ayant participé à l'étude ni les patients ne savaient dans quel groupe les patients se trouvaient.

**Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?** OUI. Comme on peut le constater dans le tableau I, les caractéristiques de base des patients du groupe apixaban et ceux du groupe placebo sont presque identiques et aucune différence majeure n'a été notée.

**Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche?** OUI et NON. Les patients ont eu le même encadrement de suivi (rencontres téléphoniques et en personne). Les agents de chimiothérapie reçus par les patients sont semblables dans les deux groupes. Les inhibiteurs de l'angiogenèse, associés à un risque thrombotique élevé, représentent environ 0,5 % dans chacun des groupes. Cependant, les traitements de soutien reçus ne sont pas connus, ce qui est un autre facteur potentiellement confondant; la radiothérapie pourrait augmenter le risque de saignement, de même que la prise d'une corticothérapie. La prise de stimulateurs de l'érythropoïèse peut pour sa part augmenter le risque de TEV. La proportion de patients ayant subi une opération ou ayant été hospitalisés au cours de l'étude n'est pas mentionnée dans les deux groupes. Ces éléments représentent des facteurs de risque établis de TEV.

#### QUELS SONT LES RÉSULTATS?

**Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?** La prise d'apixaban a réduit de façon statistiquement significative la survenue de TEV. Le RC ajusté pour la survenue de TEV associée à l'utilisation de l'apixaban comparativement au placebo est de 0,39 (IC 95 % : 0,20-0,76). Le NNT sur 180 jours avec l'apixaban pour prévenir une TEV est de 17. Pour l'objectif de sécurité dans l'analyse en intention de traiter modifiée, un saignement majeur est survenu chez 3,5 % des patients recevant l'apixaban comparativement à 1,8 % de ceux recevant le placebo. Le NNH sur 180 jours pour avoir une complication de saignement majeur est de 59.

**Quelle est la précision de l'effet évalué?** L'analyse des résultats est basée sur des IC 95 %. L'étendue de ces IC 95 % pour l'objectif d'efficacité primaire était assez étroite ce qui laisse penser à des résultats précis. Par contre, l'étendue des IC 95 % pour l'objectif primaire de sécurité était plus large et près de la valeur 1, ce qui laisse supposer une précision plus faible des résultats sur les saignements majeurs.

#### LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?

**Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients?** OUI et NON. Les cancers les plus prévalents au Canada étaient mal représentés dans la population étudiée (colorectal, sein, poumon, prostate), ce qui rend difficile la généralisation des résultats. Peu de patients présentaient une fonction rénale altérée (moins de 50 mL/min), ce qui n'est pas tout à fait représentatif de la pratique clinique. Les patients souffrant de cancer peuvent avoir de multiples comorbidités pouvant affecter leur fonction rénale, ce qui représente une limite pour la généralisation des résultats à nos patients. L'administration de chimiothérapies néphrotoxiques (cisplatine) et la déshydratation associée aux nausées et vomissements des patients oncologiques peuvent amener des dysfonctions rénales, comme une insuffisance rénale aiguë et même chronique. Ainsi, l'insuffisance rénale est potentiellement sous-représentée dans la population étudiée (6 %). De plus, bien que les cancers plus prévalents au Canada soient moins représentés, cela pourrait s'expliquer par le fait qu'ils représentent des risques thromboemboliques plus faibles (donc moins présents dans l'étude selon les critères d'inclusion). Par contre, l'étude a été menée dans 13 centres au Canada, ce qui assure une certaine similitude sur le plan démographique.

**Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération?** NON. Concernant l'objectif primaire de sécurité, soit la survenue de saignement, la majorité des saignements étaient d'origine gastro-intestinale. Cependant, aucune information n'est disponible quant à l'utilisation ou non d'une gastroprotection par les patients à l'étude. Il est possible de tenir compte du risque inhérent au traitement pour les objectifs primaires d'efficacité et de sécurité, puisque les classes des médicaments reçus par les patients sont connues.

**Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs?** OUI. Les résultats sont significatifs en termes d'efficacité. L'apixaban est une solution de remplacement sécuritaire, efficace et pratique des héparines de faibles poids moléculaire (HFPM). Cependant, il n'y a pas d'étude qui effectue une comparaison directe entre les HFPM et l'apixaban, puisqu'actuellement, les anticoagulants oraux ne constituent pas un standard de pratique de la prophylaxie des TEV pour la patientèle oncologique ambulatoire.

## Discussion

L'étude AVERT a démontré qu'une thromboprophylaxie avec l'apixaban serait plus efficace que le placebo pour la prévention de la TEV des patients ambulatoires traités par une chimiothérapie et présentant un risque moyen ou élevé de TEV selon le score de Khorana. Cela en fait la première étude à répartition aléatoire à démontrer un avantage de cette thromboprophylaxie pour cette population. L'étude possède plusieurs points forts, notamment sa méthodologie. D'abord le protocole de recherche est adéquat et permet un contrôle des biais de sélection, d'information et de confusion. Les deux groupes à l'étude étaient très semblables. Bien que l'étude ait été financée par la compagnie qui produit le médicament ainsi que par les Instituts de recherche en santé du Canada, ces derniers n'ont participé à aucune étape de l'étude. L'observance au traitement dans les deux groupes était de plus de 80 %. Les résultats obtenus en termes de patients à traiter durant une période de six mois pour prévenir un événement embolique étaient statistiquement significatifs et cliniquement pertinents dans un contexte de chimiothérapie active. Enfin, les données actuelles concernant les AOD ne permettent pas de proposer ces thérapies plutôt qu'une thromboprophylaxie parentérale, qui comporte de nombreux inconvénients, comme la voie d'administration, le risque de saignement et les coûts<sup>5,6</sup>.

Dans ce contexte, il convient de mentionner la présence de plusieurs limites à cette étude. Bien que l'un des critères d'exclusion de l'étude était une ClCr inférieure à 30 mL/min,

peu de patients présentaient une ClCr inférieure à 50 mL/min (5,5 % dans le groupe apixaban et 6,4 % dans le groupe placebo). Les résultats relatifs aux saignements ont pu être influencés, puisque les patients avec une fonction rénale altérée, sous-représentés dans cette étude, courent davantage le risque de subir des saignements<sup>12</sup>. Cet élément rend la généralisation difficile, puisque bon nombre de patients sous chimiothérapie sont des patients âgés ou avec une fonction rénale altérée. Les résultats obtenus sont donc difficilement applicables à des populations avec une ClCr inférieure à 50 mL/min. Les lymphomes et les cancers gynécologiques représentent chacun environ le quart des cancers de cette étude, alors que des cancers plus prévalents dans la population générale, comme le cancer colorectal, sont sous-représentés. Dans le même ordre d'idées, certains cancers associés à un risque embolique plus élevé, comme le cancer du cerveau, de l'estomac ou du pancréas, représentaient ensemble le quart des cancers de l'étude. De plus, les traitements de soutien reçus sont des facteurs confondants pour lesquels les auteurs ne donnent pas d'information. Par ailleurs, il y a eu beaucoup d'interruptions de traitement, soit 105 dans le groupe apixaban et 111 dans le groupe placebo, le tiers des cas en raison du souhait du patient de mettre fin à l'étude. Les raisons spécifiques des patients ayant mis fin à leur traitement n'ont pas été recueillies. En outre, la durée de suivi de 210 jours prévue au départ n'a pas pu être respectée; les patients étaient suivis durant 30 jours après la fin du traitement sans égard à la durée du traitement. Finalement, il faut aussi souligner

l'exclusion des thromboses veineuses profondes distales de l'objectif primaire, qui requièrent également une anticoagulation. Ces éléments ont pu avoir une influence sur le nombre de TEV et d'épisodes de saignement majeur.

La littérature actuelle n'appuie pas l'utilisation d'une thromboprophylaxie d'emblée pour la patientèle oncologique ambulatoire. Pour les patients qui bénéficieraient d'une thromboprophylaxie à domicile, les HFPM ou l'acide acétylsalicylique à faible dose seraient les agents recommandés<sup>13,14</sup>. Toutefois, l'acide acétylsalicylique est indiqué pour un nombre restreint de patients, soit les patients avec un myélome multiple recevant un immunomodulateur avec aucun ou un seul facteur de risque thromboembolique<sup>15</sup>. L'étude CASSINI a étudié le rivaroxaban à la dose de 10 mg une fois par jour comparativement à un placebo en thromboprophylaxie pour des sujets entreprenant un nouveau traitement systémique pour leur cancer et qui sont exposés à un risque de thrombose élevé (score Khorana supérieur ou égal à 2)<sup>16</sup>. Cette étude multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlée et à double insu comprenant 841 patients avait également pour objectif d'évaluer la survenue de TEV et de saignement dans une telle population. Le rivaroxaban n'a pas démontré de diminution significative de TEV durant la totalité du suivi de 180 jours comparativement au placebo (6,0 % vs 8,8 %, RC : 0,66; IC 95 % : 0,40-1,09;  $p = 0,10$ ). L'analyse durant le traitement a permis de voir une diminution significative de TEV en présence de rivaroxaban comparativement au placebo (2,6 % vs 6,4 %, RC : 0,40; IC 95 % : 0,20 à 0,80), avec une réduction du risque absolu de 3,8 % et un NNT de 26. Les différences dans les résultats d'efficacité peuvent en partie s'expliquer par le fait que 39 % des patients ont eu une TEV après l'arrêt du rivaroxaban et que plusieurs d'entre eux n'ont pas terminé les 180 jours de traitement, ces patients ont été inclus dans l'analyse primaire, mais exclus de l'analyse durant le traitement. Les saignements majeurs étaient doublés dans le groupe recevant le rivaroxaban, (2 % vs 1 %, RC : 1,96; IC 95 % : 0,59-76,49,  $p = 0,265$ ), mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Par rapport à la population de l'étude AVERT, les cancers du cerveau, associés à un risque élevé de saignement et de thrombose, n'étaient pas inclus dans l'étude CASSINI. L'étude CASSINI corrobore donc certaines données probantes de l'étude AVERT, dont une modeste diminution du risque thrombotique en présence des AOD pour les patients avec un cancer actif.

La Régie d'assurance maladie du Québec ne couvre pas l'apixaban pour cette indication. Par conséquent, cette étude n'apporte pas de changement majeur à la pratique actuelle pour le moment, puisque les prescripteurs seront limités par l'aspect financier. La plus grande fréquence de saignements majeurs observée dans l'étude doit également être prise en compte si l'apixaban est instauré, de même que le potentiel d'interactions avec la chimiothérapie.

Cet anticoagulant oral pourrait être une solution de remplacement intéressante aux héparines de faible poids moléculaire pour les patients ambulatoires et pour certains

patients sélectionnés, tel que le mentionne la mise à jour des recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) sur la thromboprophylaxie pour la patientèle oncologique. En effet, l'apixaban pourrait être envisagée pour les patients exposés à un risque élevé (score de Khorana de 2 et plus), tant qu'il n'y a pas de facteur de risque significatif de saignement ou d'interaction médicamenteuse. Ainsi, la prudence serait particulièrement de mise pour les patients souffrant de néoplasie gastro-intestinale avec une lésion à risque ou pour ceux recevant une chimiothérapie associée à un risque élevé de mucosité. Les risques et les avantages devraient être discutés avec les patients.

Actuellement, l'apixaban n'est pas remboursé par la Régie d'assurance maladie du Québec pour cette indication et la tenue d'autres études serait nécessaire pour établir l'efficacité et la sécurité des AOD pour la prophylaxie des TEV. Il serait intéressant de cibler des patients exposés à un risque thromboembolique plus élevé, comme les patients ayant un score de Khorana supérieur ou égal à 3, ou encore ceux recevant des chimiothérapies comportant un risque thrombotique plus élevé. Des études incluant les cancers les plus prévalents au Canada seraient également pertinentes pour la généralisation des résultats à cette population cible.

## Conclusion

L'étude AVERT a démontré que l'apixaban à la dose de 2,5 mg deux fois par jour est supérieur au placebo pour la prévention de TEV des patients ambulatoires recevant de la chimiothérapie et possédant un score moyen à élevé de thrombose selon le score de Khorana. Cependant, cette molécule est associée à un risque de saignement majeur significativement plus élevé que le placebo. Cet anticoagulant oral pourrait servir de solution de remplacement intéressante aux héparines de faible poids moléculaire pour les patients ambulatoires et pour certains patients sélectionnés.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

## Références

1. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A et coll. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711-9.
2. Toft Sørensen H, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
3. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529-35.
4. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ et coll. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004;164:190-4.
5. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD008500.
6. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI et coll. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33:654-6.
7. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
8. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R et coll. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116:5377-82.
9. Van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, Kleinjan A, Otten HM, Mahé I et coll. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica* 2017;102:1494-501.
10. Khorana AA, Francis CW, Kuderer NM, Carrier M, Ortel TL, Wun T et coll. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Thromb Res* 2017;151:89-95.
11. Levine MN, Gu C, Liebman HA, Escalante CP, Solymoss S, Deitchman D et coll. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost* 2012;10:807-14.
12. Molnar AO, Bota SE, Garg AX, Harel Z, Lam N, McArthur E et coll. The risk of major hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:2825-32.
13. Lyman GH, Bohlke K, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract* 2015;11:e442-4.
14. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, et coll. NCCN guidelines insights: Cancer-associated venous thromboembolic disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:1289-303.
15. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et coll. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-23.
16. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T et coll. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720-8.