



Societat
Catalana
d'Hematologia
i Hemoteràpia



L'Acadèmia



Vall d'Hebron
Hospital

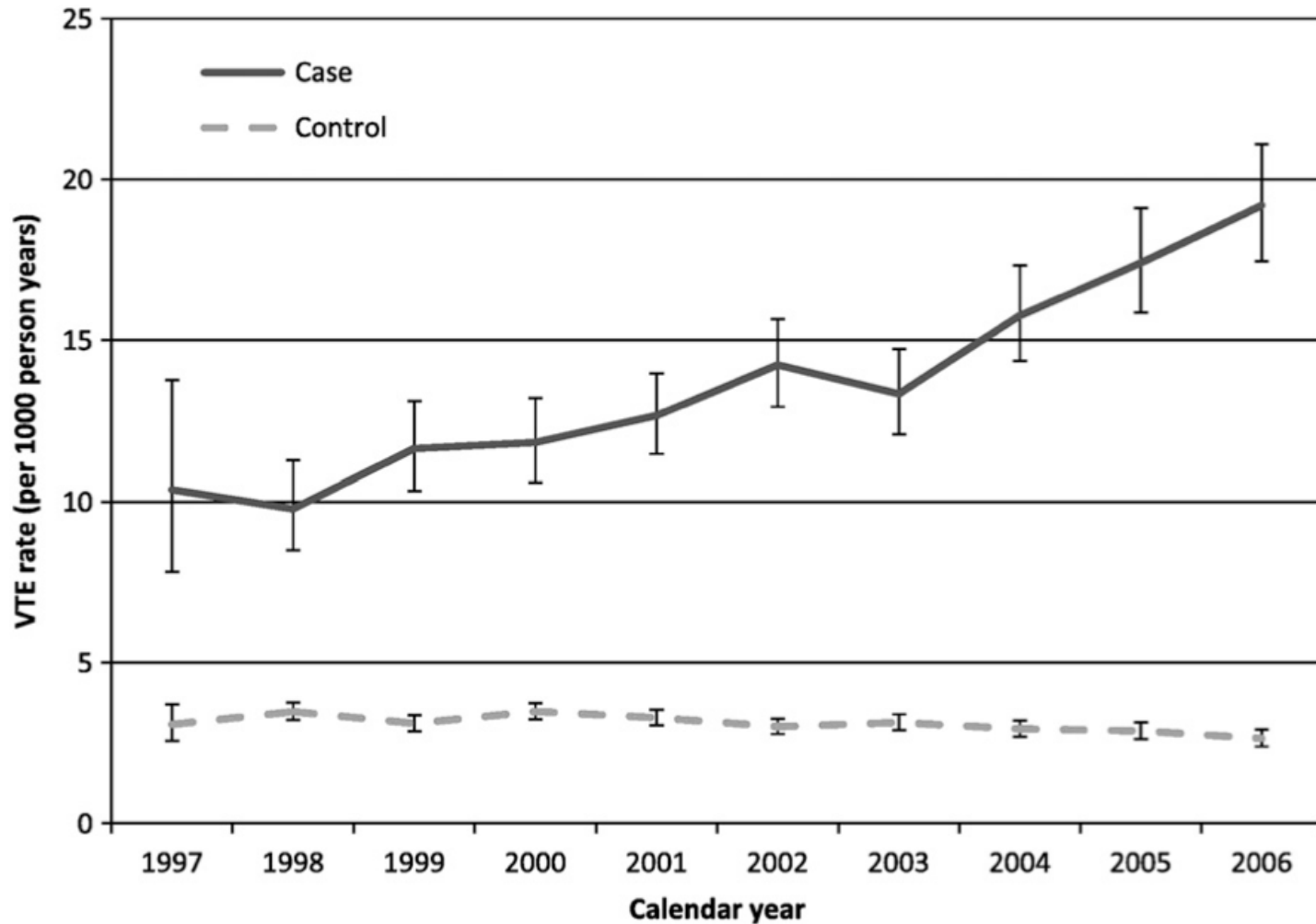


TRACTAMENT DE LA MALALTIA TROMBOEMBÒLICA VENOSA i CÀNCER

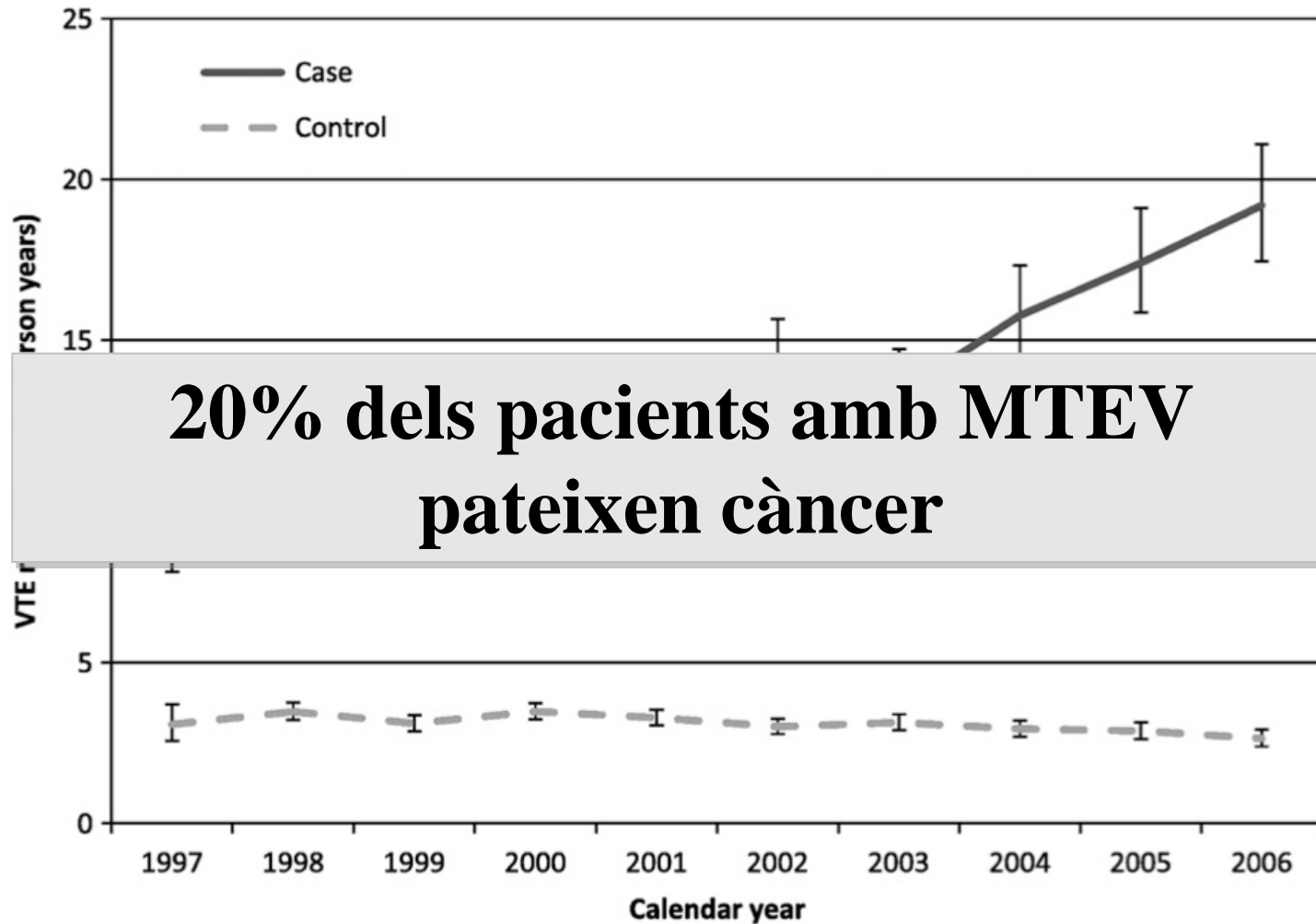
HBPM VS ACODS

Verònica Pons Escoll
Unitat d'Hemostasia i Trombosi

MTEV I CÀNCER



MTEV I CÀNCER



EPIDEMIOLOGIA

Implicacions pronòstiques

- L'embolia pulmonar és la segona causa de mort en pacients hospitalitzats¹
- La supervivència a 1 any en malalts neoplàsics amb MTV és inferior (12% vs 36%)²
- Més recurrències i sagnat³

¹ Blom JW et al. JAMA 2000 ² Sorensen et al. NEJM 2000

³ Prandoni P et al. Blood 2002

GUIES CLÍNIQUES

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 11: 56-70

DOI: 10.1111/jth.12070

ORIGINAL ARTICLE

International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer

VOLUME 25 · NUMBER 24 · DECEMBER 1 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer

Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Anna Falanga, Daniel Clarke-Pearson, Christopher Flowers, Mohammad Jahanzeb, Ajay Kakkar, Nicole M. Kuderer, Mark N. Levine, Howard Liebman, David Mendelson, Gary Rasikob, Mark R. Somerfield, Paul Thaddeus, David Trent, and Charles W. Francis

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

CHEST
ONLINE

Grades of Recommendation for
Antithrombotic Agents : American College
of Chest Physicians Evidence-Based Clinical
Practice Guidelines

clinical recommendations

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv182-iv184, 2009
doi:10.1093/annonc/mdp167

Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Recommendations

M. Mandalà¹, A. Falanga² & F. Roila³
On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Division of Medical Oncology, Ospedale Poma; ²Haemostasis and Thrombolysis Center, Division Immunohaematology and Transfusion Medicine, Ospedale Poma, Bergamo; ³Department of Medical Oncology,

Venous thromboembolism and cancer: Guidelines of the
Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

M. Mandalà^a, A. Falanga^{b,**}, A. Piccioli^c, P. Prandoni^c,
E.M. Pogliani^d, R. Labianca^e, S. Barni^{a,*},
on the behalf of the working group AIOM



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

NCCN Guidelines™



European Society
for Medical Oncology



Hematology Department

TRACTAMENT INICIAL

| ACCP 2012 | ASCO 2013/2014 | NCCN 2013 | ESMO 2011 | SEOM 2015 | ISTH 2012/2013 |
|-------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------------------|
| HBPM | HBPM preferencia | HBPM | HBPM | HBPM | HBPM |
| HNF | HNF | HNF | HNF | HNF Fondaparinux | HNF Fondaparinux |

No recomanacions específiques per a tractament trombolític (precaució en cas de sagnat “metàstasis cerebrals”)



TRACTAMENT POSTERIOR

| ACCP 2012 | ASCO 2013/2014 | NCCN 2013 | ESMO 2011 | SEOM 2015 | ISTH 2012/2013 |
|-----------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|
| ** HBPM mínim 3 mesos | HBPM 6 mesos | HBPM 6 mesos (mínim 3) | HBPM 6 mesos | HBPM 6 mesos | HBPM al menys 3 mesos |

**No especificat en pacients amb càncer



TRACTAMENT AMB HBPM

Taula 8: Estudis comparatius HBPM vs warfarina en pacients neoplàsics

| Estudis | <u>HBPM</u> | Recurrència (1) | | Hemorràgia (2) | | Risc (1) (IC 95%) | Risc (2) (IC 95%) |
|--|--|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | <u>HBPM</u> | <u>AVK</u> | <u>HBPM</u> | <u>AVK</u> | | |
| <u>Lite</u> (<u>Hull et al</u>) | <u>Tinzaparina</u> 175 UI/Kg/d, 3 mesos | 7/100 (7%) | 16/100 (16%) | 27/100 (27%) | 24/100 (24%) | 0,44 (0,19- 1,02) | 1,12 (0,7- 1,81) |
| <u>Canthinox</u> (<u>Meyer et al</u>) | <u>Enoxaparina</u> 1,5 mg/Kg/d, 3 mesos | 2/71 (2,8%) | 3/75 (4%) | 5/71 (7%) | 12/75 (16%) | 0,70 (0,12- 4,02) | 0,44 (0,19- 1,19) |
| <u>Clot</u> (<u>Lee et al</u>) | <u>Dalteparina</u> 200 UI/Kg/D, 1 mes i 150 UI/Kg/d, 6 mesos | 27/336 (8%) | 53/336 (15,8%) | 47/336 (14%) | 63/336 (18,8%) | 0,51 (0,33- 0,79) | 0,75 (0,53- 1,05) |
| Combinats | | | | | | 0,50 (0,35- 0,72) | 0,80 (0,61- 1,05) |

TRACTAMENT AMB HBPM

Taula 8: Estudis comparatius HBPM vs warfarina en pacients neoplàsics

| Estudis | HBPM | Recurrència (1) | | Hemorràgia (2) | | Risc (1) (IC 95%) | Risc (2) (IC 95%) |
|----------------------------|--|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | HBPM | AVK | HBPM | AVK | | |
| Lite (Hull et al) | <u>Tinzaparina</u> 175 UI/Kg/d, 3 mesos | 7/100 (7%) | 16/100 (16%) | 27/100 (27%) | 24/100 (24%) | 0,44 (0,19- 1,02) | 1,12 (0,7- 1,81) |
| Cantharid (Meyer et al) | <u>Enoxaparina</u> | | | | | 0,70 | 0,44 (0,19- 1,19) |
| Clot (Lee et al) | 200 UI/Kg/d, 1 mes i 150 UI/Kg/d, 6 mesos | 27/336 (8%) | 53/336 (15,8%) | 47/336 (14%) | 63/336 (18,8%) | 0,51 (0,33- 0,79) | 0,75 (0,53- 1,05) |
| Combinats | | | | | | 0,50 (0,35- 0,72) | 0,80 (0,61- 1,05) |

HBPM durant 3-6 mesos és superior als AVK

CLINICAL TRIALS AMB HBPM

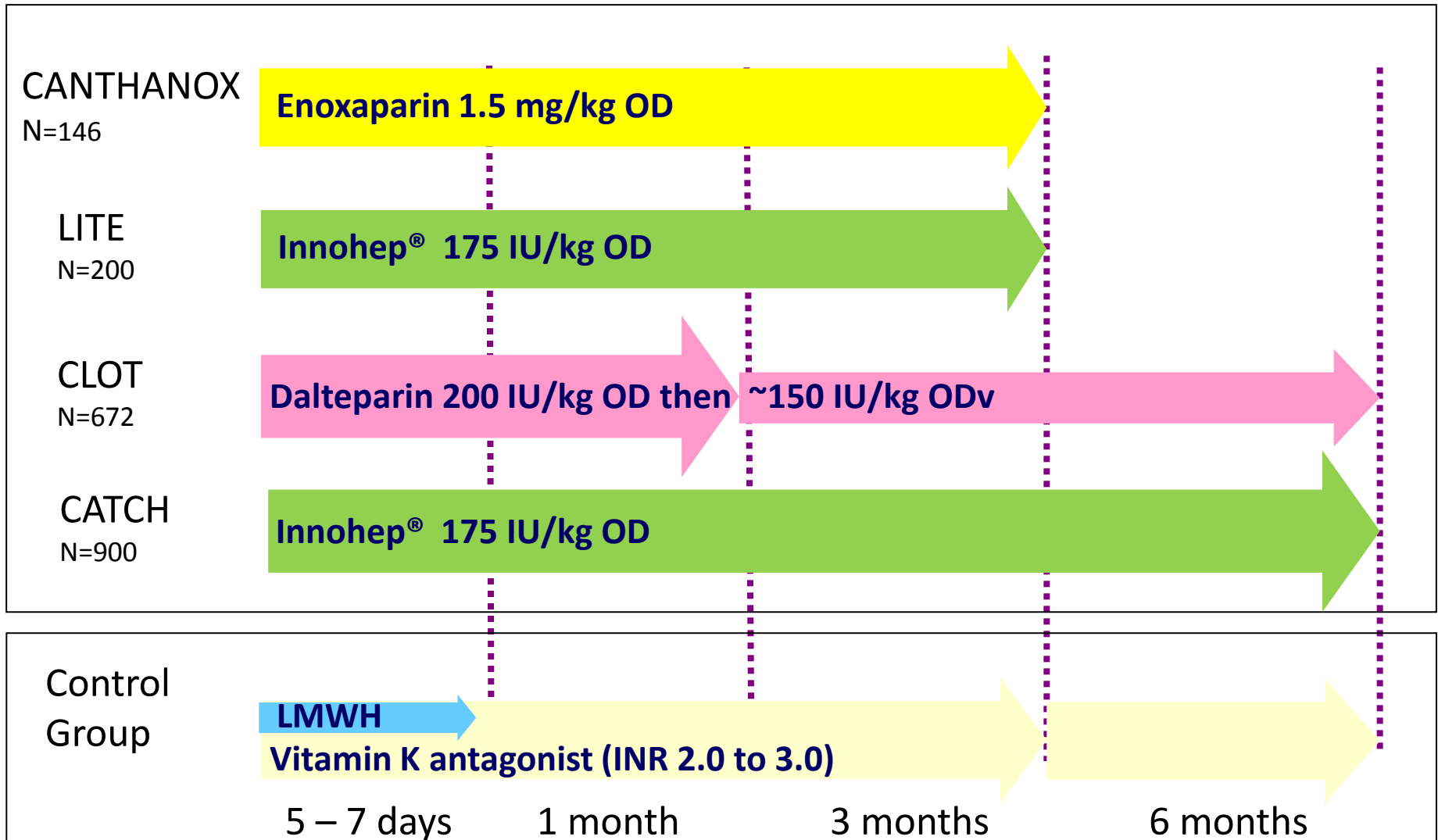
STUDY PROTOCOL

Open Access

CATCH: a randomised clinical trial comparing long-term tinzaparin versus warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in cancer patients

Agnes YY Lee^{1*}, Rupert Bauersachs², Mette S Janas³, Mikala F Jarner³, Pieter W Kamphuisen⁴, Guy Meyer⁵ and Alok A Khorana⁶, on behalf of the CATCH Investigators

DISENY ESTUDI CATH



CONCLUSIONS ESTUDI CATCH

- Estudi amb més pacients
- Reducció del risc de MTEV recurrent en un 33% (p=0.07)
- Reducció del risc de TVP simptomàtica en un 52% (p=0.04)
- Reducció del risc de sagnat clínicament relevant en un 31% (p=0.03)

PREVENCIÓ SECUNDÀRIA (DURACIÓ)

| ACCP 2012 | ASCO 2013/2014 | NCCN 2013 | ESMO 2011 | SEOM 2015 | ISTH 2012/2013 |
|---------------------------|---|--|--|--|--|
| Perllongat més de 3 mesos | Llarg plaç en malaltia disseminada o quimioteràpia (HBPM o AVK) | Llarg plaç si malaltia activa o persistència de factor de risc | Llarg plaç su malaltia activa (75-80% de la dosis) | Llarg plaç si malaltia disseminada o quimioteràpia | Llarg plaç si malaltia activa, valorar risc-benefici |

**No especificat en pacients amb càncer



PREVENCIÓ SECUNDÀRIA (DURACIÓ)

| | | | | | |
|---------------------------|--|--|--|--|---|
| ACCP 2012 | Continuació de tractament si malaltia activa Concepte de malaltia activa i remissió?? Tipus de tractament antitrombòtic?? Dosis?? | | | | ISTH 2012/2013 |
| Perllongat més de 3 mesos | | | | | diseminada o quimioteràpia (HBPM o AVK) |

**No especificat en pacients amb càncer



Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to twelve months. The DALTECAN Study

Francis C, Kessler C, Goldhaber SZ, Kovacs M, Monreal M, Hulsman MV, Bergqvist D, Turpie AG, Ortel T, Spyropoulos AC, Pabinger-Fasching I, Kakkar LA

J Thromb Haemost. 2015 Mar 31

- ✓ En MTEV associada a càncer, la extensió del tractament antitrombòtic entre el 6è a 12 mes té una taxa de recurrència i d'hemorràgia similar a la observada entre el mes 2-6.
- ✓ **En el primer mes hi ha un augment de risc trombòtic i hemorràgic**

ACODS i GUIES CLÍNiques

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 11: 56-70

DOI: 10.1111/jth.12070

ORIGINAL ARTICLE

International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer

NCCN®
National
Comprehensive
Cancer
Network®

VOLUME 25 · NUMBER 24 · DECEMBER 1 2007

ACODS NO RECOMANATS, FINS QUE NO HI HAGI
MÉS EVIDÈNCIA AMB ESTUDIS BEN DISENYATS
EN PACIENTS NEOPLÀSICS I COMPARADOR AMB
HBPM

CHEST
ONLINE

Grades of Recommendation for
Antithrombotic Agents : American College
of Chest Physicians Evidence-Based Clinical
Practice Guideli

M. Mandalà^a, A. Falanga^{b,*} & F. Rola^b

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

^aDivision of Medical Oncology, Ospedal Poma; ^bHaemostasis and Thrombolysis Center, Division Immunohaematology and Transfusion Medicine, Ospedal Poma, Bergamo; ^cDepartment of Medical Oncology,

Venous thromboembolism and cancer: Guidelines of the
Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

M. Mandalà^a, A. Falanga^{b,**}, A. Piccioli^c, P. Prandoni^c,
E.M. Pogliani^d, R. Labianca^e, S. Barni^{a,*},
on the behalf of the working group AIOM



European Society
for Medical Oncology

ACODs i MTEV NEOPLÀSICA



UN CAMP DE RECERCA

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

- 8 estudis amb Rivaroxaban
- 7 estudis amb Apixaban
- 2 estudis amb Edoxaban



Thromb Haemost. 2015 Nov 25;114(6):1268-76. doi: 10.1160/TH15-06-0452. Epub 2015 Aug 13.

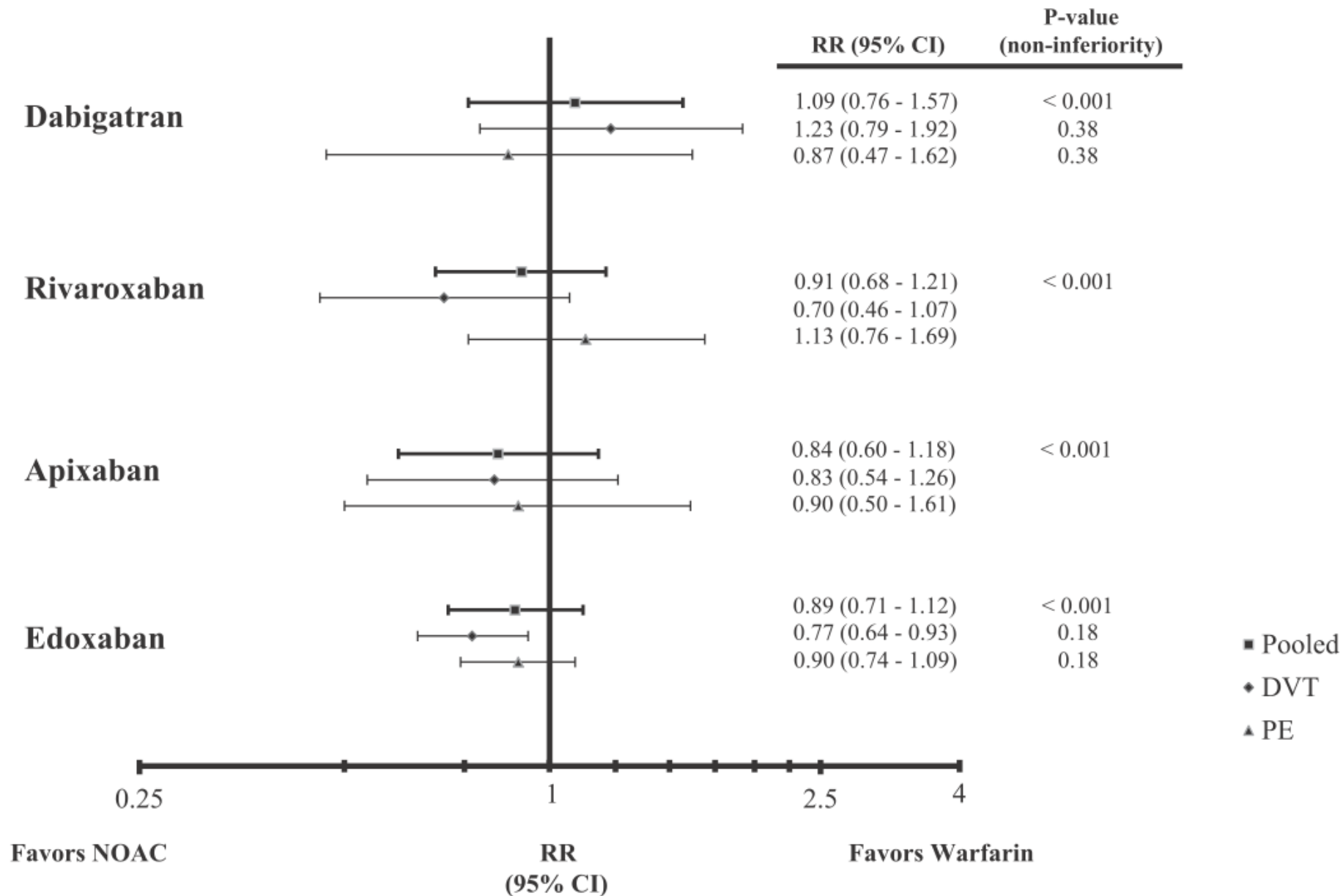
Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Rationale and design of the Hokusai VTE-cancer study.

van Es N¹, Di Nisio M, Bleker SM, Segers A, Mercuri MF, Schwocho L, Kakkar A, Weitz JI, Beyer-Westendorf J, Boda Z, Carrier M, Chlumsky J, Décousus H, Garcia D, Gibbs H, Kamphuisen PW, Monreal M, Ockelford P, Pabinger I, Verhamme P, Grosso MA, Büller HR, Raskob GE.

ACODs i MTEV

| | Dabigatran | | Rivaroxaban | | Apixaban | Edoxaban |
|-----------------------------------|--------------------------|------|------------------------------|--------------|-----------------------------|--|
| Trial Indication | RE-COVER I-II VTE | | EINSTEIN DVT PE | | AMPLIFY VTE | HOKUSAI-VTE VTE |
| N. Patients | 2539 | 2568 | 3449 | 4832 | 5367 | 8240 |
| Mean age +/- SD | 54.9 +/- 16.0 | | 56.1 +/- 16.4 | 57.7 +/- 7.3 | 57.0 +/- 16 | 55.8 +/- 16.3 |
| CrCl < 30 ml/min, n (%) | 22 (0.4) | | 15 (0.4) | 6 (0.1) | 29 (0.5) | n/a |
| Age ≥ 75 y, n (%) | 529 (10) | | 440 (13) | 843 (17) | 768 (14) | 1104 (13) |
| Prior VTE (%) | 22 | | 19 | 20 | 16 | 18 |
| Unprovoked VTE (%) | 35 | | 62 | 64.5 | 89.8 | 66.7 |
| Cancer (%) | 4-5 | | 5-7 | | 3 | 9 |
| Index event PE+/- DVT (%) | 31 | | 0.7 | 100 | 34 | 40 |
| Bridge with LMWH/heparin | Yes | | No | | No | Yes |
| Treatment protocol | 150 mg BID | | 15 mg BID x 3 wk 20 mg OD | | 10 mg BID x 7 d 5 mg BID | 60 mg OD 30 mg OD if (CrCl < 30 ml/min o < 60 Kg) |
| Duration | 6 | | 3,6,12 | | 6 | 3,12 |
| TTR (%) | 60 | | 58 | 63 | 61 | 64 |

EFICACIA I SEGURETAT DE ACODS EN MTEV



Major Bleeding

Dabigatran

Rivaroxaban

Apixaban

Edoxaban

RR (95% CI)

P-value
(superiority)

0.73 (0.48 - 1.10)

NS

0.55 (0.38 - 0.81)

<0.002

0.31 (0.17 - 0.55)

<0.001

0.85 (0.60 - 1.21)

NS

Major and CRNB

Dabigatran

Rivaroxaban

Apixaban

Edoxaban

0.63 (0.51 - 0.77)

<0.001

0.94 (0.81 - 1.07)

0.27

0.44 (0.36 - 0.55)

<0.001

0.82 (0.72 - 0.94)

0.004

0.1

Favors NOAC

RR
(95% CI)

1

Favors Warfarin

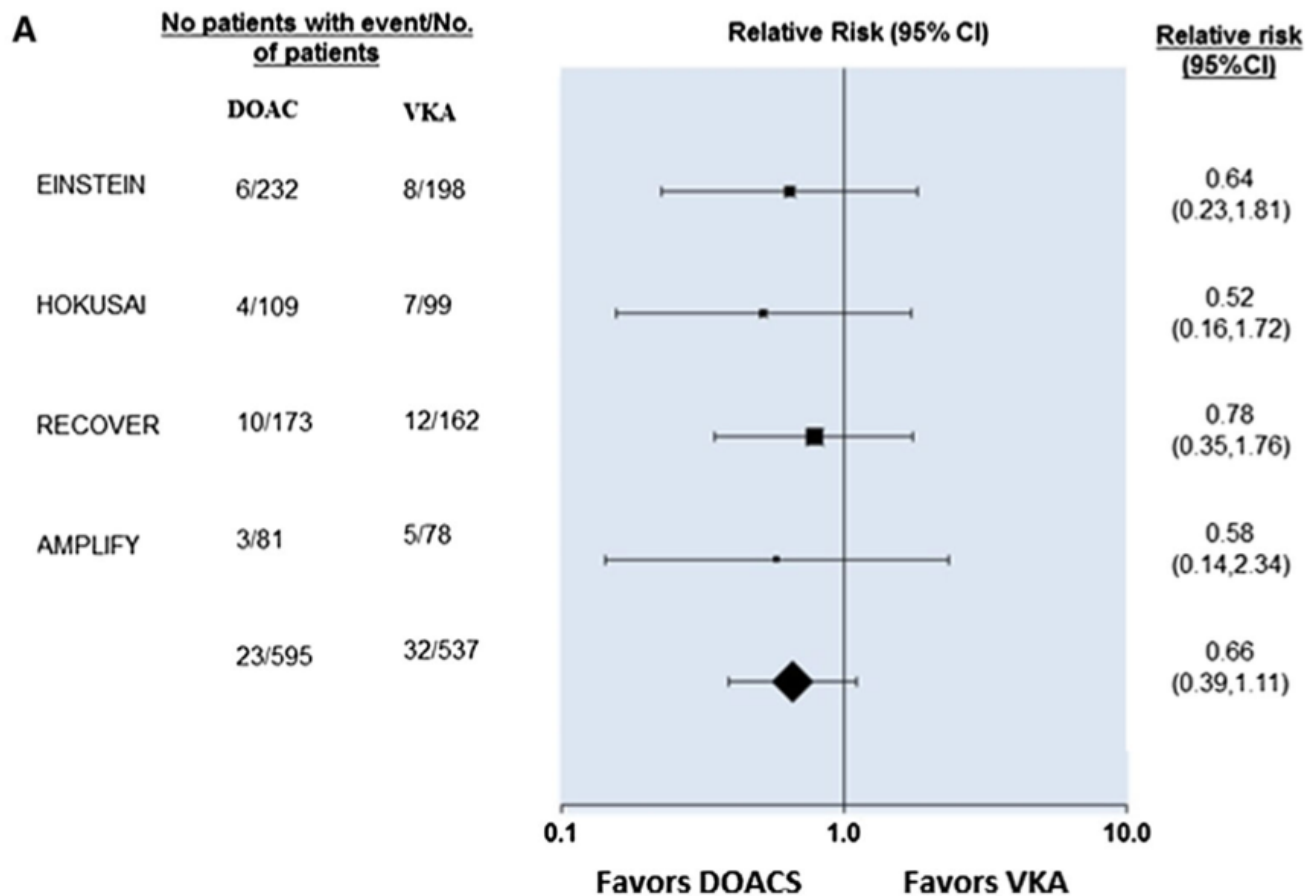
4

F

“EXTENDED TREATMENT”

| | Rivaroxaban | Dabigatran | | Apixaban |
|--------------------------------------|---------------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Trial Comparator | ENSTEIN-EXT Placebo | RESONATE Placebo | REMEDY Warfarin | AMPLIFY-EXT Placebo |
| N. Patients | 1197 | 1343 | 2856 | 2486 |
| Average age (y) | 58 | 56 | 54-55 | 56 |
| PE (%) | 36-40 | 32 | 34 | 34 |
| Unprovoked VTE (%) | 74 | Undefined | | 92 |
| Malignancy (%) | 4 | Excluded | 4 | 3 |
| Duration of prior antioagulation (n) | 6-12 | 6-18 | 3-12 | 3-12 |
| Treatment protocol | 20 mg OD | 150 mg BID | | 2.5/5 mg BID |
| Duration | 6-12 | 6 | 6-36 | 12 |

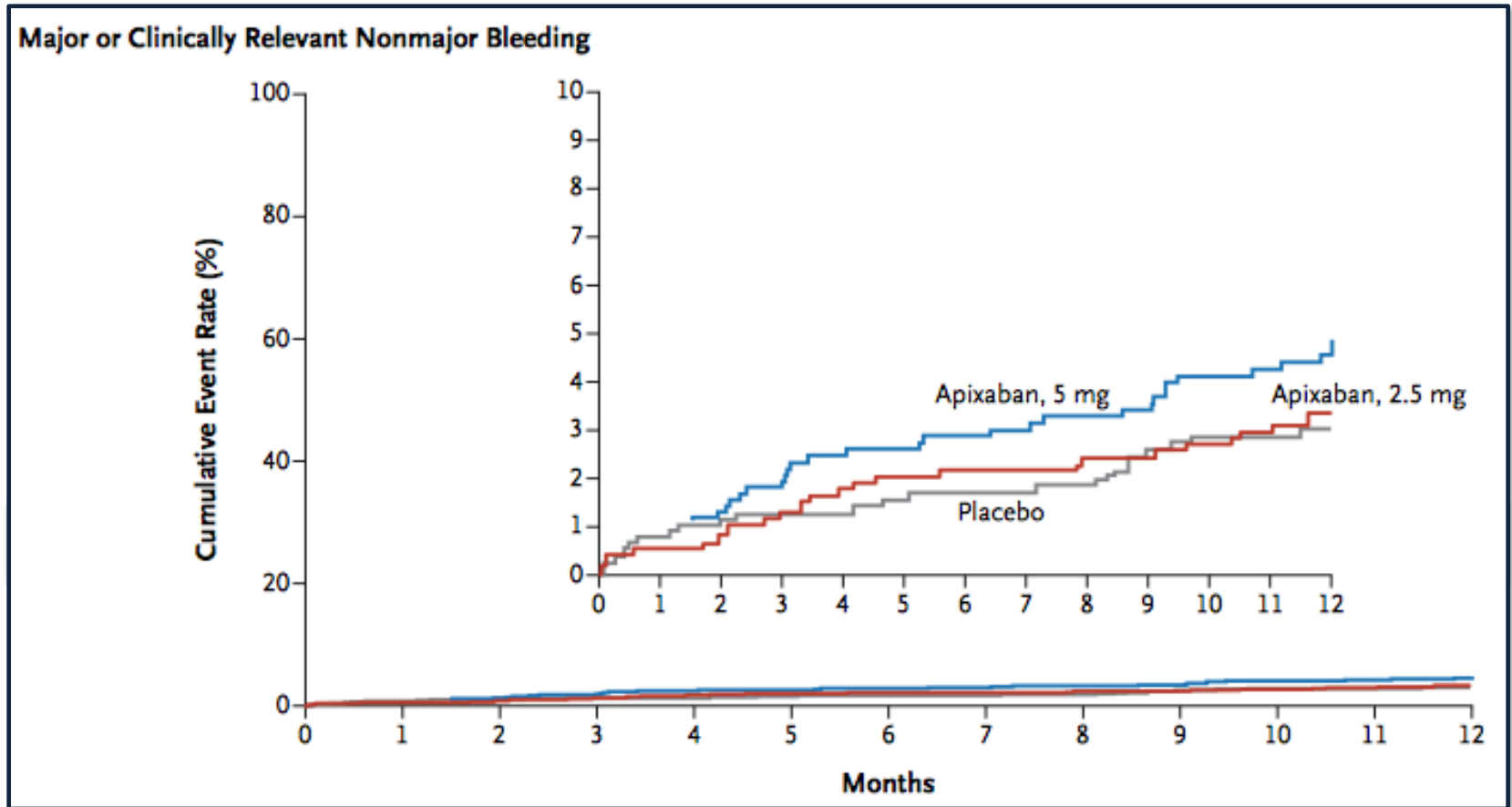
SUBANÁLISIS DELS PACIENTS AMB CÀNCER



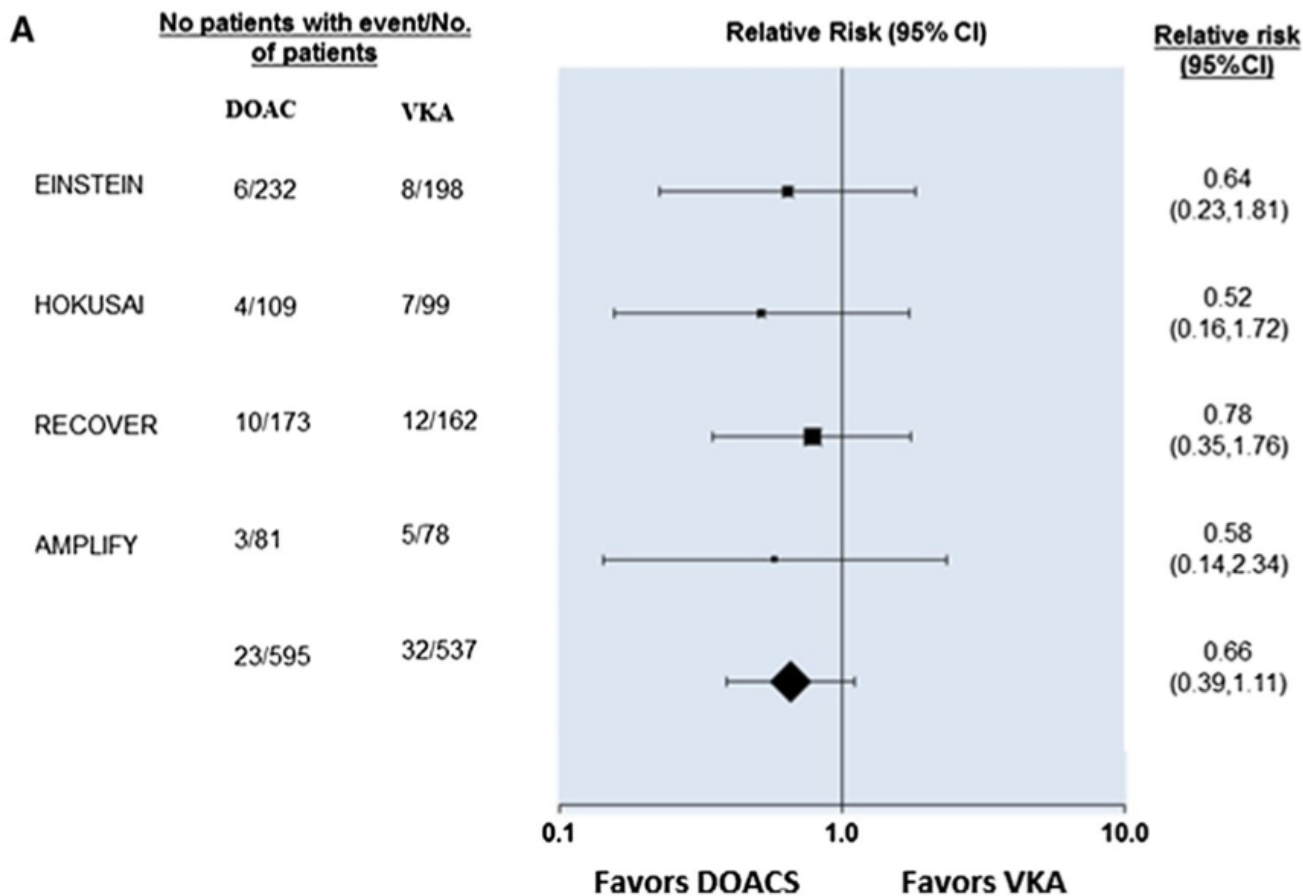
Larsen et al. Plos One 2014
 Van der Hulle et al. J Thromb Haemost 2014

Vedovati MC et al. Chest 2014
 Sardar P et al. Am J Ther 2015

“EXTENDED TREATMENT”



SUBANÁLISIS DELS PACIENTS AMB CÀNCER



Larsen et al. Plos One 2014
 Van der Hulle et al. J Thromb Haemost 2014

Vedovati MC et al. Chest 2014
 Sardar P et al. Am J Ther 2015

SUBANÁLISIS DELS PACIENTS AMB CÀNCER

A

| <u>No patients with event/No. of patients</u> | | <u>Relative Risk (95% CI)</u> | <u>Relative risk (95%CI)</u> |
|---|-----|-------------------------------|------------------------------|
| DOAC | VKA | | |

No inferioritat en aquesta subpoblació...

- Diferents criteris en terme “càncer”: tractament en els últims 5 anys
- No s’especifica tipus o estadiatge
- El risc de recurrència de MTEV en aquests subgrups és inferior en estudis clàssics (CLOT)
- El grup comparador hauria de ser HBPM
- Dosis de ACODs MTEV idiopàtica seran suficients per pacients d’alt risc?

Verso M et al. Int Emerg Med 2015

Favors DOACS

Favors VKA

Larsen et al. Plos One 2014

Van der Hulle et al. J Thromb Haemost 2014

Vedovati MC et al. Chest 2014

Sardar P et al. Am J Ther 2015

PROS I CONTRES

| | HBPM | ACODs |
|------------|---|---|
| Avantatges | <ul style="list-style-type: none"> • Acció ràpida • Poques interaccions • No precisa control • Anti-Xa disponible • Estudis en càncer • Varies dosis p.e per ajust en trombopenia | <ul style="list-style-type: none"> • Agent oral • Acció ràpida • Poques interaccions • No precisa control |
| Contres | <ul style="list-style-type: none"> • Injeccions • No agent reversor • Precaució en IR | <ul style="list-style-type: none"> • No estudis en càncer • Vòmits i mucositis • Interaccions amb quimioteràpics • Interaccions amb antifúngics i immunosupresors (oncohematologia) • Precaució en IR e IH • No agent reversor* • No ajust de dosi en situacions especials |

POSSIBLES CRITERIS PER ÚS DE ACODS

Patient assessment

Risk factors for bleeding

No major bleeding events in the past 2 months
Absence of intracranial or visceral tumor at high risk for major bleeding

Platelets

Platelet count $>50,000$ per μL
No anticipated decrease due to disease or chemotherapy

Coagulation studies

Normal PT, PTT, and fibrinogen

Liver function tests

No significant hepatic impairment (e.g., Child-Pugh B or C, cirrhosis)

Renal function

CrCl >30 mL/min (rivaroxaban)
CrCl >15 mL/min (dabigatran and apixaban)
No anticipated fluctuations due to nephrotoxic chemotherapy or other drugs

Medications

No concomitant use of drugs with strong effect on CYP3A4 and/or P-glycoprotein

Fig. 1 lists strong CYP3A4 and/or P-glycoprotein inhibitors and inducers

Table 4 lists chemotherapy drugs that modulate CYP3A4 and/or P-glycoprotein

Good medication compliance

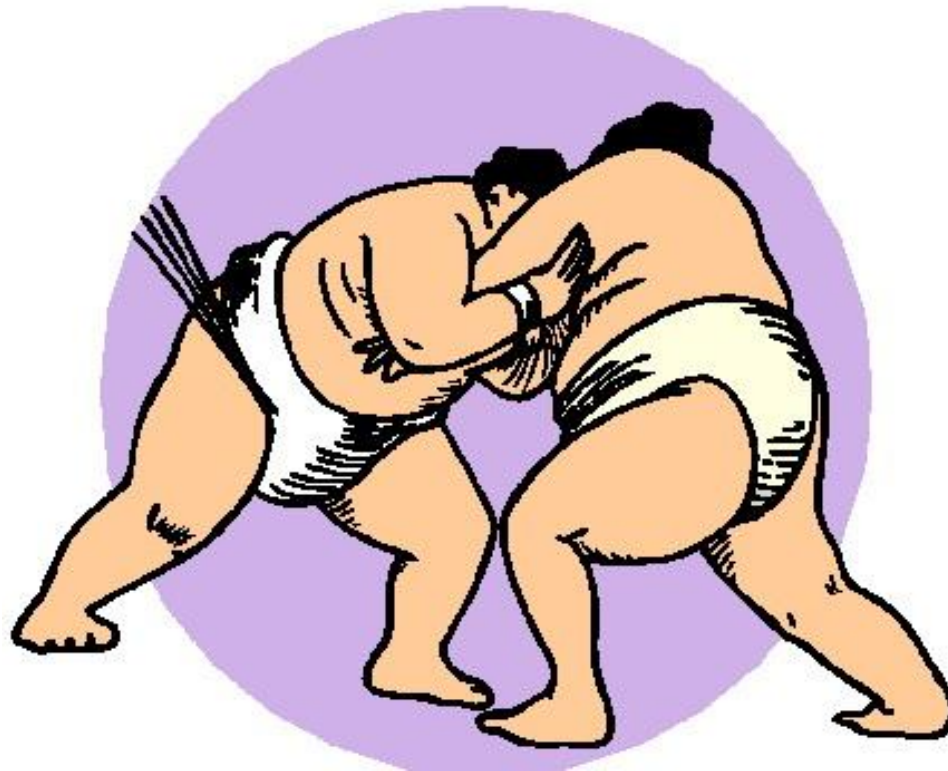
Short N et al. The Oncologist 2014



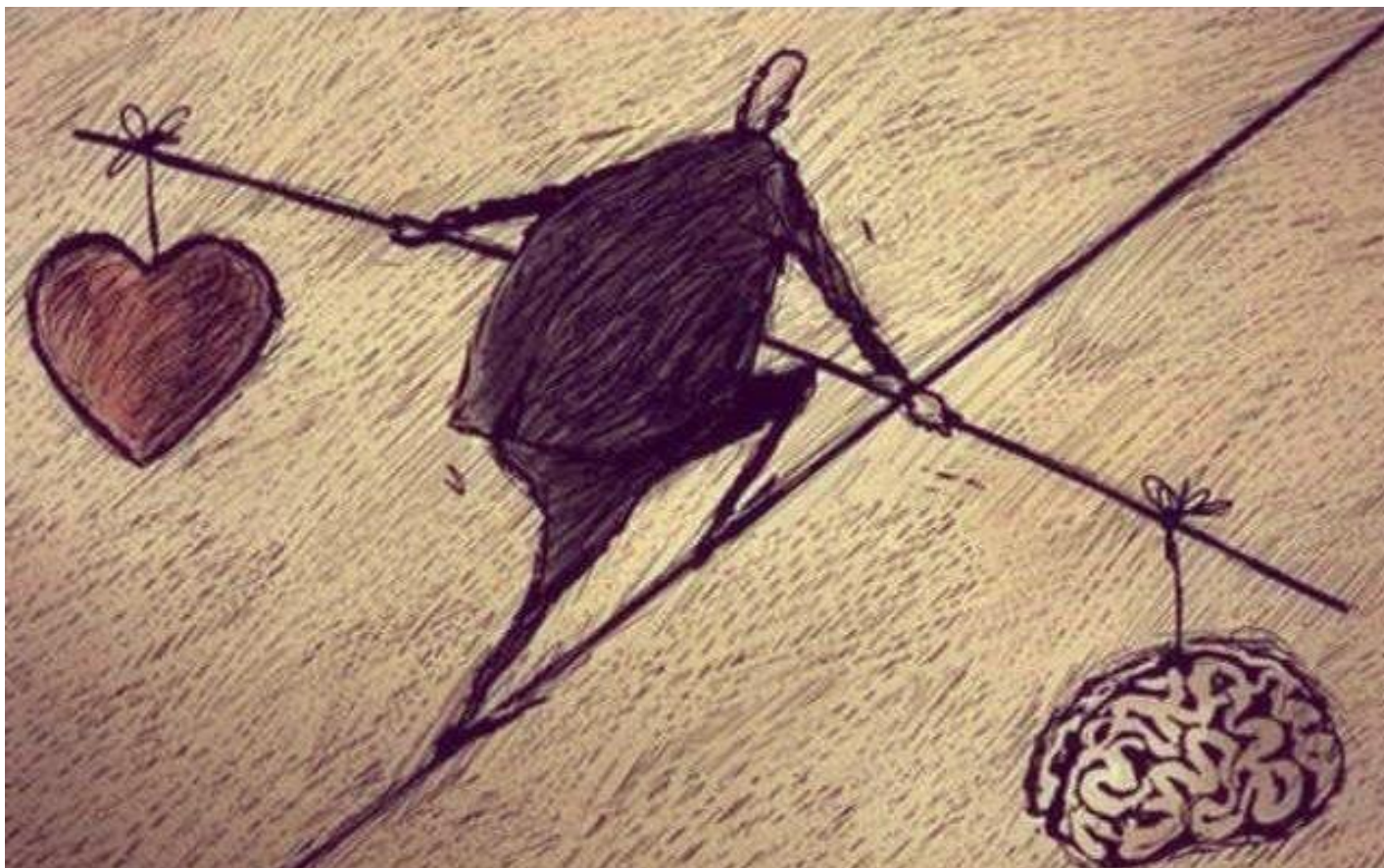
EN LA PRÀCTICA CLÍNICA

- ✓ Pacients amb malaltia activa i en manteniment amb noves molècules, grans supervivents?
- ✓ Dones amb càncer de mama i tractament amb hormonoteràpia durant anys com a prevenció secundària?
- ✓ Pacients amb SMP-c amb trombosis en l'eix espleno-portal amb alt risc de sagnat i que requereixen tractament anticoagulant de llarga durada?
- ✓ Passats els 6 mesos, intolerància a les injeccions?

HBPM vs ACODs



MANEIG INDIVIDUALITZAT



MANEIG INDIVIDUALITZAT





WORLD THROMBOSIS DAY
OCTOBER 13

Gràcies

