

Un apport marginal d'une autre étude sur le traitement de la maladie veineuse thromboembolique associée au cancer



Yves Lacasse

Discipline médicale et milieu :
Pneumologue, IUCPQ

Révisé par :
Dr Michel Cauchon

Contribution à la prise de décision clinique

Avec ses 158 patients randomisés, la contribution de cette étude de non-infériorité à l'ensemble des essais cliniques qui incluent au total près de 3000 patients est limitée. Les AOD font déjà partie de l'arsenal thérapeutique dans le traitement des maladies thromboemboliques chez les patients atteints de cancer.

Référence de l'article

Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, et al. Rivaroxaban versus dalteparin in cancer-associated thromboembolism: a randomized trial. *Chest* 2021; Oct 7;S0012-3692(21)04079-4. doi: 10.1016/j.chest.2021.09.037.

Adresse de l'article via Pubmed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627853/>

Résumé structuré

Objectif

Déterminer si le rivaroxaban est aussi efficace que la daltéparine dans le traitement des thromboembolies veineuses chez les patients souffrant d'un cancer.

Conception

Essai clinique de non-infériorité à répartition aléatoire et ouvert d'une durée de 3 mois.

Contexte de soins

Étude réalisée dans 18 centres en France.

Participants

Les patients souffrant d'une tumeur solide, d'un lymphome de haut grade ou d'un myélome multiple traité par thalidomide ou lenalidomide ayant reçu un nouveau diagnostic de thrombose veineuse profonde proximale ou d'embolie pulmonaire et à risque élevé de récurrence de thromboembolie étaient éligibles.

Étaient exclus principalement les patients sous traitement adjuvant (sans maladie néoplasique résiduelle mesurable), ceux avec embolies pulmonaires sous-segmentaires sans thrombose veineuse profonde démontrable, ceux avec thrombose veineuse profonde distale ou des membres supérieurs, ceux dont l'espérance de vie était de moins de 3 mois, et ceux avec un très mauvais état général (score de 3 ou 4 sur l'échelle ECOG).

Interventions

Les patients ont été répartis aléatoirement, dans un rapport de 1 :1, dans 2 groupes, l'un devant recevoir de la daltéparine (200 unités/kilogramme 1 fois par jour par voie sous-cutanée durant un mois, suivi de 150 unités/kilogramme durant 2 mois) ou du rivaroxaban (15 mg par voie orale 2 fois par jour durant 3 semaines, suivi de 20 mg par jour pour le reste de la période à l'étude).

Principales mesures des résultats

L'issue principale était la récurrence d'événement thromboembolique au cours de la période de traitement, ou la progression des phénomènes thromboemboliques notée sur des examens de contrôle réalisés systématiquement après 3 mois de traitement (échographie des membres inférieurs, angio-tomodensitométrie [TDM] ou scintigraphie pulmonaire). Les saignements (majeurs ou non-majeurs mais cliniquement significatifs) et le décès ont aussi été notés (issues secondaires).

Les chercheurs ont déterminé *a priori* la marge de non-infériorité, c'est à-dire la limite au-delà de laquelle le rivaroxaban ne pourra être déclaré aussi efficace que la daltéparine. Cette marge a été fixée à un risque relatif de 2.0.

Résultats

Au total, 158 patients ont été randomisés : 74 ont reçu du rivaroxaban et 84, de la daltéparine. 4 patients ayant reçu du rivaroxaban et 6 patients du groupe daltéparine ont présenté un nouvel événement thromboembolique ou une progression de la thrombose initiale (rapports des risques instantanés [*hazard ratio, HR*] : 0.75; intervalle de confiance [IC] de 95% : 0.21 – 2.66). La non-infériorité du rivaroxaban n'a donc pas pu être démontrée.

Des saignements majeurs sont survenus chez 1 et 3 patients du groupe rivaroxaban et du groupe daltéparine, respectivement (HR: 0,36; 95% IC : 0.04 – 3.43). Deux décès ont été attribués au traitement, tous deux dans le groupe daltéparine.

Conclusion des auteurs

Les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure à la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la daltéparine dans la prévention de la récurrence d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer. Les données d'efficacité et d'innocuité rejoignent par contre celles des études antérieures.

Commentaires

Pertinence de l'étude

L'incidence de la maladie thromboembolique chez les patients atteints de cancer est élevée et atteint 10 à 15% [1]. Les thromboembolies représentent la deuxième cause de mortalité dans cette population [2]. Bien que les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) soient efficaces dans la prévention des récurrences de phénomènes thromboemboliques chez les patients atteints de cancer [3], les inconvénients liés à l'injection sous-cutanée de ces médicaments justifient l'étude d'alternatives administrées par voie orale.

Importance des résultats

Les auteurs ont calculé que 200 patients étaient nécessaires afin de démontrer la non-infériorité du rivaroxaban. L'étude a pris fin prématurément en raison de difficultés de recrutement après que 158 patients aient été randomisés. Cette situation limite l'importance des résultats.

Les chercheurs ont fixé la marge de non-infériorité à un risque relatif de 2.0, comme dans au moins 3 essais cliniques d'anticoagulants oraux directs (AOD) dans le traitement de la maladie thrombo-embolique chez les patients non cancéreux [4-6]. Le choix de cette marge de non-infériorité est surprenant dans une étude impliquant des patients atteints de cancer. En effet, dans les études réalisées chez les patients non-

cancéreux, le taux attendu de récurrence de thrombose ou d'embolie sous HBPM est de 2-3% [4-6]. Le taux de récurrence peut donc atteindre 4-6% chez les patients traités avec un AOD tout en permettant d'en déclarer la non-infériorité. Cependant, dans l'étude actuelle, le taux de récurrence de thrombose ou d'embolies attendu chez les patients atteints de cancer était de 12-13% à 3 mois. Ceci signifie que les chercheurs allaient tolérer un taux de récurrence pouvant atteindre 25% tout en considérant le rivaroxaban comme étant non inférieur à la daltéparine. Cette marge de non-infériorité est démesurément élevée et cliniquement inacceptable. Les résultats indiquent que le risque relatif (les HR pouvant être assimilés ici à un risque relatif) est de 0.75. La borne supérieure de l'intervalle de confiance atteint 2.66 et dépasse la marge de non-infériorité déjà très élevée. Le non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la daltéparine ne peut définitivement pas être déclarée.

Il faut noter que le calcul du nombre de patients à traiter n'a pas d'intérêt dans le cas d'une étude négative ou d'une étude de non-infériorité.

Les auteurs rapportent aussi les résultats d'une méta-analyse qui intègre les données recueillies dans leur propre essai clinique. Il s'agit d'une pratique encouragée par plusieurs méthodologistes [7]. Malheureusement, la description très limitée des méthodes utilisées ne permet pas de bien juger de la qualité de cette méta-analyse.

Critique de la méthodologie

Les auteurs ont procédé, comme il se doit, à un essai clinique randomisé. Des analyses par intention de traitement et per protocole ont été réalisées et donnent les mêmes résultats, ce qui est rassurant. Les résultats d'une analyse per protocole doivent être présentés quand il s'agit d'une étude de non-infériorité puisque l'analyse par intention de traitement, plus conservatrice, favorise l'hypothèse nulle et, du même coup, la démonstration erronée de la non-infériorité. Un nombre appréciable de patients (5 et 8 dans les groupes rivaroxaban et daltéparine, respectivement) n'a pu être évalué à 3 mois. Compte tenu du petit nombre d'événements répertoriés durant l'étude, quelques « perdus de vue » peuvent avoir une influence considérable sur les résultats. Il s'agit aussi d'un essai ouvert, une situation qui peut entraîner une surveillance plus active des récurrences de thrombose ou d'embolies dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. Le biais potentiel introduit par cette situation a été limité par l'obtention systématique d'une échographie des membres inférieurs et d'une angio-TDM (ou d'une scintigraphie pulmonaire) à la dernière visite dans la majorité des participants. En général, les 2 groupes à l'étude étaient similaires et il semble qu'aucune co-intervention n'ait opéré durant l'étude.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Plusieurs méta-analyses comparant les AOD et les HBPM dans la maladie thromboembolique reliée au cancer ont été publiées à ce jour [8]. Celles-ci sont plutôt unanimes : les AOD sont au moins aussi efficaces que les HBPM pour réduire la récurrence de thrombose ou d'embolies. La principale inquiétude dans l'utilisation des AOD est le risque de saignements majeurs qu'ils peuvent induire. Les résultats obtenus dans cette étude sont similaires à ceux obtenus dans les études antérieures.

Références

1. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindiër 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.
2. **Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA.** Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. **N Engl J Med.** 2000; 343: 1846-50.
3. Lee AY, Levine MN, Barker RI, et al. for the CLKOT Investigators. Low-molecular-weight-heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. **N Engl J Med** 200-3; 349: 146-53.
4. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. **N Engl J Med.** 2010; 363: 2499-510.
5. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. **N Engl J Med.** 2012; 366: 1287-97.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. **N Engl J Med.** 2009; 361: 2342-52.
7. **Moher D, Hopewell S, Schulz KF,** et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **BMJ.** 2010; 340: c869.
8. Chapelle , Ollier E, Girard P, et al. An epidemic of redundant meta-analyses. **J Thromb Haemost.** 2021; 19: 1299–306.

Disclaimer:

All content is provided for information and education and not as a substitute for the advice of a physician. CMA Impact Inc. assumes no responsibility or liability arising from any error or omission or from the use of any information contained herein.