

Servicio de Farmacia
Servicio de Farmacología Clínica

Tinzaparina
Heparina de bajo peso molecular
Informe de evaluación para la Comisión Farmacoterapéutica del HUVH
Fecha 17/10/2018

1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D' AVALUACIÓ

Solicitud: Tinzaparina para el tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso y la prevención de recurrencias en pacientes adultos con cáncer activo.

Justificación de la solicitud: inclusión en la GFT del HUVH

Fecha de recepción de la solicitud: 09/2018

Autores: Pilar Lalueza Broto, Montse Bosch Ferrer,

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nombre genérico: tinzaparina

Nombre comercial: Innohep®

Laboratorio: Leo Pharma A/S

Grupo terapéutico: Antitrombóticos. **Código ATC:** B01AB10

Via de administración: subcutánea

Dispensación: uso hospitalario.

Via de registro: centralizada.

Taula 1. Presentaciones i precio

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase	Código nacional	Coste por unidad PVP (€)
Innohep® 8.000 UI/0,4 ml	10 jer prec 0,4 ml	704863	92,10 €
Innohep® 8.000 UI/0,4 ml	2 jer prec 0,4 ml	704862	
Innohep® 8.000 UI/0,4 ml	30 jer prec 0,4 ml	704864	205,83 €
Innohep® 10.000 UI/0,5 ml	10 jer prec 0,5 ml	696865	114,68 €
Innohep® 10.000 UI/0,5 ml	2 jer prec 0,5 ml	696863	
Innohep® 10.000 UI/0,5 ml	30 jer prec 0,5 ml	696866	245,61 €
Innohep® 12.000 UI/0,6 ml	10 jer prec 0,6 ml	704878	121,76 €
Innohep® 12.000 UI/0,6 ml	2 jer prec 0,6 ml	704877	
Innohep® 12.000 UI/0,6 ml	30 jer prec 0,6 ml	704879	263,03 €
Innohep® 14.000 UI/0,7 ml	10 jer prec 0,7 ml	696868	142,14 €
Innohep® 14.000 UI/0,7 ml	2 jer prec 0,7 ml	696867	
Innohep® 14.000 UI/0,7 ml	30 jer prec 0,7 ml	696869	298,20 €
Innohep® 16.000 UI/0,8 ml	10 jer prec 0,8 ml	704881	153,83 €
Innohep® 16.000 UI/0,8 ml	2 jer prec 0,8 ml	704880	
Innohep® 16.000 UI/0,8 ml	30 jer prec 0,8 ml	704883	328,55 €
Innohep® 18.000 UI/0,9 ml	10 jer prec 0,9 ml	696871	167,53 €
Innohep® 18.000 UI/0,9 ml	2 jer prec 0,9 ml	696870	
Innohep® 18.000 UI/0,9 ml	30 jer prec 0,9 ml	696873	363,19 €

3. ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

3.1. Introducción y mecanismo de acción

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son compuestos derivados de la heparina no fraccionada (HNF), se obtienen por fraccionamiento y tienen un peso molecular menor. A diferencia de la HNF, las HBPM presentan una mayor capacidad de inhibición del factor X (4 veces mayor), una unión más débil a proteínas plasmáticas, una semivida de eliminación más prolongada (2 a 4 h) y mayor biodisponibilidad por vía subcutánea (superior al 90%). Por lo tanto, tienen un efecto antitrombótico más prolongado y con menos variaciones individuales.

En la tabla 1 se muestran algunas características farmacológicas de las cinco HBPM. Entre ellas se diferencian por el método de fraccionamiento y el peso molecular, pero estas diferencias de actividad biológica y farmacocinética son poco relevantes.

Tabla 1. Características farmacológicas de las cinco HBPM

HBPM	dalteparina	enoxaparina	Nadroparina	tinzaparina	bemiparina
Especialidades farmacéuticas	Fragmin [®]	Clexane [®] i Clexane forte [®]	Fraxiparina [®] i Fraxiparina forte [®]	Innohep [®]	Hibor [®] , Hepadren [®]
Tipos de heparina	Heparina sódica	Heparina sódica	Heparina cálcica	Heparina sódica	Heparina sódica
Método de obtención	Despolimerización	despolimerización alcalina	despolimerización	despolimerización enzimática	despolimerización
Peso molecular medio	5.000 d (2.000-8.000)	4.500 d (3.500-5.500)	4.300 d	6.500 d	3.600 d
Vía administración	s.c.	s.c.	s.c.	s.c.	s.c.
Biodisponibilidad	90%	~ 100%	98%	90%	96%
T½	3-4 h	4 h	4-5 h	4-6 h	5-6 h
Eliminación	renal	renal y biliar	Renal	renal/hepática/s. reticuloendotelial	-

En el caso de la tinzaparina, la despolimerización enzimática de la HNF se produce por la heparinasa del *Flavobacterium heparinum*.

La tinzaparina tiene el peso molecular (PM) más alto de todas las HBPM. También tiene más actividad anti-IIa que las otras, y presenta las mayores tasas de reversión de la actividad Xa por la protamina (85,7%, según datos *in vitro*).

Actividad anti-Xa/anti-IIa	
Tinzaparina	2:1
Bemiparina	8:1
Enoxaparina	3,9:1

Actividad antineoplásica

En estudios preclínicos la tinzaparina ha mostrado actividad antineoplásica (antiangiogénica, antimetastática), de manera similar a las otras HBPM. Sin embargo, serían necesarios estudios comparativos para investigar si estas propiedades farmacológicas de la tinzaparina pueden ser traducidas en una menor tasa de recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), junto con menos eventos hemorrágicos en pacientes con cáncer¹. Está en curso un ensayo clínico aleatorizado llamado TILT en pacientes con cáncer de pulmón resecable (estadio I, II y III), con un seguimiento de 3-8 años, en el que se compara un grupo tratado con cuidados habituales y el otro con tinzaparina añadida a los cuidados (100 UI / kg durante 90 días)².

3.2. Indicaciones clínicas formalmente aprobadas

EMA i AEMPS:

Tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso y prevención de recurrencias en pacientes adultos con cáncer activo.

3.3. Posología, forma de preparación y administración

Para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa la dosis recomendada es de 175 UI anti-Xa / kg por vía subcutánea una vez al día, durante un periodo de tratamiento recomendado de 6 meses. Se debe evaluar el efecto beneficioso de un tratamiento anticoagulante continuado durante más de 6 meses.

Posología en poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal:

Las HBPM con un peso molecular de menos de 5.000 daltons son excretadas mayoritariamente por vía renal, independientemente de la dosis. Sin embargo, la tinzaparina (6.500 d) presenta eliminación por vía renal, hepática y mediante el sistema reticuloendotelial.

Según los datos de la ficha técnica, no se recomienda la utilización de tinzaparina en paciente con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no se ha establecido la seguridad en este grupo poblacional. Sin embargo, los datos de la evidencia muestran que en los pacientes con aclaramiento de creatinina superior o igual a 20 ml/min no es necesario ajustar la dosis. Estos datos son importantes dado que en los pacientes con cáncer se combinan varios factores que agravan su función renal, como la edad avanzada, la deshidratación, agentes nefrotóxicos, algunos antineoplásicos o otras comorbilidades (como la hipertensión o la diabetes). Por debajo de 20 ml/min, se recomienda hacer el ajuste de dosis según la actividad antiXa.

Pediatría:

No se ha establecido su eficacia y seguridad en menores de 18 años.

Pacientes ancianos:

No es necesario ningún ajuste de la dosis en este grupo poblacional a menos que también tengan insuficiencia renal.

Advertencia sobre excipientes:

El medicamento contiene metabisulfito sódico que puede producir, en raras ocasiones, reacciones alérgicas graves y broncoespasmo. Por lo tanto, se recomienda precaución en pacientes con asma.

3.4. Farmacocinética

En la tabla 1 se describe el perfil farmacocinético a partir de los estudios de fase I realizados en 224 individuos sanos (resultados de un subgrupo de 6 personas).

4. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

La relación entre la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y cáncer está bien establecida. Los pacientes con cáncer presentan un incremento de la incidencia de ETE de al menos 7 veces más que los pacientes sin cáncer³. La ETE se produce en un 10-20% de los pacientes con cáncer y se asocia a una elevada morbimortalidad. La incidencia de trombosis asociada al cáncer (CAT) depende del tipo de tumor, estadiaje del cáncer y tratamiento oncológico. Además, el CAT se asocia a una elevada incidencia de recurrencia y sangrado. En los pacientes con cáncer, la incidencia de recurrencia de ETE durante el tratamiento se estima en 11,2%, aproximadamente 3 veces más alta que en la población general⁴.

4.1. Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

1. Eficacia

En un metanálisis publicado en 2012 sobre el tratamiento prolongado (3 a 6 meses) de la ETE con tinzaparina se incluyeron 5 ensayos clínicos aleatorizados comparativos con un AVK con un total de 1.668 pacientes con ETE sintomática, de los que 406 (24%) tenían un cáncer⁵. En la población global, no se observaron diferencias entre los grupos en la ETE recurrente (RR = 0,85; IC95% 0,55-1,31). En el subgrupo de pacientes con cáncer, se observó una reducción no significativa de 38% del riesgo de recurrencia de ETE con la tinzaparina (RR = 0,62; IC95% 0,30-1,31), pero esta diferencia era significativa al final del seguimiento al año (59%; RR = 0,40; IC95% 0,19 a 0,82). Se observó una reducción no significativa de la incidencia de hemorragia grave^a en el grupo de tinzaparina en comparación con el grupo de AVK, tanto en la población global como en los pacientes con cáncer y en los datos de mortalidad por cualquier causa a los 3, 6 y 12 meses.

Estudios en pacientes con cáncer

A principios del 2.000, en dos ensayos clínicos, el CANTHANOX y el CLOT, se comparó una HBPM con antagonistas de la vitamina K para el tratamiento agudo y a largo plazo de pacientes con CAT. En el **CANTHANOX**⁶ se comparó la **enoxaparina** o la warfarina durante 3 meses en 146 pacientes con CAT. No se observaron diferencias significativas en la variable combinada de ETE recurrente o hemorragia grave (21% vs 10,5% con warfarina vs enoxaparina, respectivamente). Sin embargo, hubo

^a Hemorragia grave, definida como: disminución de la hemoglobina de 2 g/dl o más; transfusión de 2 o más unidades de sangre; sangrado retroperitoneal o intracraneal.

más casos significativos de hemorragia grave mortal en el grupo de warfarina (6%), en comparación con enoxaparina (0%). En el ensayo **CLOT** se incluyeron 672 pacientes con CAT y se comparó 6 meses de tratamiento con warfarina y con dalteparina ⁷. La dalteparina redujo de manera significativa la incidencia de ETEV recurrente^b en un 52% en comparación con el AVK (dalteparina 9% vs warfarina 17%; HR = 0,48; IC95%, 0,30 a 0,77). No hubo diferencias significativas en la incidencia de hemorragia grave o en la mortalidad entre los dos grupos.

Más recientemente, en 3 grandes ensayos clínicos se ha comparado una HBPM con warfarina para el tratamiento del CAT:

- En el **ensayo LITE, con tinzaparina**, se observó una tendencia hacia la reducción de la ETEV recurrente a los 3 meses, una reducción significativa en la tasa de ETEV recurrente a los 12 meses, y sin diferencias en la hemorragia o la mortalidad ⁸.
- Los resultados del estudio ONCENOX, con enoxaparina, no mostraron diferencias en ninguna variable ⁹
- En 2015, el **ensayo CATCH, con tinzaparina**, en 900 pacientes con CAT mostró una reducción no significativa de la incidencia de ETEV recurrente y sin diferencias significativas en la hemorragia grave ni en la mortalidad, pero una menor tasa de hemorragia no grave clínicamente relevante en pacientes tratados con HBPM durante 6 meses ¹⁰.

En la tabla 2 se describen las principales características de estos 5 ensayos clínicos.

Taula 2. Ensayos clínicos comparativos entre HBPM y antagonistas de la vitamina K para el tratamiento de la ETEV en pacientes con cáncer

	CANTHANOX Error! No s'ha definit l'adreça d'interès.	CLOT Error! No s'ha definit l'adreça d'interès.	LITE Error! No s'ha definit l'adreça d'interès.	ONCENOX Error! No s'ha definit l'adreça d'interès.	CATCH Error! No s'ha definit l'adreça d'interès.
Número de pacientes	146	676	200	122	900
Tipo HBPM y pauta	enoxaparina 1,5 mg/kg al día durante 3 meses	dalteparina 200 UI/kg al día durante 1 mes y después 150 UI/kg al día durante 5 meses (total 6 meses)	tinzaparina 175 UI/kg al día durante 3 meses	enoxaparina 1 mg/kg cada 12 h durante 5 días, seguido de enoxaparina 1 mg/kg o 1,5 mg/kg al día durante un total de 6 meses	tinzaparina 175 UI/kg al día durante 6 meses
ETEV recurrente HBPM y AVK (N; %)	2/71 (2,8) vs 3/75 (4)	27/336 (8)* vs 53/336 (15,8)	3 meses: 6/100 (6) vs 10/100 (10) 12 meses: 7/100 (7) vs 16/100 (16)*	enoxaparina 1 mg vs 1,5 mg vs AVK: 2/29 (6,9) vs 2/32 (6,3) vs 3/30 (10)	31/449 (6,9) vs 45/451 (10)
Hemorragia grave HBPM y AVK (N; %)	5/71 (7) vs 12/75 (16)	19/338 (5,6) vs 12/335 (3,6)	7/100 (7) en los dos grupos	enoxaparina 1 mg vs 1,5 mg vs AVK: 2/31 (6,5) vs 4/36 (11,1) vs 1/34 (2,9)	12/449 (2,7) vs 11/451 (2,4)
Hemorragia no grave clínicamente relevante			-		49/449 vs 69/451; (HR=0,58; 0,4-0,84)*

* diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

En 2014 un metanálisis de ensayos clínicos con un total de 1.908 pacientes con CAT mostró que el tratamiento a largo plazo con una HBPM en comparación con un AVK redujo de manera significativa la tasa de ETEV en un 53% (HR = 0,47; IC95% 0,32 a 0,71); no se observaron diferencias en la mortalidad ni en la hemorragia grave ¹¹.

La duración del tratamiento en estos 5 ensayos estaba limitada a 6 meses; sin embargo, los pacientes con cáncer a menudo reciben anticoagulación prolongada si hay datos de enfermedad activa o de tratamiento antineoplásico en curso. En dos estudios se ha evaluado alargar el tratamiento más de 6 meses.

- En el estudio **DALTECAN** se evaluó la seguridad de alargar el tratamiento con **dalteparina** en 334 pacientes con CAT durante 12 meses ¹². La ETEV recurrente se produjo en 37 de 334 pacientes (11,1%): la tasa era más alta el primer mes (5,7%), 3,4% los meses 2-6, y 4,1% en los meses 7-12. De manera similar, la tasa de hemorragia grave era también más alta el primer mes (3,6%) y se reducía los meses 2-6 (1,1%) y los 7-12 meses (0,7%).
- En el estudio **TiCAT**, prospectivo, abierto y multicéntrico, se examinó la seguridad de un tratamiento prolongado con **tinzaparina** de 12 meses en 247 pacientes con TAC ¹³. La ETEV recurrente se produjo en 13 de 247 pacientes (5,3%): la incidencia era de 4,5% a los meses 1-6 y de 1,1% en los meses 7-12. La hemorragia grave se produjo en un 4,9% (12 de 247 pacientes): la incidencia era de 2,8% en los meses 1-6 y de 2,1% en los meses 7-12.

A partir de los resultados de estos dos estudios, el tratamiento prolongado con una HBPM parece seguro, aunque los datos disponibles son sólo hasta 12 meses.

Sin embargo, no se ha podido demostrar ninguna correlación entre la elección del anticoagulante y el riesgo de recurrencia de la ETEV. En un estudio retrospectivo de cohortes en 250 pacientes con cáncer, se concluye que la suspensión precoz (antes de los 6 meses) del anticoagulante (sin incluir los casos mortales ni los pacientes con una hemorragia grave) representa el único factor relacionado significativamente con la recurrencia de ETEV. El riesgo fue 8 veces más alto cuando la anticoagulación se suspendía antes de los 6 meses ¹⁴.

Recurrencia de la ETEV

A pesar del tratamiento anticoagulante, los pacientes con cáncer tienen un riesgo elevado de recurrencia de la ETEV, de hasta un 20%. Las causas de esta recurrencia pueden incluir la falta de cumplimiento, una parada temporal del tratamiento a causa de una hemorragia o por un procedimiento, una dosis inadecuada, progresión del cáncer, o la presencia de trombocitopenia inducida por heparina. El tratamiento de la ETEV recurrente en pacientes con cáncer no está bien definido, y las estrategias incluyen cambiar a una HBPM si se utiliza un anticoagulante oral, escalar la dosis de la HBPM, o como última opción considerar la inserción de un filtro de vena cava ¹⁵.

4.2.b. Evaluación de la validez externa de los ensayos clínicos

El ensayo CLOT fue el primer estudio que mostró que dalteparina era más eficaz que los AVK en la prevención de la ETEV recurrente en pacientes con cáncer.

El ensayo CATCH presenta similitudes con el estudio CLOT, como la definición de cáncer activo o el tratamiento durante 6 meses. No obstante, tiene algunas diferencias, en el CLOT la dalteparina se administró a dosis plenas el primer mes y luego se reducía la dosis, mientras que en el CATCH se utilizaba la dosis plena de tinzaparina durante los 6 meses. Además, en el CATCH se incluyó la ETEV

incidental en la variable principal combinada. Los autores del estudio CATCH argumentan que se encontraron menos eventos tromboembólicos en el grupo tratado con AVK de los esperados y podría explicar la falta de significación estadística, en comparación con los resultados del estudio CLOT. Se esperaba una recurrencia de ETEV del 12,6% con warfarina, pero la tasa fue del 10%. Esto motivó que el ensayo tuviera menos poder para demostrar la eficacia de la tinzaparina.

Algunas características diferenciales entre los ensayos CATCH y CLOT podrían explicar las diferencias en los resultados:

	<u>CATCH</u>	<u>CLOT</u>
Enfermedad metastásica	55%	67%
ECOG 2	23%	36%
Tratamiento antineoplásico	53%	78%
ETEV previa	6%	11%
Mortalidad a 6 meses	32%	39%

Los pacientes del ensayo CATCH tenían menos factores de riesgo de trombosis y trombosis recurrente que los incluidos en el ensayo CLOT. Además, hay diferencias en la distribución geográfica, localización primaria del tumor y el tratamiento oncológico entre los dos estudios (separados 10 años entre ellos).

4.3. Evaluación de fuentes secundarias

- Evaluaciones previas por otros organismos:

Rev Prescrire (07/2014)¹⁶: En los pacientes con cáncer, después de un evento tromboembólico venoso, un tratamiento prolongado por vía subcutánea con una HBPM, como dalteparina, o con un antagonista de la vitamina K por vía oral, como la warfarina, son dos opciones con una relación beneficio-riesgo similar. Las HBPM se administran una vez al día, con vigilancia regular de la función renal, del recuento plaquetario y del peso. La tinzaparina, otra HBPM, ha sido autorizada también en los pacientes con cáncer en esta situación. Su dossier de evaluación clínica no contiene ningún ensayo aleatorizado comparativo con dalteparina, ni ningún ensayo específico en pacientes con cáncer. La nueva indicación se basa en los **resultados de una revisión sistemática y metaanálisis de cinco ensayos (de los que sólo un cuarto de los pacientes tenían cáncer)** que no muestran que reduzca la mortalidad en comparación con el antagonista de la vitamina K.

Las guías de la *American College of Chest Physicians (ACCP)*,¹⁷ la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*,¹⁸ la *European Society for Medical Oncology (ESMO)*,¹⁹ la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*,²⁰ la *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*²¹ i el *British Committee for Standards in Haematology*²² recomiendan una HBPM para el tratamiento agudo y prolongado del CAT (3-6 meses), y continuar la anticoagulación si el cáncer es activo, si hay riesgo de recurrencia, o durante el tratamiento oncológico en curso.

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5.1. Seguridad

La hemorragia y la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) son los efectos que más preocupan con las heparinas.

En general, se considera que las HBPM se asocian a menos riesgo de hemorragia que la HNF²³. La tasa de hemorragias graves descrita con las HBPM oscila entre 0,5% y 6,5% y no se han descrito diferencias entre ellas. De todos modos, el riesgo de hemorragia se incrementa con la utilización de dosis altas, en pacientes de edad avanzada, con comorbilidad asociada o insuficiencia renal, entre otros²⁴.

La TIH es una complicación inmunológica grave que puede aparecer entre un 1 y un 5% de los pacientes tratados con HNF y en menos de un 1% de los tratados con HBPM. Los datos disponibles no permiten concluir si existen diferencias en la frecuencia de TIH entre las diferentes HBPM²⁵.

En pacientes con insuficiencia renal (CICr = 30-50 ml/min) y en casos de pesos extremos (<45 kg o >130-150 kg) puede estar indicada la vigilancia de la actividad anti-Xa. En general, no es necesaria la vigilancia.

6. ÀREA ECONÓMICA

6.1-Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales

En el caso de las HBPM no se puede realizar una comparación de precios unitarios según PVL + IVA entre las diferentes especialidades farmacéuticas, debido a que la adquisición mediante concurso condiciona reducciones de precios muy importantes. Además, en este caso, la utilización mayoritaria en el ámbito de atención primaria (aprox. 6 meses) hace que el impacto presupuestario sea en este ámbito.

De todos modos, hacemos una simulación económica para un paciente de 80 kg con las diferentes HBPM.

Enoxaparina 1,5 mg/kg/día durante 6 m	Xer. 120 mg/día durante 180 d	1.735 euros
Dalteparina 200 UI/kg 1 m i después 150 UI/kg 5 m	Jer. 15000 UI durante 30 d Jer. 12500 UI durante 150 d	1.783 euros
Tinzaparina 175 UI/kg 6 m	Jer. 14000 UI durante 180 d	1.789 euros

7. AREA DE CONCLUSIONES

7.1 Lugar en terapéutica. Condiciones de utilización en el hospital. Aplicaciones de los datos y conclusiones en el hospital

Las HBPM se consideran de elección para el tratamiento y la prevención secundaria de la ETEV en oncología. Han mostrado ventajas sobre los AVK en diferentes aspectos, tales como más eficacia en este grupo de pacientes, menor tasa de recurrencia de CAT, más adecuados en pacientes con problemas gastrointestinales, y mejor manejo en caso de requerir procedimientos invasivos, entre otros.

Tanto dalteparina (ensayo CLOT) como la tinzaparina (ensayos LITE y CATCH) han sido evaluadas en pacientes con cáncer, con resultados favorables. Pero, no hay ensayos comparativos entre las diferentes HBPM.

La tinzaparina no parece causar acumulación de actividad anti-Xa en pacientes con insuficiencia renal, lo que puede suponer una ventaja en el grupo de pacientes de edad avanzada con cáncer.

Finalmente, hay que considerar la experiencia del equipo médico solicitante en la utilización de la tinzaparina en estos pacientes en el ámbito ambulatorio.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Dimakakos EP, Vathiotis I, Syrigos K. The Role of Tinzaparin in Oncology. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24:697-707.
2. Meyer G, Besse B, Friard S, Girard P, Corbi P, Azarian R, et al. Effect of tinzaparin on survival in non-small-cell lung cancer after surgery. *Rev Mal Respir.* 2011;28:654-9.
3. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer.* 2010;102(suppl 1):S2-9.
4. Piran S, Schulman S. Management of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a review. *Thromb Res.* 2018;164:S172-7.
5. Laporte S, Bertolotti L, Romera A, Mismetti P, Pérez de Llano LA, Meyer G. Long-term treatment of venous thromboembolism with tinzaparin compared to vitamin K antagonists: a meta-analysis of 5 randomized trials in non-cancer and cancer patients. *Thromb Res.* 2012;130:853-8.
6. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1729-35.
7. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. 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.

8. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al; LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006;119:1062-72.
9. Deitcher S, Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fared J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12:389-96.
10. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA; CATCH Investigators. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314:677-86.
11. Akl EA, Kahale L, Barba M, Neumann I, Labedi N, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD006650.
12. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1028-35.
13. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivas I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res.* 2017;157:90-96.
14. Noel-Savina E, Sanchez O, Descourt R, André M, Leroyer C, Meyer G, Couturaud F. Tinzaparin and VKA use in patients with cancer associated venous thromboembolism: a retrospective cohort study. *Thromb Res.* 2015;135:78-83.
15. Piran S, Schulman S. Management of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb Res.* 2018;164:S172-77.
16. Tinzaparine et thrombose veineuse liée au cancer. *Rev Prescrire.* 2014;34:496.
17. 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.
18. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:2189-204.
19. Mandalà M, Falanga A, Roila F, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22(suppl 6):vi85–vi92.
20. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. NCCN Guidelines. www.nccn.org
21. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). II Consenso SEOM sobre la Enfermedad Tromboembólica en pacientes con Cáncer. 2013.
22. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, Tait RC, Makris M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2015;170:640-8.
23. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment. *Chest.* 2008;133(suppl):257-98.
24. Hemorràgies per heparines de baix pes molecular. *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.* 2005;3:14-5.
25. Gouin-Thibault I, Pautas E, Siguret V. Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Saf.* 2005;28:333-49.

