



# **Epo or not Epo en cancérologie ?**

**« Le dire c'est bien le fer c'est mieux » ?**



## La problématique :

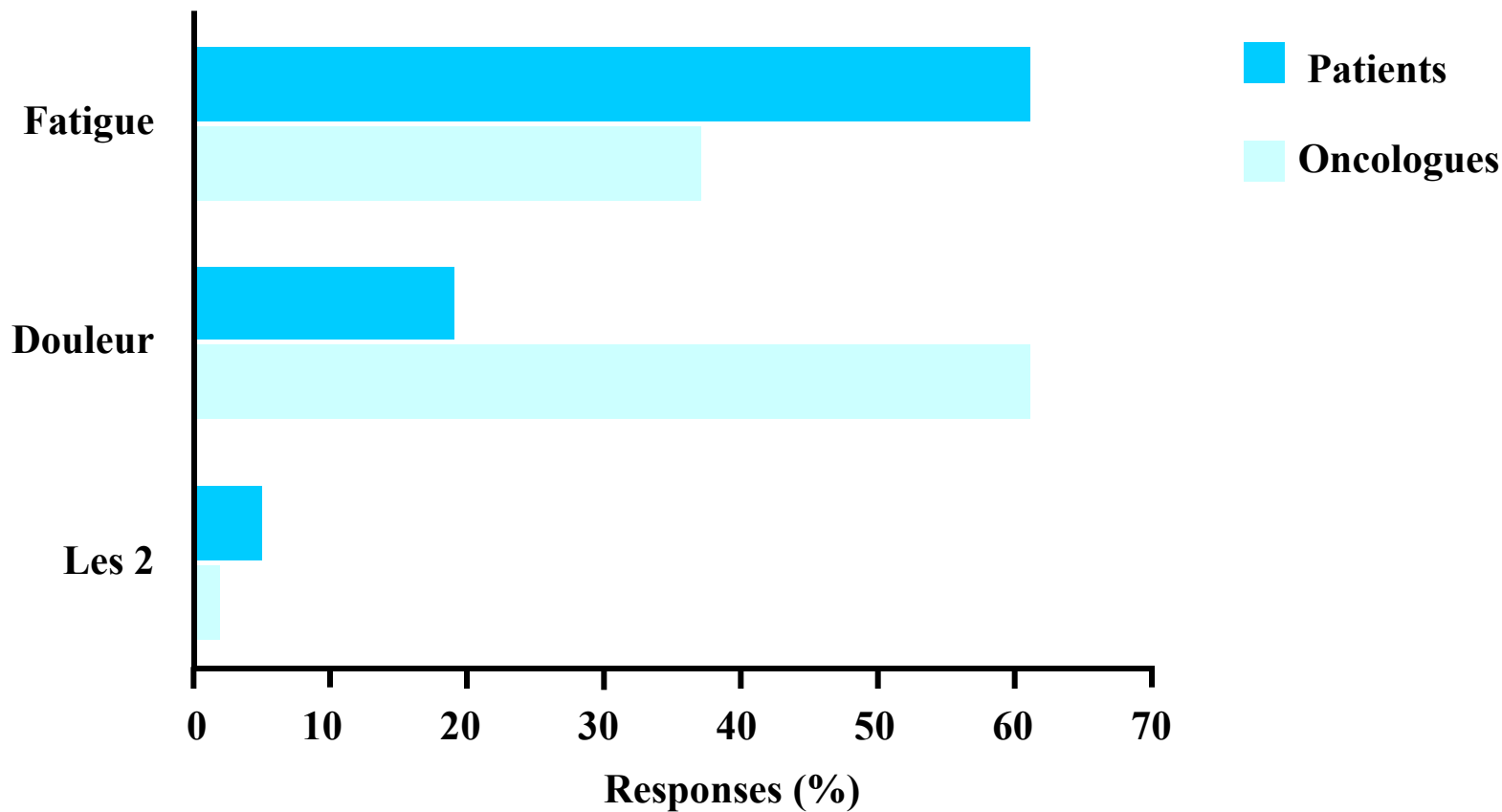
Dans les temps anciens...

- Critères de traitement par EPO "larges".
- Peu de recommandations
- Profils de patients hétérogènes sur le plan
  - Etat général
  - Taux d'Hb
- Traitement débuté :
  - Anémie sévère
  - Chimiothérapie adjuvante

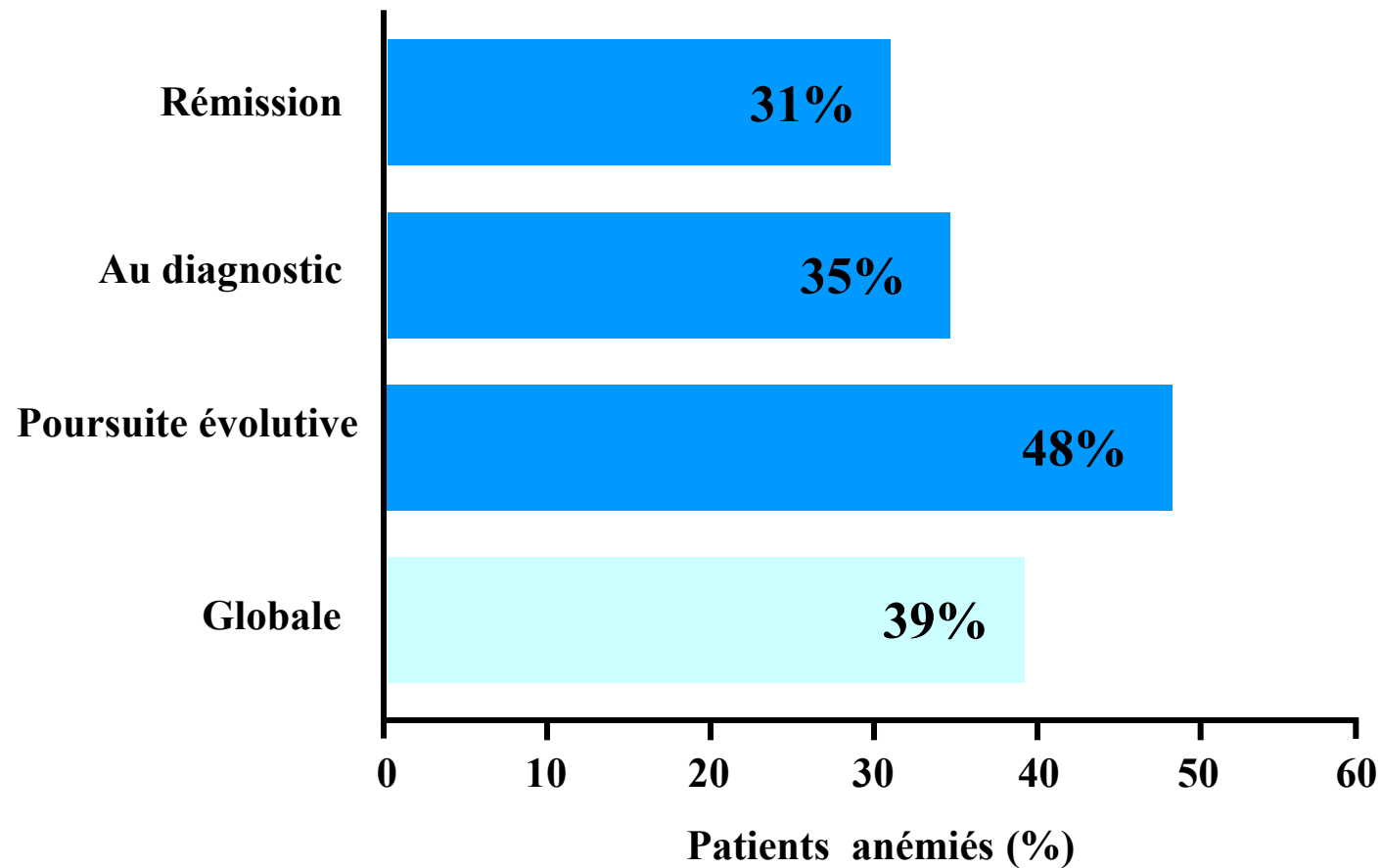


# ■ L'ANEMIE LIEE AU CANCER

## Impact de la fatigue ou de la douleur sur la vie quotidienne des pts : selon les patients et les oncologues



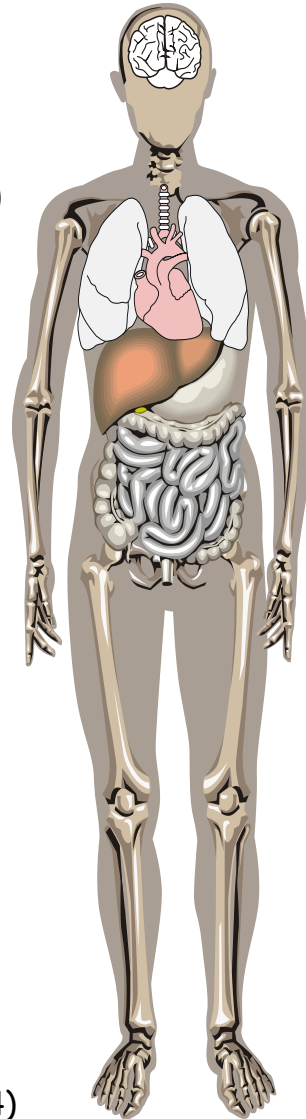
# L'ANEMIE LIEE AU CANCER



Anémie, Hb <12 g/dl à l'inclusion

# Conséquences de l'anémie





- ◆ **Système nerveux central (SNC)**
  - Fonction cognitive
  - Humeur
- ◆ **Système cardiovasculaire**
  - Tachycardie
  - Faiblesse
- ◆ **Système cardiorespiratoire**
  - Dyspnée d'effort
  - Dyspnée
  - Décompensation cardiaque
- ◆ **Peau**
  - Perfusion réduite
  - Pâleur
  - Froideur

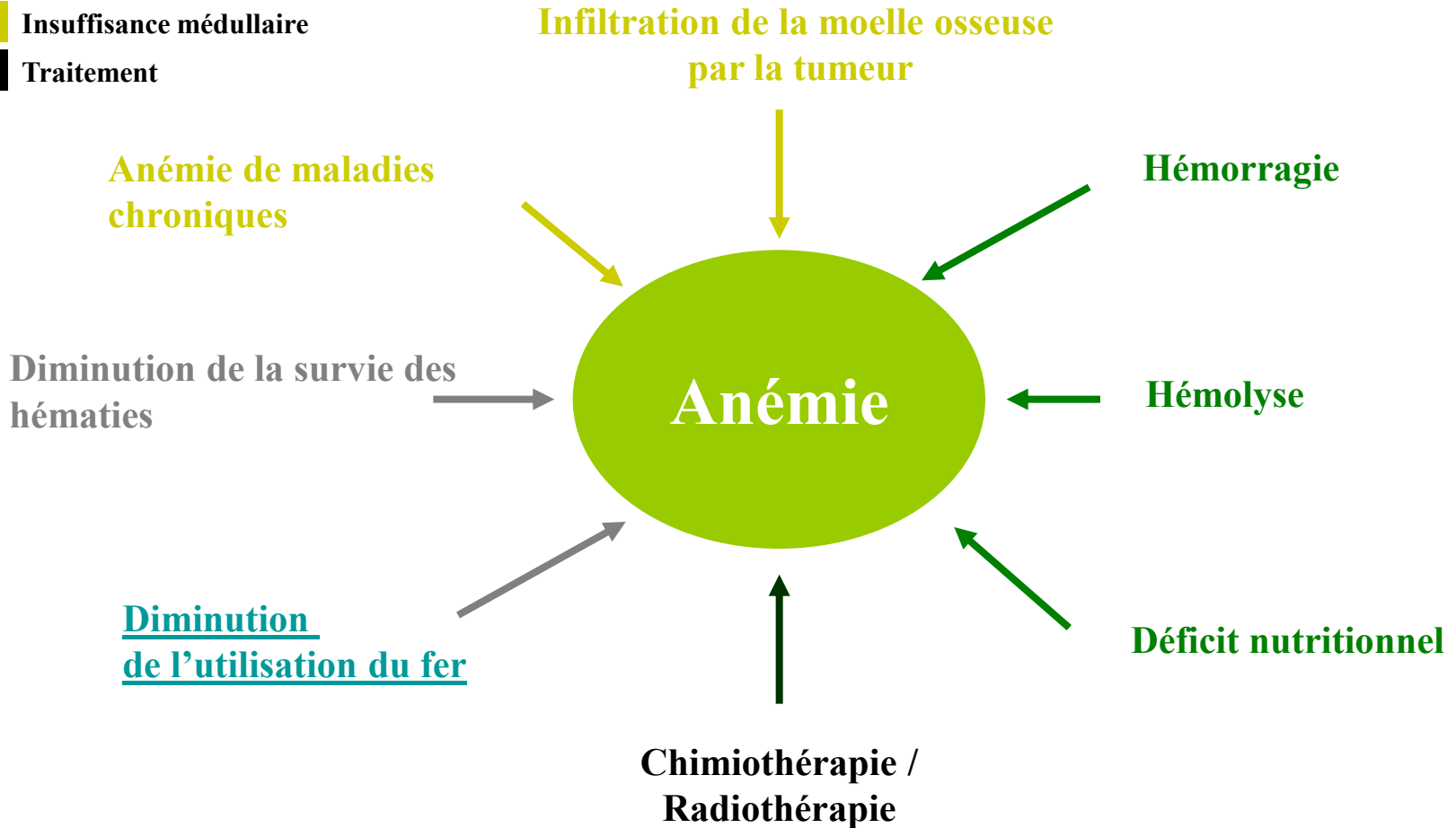


- ◆ **Fonction rénale**
  - Perfusion réduite
  - Rétention hydrique
- ◆ **Système digestif**
  - Transit irrégulier
- ◆ **Système génital**
  - Troubles menstruels
  - Baisse de la libido
  - Impuissance
- ◆ **Système immunitaire**
  - Immuno-déficience



- Les causes de l'anémie autres que le cancer ou son traitement doivent être évaluées
  - - Carence martiale
    - Carences folates et B12
    - Déficits nutritionnels
    - Saignements
    - Hémolyse
  - et corrigées avant initiation d'un traitement par agent stimulant l'érythropoïèse
- Le fer oral est peu efficace et surtout si inflammation
- Les carences fonctionnelles en fer doivent être corrigées par supplémentation en fer I.V.

-  Périphérique
-  Inflammation
-  Insuffisance médullaire
-  Traitement



# Mécanismes de l'anémie en cancérologie

## Périphériques

- Hémolyse
- Saignements
- Carences

## Inflammation

- Synthèse EPO ↓
- Apoptose érythroblastique
- Dysrégulation du métabolisme du fer

## Insuffisance médullaire

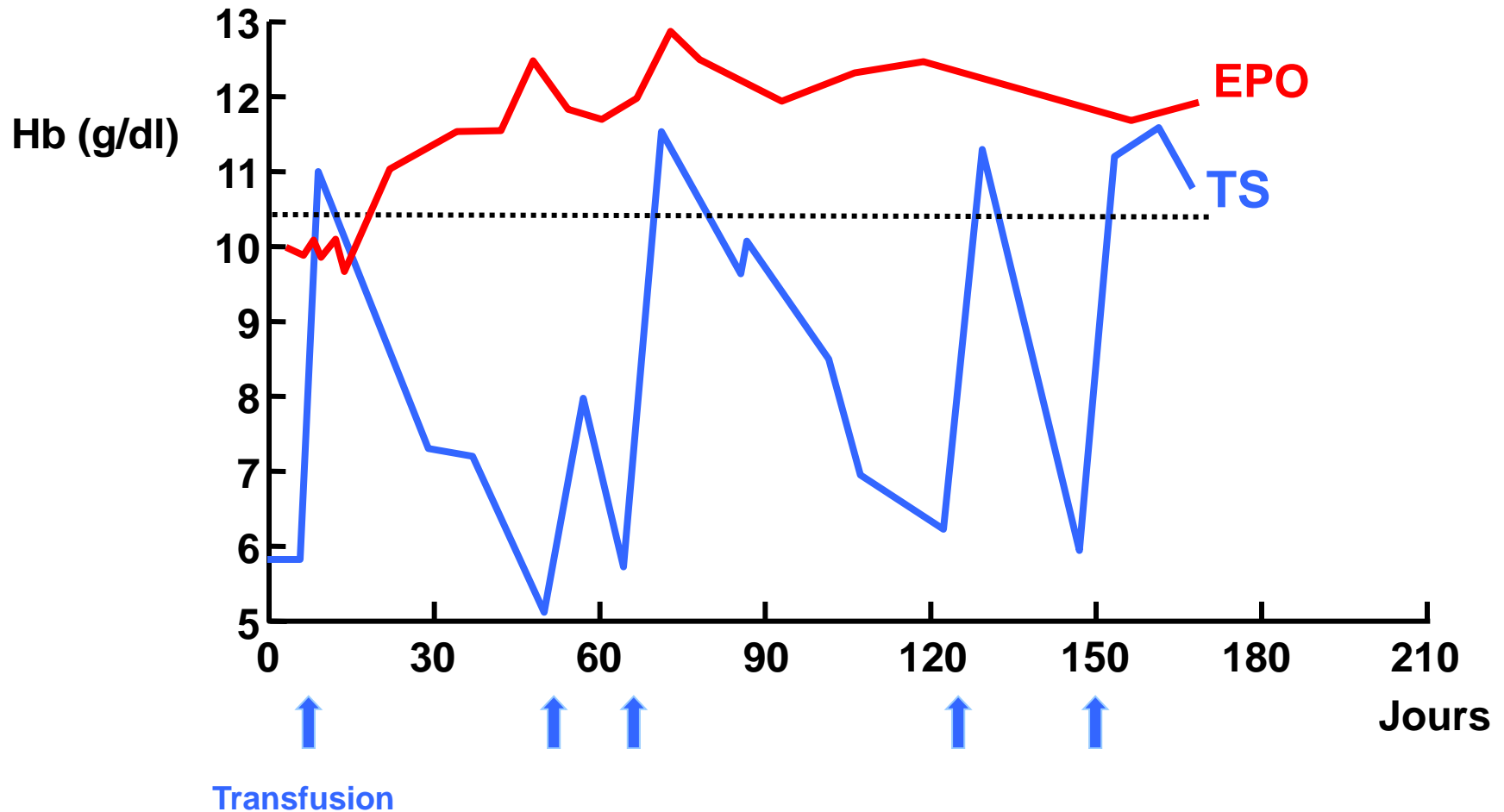
- Envahissement/ cellules K
- Hémophagocytose
- Dysmyélopoïèse IIaire

Hb < 12 g/dL chez 30 % des patients

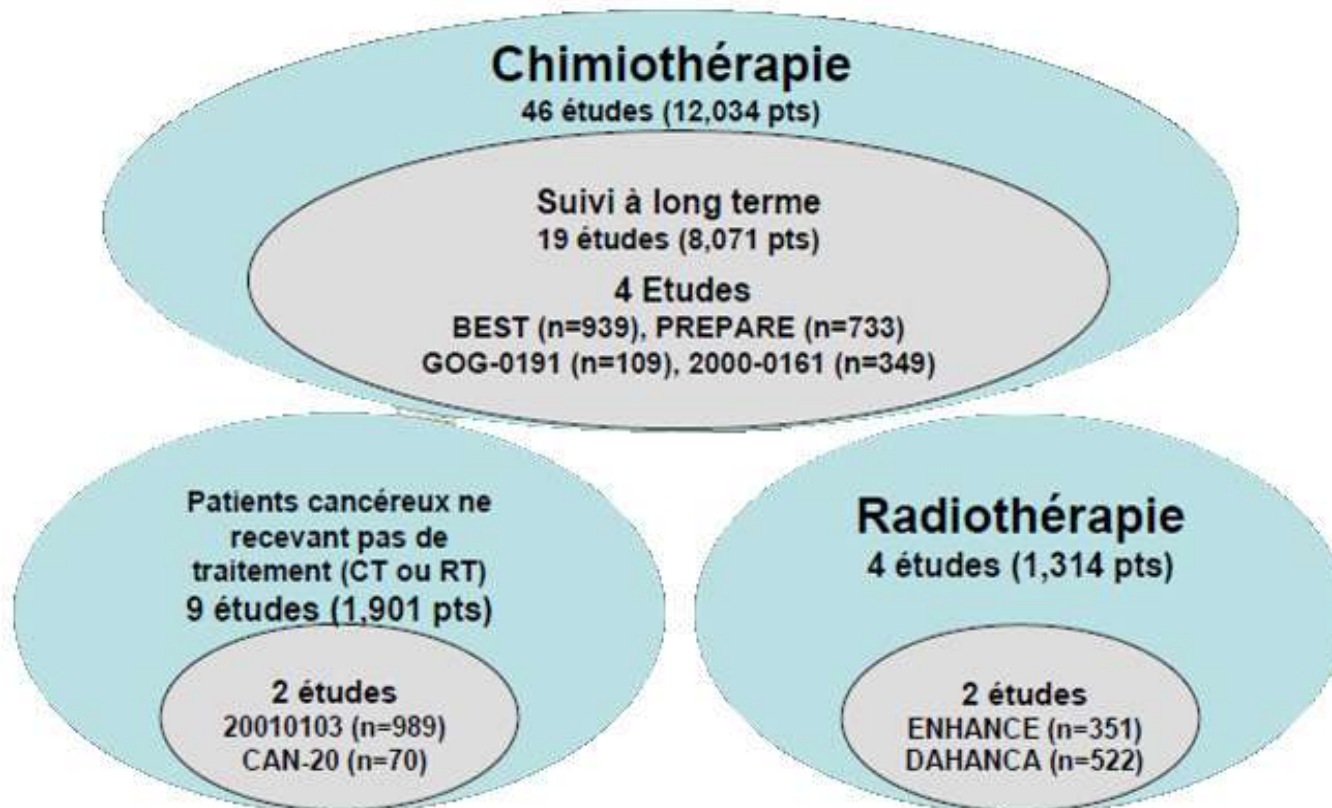
Traitements

Hb < 12 g/dL chez 70% des patients

# La théorie



- **Questions, sur l'effet potentiel sur la survie, posées sur la base de 8 études (n = 3 014) sur 59 études.**



# Effet délétère EPO sur la survie?

Etude / Type de cancer (n)	Cible d'hémoglobine	Critère primaire	Resultats
<b>CHIMIOThERAPIE</b>			
<b>1. Leyland-Jones (BEST)</b> Cancer du sein métastatique (n=939)	<b>12-14 g/dL</b>	Survie globale à 12 mois	Survie globale diminuée : 70% versus 76%, p=0.01
<b>2. Hedenus (Amgen 161)</b> Tumeur lymphoïde (n=344)	<b>13-15 g/dL (M) 13-14 g/dL (F)</b>	Proportion de patients ayant une réponse thérapeutique	Survie globale diminuée Risque Relatif = 1,37, p=0.04
<b>3. PREPARE</b> Cancer du sein précoce (n=733)	<b>12.5–13 g/dL</b>	Taux sans rechute et Survie globale	Survie globale diminuée Accélération de la progression tumorale Décès : 10% versus 14%
<b>4. Thomas (GOG-191)</b> Cancer cervical (n=114)	<b>12–14 g/dL</b>	Survie sans progression, survie globale, contrôle locorégionale	Survie globale diminuée : 75% versus 61% Survie sans progression diminuée : 65% versus 58%
<b>RADIOTHERAPIE</b>			
<b>5. Henke (ENHANCE)</b> Cancer Tête et Cou (n=351)	<b>≥15 g/dL (H) ≥14 g/dL (F)</b>	Survie globale, Contrôle locorégionale	Survie globale diminuée : Risque Relatif : 1,38, p=0,02 Contrôle locorégionale diminué Risque relatif = 1,69, p=0,007
<b>6. DAHANCA-10</b> Cancer Tête et Cou (n=522)	<b>14-15.5 g/dL</b>	Contrôle locorégionale	Contrôle locorégionale diminué Risque relatif = 1,44, p=0,03
<b>SANS RADIOTHERAPIE NI CHIMIOThERAPIE</b>			
<b>7. Wright</b> Cancer du poumon non à petites cellules (n=70)	<b>12-14 g/dL</b>	Qualité de vie	Survie globale diminuée Risque Relatif = 1,84, p=0.04
<b>8. Smith (Amgen 103)</b> Tumeur non myéloïde (n=989)	<b>12-13 g/dL</b>	Incidence de la transfusion	Survie globale diminuée Risque Relatif = 1,3, p=0.08

	<b>Nombre d'études analysées</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Risque relatif de décès</b>	<b>95% IC</b>
<b>Bohlius <i>et al</i> 2006<sup>1</sup></b>	<b>42</b>	<b>8 167</b>	<b>1.08</b>	<b>0.99, 1.18</b>
<b>Bennett <i>et al</i> 2008<sup>2</sup></b>	<b>51</b>	<b>&gt;13 122</b>	<b>1.10</b>	<b>1.01, 1.20</b>
<b>Bohlius <i>et al</i> 2009<sup>3</sup></b>	<b>53</b>	<b>13 933</b>	<b>1.17</b>	<b>1.06, 1.30</b>

1. Bohlius J et al. J Natl Cancer Inst. 2006;98(10):708-14.

2. Bennett CL et al. JAMA. 2008;299(8):914-24.

3. Bohlius J et al. Lancet 2009;():.

- Les traitements EPOs + transfusion ont été comparées à transfusion seule
- Analyse en intention de traiter faite par des statisticiens indépendants prenant en compte les effets fixes et aléatoires de la méta-analyse

Population	Mortalité			Survie globale		
	RR	95% CI	p	RR	95% CI	p
Patients tout cancer (n = 13 933)	1.17	1.06–1.30	0.002	1.06	1.00–1.12	0.05
Etudes avec chimiothérapie (n = 10 441)	1.10	0.98–1.24	0.12	1.04	0.97–1.11	0.26



- **D'une façon générale, les EPOs semblent avoir :**
  - augmenté la mortalité des patients durant la phase active des études
    - Risque Relatif = 1.17
    - IC 95% : 1.06–1.30
  - aggravé la survie globale des patients
    - Risque Relatif = 1.06
    - IC 95% : 1.00–1.12
  
- Cependant il existe une hétérogénéité dans les études analysées
  
- Ceci n'est pas le cas si l'on considère uniquement les données issues des études où les patients sont sous chimiothérapie.

# Augmentation des transfusions

## Sur le taux d'hémoglobine (Hb)

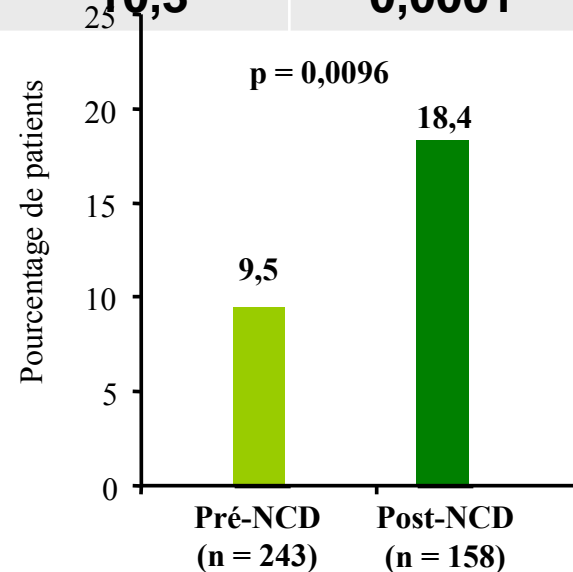
	Pré-NCD		Post-NCD		p
	n	Hb moyenne	n	Hb moyenne	
À l'inclusion	225	10,7	144	9,7	0,0001
4 semaines	206	11,0	138	10,2	0,0001
8 semaines	188	11,2	102	10,3	0,0001

## Sur la transfusion

**NCD : National Coverage Determination**

**31 juillet 2007**

- Initiation EPO si Hb < 10 g/dl
- Arrêt EPO si augmentation > 1g/dl en 2 sem.
- Augmentation de dose de 25 % si non-réponse



## ▪ **Méta-analyse : Tonelli**

- Comparer l'utilisation des ASE à leur non utilisation et évaluer les résultats cliniques et les effets négatifs entre les groupes
- Mortalité perthérapeutique, toutes causes regroupées, plus élevée dans le groupe sous ASE que dans le groupe témoin :
  - RR = 1,15
  - IC 95 % : 1,03 – 1,29

## ▪ Méta-analyse : Tonelli

- L'emploi d'ASE améliore significativement la qualité de vie
- L'EPO permet de diminuer significativement le recours aux transfusions
  - RR = 0,64
  - IC 95 % : 0,56 – 0,73

## ▪ Méta-analyse : Tonelli

- L'EPO est associé à une augmentation significative d'effets secondaires
  - RR = 1,16
  - IC 95 % : 1,08 – 1,25
- En particulier le risque d'événements cardiovasculaires ou d'HTA
  - Réciproquement : RR = 1,12 et RR = 1,41
  - Réciproquement : IC 95 % : 0,83 – 1,5 et IC 95 % : 0,94 – 2,12
- Ainsi que d'événements thromboemboliques
  - RR = 1,69
  - IC 95 % : 1,27 – 2,24



## ▪ Méta-analyse : Tonelli

➤ Discussion :

➤ Cette méta-analyse est la seule à trouver une diminution significative de la survie globale lors de traitements par EPO, **mais elle a la faiblesse de ne pas être conduite à partir des données individuelles des malades.**

## ▪ Méta-analyse : Apro

- Concerne les données individuelles de 2310 patients comparant époïtine  $\beta$  vs placebo ou traitement standard
- Pas de mise en évidence de différences significatives en terme de survie globale :
  - RR = 1,13
  - IC 95 % : 0,87 – 1,46
- Même analyse du sous groupe ayant à l'inclusion une Hb  $\leq$  11 g/dL (respect des recommandations EORTC)

## ▪ Méta-analyse : Aapro

- Analyse poolée des 4 essais avec suivi à long terme est instructive :
  - RR = 1,13
  - IC 95 % : 0,98 à 1,31 ; p = 0,082
- et pour les patients avec une Hb initiale  $\leq 11$  g/dL : :
  - RR = 1,03
  - IC 95 % : 0,85 – 1,25 ; p = 0,75

## ▪ Méta-analyse : Apro

- Risque de progression de la maladie similaire dans les 2 bras :
  - RR = 0,85
  - IC 95 % : 0,72 à 1,01
- et plus faible sous EPO pour les patients avec Hb initiale  $\leq 11$  g/dL :
  - RR = 0,80
  - IC 95 % : 0,65 – 0,99 ; p = 0,041

## ▪ Méta-analyse : Aapro

- Taux d'événements thrombo-emboliques est significativement plus élevé sous EPO :
  - RR = 1,62
  - IC 95 % : 1,13 à 2,31 ; p = 0,008
  
- mais le taux de mortalité induit par ces accidents est le même dans les 2 bras



## ▪ Transfusion

- La transfusion n'est jamais un acte thérapeutique anodin
- Absence d'études rigoureuses de l'effet des transfusions sur l'incidence des thromboses et de la mortalité chez les patients atteints de cancer
- Reprise de données de sortie patients atteints de cancer hospitalisés entre 1995 et 2003 dans 60 centres universitaires américains
  - population totale : 504 208 malades
  - dont 14,7 % transfusés en globules rouges et/ou plaquettes



## ▪ Transfusion

- 4 234 (7,2 %) patients transfusés seulement en CGR ont présenté un évènement thromboembolique, donc significativement  $>$  ( $p < 0,001$ ) aux 3,7 % survenant chez les patients cancéreux non transfusés
- La transfusion de globules rouges est significativement associée à une augmentation du risque de décès lors de l'hospitalisation :
  - RR = 1,34
  - IC 95 % : 1,29 – 1,38 ;  $p < 0,001$

## ▪ Février 2008 : Mise à jour du label ASE en oncologie (ASCO)

	Avant février 2008	Depuis février 2008
Indication thérapeutique	Traitement de l'anémie symptomatique du patient cancéreux adulte en cours de traitement chimiothérapique pour une pathologie maligne non-myéloïde	
Hb initiale	≤ 11 g/dL	≤ 10 g/dL
Valeurs cibles	Non spécifiées	10 – 12 g/dL
Ne doit pas dépasser	13 g/dL	12 g/dL
Traitement	Arrêt de traitement si Hb > 13 g/dL	Arrêt de traitement si Hb > 13 g/dL
Ajustement des doses	Dose réduite pour maintenir Hb à sa valeur optimale	Dose réduite pour assurer que la dose minimale adéquate est utilisée pour maintenir l'hémoglobine à un niveau qui contrôle les symptômes de l'anémie
Safety	H & N, BEST	H & N, BEST, Aoc Méta-analyses

- Dans l'ensemble des indications, une altération de la survie globale est-elle possible ? **Oui**
- Dans les indications conformes aux recommandations, y-a-t-il une altération évidente et significative de la survie ? **Non**
- Existe-t-il un risque évident et significatif de progression tumorale ?
  - Données pré-cliniques contradictoires
  - Données hétérogènes, effet favorables dans la MA Apro
- Existe-t-il un risque thrombo-embolique accru ?



- ESAs can increase Hb, decrease blood transfusions, and improve QoL
- ESAs increase the risk for venous thromboembolism but do not appear to affect survival using labeled dose plus target Hb < 12 g/dL
- Detrimental effect in some cancer patients subgroups?
- Intravenous iron therapy should be considered to improve response rate and ESA efficiency

# Actualisation guidelines EORTC<sup>1</sup> (8 mai 2008)

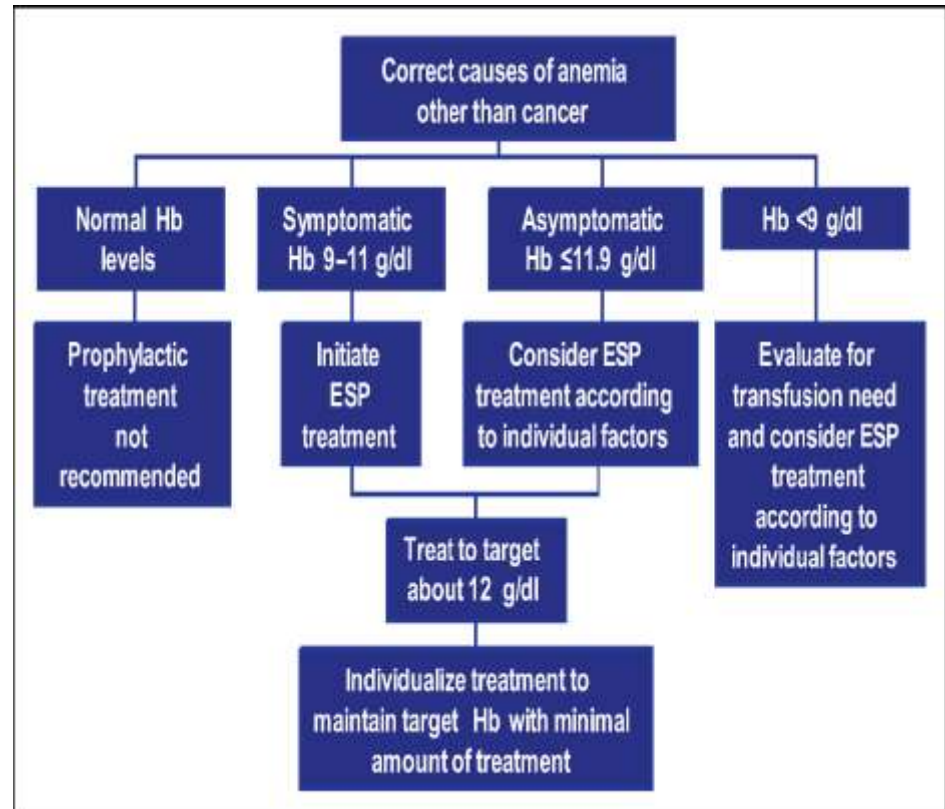
**Les ASE diminuent les besoins transfusionnels**

**Stabilité du taux d'Hb, sous ASE, contrairement aux transfusions intermittentes**

**Les ASE améliorent la qualité de vie**

**Les ASE doivent être administrés conformément aux recommandations**

**Un taux d'Hb proche de 12 g/dl demeure la cible d'un traitement par ASE**



Recommandations de l'EORTC sur l'utilisation des protéines érythropoïétiques chez les patients anémiques atteints d'un cancer recevant une chimiothérapie : révision de l'actualisation de 2006

# Epo Fer Transfusions





	<b>ASE</b>	<b>Transfusion</b>
<b>Benefices</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration et maintien taux Hb</li> <li>• Amélioration des symptômes</li> <li>• Réduction des besoins transfusionnels</li> <li>• Pas de nécessité d'abord veineux</li> <li>• Pas d'administration à l'Hôpital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration rapide du taux d'Hb et d'Ht</li> <li>• Amélioration rapide des symptômes</li> </ul>
<b>Risques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque thrombo-embolique</li> <li>• Faible proportion de patients non répondeurs</li> <li>• Diminution potentielle de la survie chez les patients cancéreux non traités par chimiothérapie</li> <li>• Risque de progression tumorale non prouvée dans certains cancers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaction à la transfusion</li> <li>• Insuffisance cardiaque congestive</li> <li>• Amélioration transitoire du taux d'Hb</li> <li>• Risque de surcharge en fer</li> <li>• Risque de contamination virale*</li> <li>• Développement d'allo-anticorps multiples</li> </ul>



# Indications du Fer en association avec les ASE

## Recommandations SOR EPO 2007 (1)

### Standards

- Dosage du Fer doit être effectué
- Si supplémentation en Fer recommandée, voie IV doit être utilisée

### Options

- Chez les patients sans carence martiale et sous chimiothérapie, une supplémentation en Fer par voie IV est une option, en surveillant tout risque de surcharge martiale

## Recommandations EORTC actualisées (2)

- En cas de carence absolue ou fonctionnelle en Fe: l'administration de Fe en IV (et non per os) améliore la réponse aux ASE (B)

1. Rapport intégral Standard Options Recommendations (mise à jour validée le 12/12/2007)

2. AAPRO, The Oncologist 2008