

Epo et anémie chimio-induite

Dr F. Lefrère
Hématologie adultes
Hôpital Necker

Les ASE en oncologie

- Aujourd'hui 4 médicaments disponibles
 - Epoétine alfa
 - Epoétine bêta
 - Darbepoetine alfa
 - Epoétine zeta
- Efficacité et toxicité identiques,
- Même si les indications diffèrent un peu...

Libellés d'AMM

- Epoétine alfa
 - Traitement de l'anémie et **réduction des besoins transfusionnels** chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples **et à risque de transfusion en raison de leur état général**
- Epoétine bêta
 - Traitement de l'anémie **symptomatique** des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.
- Darbepoétine alfa
 - Traitement de l'anémie **symptomatique** chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

Biosimilaires : définitions

Médicament générique

– Médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

– Le pharmacien peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription.....

Médicament biosimilaire

– Médicament biologique de **même composition qualitative et quantitative** en substance active et de **même forme pharmaceutique** qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de **différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication**, nécessitant que soient produites des **données précliniques et cliniques supplémentaires**

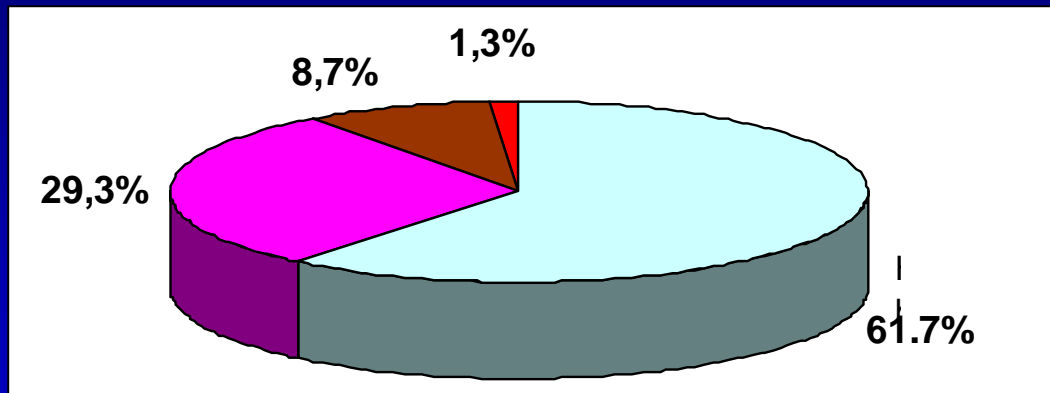
– Le biosimilaire est non substituable par le pharmacien d'officine car non inscrit sur liste des groupes génériques

Biosimilaires des ASE

- Plusieurs disponibles aujourd'hui en France (alfa et zeta)
- Peur des conséquences « type érythroblastopénie »
- Peu de développement en onco-hématologie
- Frilosité des prescripteurs...

L'anémie en onco-hématologie

14.912 Patients
↓
5.860 (40%) anemic
at enrollment



□ > 12 g/dL □ 10.0 - 11.9 g/dL
□ 8.0 - 9.9 g/dL □ < 8.0 g/dL

NCI & EORTC
anemia classification

Percentage of Hb
categories in all anemic
patients

Hb (g/dL)	Percentage
< 8	3.3%
8.0 - 9.9	22.1%
10.0 - 11.9	74.6%

Prévalence et pronostic de l'anémie en onco-hématologie

Revue de
60 études

Prévalence
anémie : 33%

Survie med.
réduite de
20 – 43 %

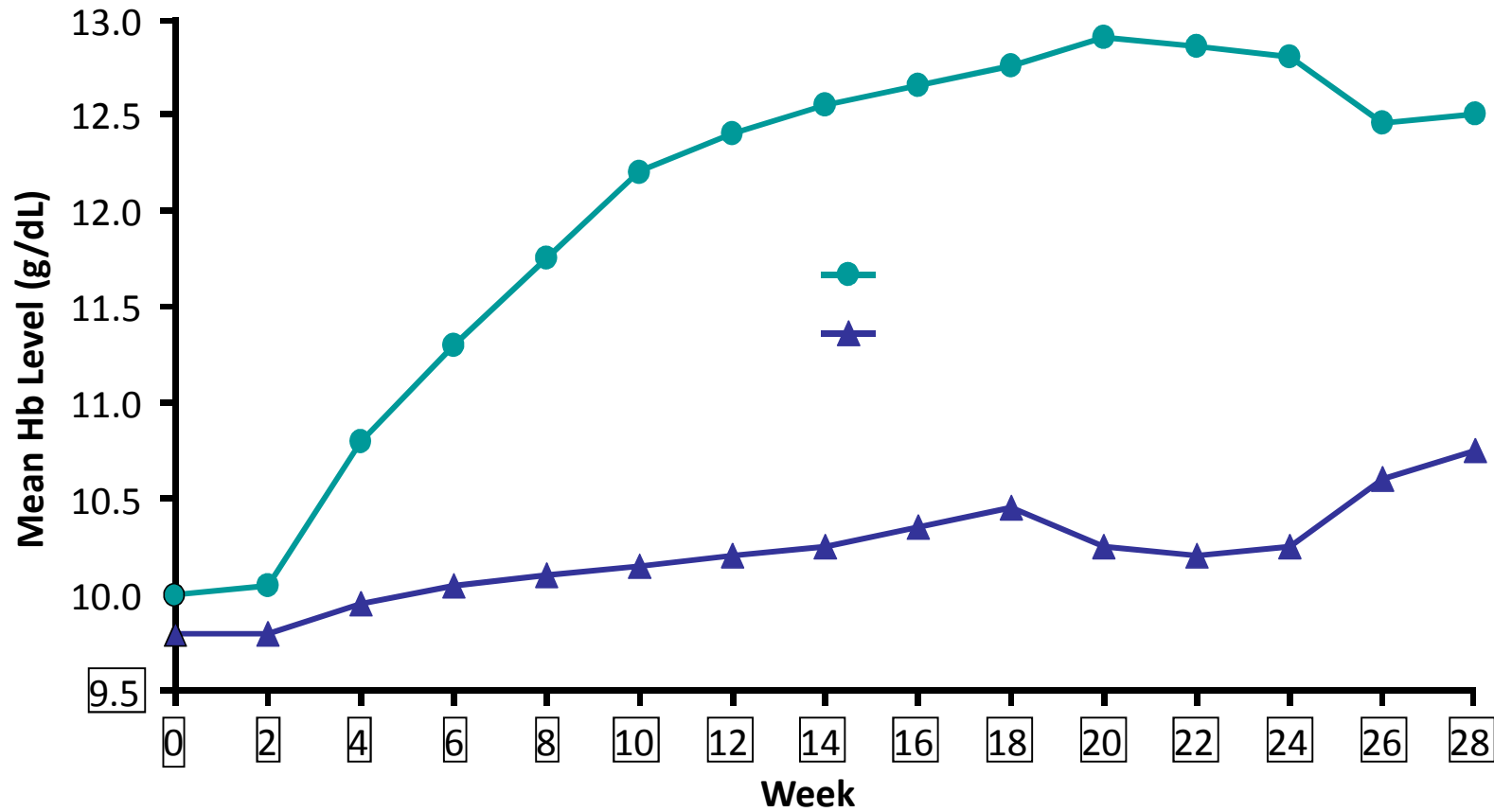
Cause ou
marqueur ?

Type of disease	Reference(s)	No. of studies (%)	Unadjusted HRR	Adjusted HRR (95% CI)
Lung	15–17, 21–32	15 (25.0)	1.54	1.19 (1.10–1.29)
Head and neck carcinoma	18, 33–41	10 (17.0)	2.35	1.75 (1.37–2.23)
Multiple myeloma	19, 42–47	7 (12.0)	4.47	NR
Prostate carcinoma	48–53	6 (10.0)	1.78	1.47 (1.21–1.78)
Cervicouterine carcinoma	20, 54–57	5 (8.0)	2.61	NR
Leukemia	58–61	4 (7.0)	2.11	NR
Lymphoma	62–64	3 (5.0)	3.74	1.67 (1.30–2.13)
Renal carcinoma	65	2 (3.0)	1.90	NR
Ovarian carcinoma	1, 66	2 (3.0)	1.40	NR
Colorectal carcinoma	67, 68	2 (3.0)	1.83	NR
Other	69–72	4 (7.0)	1.47–1.59	NR
Total	—	60 (100.0)	Overall, 2.33	Overall, 1.65 (1.54–1.77)

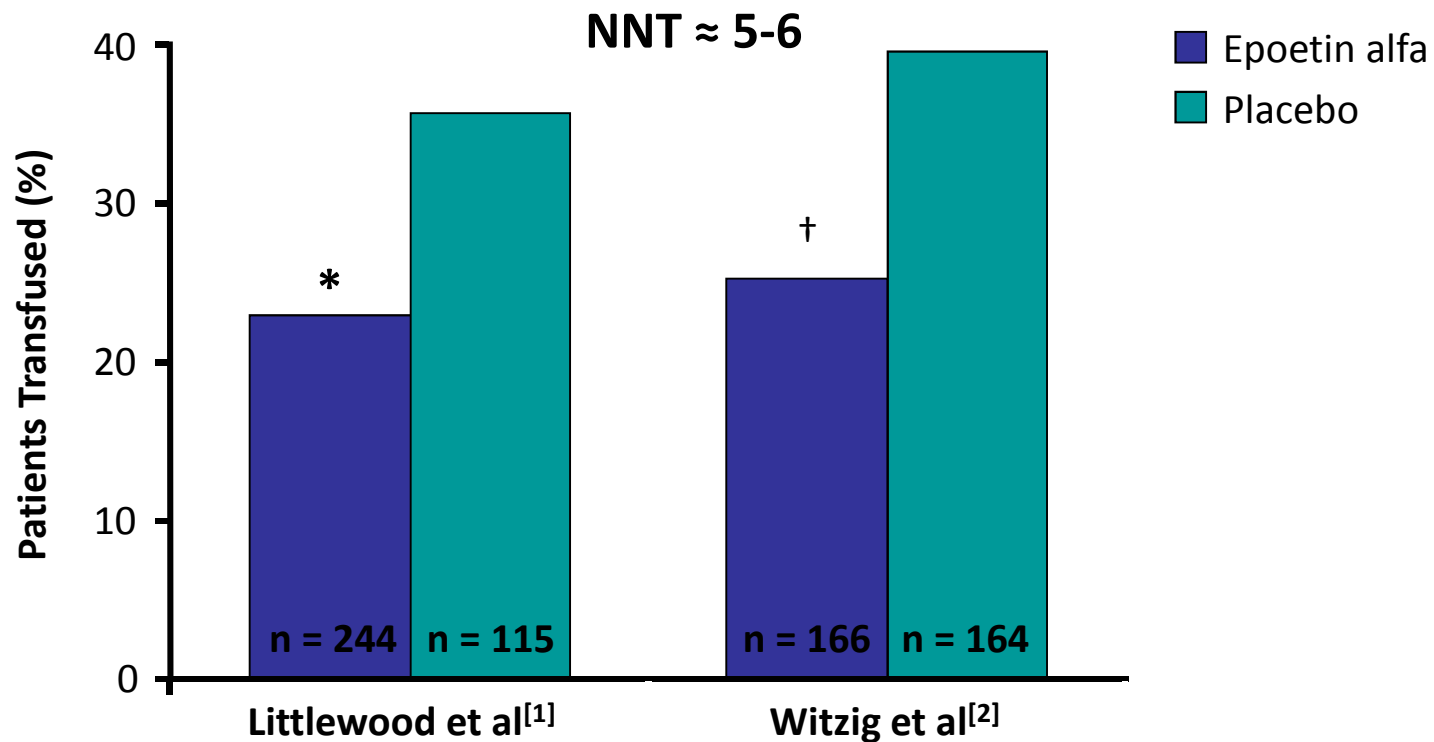
ASE et cancer

- Les études ayant permis l'obtention de l'AMM ont montré :
 - Une amélioration du chiffre d'hémoglobine
 - Une diminution des besoins transfusionnels
 - Une amélioration de la qualité de vie

Epoetin alfa vs. placebo : réponse hématologique



Epoetin alfa vs. placebo : besoins transfusionnels



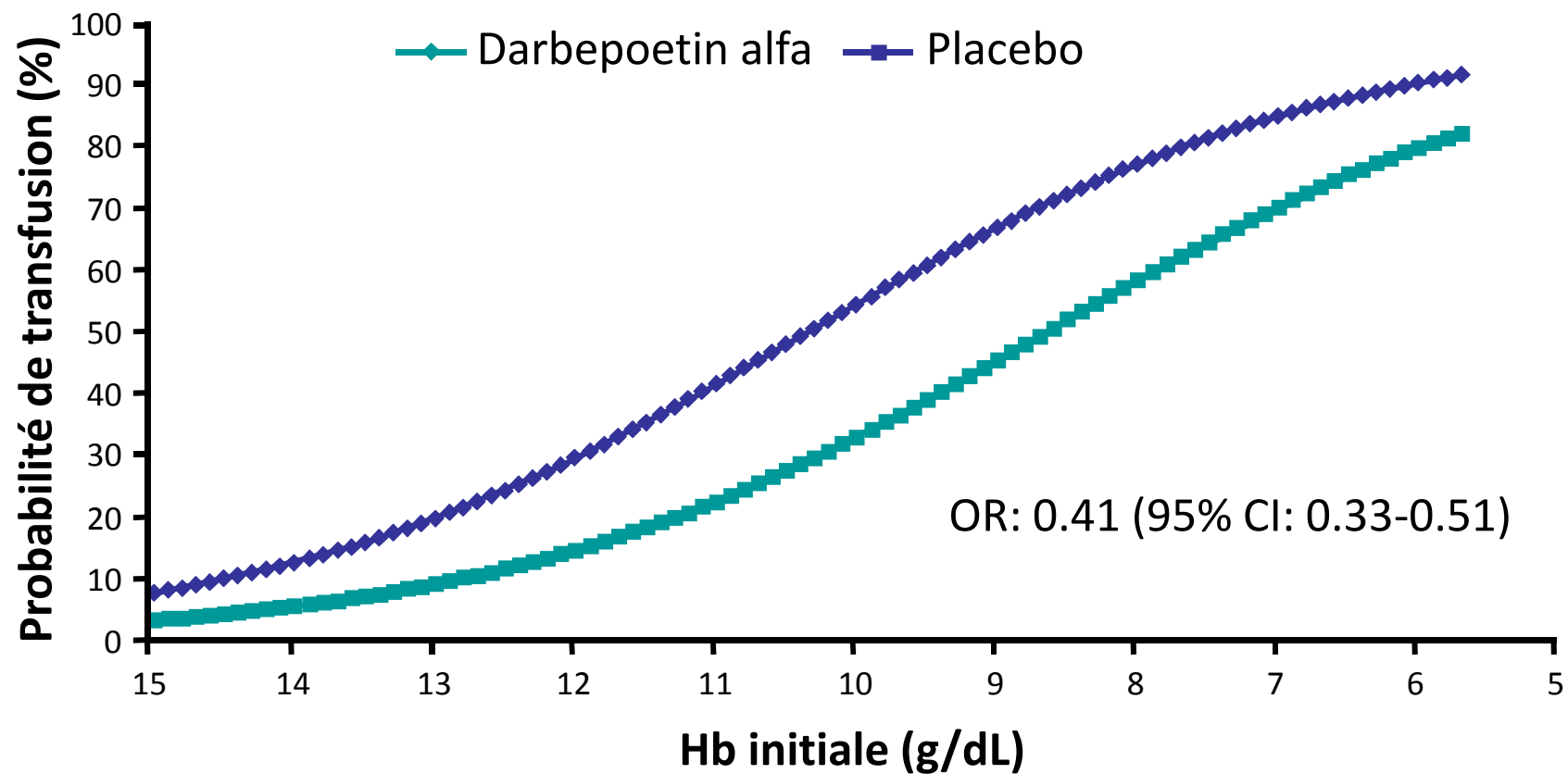
* $P = .0057$ compared with placebo.

† $P = .005$ compared with placebo.

1. Littlewood TJ, et al. J Clin Oncol 2001;19:2865-2874.

2. Witzig TE, et al. J Clin Oncol 2005;23:2606-2617.

Probabilité de transfusion en fonction du taux d'hémoglobine initial

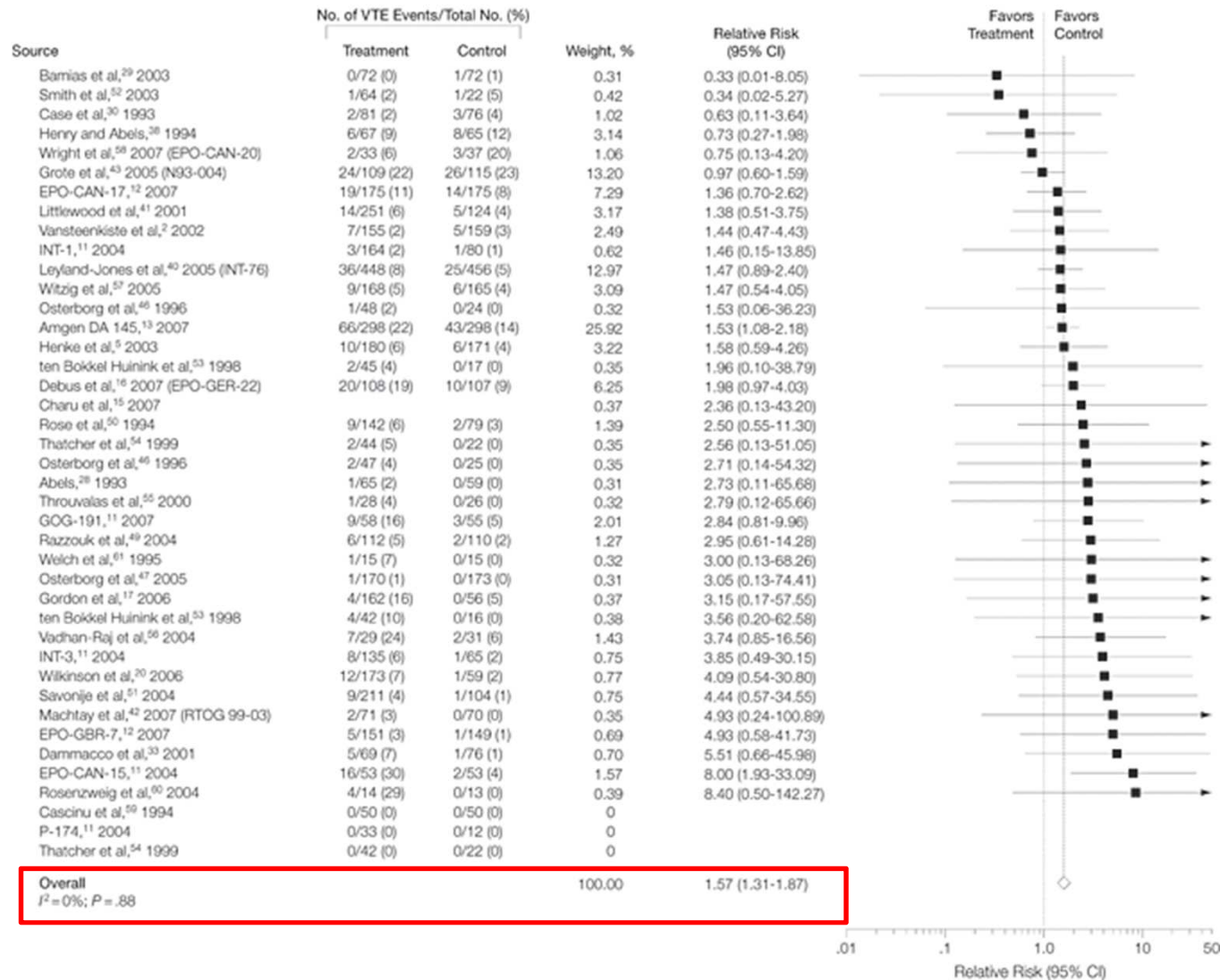


4 études de phase III contre placebo, n = 1641

Effets secondaires

- Complications thrombo-emboliques
- Erythroblastopénie
- HTA

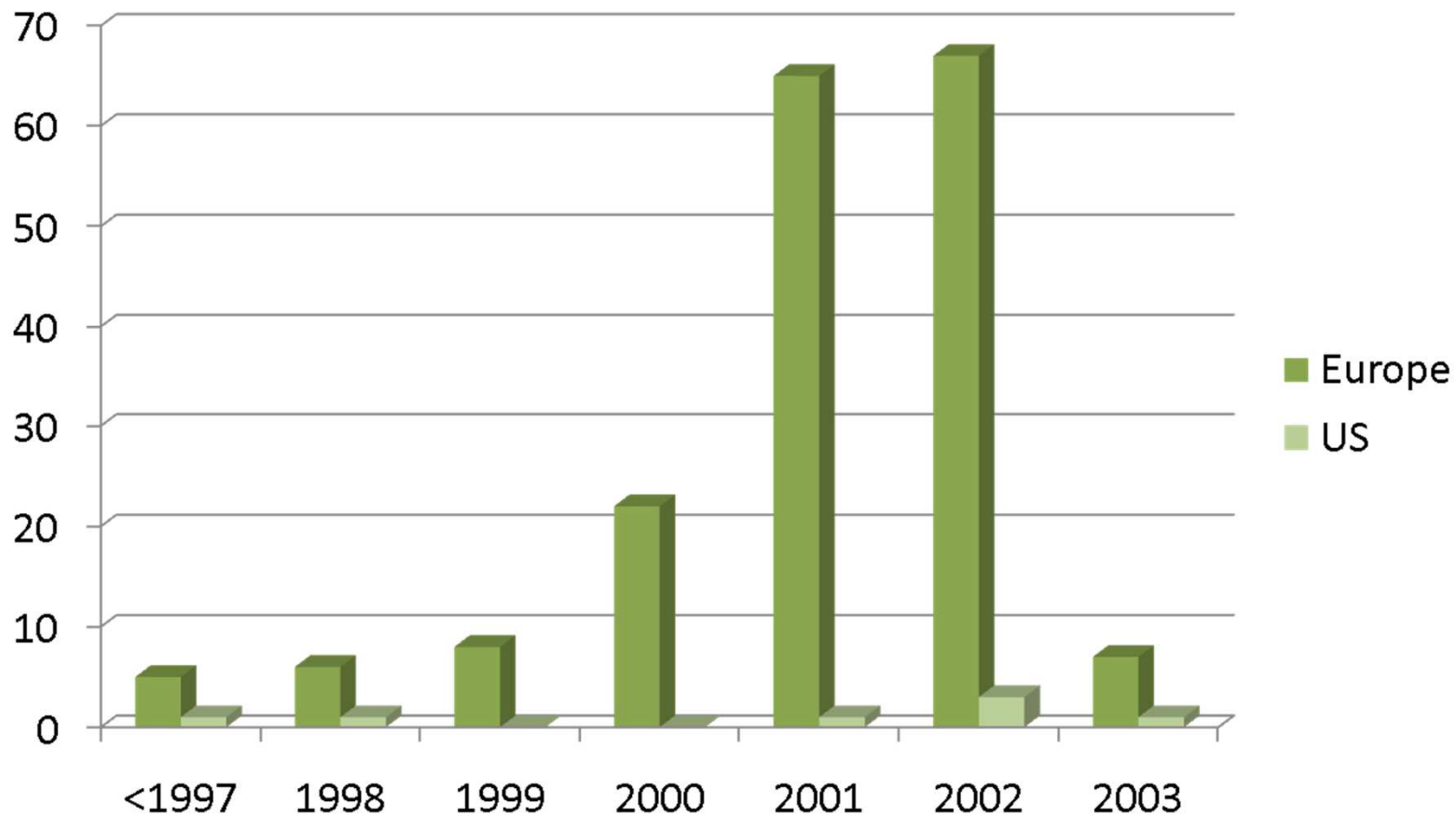
Evénements thrombo-emboliques



Erythroblastopénie induite par l'érythropoïétine

- Allo-immunisation anti-érythropoïétine
- Production d'anticorps en réponse à l'administration d'érythropoïétine recombinante
- Reconnaît la partie protéique de l'érythropoïétine, donc aussi l'érythropoïétine endogène
- Conséquence : taux d'érythropoïétine sérique = 0
- Epidémie européenne début 2000

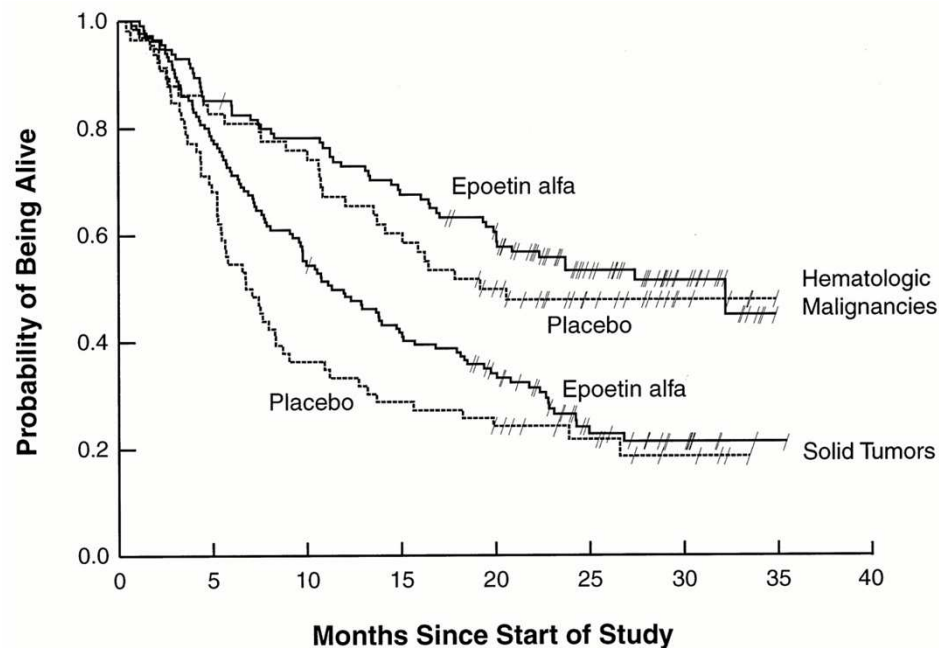
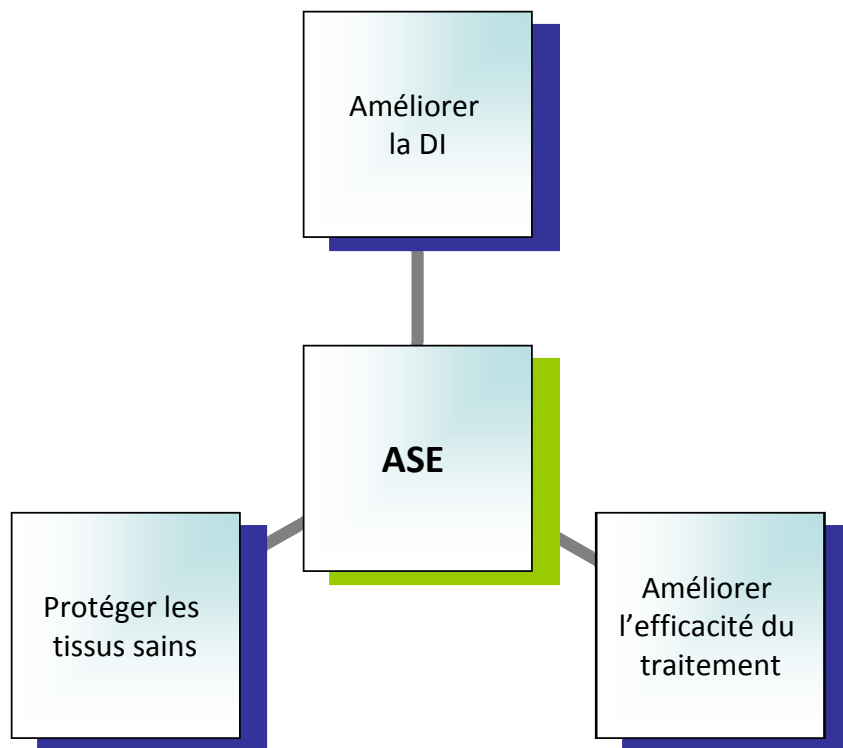
Fréquence des érythroblastopénies induite par les érythropoïétines



Erythroblastopénies par anticorps anti-EPO

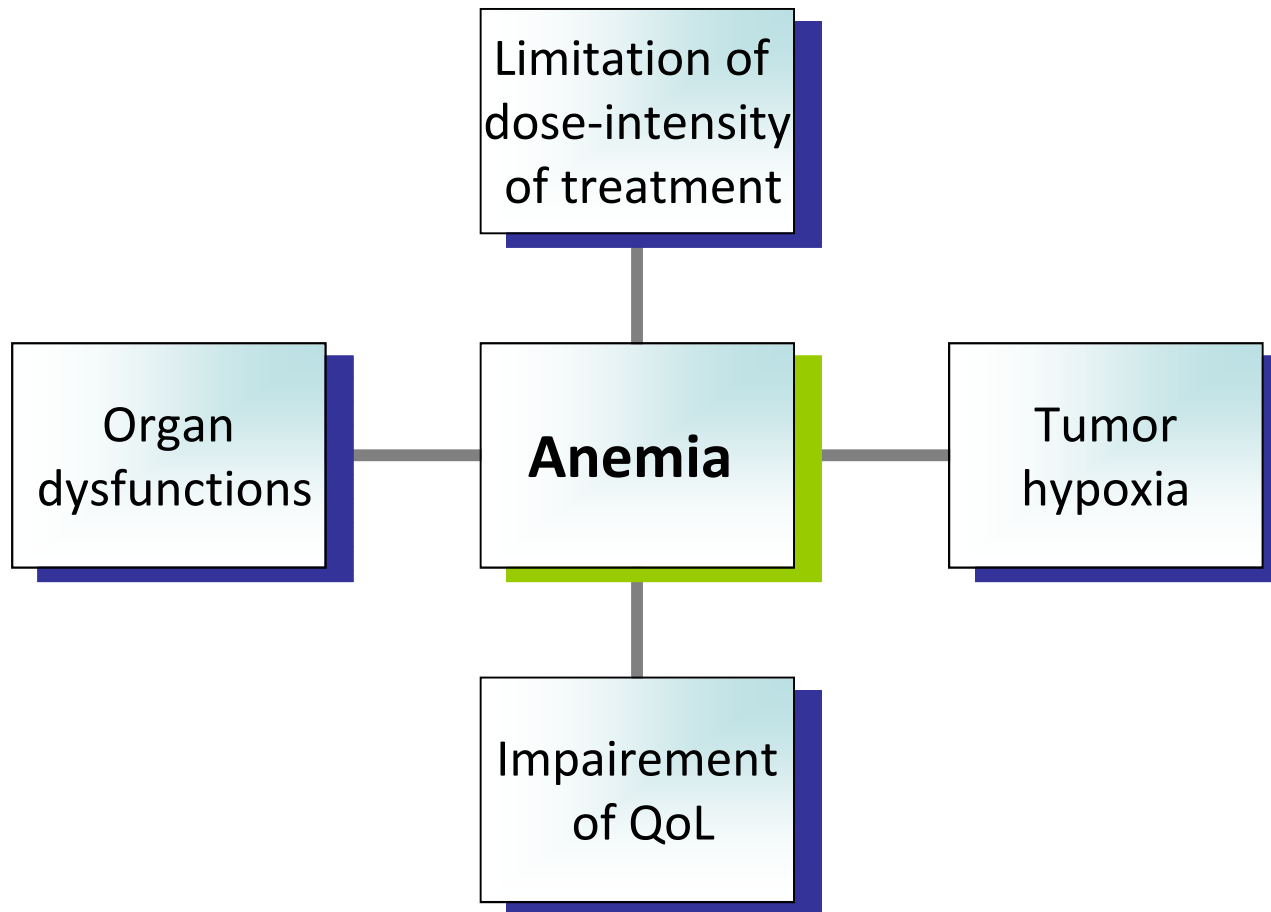
- Causes évoquées
 - Formation de micelles associées à l'Epo (Hermeling et al, 2003)
 - Interaction Polysorbate 80-EPO (Bruce Kerwin, 2004)
 - Gouttelettes de silicone dans les seringues pré-remplies
 - Impuretés lâchées par le caoutchouc des bouchons
 - Mauvaise manipulation du produit
 - Voie d'administration : SC versus IV
- Conséquences:
 - Juillet 2002: Recommandation d'utiliser de préférence la voie intraveineuse pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique
 - Décembre 2002: Réévaluation du profil de sécurité par l'EMA : voie SC contre-indiquée pour les patients insuffisants rénaux chroniques
- Action:
 - Tous les bouchons en caoutchouc sont remplacés par des bouchons recouverts de Teflon®
 - Voie SC dans l'insuffisance rénale chronique ré-autorisée en 2006

ASE et cancer : un rationnel fort

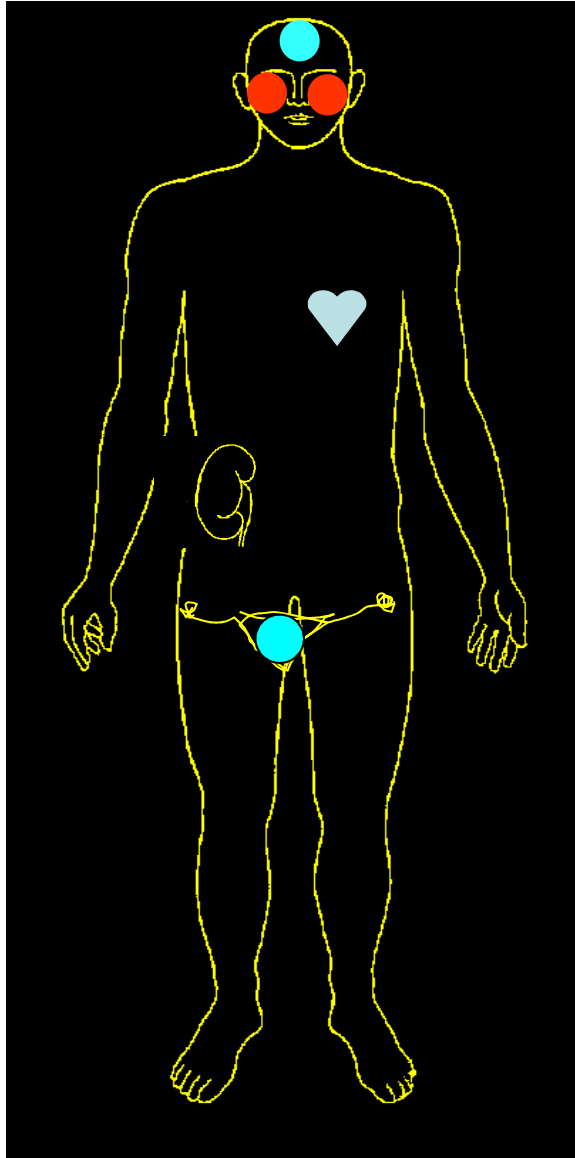


Safety Population	Alive	Dead	Lost to follow-up
Hematologic Malignancies			
Epoetin alfa (n=115)	60 (52%)	54 (47%)	1 (1%)
Placebo (n=58)	28 (48%)	30 (52%)	0 (0%)
Solid Tumors			
Epoetin alfa (n=136)	34 (25%)	101 (74%)	1 (1%)
Placebo (n=66)	13 (20%)	52 (79%)	1 (2%)

Impact of anemia in cancer patients



Expression Epo / EpoR



Principaux organes :

- Système nerveux
- Rétine
- Cardiomyocytes
- Utérus
- Tube digestif
- Ilots pancréatiques

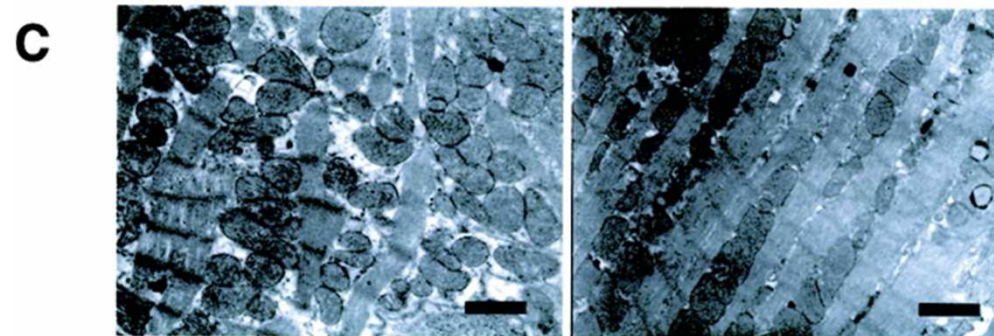
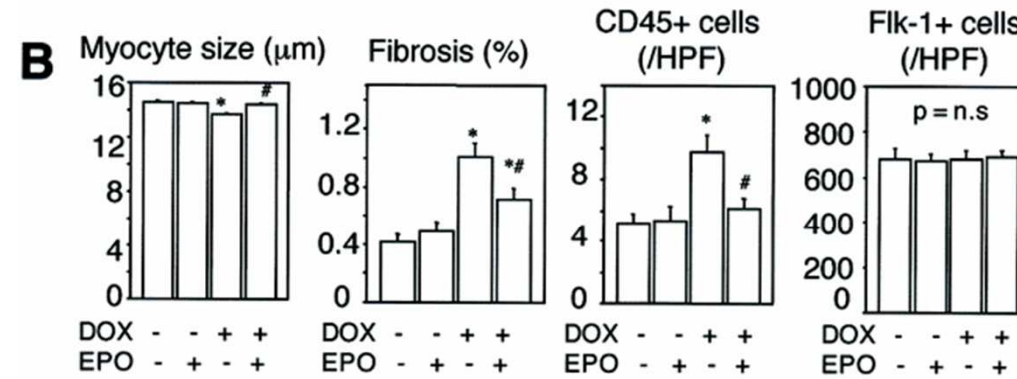
Système :

- Endocrine
- Paracrine
- Autocrine

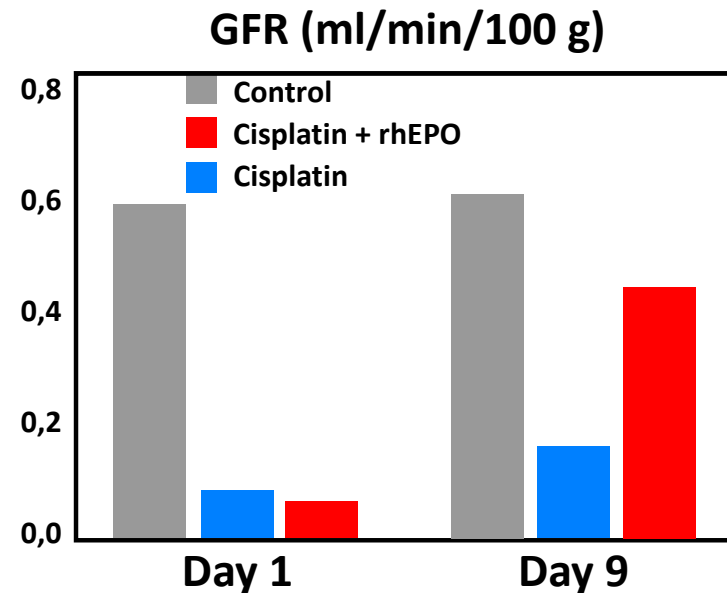
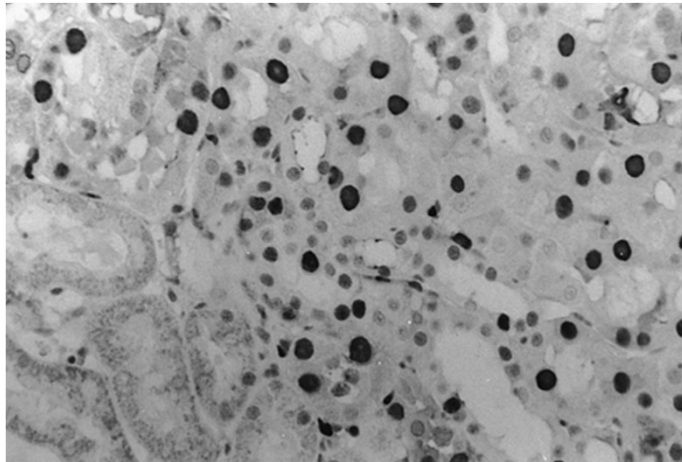
Régulation par :

- Hypoxie
- Traumatismes locaux
- Autres (oestrogènes...)

Epo and doxorubicine cardiomyopathy



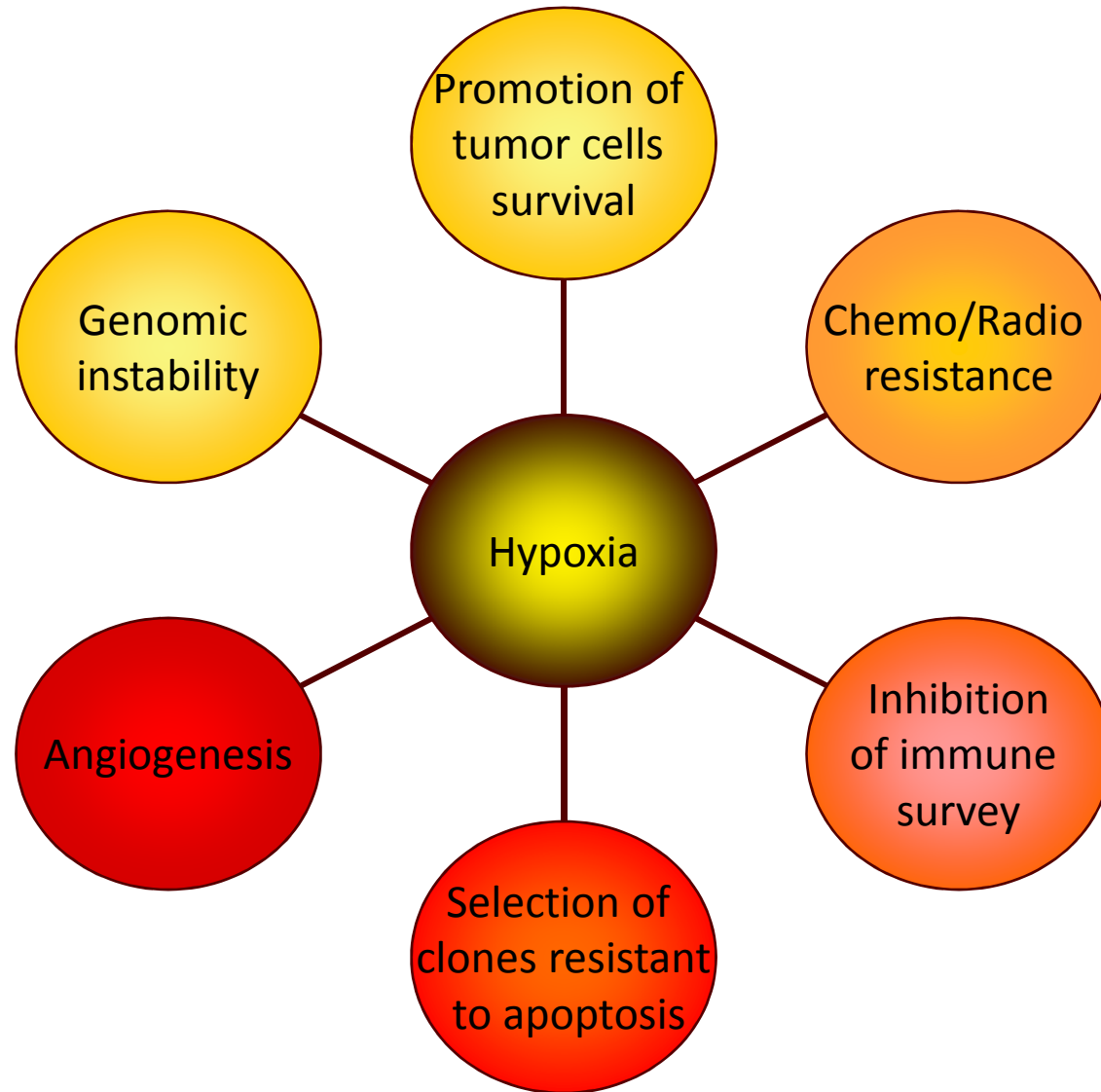
ASE : protecteur de la nephrotoxicité du cisplatine



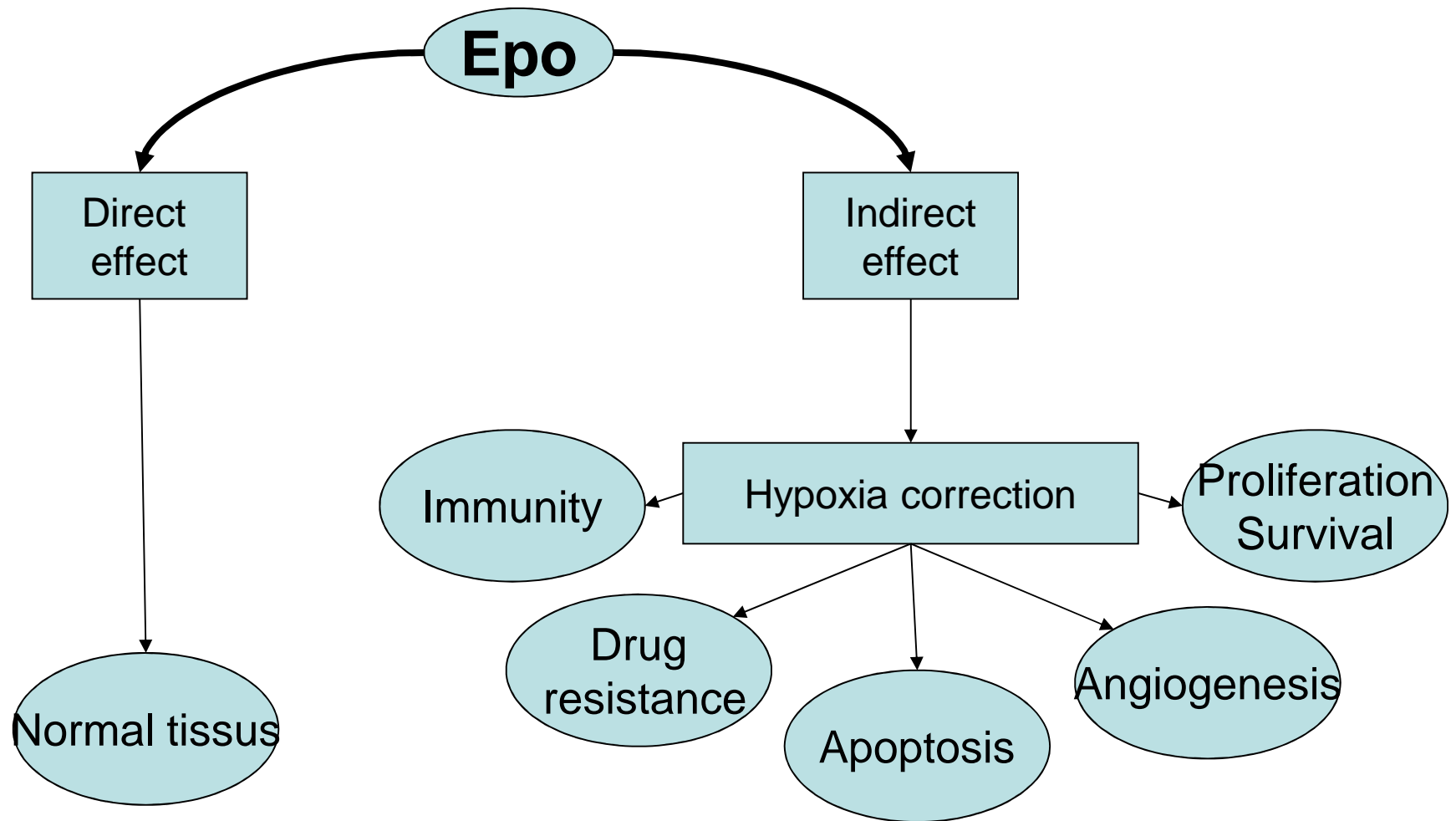
Rats traités par une injection de cisplatine IP +/- Rh-EPO

Rh-EPO améliore la récupération de la fonction rénale chez le rat traité par cisplatine

Hypoxie et agressivité tumorale



Epo et survie : rationnel



ASE et cancer : risque potentiel ?

- Le risque apparaissait faible car
 - L'EPO n'induit pas la prolifération de cellules tumorales in vitro, y compris les lignées EPO-R +
 - L'administration in vivo n'augmente pas la taille des tumeurs des animaux porteurs
 - La prescription des ASE n'est pas associé à une augmentation du risque de cancer dans la population des patients traités dans le cadre de l'anémie de l'insuffisance rénale

Études de survie : contexte général

- Ces études concernent les trois laboratoires
- Plus de 20 études réalisées / en cours
- Populations très variables :
chimiothérapie/radiothérapie/anémie du cancer
- Schéma classique :
 - Etudes prospectives randomisées multicentriques
 - ASE versus placebo ou versus non-ASE
- Critères de jugement : paramètres de survie (globale ou sans progression) et/ou de réponse tumorale

ENHANCE

- Patients traités pour un cancer ORL (curatif + palliatif)
- Critère de jugement principal : survie sans progression locorégionale
- Epoétine bêta versus placebo
- Cible : taux d'hémoglobine
 - > 14 g/dL pour les femmes
 - > 15 g/dL pour les hommes

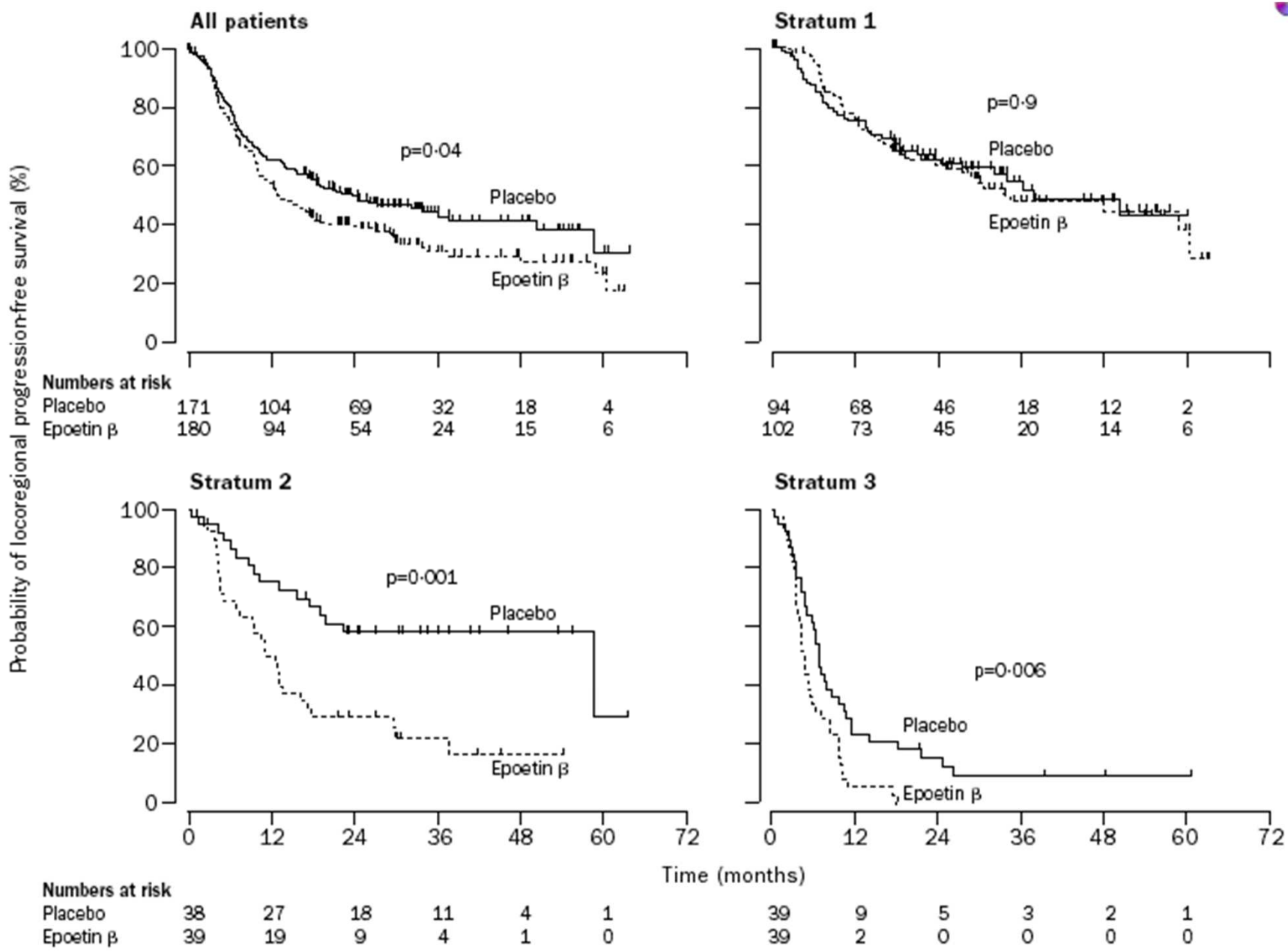


Figure 2: Locoregional progression-free survival
 Ticks represent censored patients.

ENHANCE : résultats

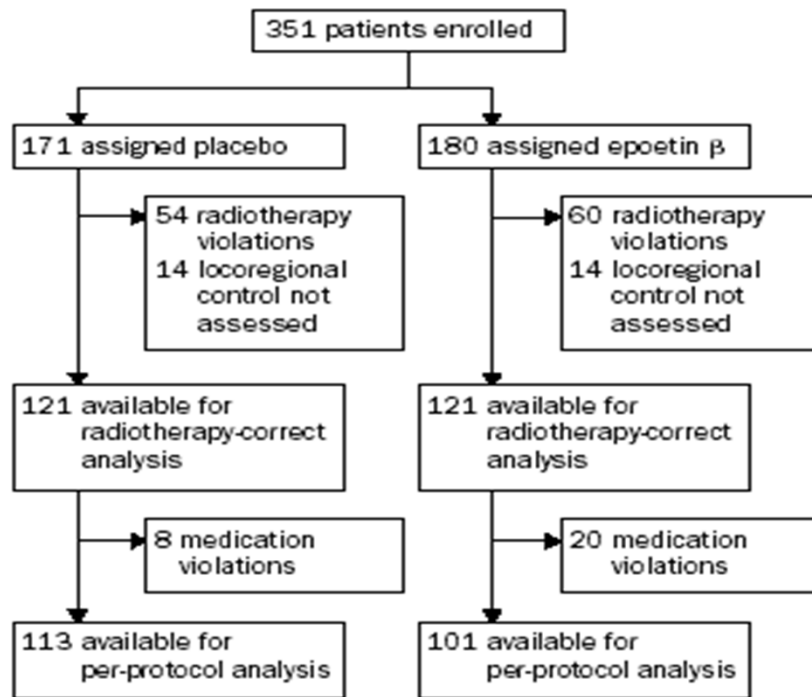


Figure 1: Trial profile

Risque Relatif :

- Intention de traitement : 1.62 (p=0.0008)
- Radiothérapie correctement réalisée : 1.42 (p=0.04)
- Selon protocole : 1.35 (p=NS)

Survie globale médiane : 605 jours (Epo) versus 928 jours (placebo) (p=NS)

Taux d'hémoglobine

	Epo	Placebo
A S4	14.8	12.4
A S9	15.4	12.9

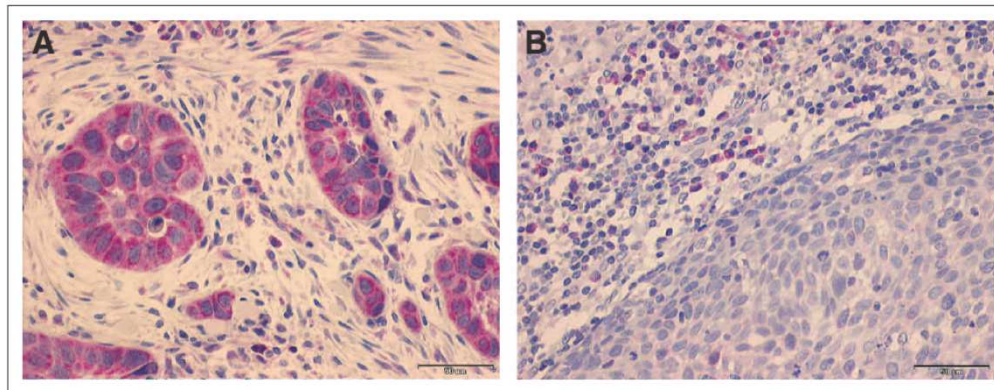
Effets indésirables

	Epo	Placebo
Tous	68%	65%
TVE	11%	5%

Do Erythropoietin Receptors on Cancer Cells Explain Unexpected Clinical Findings?

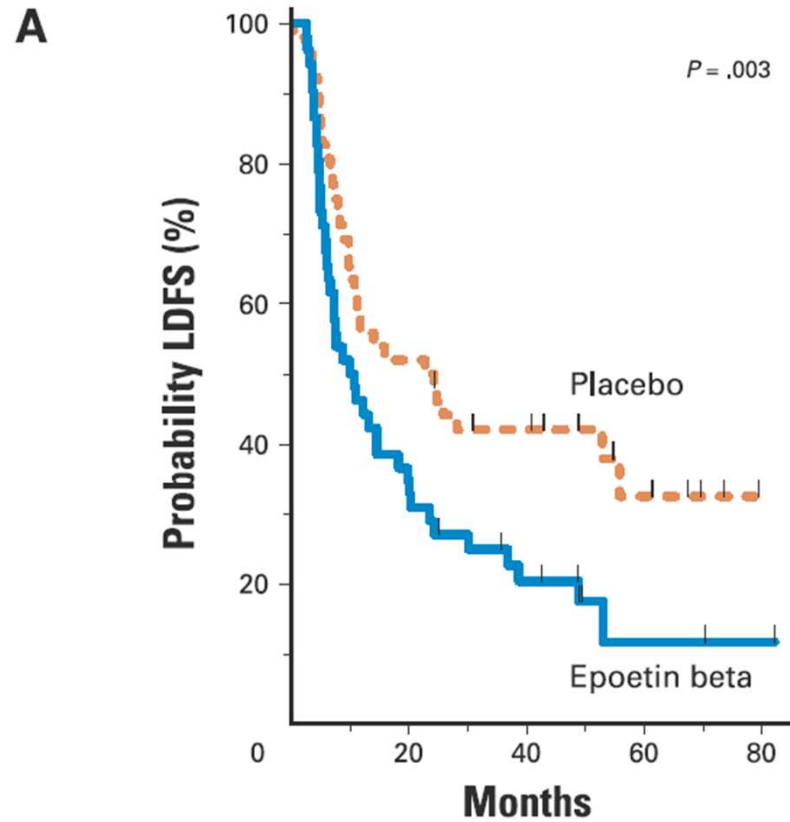
Michael Henke, Dominik Mattern, Margaret Pepe, Christina Bézay, Christian Weissenberger, Martin Werner, and Frank Pajonk

- Expression des récepteurs à l'EPO (EPO-R) sur 154 tumeurs
- Immunohistochimie
 - Tumeurs positive : intensité ++ ou +++ d'au moins 10% des cellules
 - 2/3 des patients ont tumeurs positive

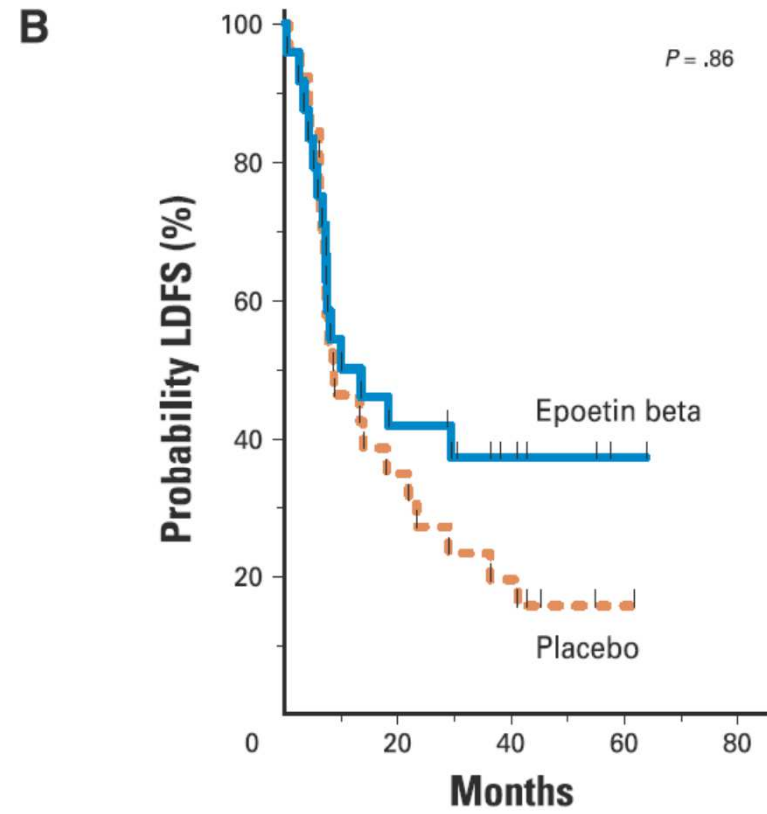


EPOR +

EPOR-

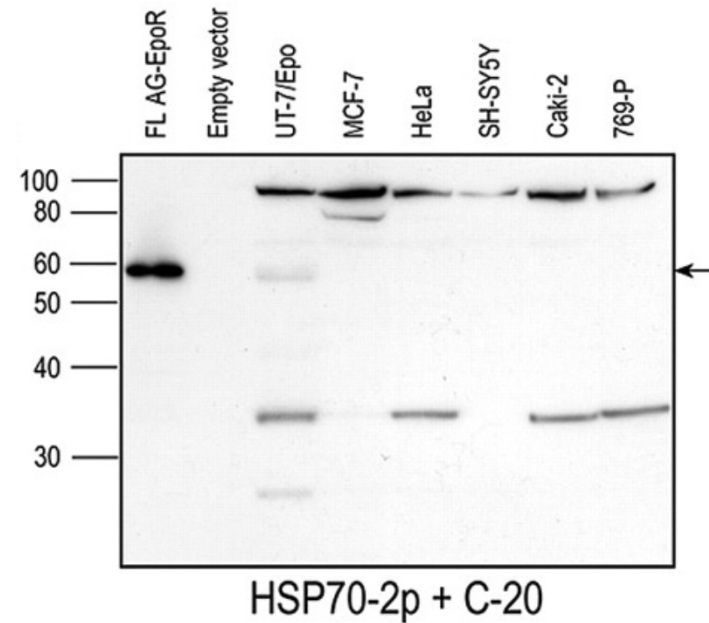
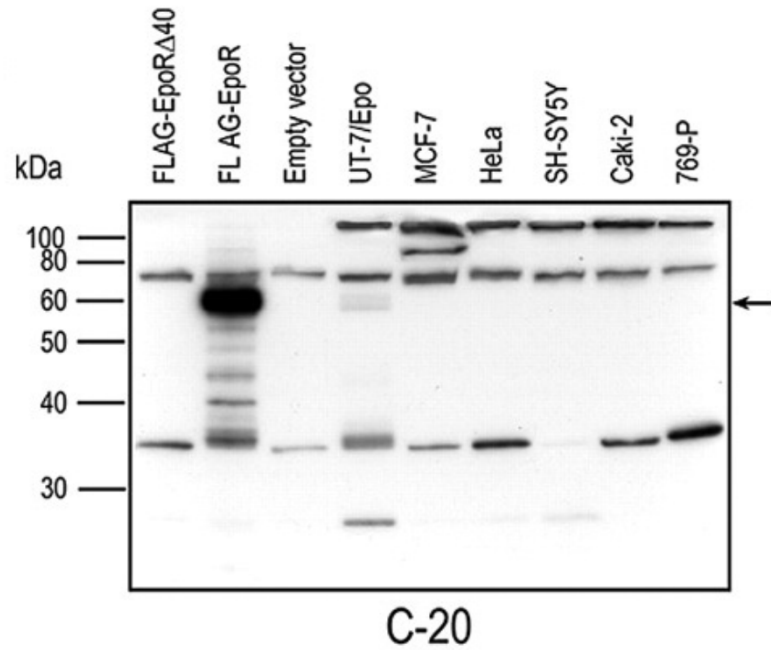


At Risk	0	20	40	60
Placebo	52	28	20	7
Epoetin beta	52	18	10	3



At Risk	0	20	40	60
Placebo	26	10	6	2
Epoetin beta	24	11	6	2

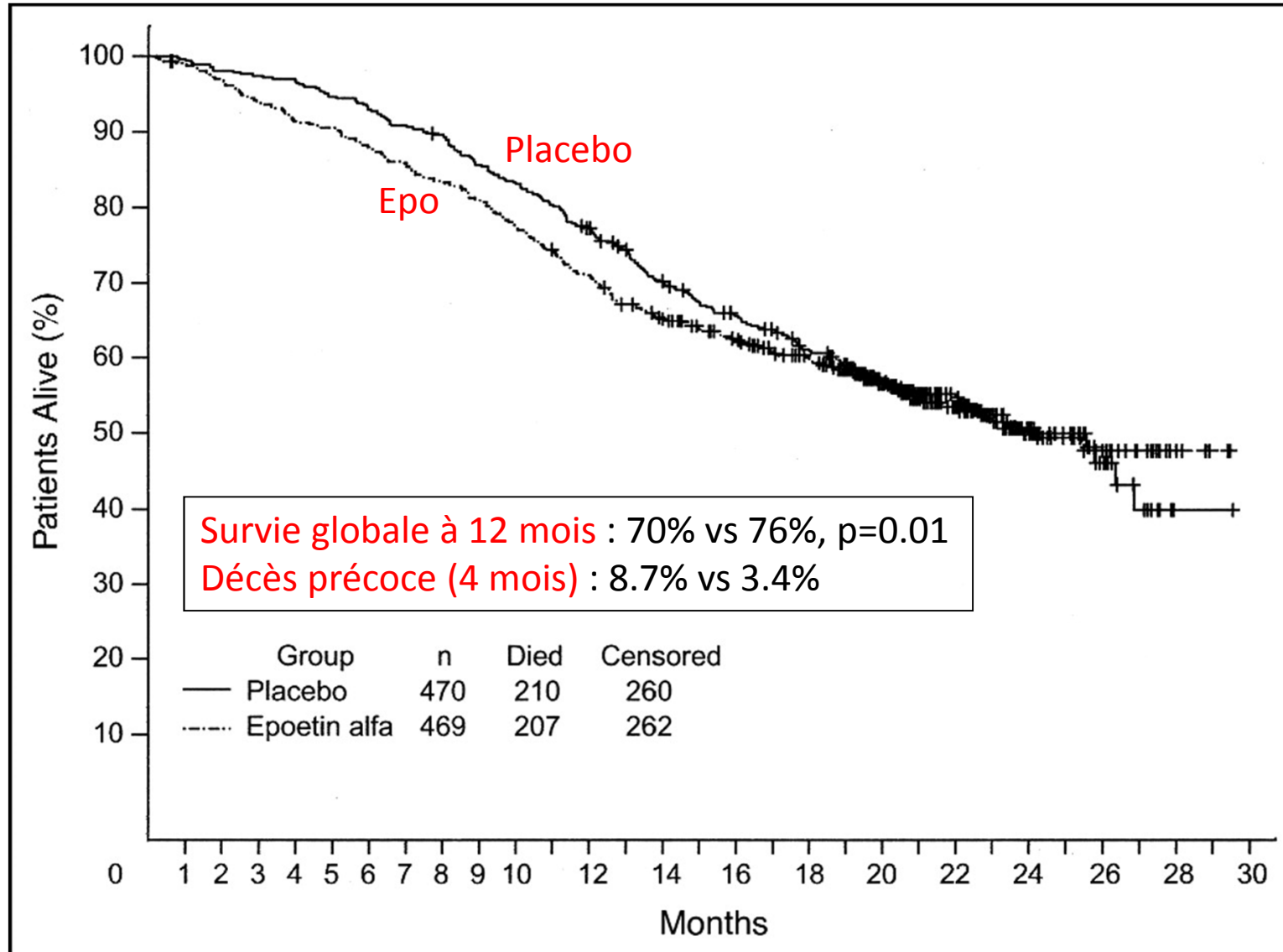
C-20 n'est pas spécifique de EpoR



BEST

- Patientes traitées pour un cancer du sein métastatique (1^{ère} ligne)
- Critère de jugement principal : survie globale à 12 mois
- Randomisation : Epoétine alfa 40000 U par semaine versus placebo
- Cible : taux d'hémoglobine entre 12 et 14 g/dL

BEST : Survie globale



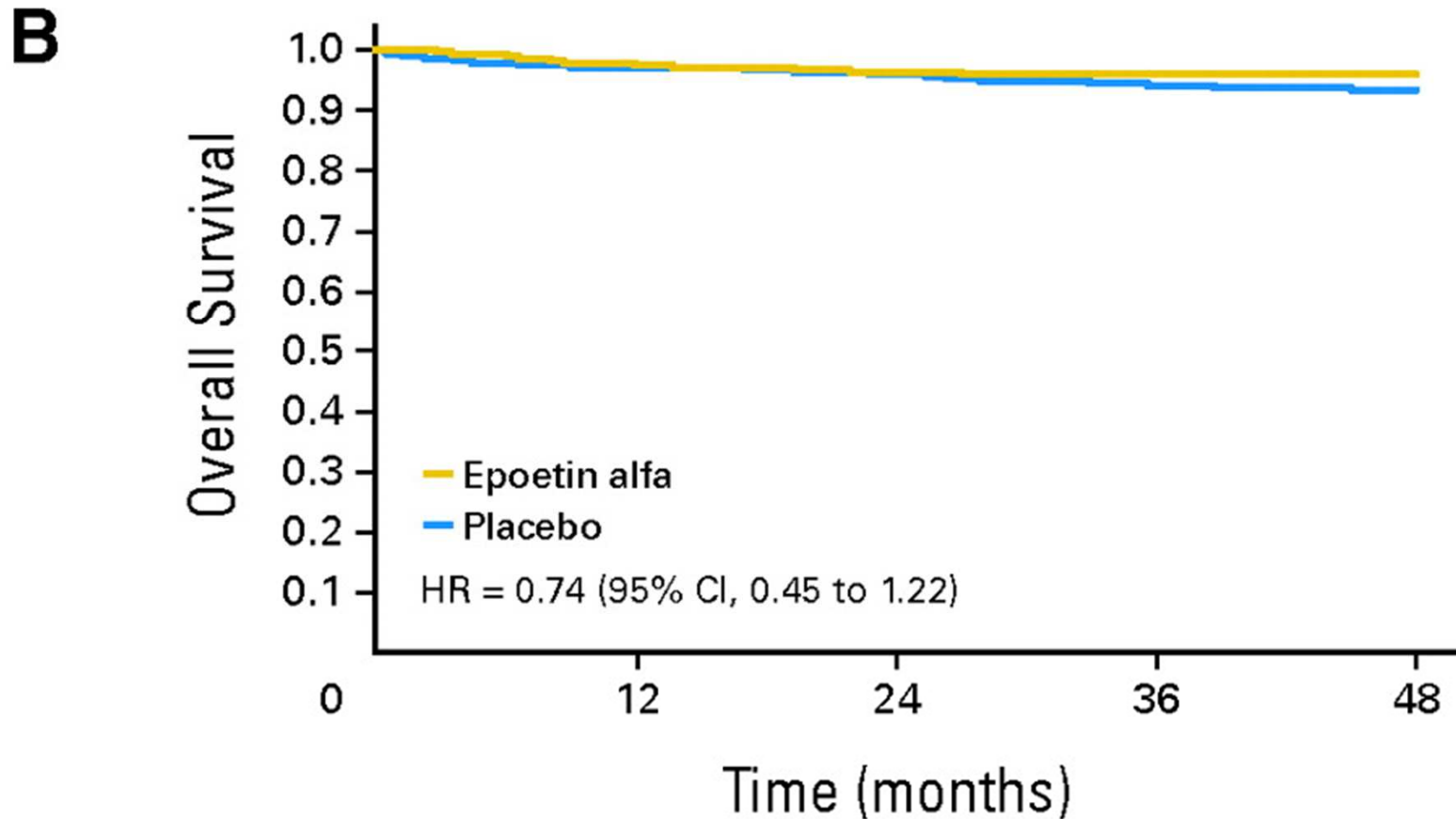
BEST : résultats

- Taux de réponse : 45% versus 46% (p=NS)
- Délai à la 1^{ère} progression : pas de différence : à 12 mois, 43% versus 47% des patients ont progressé
- Survie dans progression : pas de différence
- Effets indésirables :
 - 42% (Epo) vs 34% (placebo) (p=0.02)
 - Évènement thrombo-embolique : 16% vs 14% (p=NS)

Etude 2001-103

- Patients suivis pour un cancer ne recevant pas de traitement curatif
- Darbepoétine versus placebo
- Cible : 12 – 13 g/dL
- Survie globale médiane
 - 37 semaines groupe Darbepoétine alfa
 - 47 semaines groupe placebo
 - HR = 1.22 (1.03-1.45) p=0.022

GHSG HD15-EPO trial: survie globale



No. of patients at risk

Placebo	655	614	483	312	135
Epoetin alfa	648	620	494	318	147

Etudes Epoétine alfa

Etudes	Site	Hb cible	Traitement	Résultats	Référence
BEST	Sein	12-14	CT	↓OS 12m	<i>J Clin Oncol</i> 2005
N93-004	SCLC	12-13	CT	Arrêt prématuré (224/400) Réponse tumorale et survie globale idem	<i>J Clin Oncol</i> 2005
GBR-7	H&N	12.5-15	RT	Arrêt prématuré Pas de signal	NP
AGO NOGGO	Cervical	13	CT + RT	Pas de différence	<i>Ann Oncol</i> 2004
CAN 15	SCLC	14-16 puis 13-14	CT+RT	Arrêt prématuré TVE : 31 vs 4%	NP
RTOG 99-03	H&N	12-14 (femme) 14-16 (femme)	RT	Arrêt prématuré 148/372 Pas de différence	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phy</i> 2007
CAN 20	NSCLC	12-14	Pas de traitement	Arrêt prématuré Tendance à survie moins bonne	<i>J Clin Oncol</i> 2007
GOG 0191	Cervical	12-14	CT-RT	Arrêt prématuré Tendance à moins bonne OS/PFS. TVE élevé	<i>Gyn Oncol</i> 2007
PR 03-006	Gastrique- Rectal	13-15	CT-RT	Arrêt prématuré TVE 24 vs 30%	NP

Etudes Epoétine Bêta

Etudes	Site	Hb cible	Traitement	Résultats	Référence
BRAVE	Sein	13-15	CT	Pas de différence significative (survie moins bonne dans le bras Epo)	NP
ENHANCE	H&N	> 14 pour les femmes > 15 pour les hommes	RT	Diminution de la survie sans progression locorégionale	<i>Lancet</i> 2003

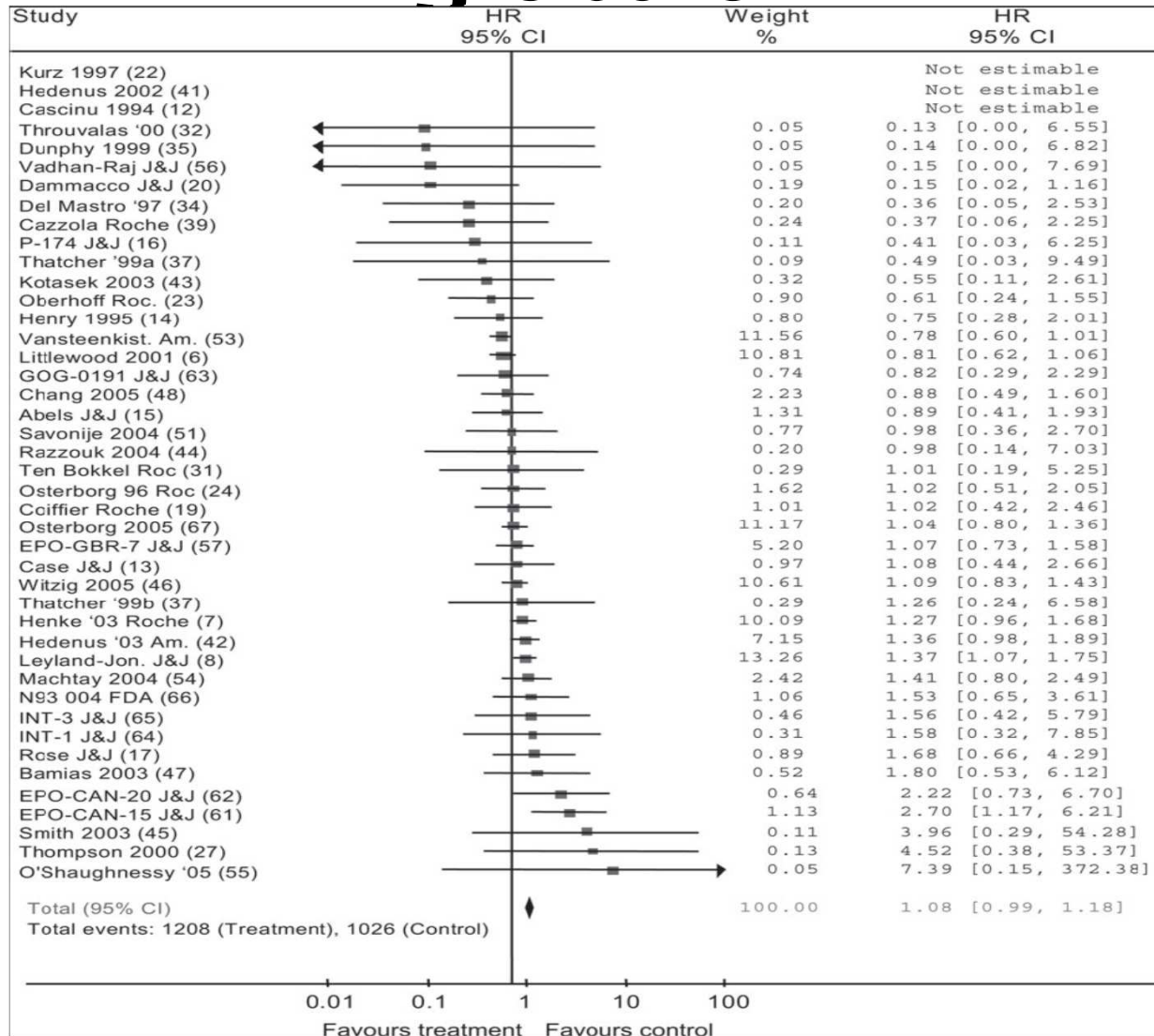
Etudes Darbepoétine alfa

Etudes	Site	Hb cible	Traitement	Résultats	Référence
PREPARE	Sein	> 13	CT	Pas de différence OS/PFS Réponse histologique moins fréquente	<i>Ann Oncol</i> 2010
DAHANCA	H&N	14-15.5	RT	Arrêt prématuré 522/600 Rechute locorégionale à 5 ans : 56% (contrôle) versus 69% (DA) ; RR = 1.4 (1.06-1.66) (p=0.02)	NP
ARA-PLUS	Sein	13-14	CT	Pas de différence	Abstract San Antonio 2011
2001-0145	NSCLC	13	CT	Pas de différence	<i>J Clin Oncol</i> 2008
2001-103	Divers	12-13	Pas de traitement	Survie globale moins bonne : HR = 1.22 (1.03-1.45) p=0.022	<i>J Clin Oncol</i> 2008
2000-0161	LNH/LH/LLC/MM	13-14	CT	Survie moins bonne (HR=1.37, p=0.04)	<i>Br J Haematol</i> 2003
				Tendance à meilleure	

En résumé

- Toutes ces études ont une cible > 12 g/dL
- Aucune de ces études ne montre un avantage net en terme de réponse ou de survie
- Un grand nombre d'entre elles se sont arrêtées avant le recrutement prévu (décision du promoteur ou du DSMC)
- Particularité des études concernant la radiothérapie : cibles d'hémoglobine plus élevées, plus d'échecs...
- L'impact négatif en situation de traitement par chimiothérapie paraît moins marqué, voire absent

Meta-analyse 2006 : survie globale



Recombinant Human Erythropoiesis Stimulating Agents in Cancer Patients: Individual Patient Data Meta-Analysis on Behalf of the EPO IPD Meta-Analysis Collaborative Group

Julia Bohlius, MD, MScPH, Corinne Brillant, Michael Clarke, PhD, Sabine Kluge, Maryann Napoli, Margaret Piper, PhD, MPH, Dirk Rades, MD, PhD, Isabelle Ray-Coquard, MD, Kurt Schmidlin, MD, MPH, Martin Schumacher, PhD, Guido Schwarzer, PhD, Jerome Seidenfeld, MSc, PhD, David P. Steensma, MD, FACP, Sven Trelle, MD, Michael Untch, MD, Olaf Weingart, MD, Marcel Zwahlen, PhD, Matthias Egger, MD, MSc and Andreas Engert, MD

Presented at the 50th Annual American Society of Hematology Meeting & Exposition, San Francisco, CA. LBA-6, Tuesday, December 9, 2008

Méthodes

- Analyse des études randomisées évaluant chez des patients traités pour un cancer “Epo versus placebo ou versus traitement symptomatique”.
- Critères de jugement :Survie
 - Mortalité pendant l'étude et jusqu'à 28 jours après le fin des chimiothérapies
 - Survie globale
- Traitement de patients anémiques ou non, recevant une chimiothérapie et/ou une radiothérapie ou traités pour une anémie liée au cancer
- Tous les cancers

Résultats Bohlius 2008 (1)

Population	N	Hazard Ratio (95% CI)	P
<hr/> Mortalité pendant l'étude <hr/>			
Tous les patients	13, 933	1,17 (1.06, 1.30)	0.002
Chimiothérapie	10, 441	1.10 (0.98, 1.24)	0.12
<hr/> Survie globale <hr/>			
Tous les patients	13, 933	1.06 (1.00, 1.12)	0.05
Chimiothérapie	10, 441	1.04 (0.97, 1.11)	0.26

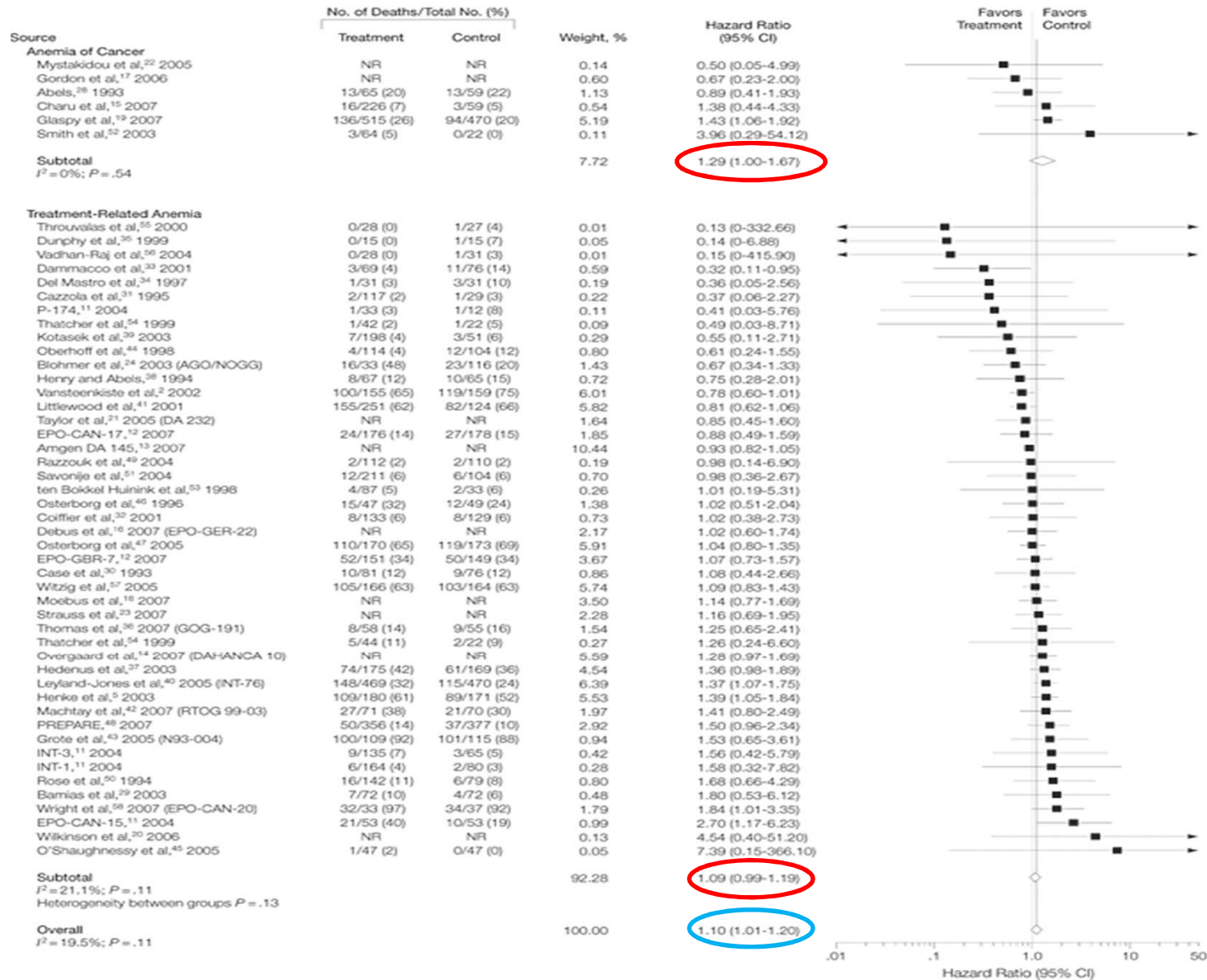
Résultats Bohlius 2008 (2)

- Pas de modification de l'effet après correction avec les principales caractéristiques des patients ou de l'étude :
 - Age, sexe,
 - Hémoglobine et hématocrite initiaux
 - Evolution du chiffre d'hémoglobine
 - Type et extension de la tumeur
 - Type et schéma de l'étude, qualité méthodologique
 - Modalité d'administration des ASE

Résultats Bennett 2008

- Augmentation du risque de décès avec un RR à 1.10 (95% IC : 1.01-1.20)
- Lors d'une présentation orale à l'ASCO 2007, les résultats ont été aussi présentés selon :
 - Off-label use (cible de l'hémoglobine > 12 g/dL) : RR = 1.14 (1.02, 1.27), $I^2 = 12.7\%$
 - On-label use (cible de l'hémoglobine < 12 g/dL) : RR = 0.97 (0.86, 1.11), $I^2 = 0.0\%$

Mortalité globale



En résumé

- Les limites de la méthode sont probablement atteintes...
 - Tumeurs différentes
 - Traitements différents : radiothérapie versus radiothérapie
 - Approche différente : anémie du cancer versus anémie du traitement
 - Surtout objectifs différents : études de support versus études de correction
 - Ce qui s'exprime aussi par : études *on* ou *off* label !

Conséquences

- Une implication constante de la FDA
 - Trois grandes réunions depuis 2004
 - Suivi réguliers des analyses définitives et intérimaires de toutes les études d'intérêt
- Des modifications de la RCP des ASE
 - Incluant la notification du risque de progression tumorale sous traitement
 - Incluant le risque de décès prématuré lié aux ASE

ODAC 2008

- Le tribunal de la FDA a eu à se prononcer sur des questions très précises :
 - Doit-on retirer l'autorisation pour les ASE pour l'anémie liée aux chimiothérapies ? (13/14 contre)
 - La prescription doit-elle être réduite aux situations où aucun signal de risque n'existe (SCLC) ? (8/14 contre)
 - La prescription doit-elle être interdite pour certaines indications comme les cancers ORL ou du sein ? (11/14 contre)
 - Doit-on introduire un programme de surveillance particulier (10/14 contre)
 - Doit-on préciser les chiffres cibles d'hémoglobine dans les RCP ?
- Commentaire d'une « juge » : « how long do patients have to be exposed to a drug that we are not sure is safe ? »

Libellés d'AMM (extraits)

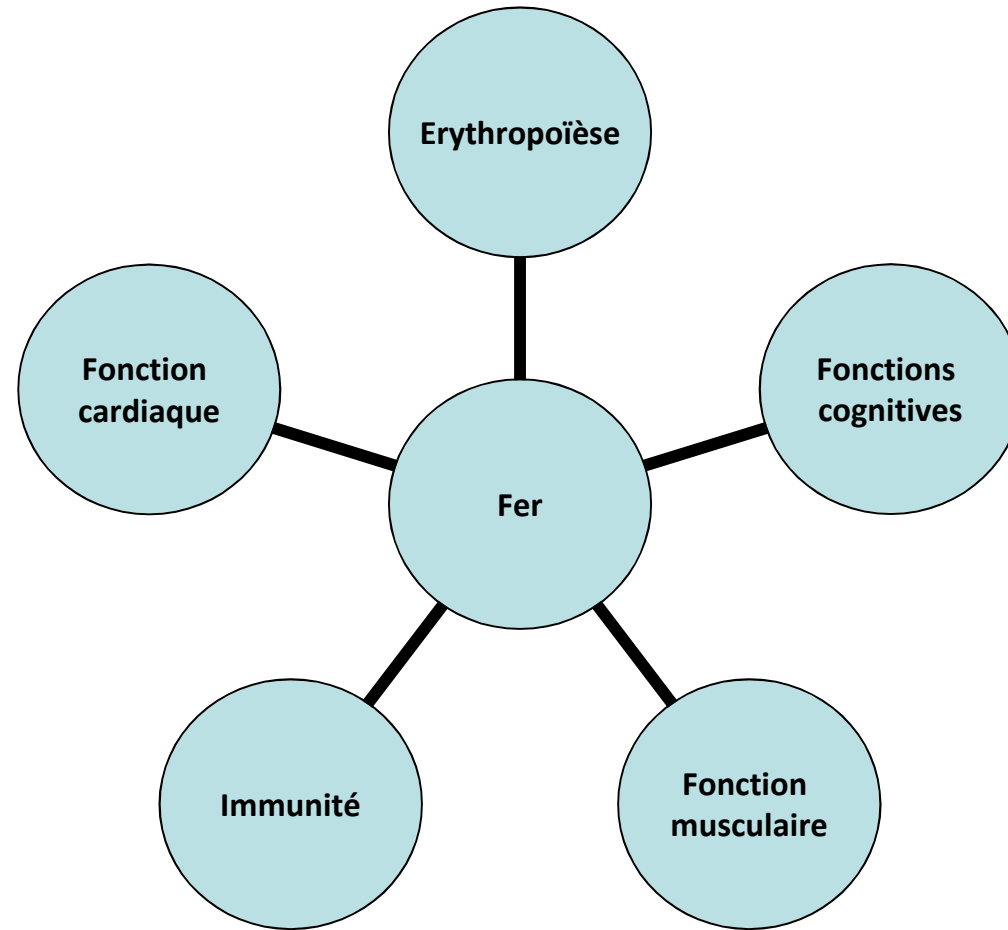
- Patients cancéreux : effet sur la croissance tumorale :
 - Les ASE stimulent **essentiellement** la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine **seraient** exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, **les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs**. Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des ASE ont été administrés, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Quel avenir ?

- Poursuite d'une surveillance active des études dont les résultats ne sont pas encore disponibles
- Deux grandes études de phase III-IV
 - EPO-ANE-3010 (sein métastatique)
 - 2007-0792 (NSCLC)
 - Schéma de non-infériorité
- Nécessité d'une méta-analyse des études en satisfaisant à des critères de qualité plus stringents

Faut-il associer ASE et Fer ?

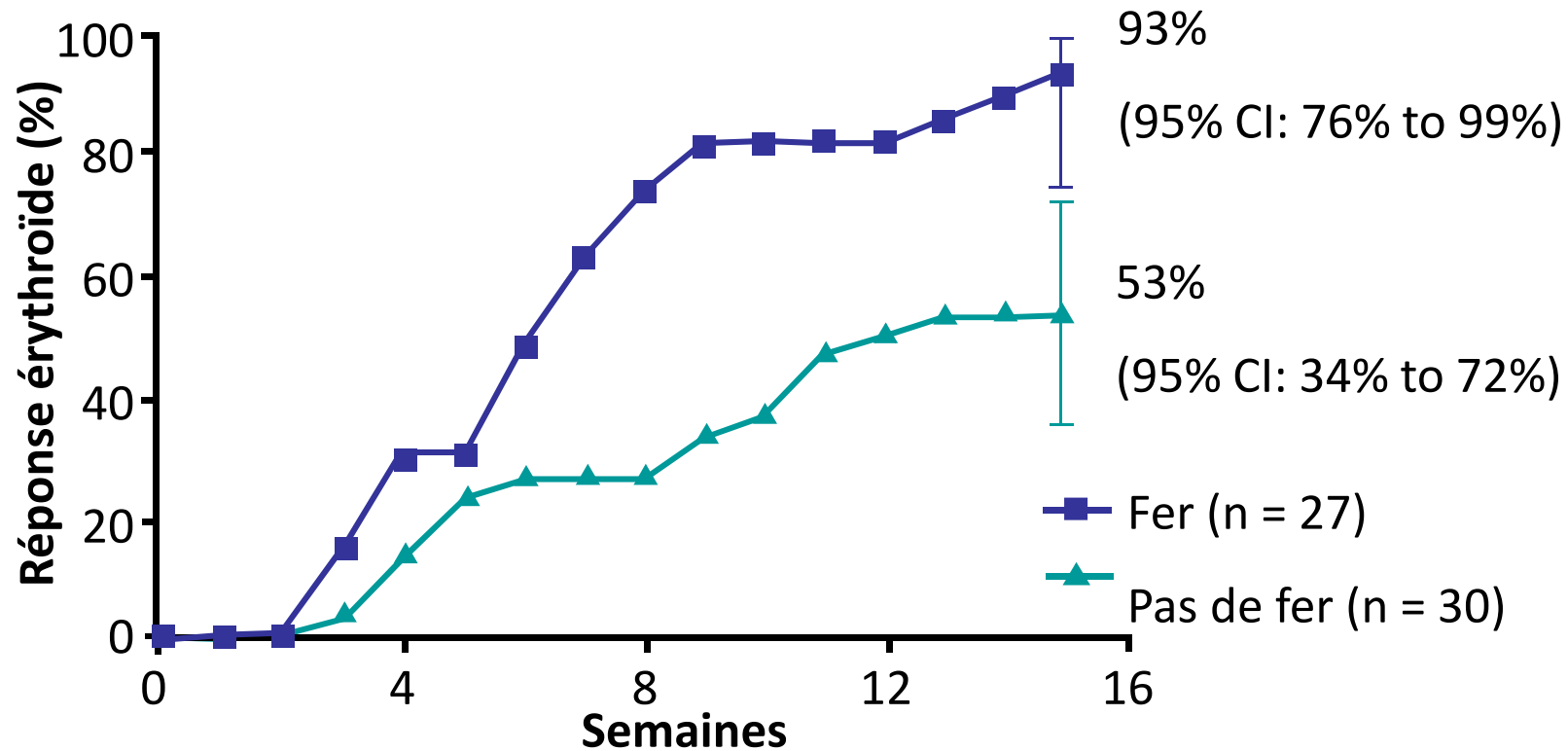
Le fer est nécessaire à la vie



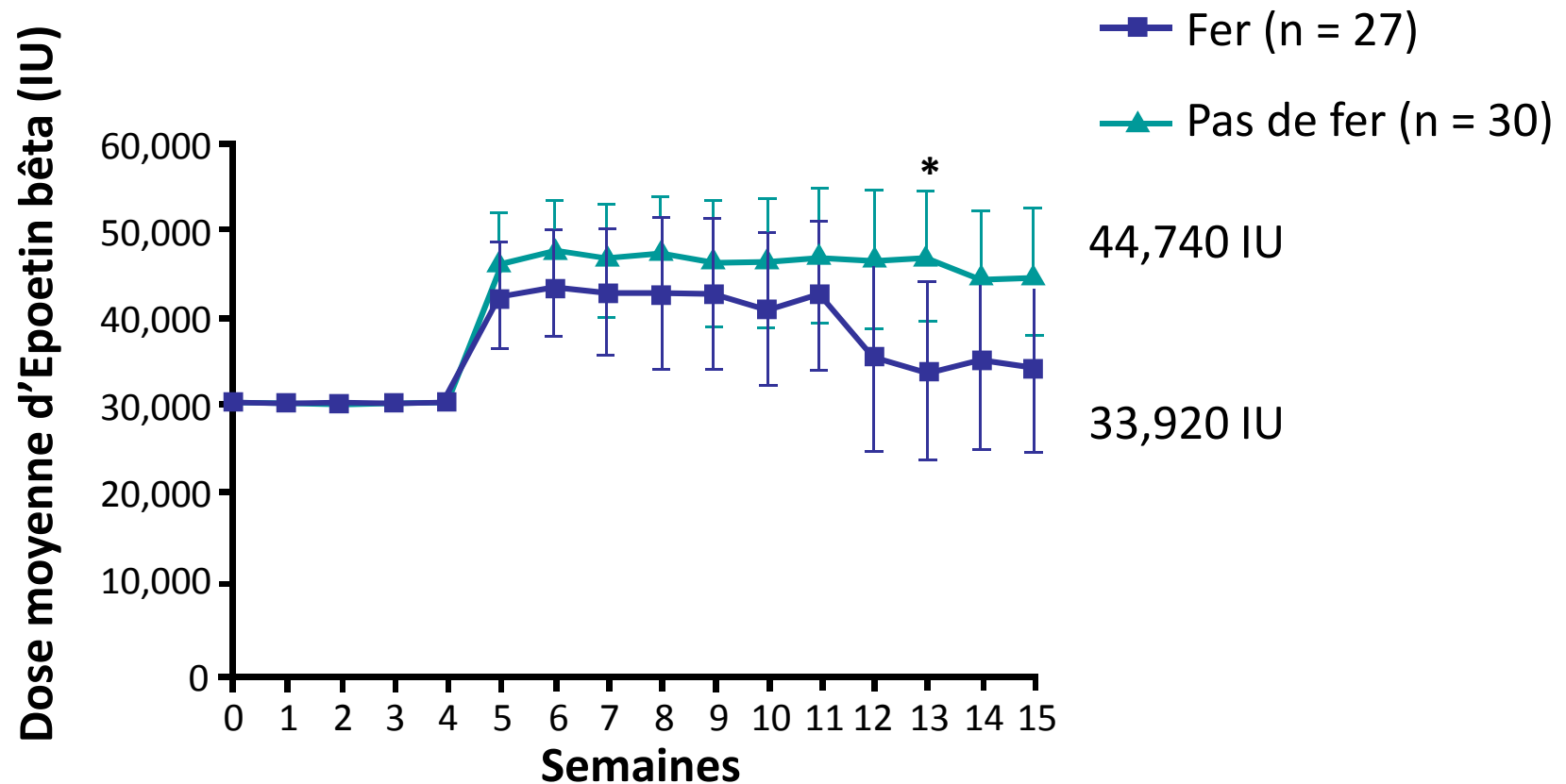
Aux US

- Demande d'AMM à la FDA en 2008 : refusée !
- Dans le dossier d'AMM, ont été notés :
 - Un excès de décès dans le groupe des patients recevant Ferinject versus Venofer : 10 versus 1, dont 5 liés à une cause cardiaque
 - Un excès d'évènements indésirables graves : 3.6% versus 2.5%, en particulier d'évènements cardiovasculaires (1.1% versus 0.4%)
 - Une incidence importante d'hypophosphatémie profonde cliniquement pertinente

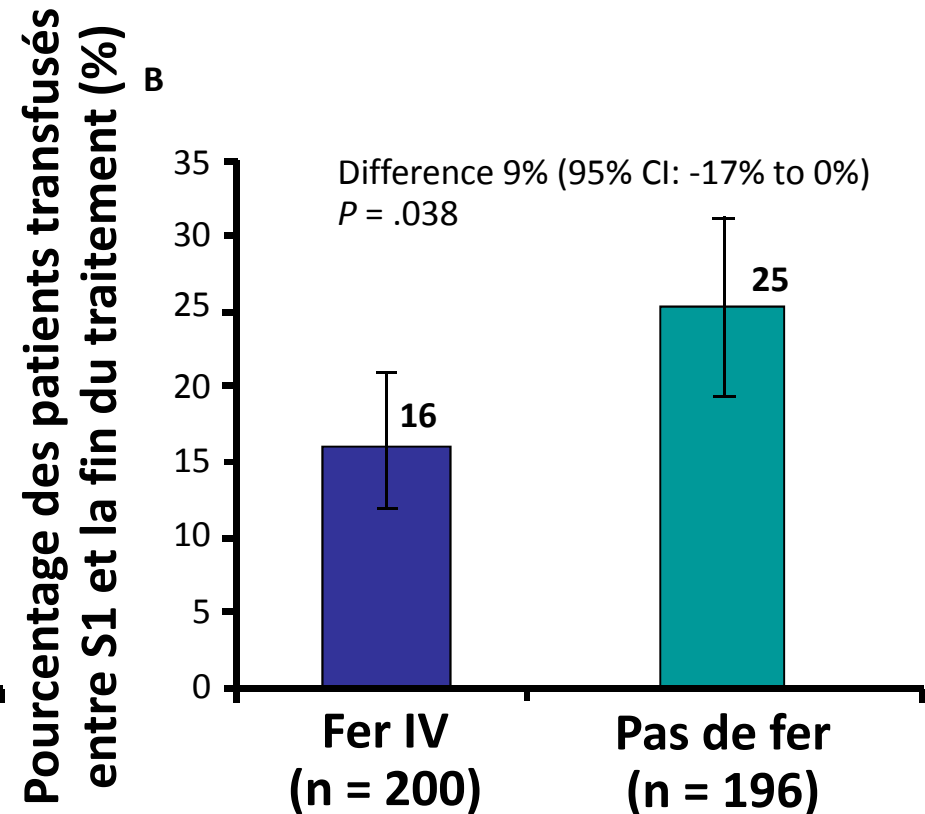
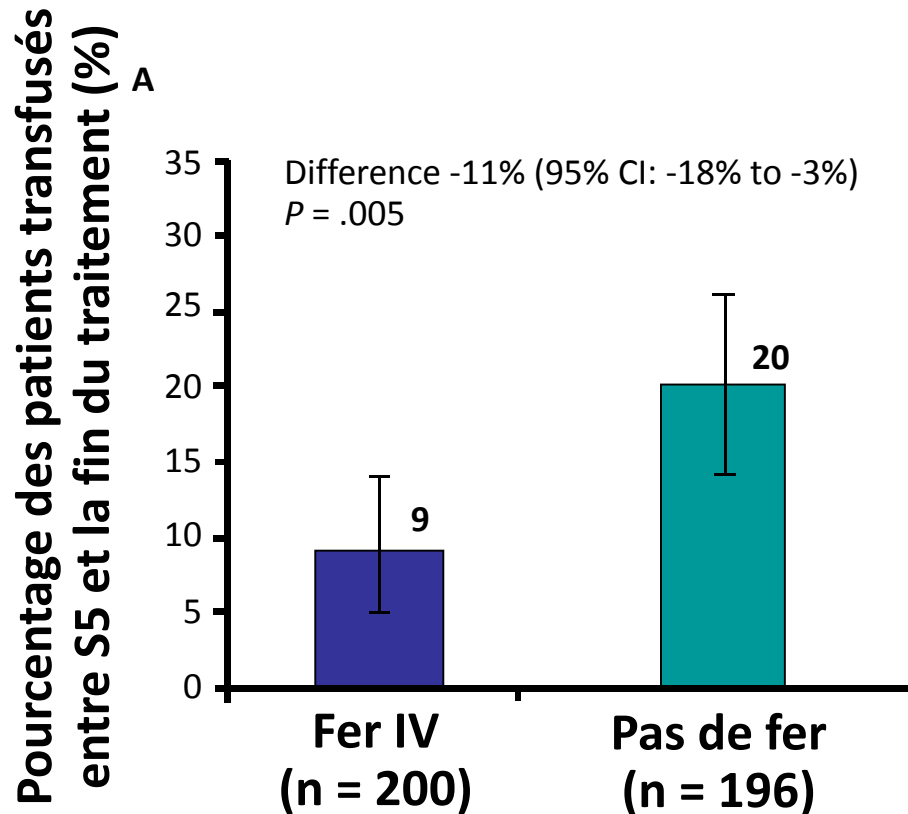
Amélioration de la réponse érythroïde par le fer



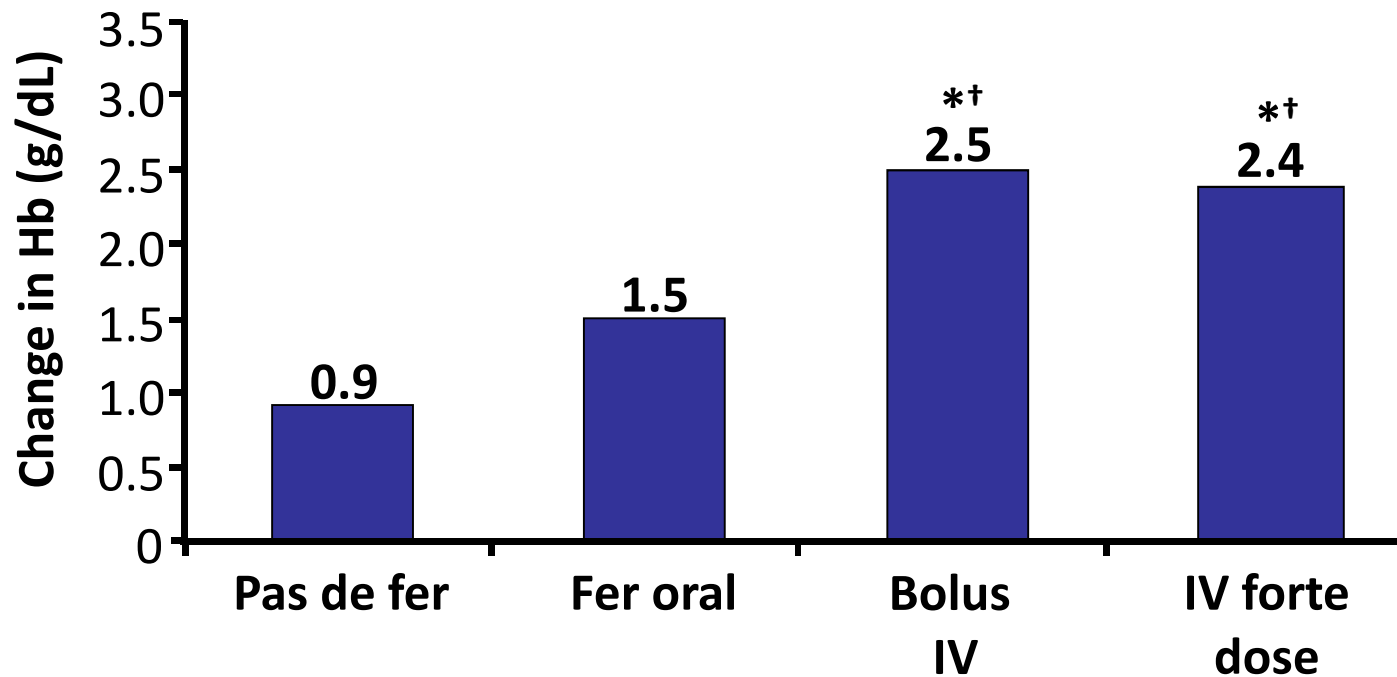
Diminution de la consommation d'ASE



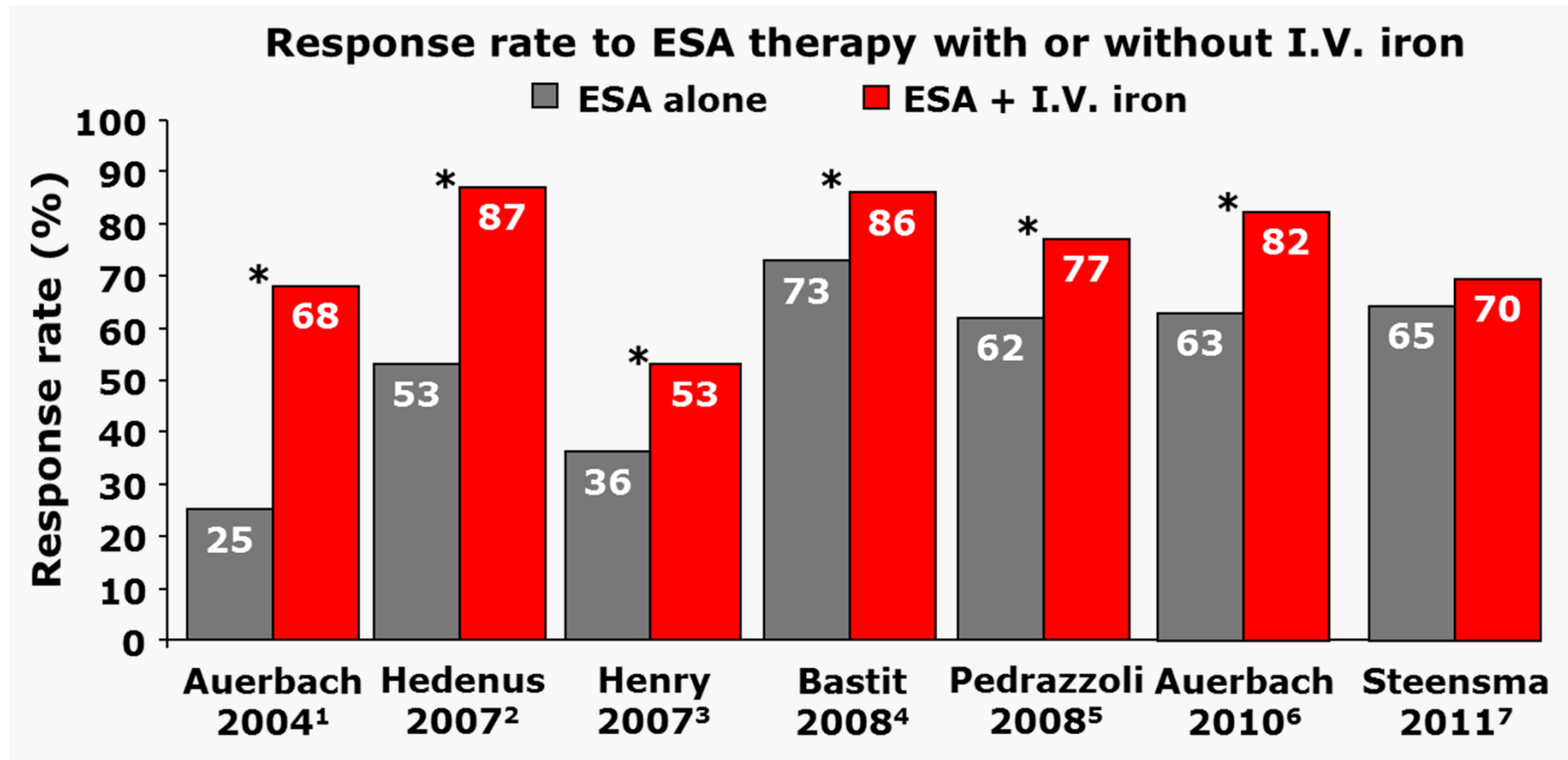
Diminution des besoins transfusionnels



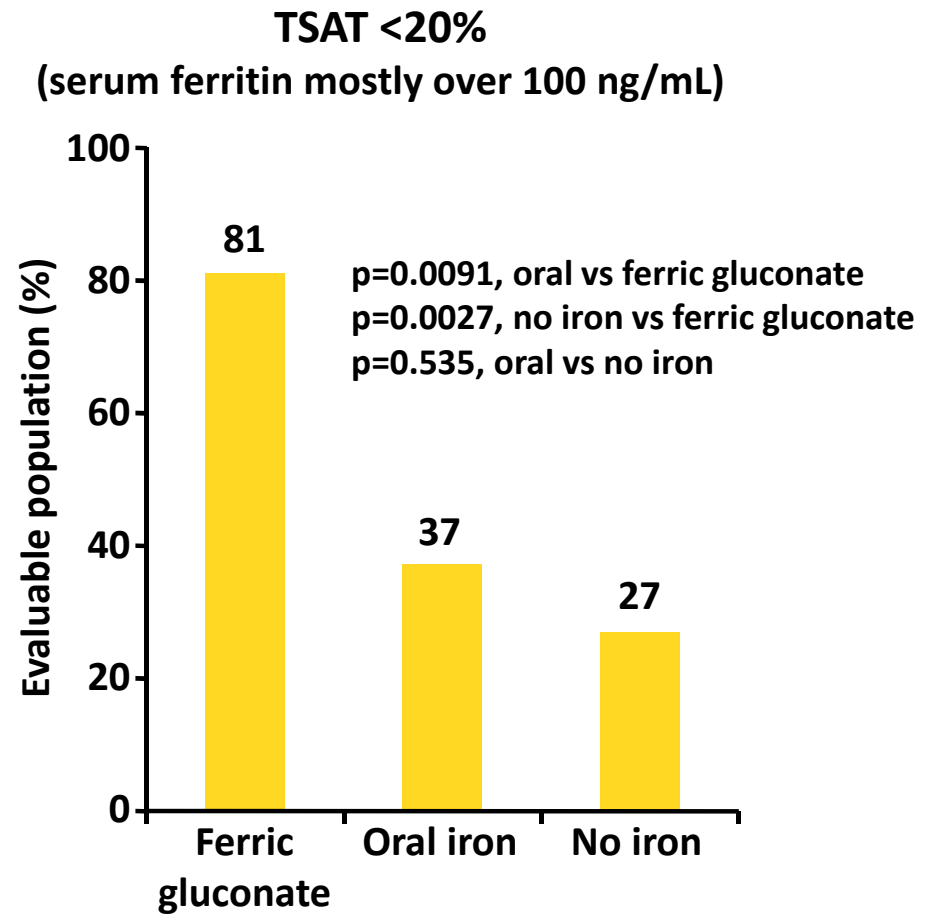
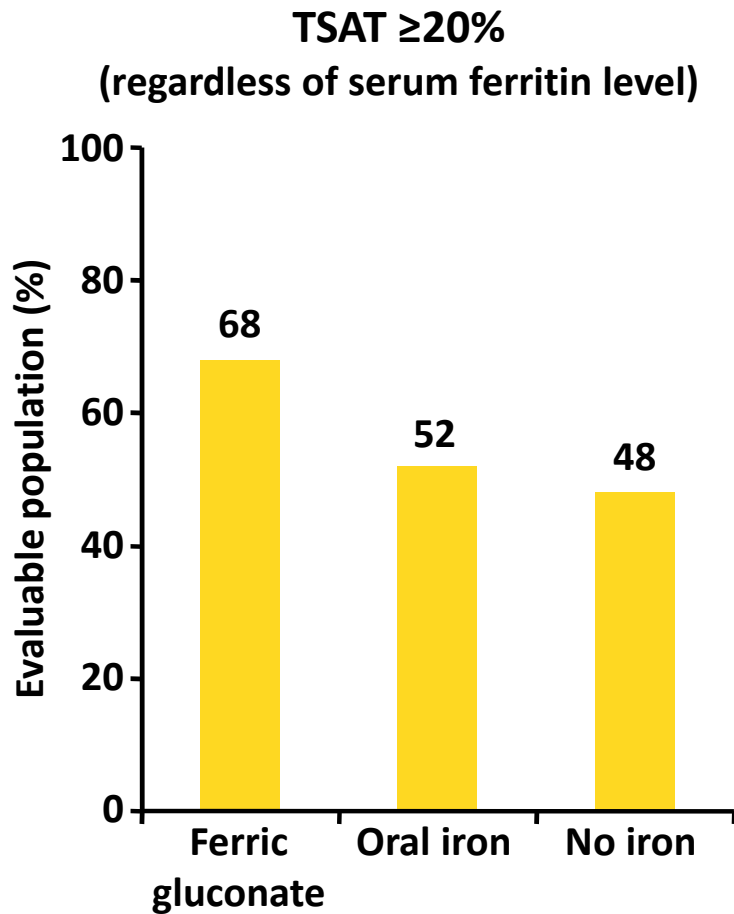
Administration du fer : PO ou IV ?



Fer IV : adjuvant des ASE dans l'anémie chimio-induite

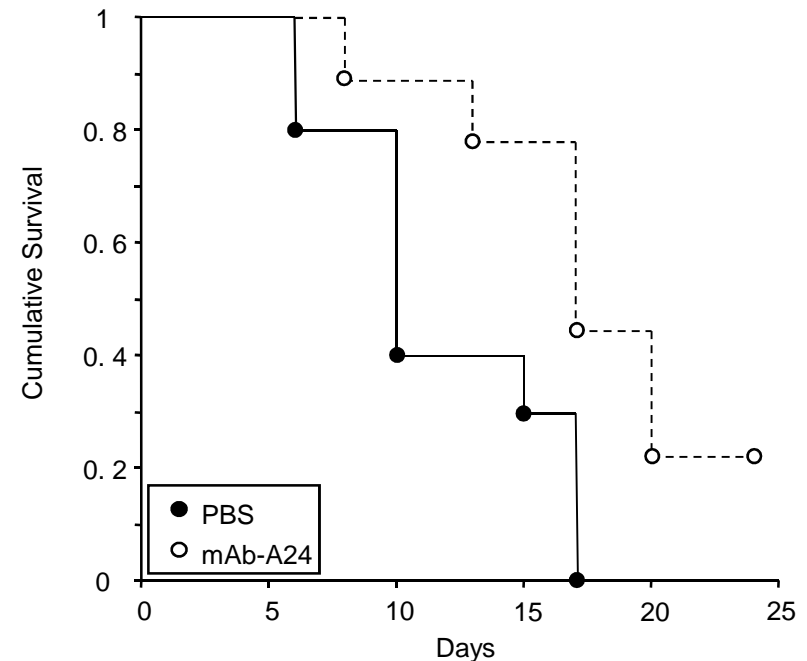


Impact du bilan martial



Le côté obscur du fer ?

- De nombreux modèles existent suggérant un rôle carcinogène au fer
- La privation en fer de certaines lignées tumorales induit leur apoptose (ici, modèle de souris avec un lymphome traité par un anticorps anti-transferrine)



Recommandations internationales

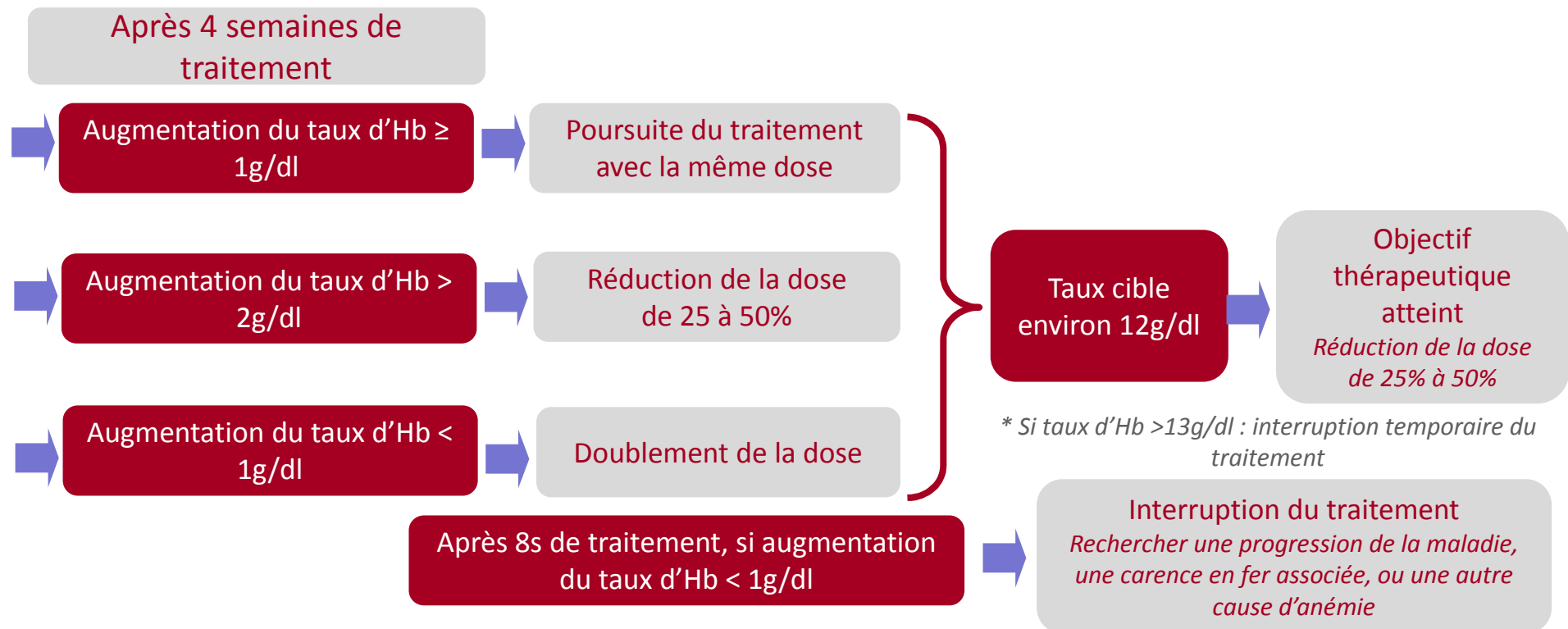
Recommandation	ASCO/ASH ¹	NCCN ²	EORTC ³	ESMO ⁴
Initiate ESA therapy	Hb ≤10 g/dL (clinical decision if Hb 10–≤12 g/dL)	Hb ≤11 g/dL	Hb 9–11 g/dL (clinical decision if Hb ≤11.9 g/dL)	Hb ≤10 g/dL
Goal of treatment	The lowest Hb concentration needed to avoid transfusions	Maintain Hb between 10–12 g/dL	Target Hb should be around 12 g/dL	Hb should not exceed 12 g/dL

Conclusion : initier à moins de 10 g/dL, ne pas dépasser 12 g/dL

¹Rizzo et al. *Blood* 2010; 116: 4045-59; ²NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [available at: <http://www.nccn.org>]

³Bokemeyer et al. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2201-16; ⁴Schrijvers et al. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v244-7

Adaptation des doses



Conclusions

- Indication limitée à l'anémie induite par chimiothérapie
- Evaluer les risques thrombo-emboliques
- Arrêt traitement si non réponse pour limiter au strict nécessaire l'exposition à l'ASE
- L'hémoglobine cible entre 10 et 12 g/dL
 - > 10 g/dL symptôme associé à l'anémie est très improbable
 - Aucun risque n'a été associé à cette cible