

# Recommandations sur l'utilisation des facteurs de croissances (rouges et blancs)

D. MORO-SIBILOT  
CHU Grenoble



Pourquoi utiliser les ASE chez les patients  
présentant un cancer bronchique traité par  
chimiothérapie?

# Incidence de l'anémie dans les cancers bronchiques

- **L'incidence de l'anémie est plus importante chez les patients atteints de cancer bronchique que dans d'autres tumeurs:**
  - **50% à 70% vs 15 à 20% pour le cancer colo-rectal**
  - **Etude ECAS (anémie définie par Hb < 12g/l):**
    - ✓ **15367 pts présentant une tumeur solide**
    - ✓ **2176 pts (14,4%) avec cancer bronchique:**
      - 37 % des patients à l'inclusion sont anémiques
      - 83 % des patients recevant une chimiothérapie à un moment de leur suivi
      - Prévalence de l'anémie passe de 23,5% au 1<sup>er</sup> cycle de CT avec cisplatine à 77,3% au 6<sup>ème</sup> cycle
      - Facteurs de risque de développer une anémie: sexe féminin, taux d'Hb à l'inclusion, chimiothérapie par platine

# Etiologies

## ➤ Origines de l'anémie:

- Liées à la maladie:
  - ✓ Production excessive de cytokines pro-inflammatoires: IL1  $\alpha$  , IL6, INF  $\gamma$  , TGF  $\beta$  , TNF  $\alpha$
  - ✓ Fréquence des co-morbidités et altération de l'EG dans cette population
- Liées à la chimiothérapie, surtout à base de platine:
  - ✓ Myélosuppression
  - ✓ Toxicité directe sur la lignée érythrocytaire par inhibition du système glutathion dont la fonction est d'inactiver le platine
  - ✓ Toxicité sur les cellules de l'endothélium péri-tubulaire productrices d'EPO
- Radiothérapie
- Saignements
- Anémie des maladies chroniques
- Carences nutritionnelles (fer, Vit B12, Ac Folique)
- Envahissement médullaire

# Impact de l'anémie

## ➤ Symptômes et impact sur la qualité de vie:

Impact sur de nombreux organes

( Ludwig et Strasser, Semin Oncol 2001)

Majoration des co morbidités

### Central nervous system

- Reduced cognitive function
- Depressed mood

### Cardiovascular system

- Tachycardia
- Angina pectoris

### Cardiopulmonary system

- Exertional dyspnoea
- Dyspnoea
- Cardiac decompensation



### Skin

- Reduced perfusion
- Pale
- Cold

### Kidney function

- Reduced perfusion
- Fluid retention

### Reproductive function

- Menstrual disturbances
- Loss of libido
- Impotence

### Immune system

- Immune deficiency

# Impact de l'anémie

## ➤ La fatigue:

- 50% des patients présentant un cancer bronchique inopérable
- Symptôme souvent minimisé par le médecin au profit de la douleur
- Altère la qualité de vie
  - ✓ Détérioration des scores fatigue et bien-être physique si Hb < 12 g/dl vs Hb > 12 g/dl (FACT-G, D.Cella, 1997)

## ➤ La dyspnée ou son aggravation:

- D'autant plus importante en raison de co-morbidités:
  - ✓ BPCO
  - ✓ Pathologies cardiaques
- Plus mauvaise tolérance de l'anémie à taux comparable par les patients atteints de cancer bronchique

## ➤ Décompensation de pathologies pré-existantes:

- Insuffisance cardiaque
- Pathologie coronarienne
- Artériopathie

# Impact pronostique

- **Corrélation inverse entre PS et taux d'Hb (étude ECAS):**
- **L'anémie = facteur pronostique défavorable**
  - Elle augmente le risque relatif de décès dans plusieurs affections malignes indépendamment des autres facteurs (JJ. Caro, Cancer 2001)

Types de cancer	Nombre d'études	Rapport ajusté de risque de décès chez des pts anémiques
<b>Bronchiques</b>	<b>15 (25%)</b>	<b>1,19 (1,10 – 1,29)</b>
VAS	10 (17%)	1,75 (1,37 – 2,23)
Prostate	6 (10%)	1,47 (1,21 – 1,78)
Lymphome	3 (5%)	1,67 (1,30 – 2,13)
Autres	26 (43%)	1,40 – 4,47
Tous	60 (100%)	1,65 (1,54 – 1,77)

# Traitement de l'anémie

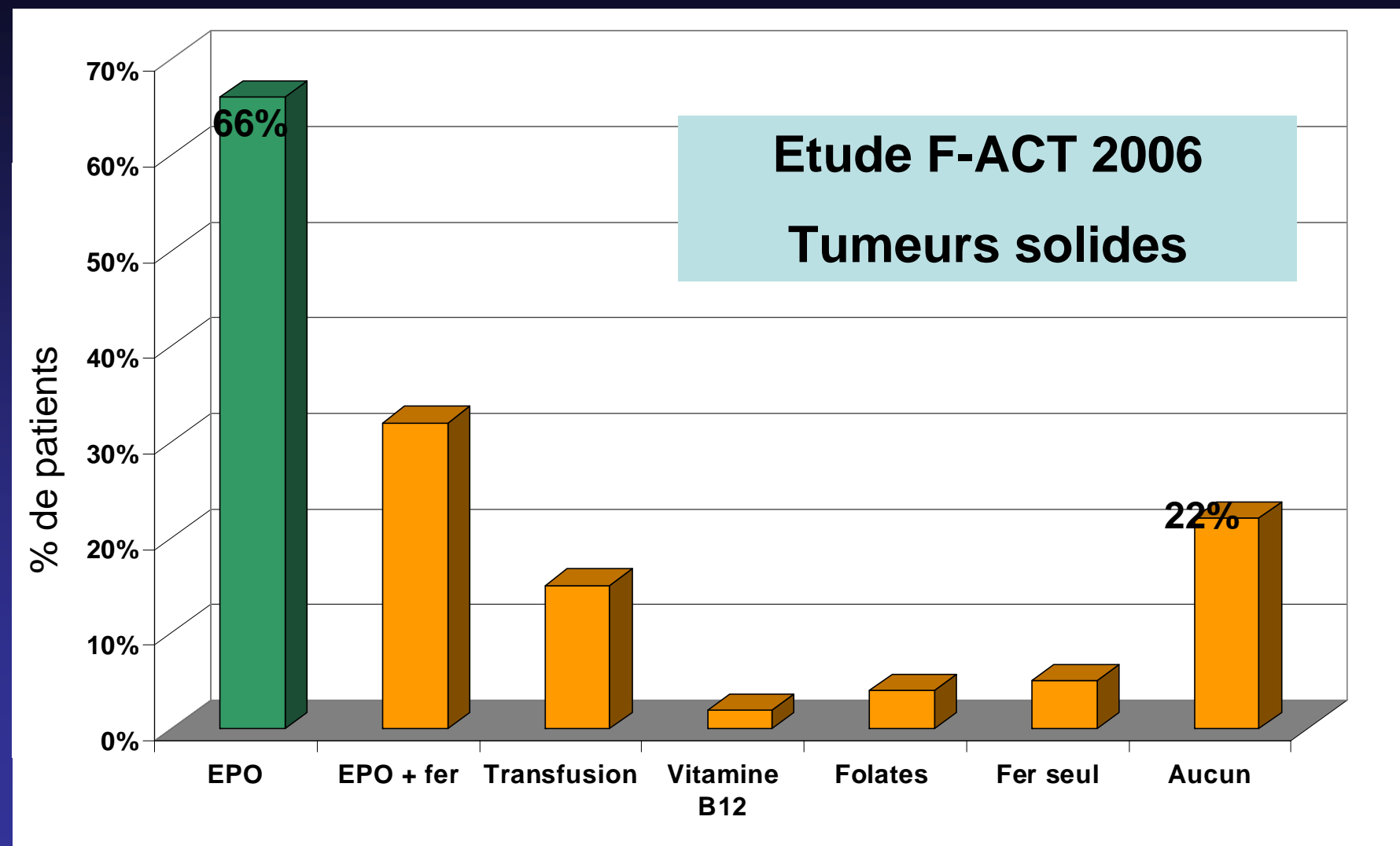
- **Correction des causes sous jacentes**
- **Transfusion de globules rouges**
- **Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)**
  - epoïétine alpha : eprex
  - epoïétine beta : néorecormon
  - darbépoïétine : aranesp



# Transfusions de globules rouges

- Plus fréquent dans les cancers bronchiques que dans les autres types
- Transfusion dans 43 % des patients et transfusions multiples dans 22 % des patients (Barret-Lee J , Br J cancer 2000)
- Taux de déclenchement 85 g/l (Kosmidis P, Lung Cancer 2005)
- Facteurs de risques
  - Hb basse
  - Maladie avancée
  - Perte de poids
  - Age élevé
  - Mauvais PS
  - Chimio avec cisplatine

# Prise en charge de l'anémie



# Médicaments disponibles

Molécules	Doses	Fréquence d'administration
<b>Epoïétine-<math>\alpha</math> (EPREX<sup>®</sup>):</b>		
Doses usuelles	150 UI/kg	x 3/semaine
Doses maximales	300 UI/kg	x 3/semaine
Administration hebdomadaire	40 000 UI	x 1/semaine
<b>Epoïétine-<math>\beta</math> (NEORECORMON<sup>®</sup>):</b>		
Doses usuelles	450 UI/kg (30 000 UI)	x 1/semaine
Doses maximales	900 UI/kg	x 1/semaine
<b>Darbepoïétine-<math>\alpha</math> (ARANESP<sup>®</sup>):</b>		
Doses usuelles	2,25 $\mu$ g/kg (150 $\mu$ g)	X 1 semaine
Doses maximales	5 $\mu$ g/kg	X 1/ semaine
ou	6,75 $\mu$ g/kg (500 $\mu$ g)	X 1 / 3 semaines

# PLACE DES AGENTS STIMULANT L'ERYTHROPOIESE

- **Recommandations de prescription des EPO**
  - A ce stade la FDA et l'EMA considèrent qu'il n'y a pas de différence d'effets entre les 3 produits disponibles (Epoetin  $\alpha$ , Epoetin  $\beta$ , Darbopoetin)
- **Risques potentiels :**
  - Erythroblastopénie (patients IRC)
  - Thrombo-embolique
  - Progression tumorale et survie

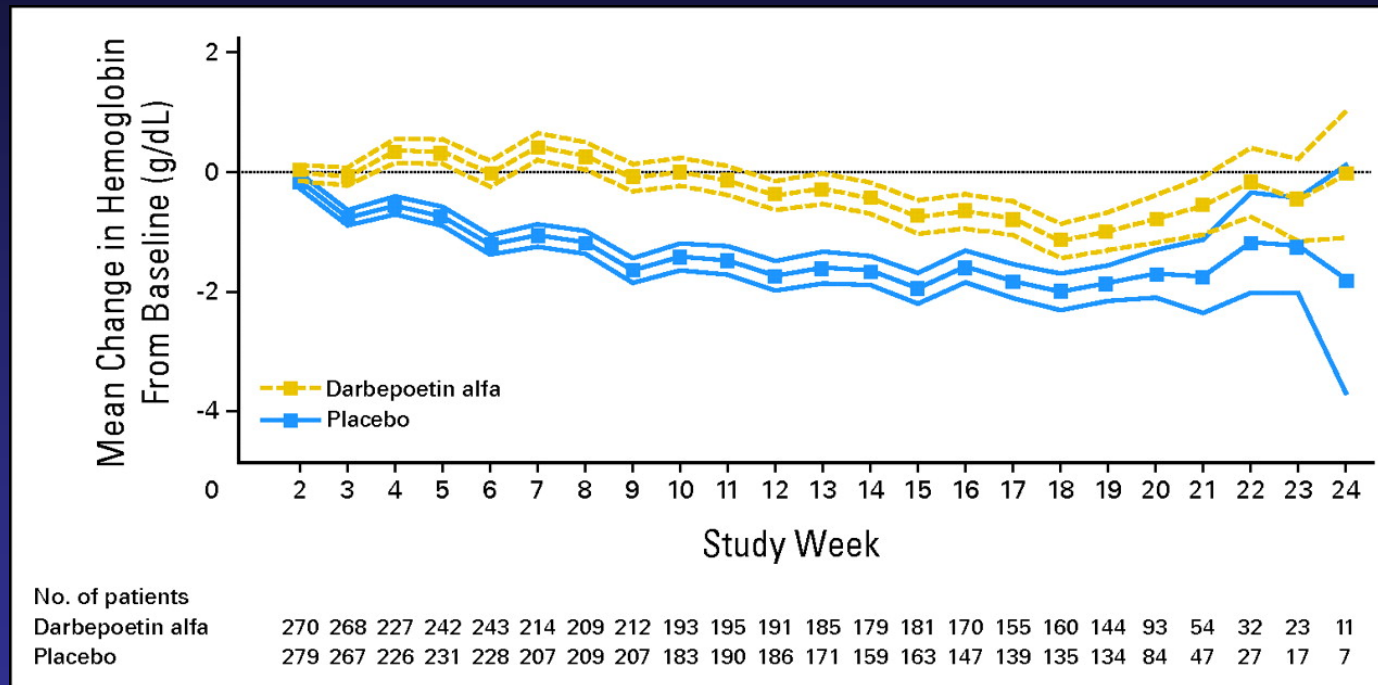
# ASE pour le traitement de l'anémie

- Augmentation du taux d'Hb
- Amélioration de la qualité de vie
- Diminution des besoins transfusionnels
- Diminution des symptômes liés à l'anémie

## Points non résolus

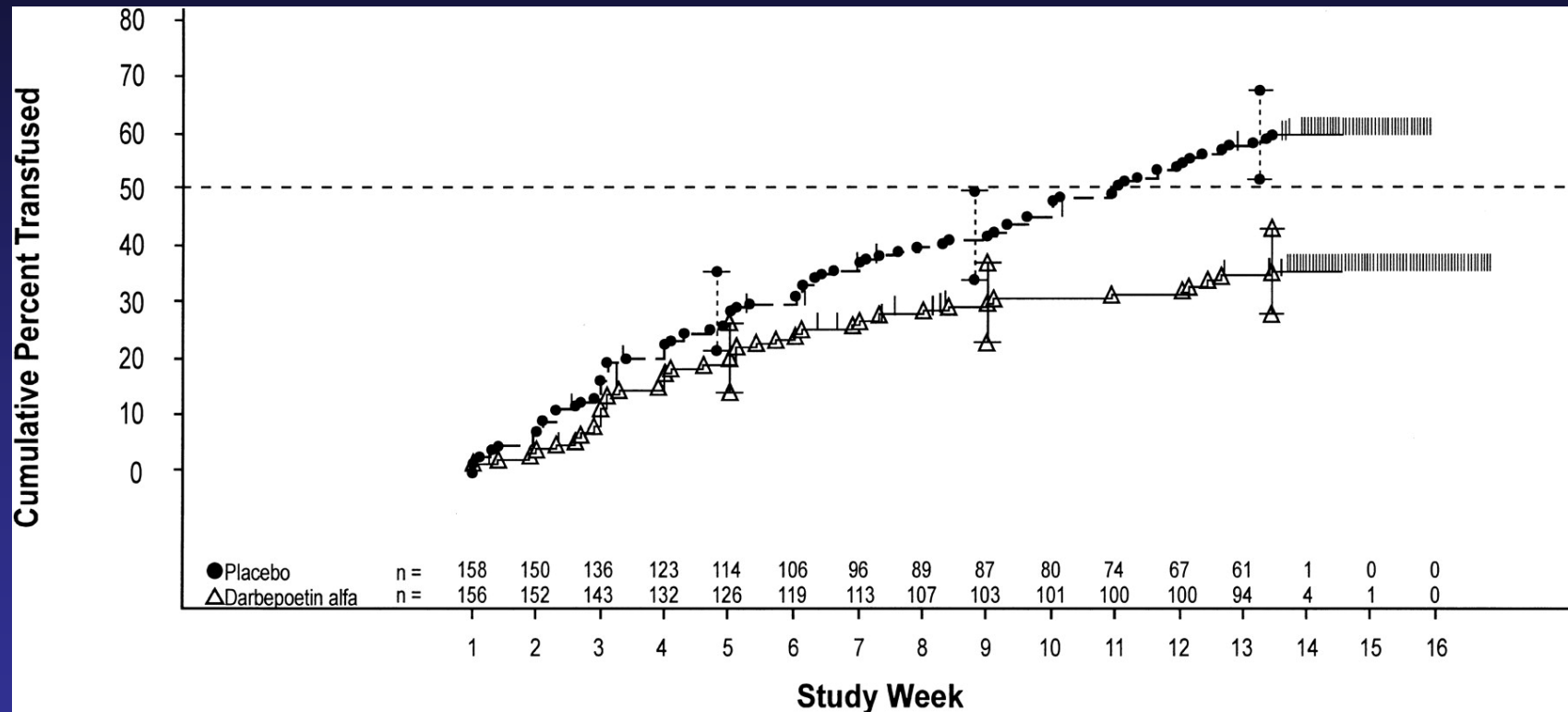
- Meilleure survie ?
- Amélioration des résultats de la chimiothérapie ?
- Meilleure tolérance de la chimiothérapie ?

# Augmentation du taux d'Hb



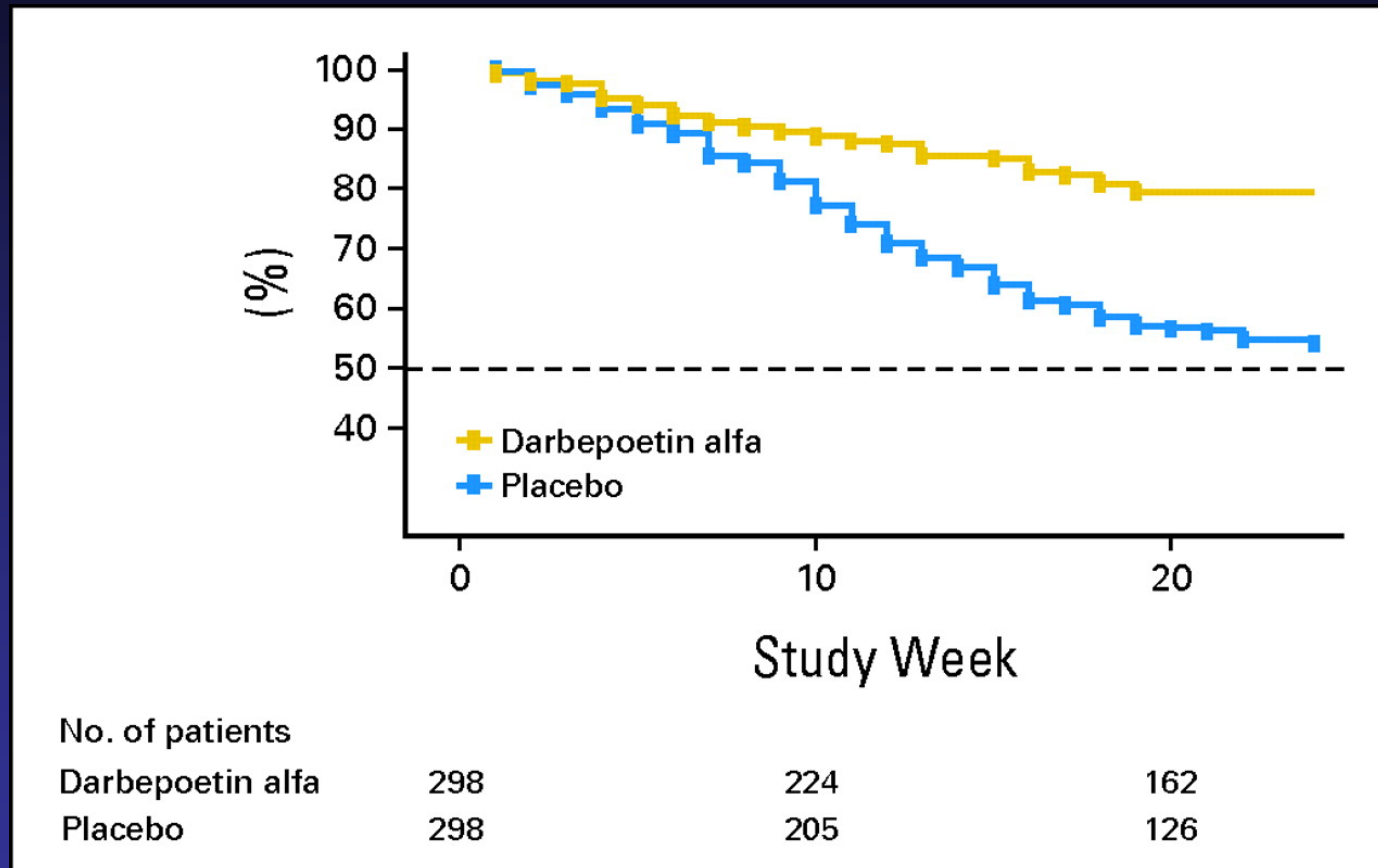
Changes in hemoglobin concentration throughout the study

# Diminution des besoins transfusionnels



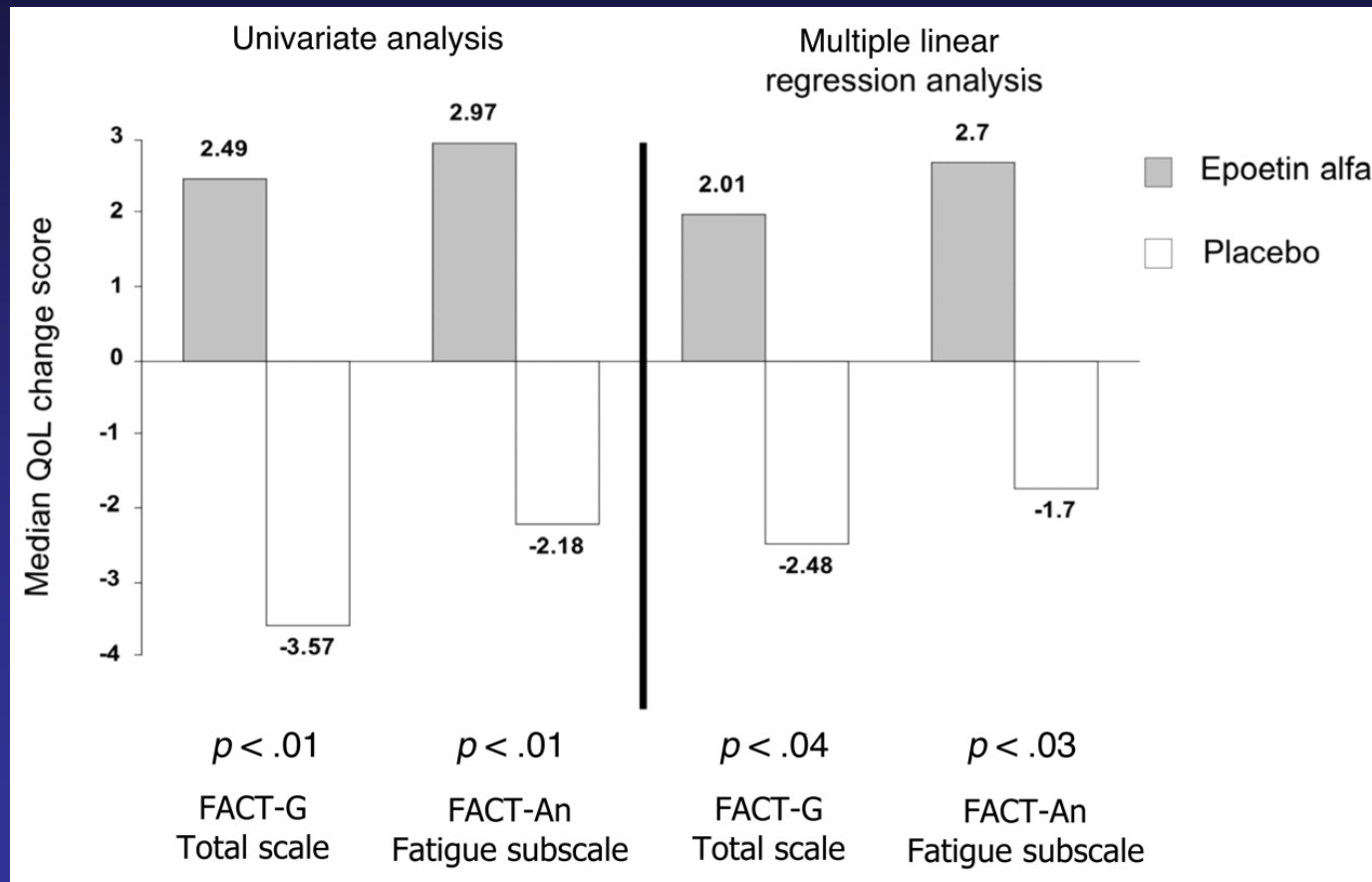
Vansteenkiste J JNCI. 94: 1211-1220.

# Time to first transfusion from week 1 to end-of-study treatment





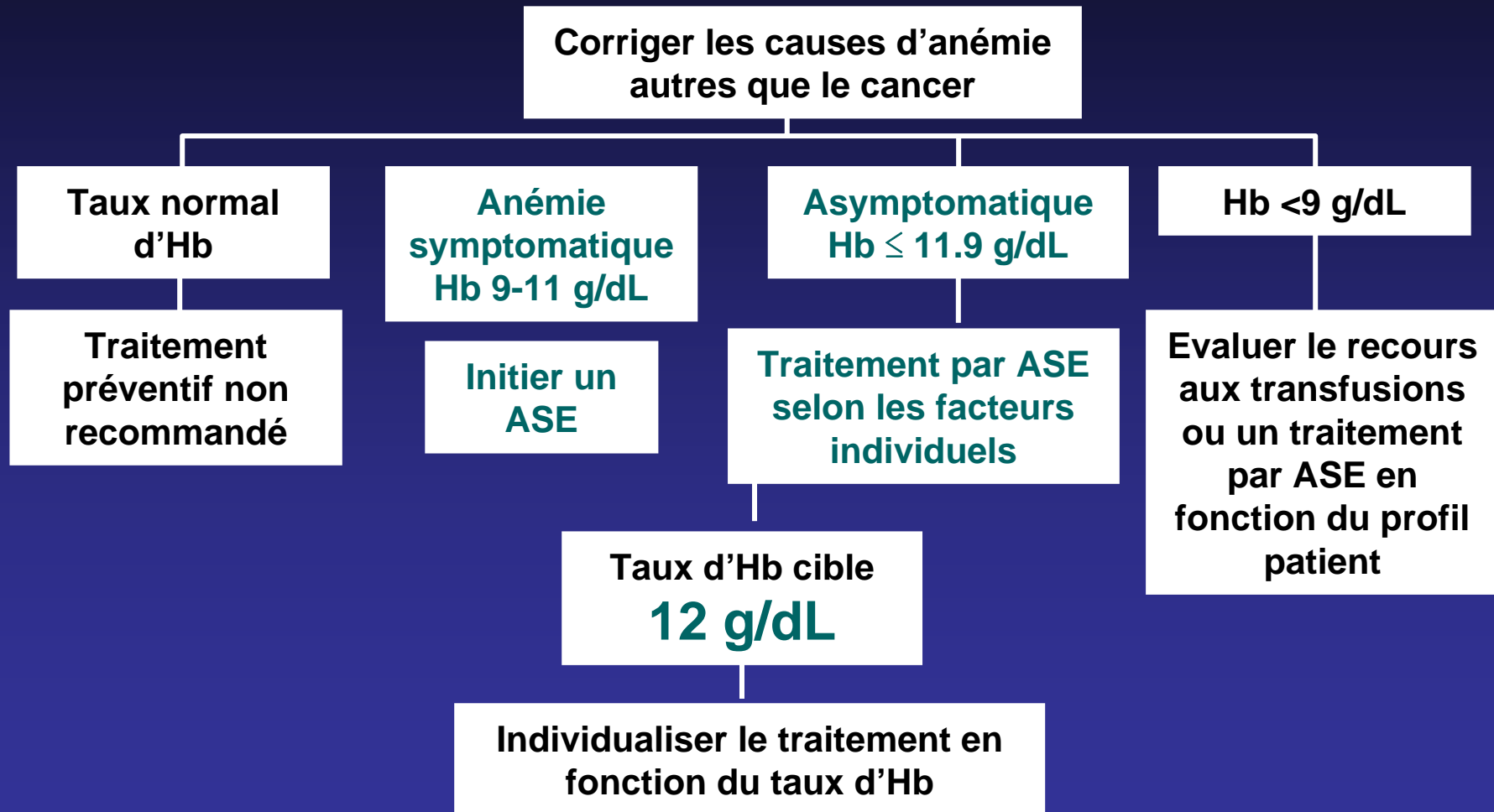
# Amélioration de la qualité de vie / Diminution des symptômes liés à l'anémie



**Correction des causes d'anémie  
non liées au cancer****Hb > 12 g/dl****Traitement  
préventif  
non recommandé****Hb ≤ 10 g/dl****Traitement par  
ASE  
+ transfusion si  
Hb < 9 g/dl****Hb entre 10 et 12 g/dl****Traitement par ASE en  
fonction de facteurs  
individuels  
  
Evaluer le risque  
thrombo-embolique****Obtenir un taux cible  
d'Hb de 12 g/dl****Personnaliser le traitement pour maintenir le taux  
cible d'Hb avec un traitement minimal**

# Recommandations EORTC

## Prise en charge de l'anémie chimio-induite - 2007



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

## Chimiothérapie

46 études (12,034 pts)

### Suivi à long terme

19 études (8,071 pts)

#### 4 Etudes

BEST (n=939), PREPARE (n=733)  
GOG-0191 (n=109), 2000-0161 (n=349)

Patients cancéreux ne  
recevant pas de  
traitement (CT ou RT)  
9 études (1,901 pts)

#### 2 études

20010103 (n=989)  
CAN-20 (n=70)

## Radiothérapie

4 études (1,314 pts)

#### 2 études

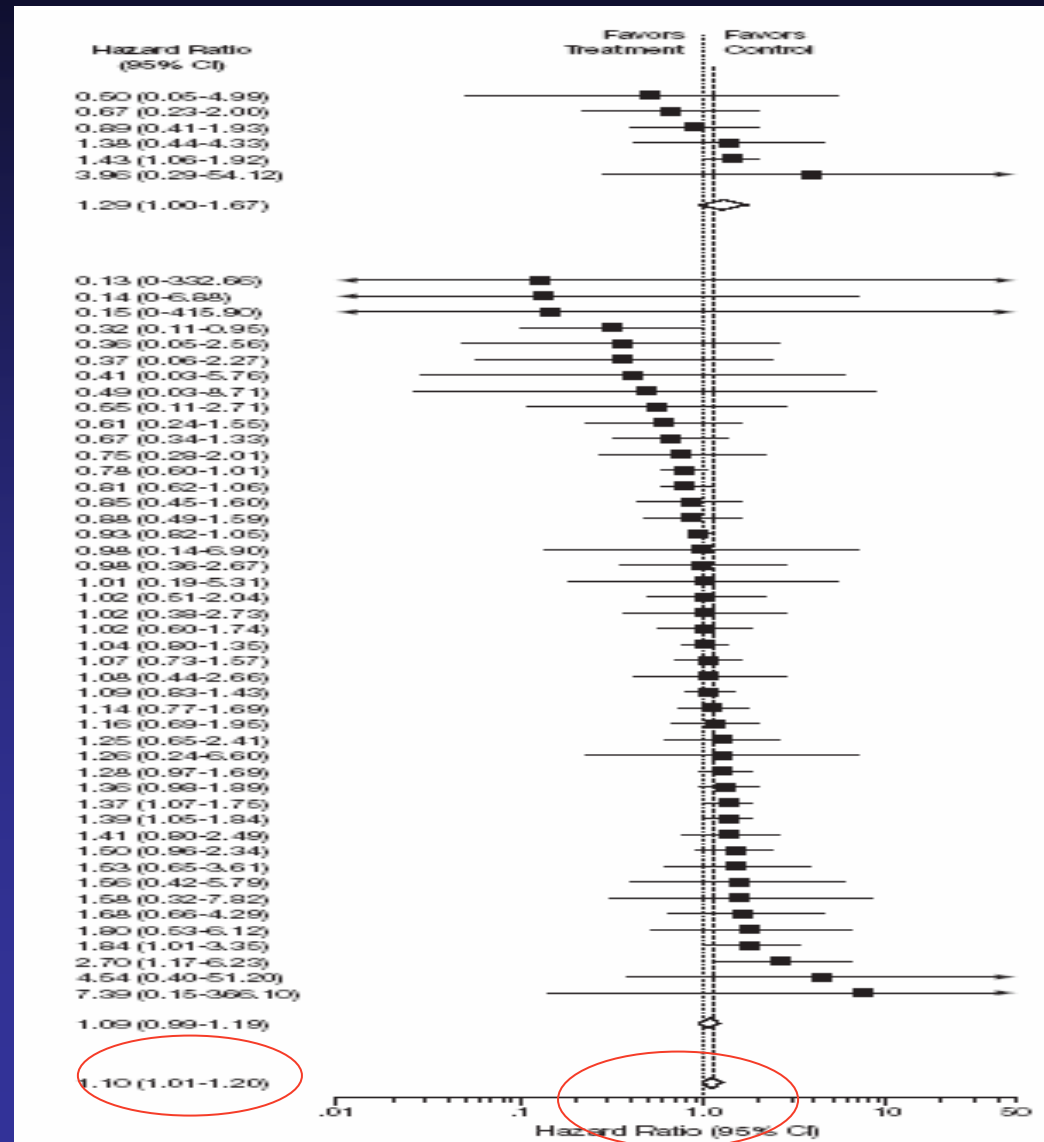
ENHANCE (n=351)  
DAHANCA (n=522)

# Huit études retrouvent un effet délétère sur le contrôle tumoral / la survie

Study / Tumor / (n)	Hemoglobin Target	Achieved Hemoglobin (Median Q1,Q3)	Primary Endpoint	Adverse Outcome for ESA-Containing Arm
Chemotherapy				
<b>1. Leyland-Jones (BEST)</b> Metastatic breast cancer (n=939)	12-14 g/dL	12.9 g/dL 12.2, 13.3 g/dL	12-month overall survival	Decreased 12-month survival
<b>2. Hedenus (Amgen 161)</b> Lymphoid malignancy (n=344)	13-15 g/dL (M) 13-14 g/dL (F)	11.0 g/dL 9.8, 12.1 g/dL	Proportion of patients achieving a hemoglobin response	Decreased overall survival
<b>3. PREPARE</b> Early breast cancer (n=733)	12.5-13 g/dL	13.1 g/dL 12.5, 13.7 g/dL	Relapse-free and overall survival	Decrease 3 yr. relapse-free and overall survival
<b>4. Thomas (GOG-191)</b> Cervical Cancer (n=114)	12-14 g/dL	12.7 g/dL 12.1, 13.3 g/dL	Progression-free and overall survival and locoregional control	Decreased 3 yr. progression-free and overall survival and locoregional control
Radiotherapy Alone				
<b>5. Henke (ENHANCE)</b> Head and neck cancer (n=351)	≥15 g/dL (M) ≥14 g/dL (F)	Not available	Locoregional progression-free survival	Decreased 5-year locoregional progression-free survival Decreased overall survival
<b>6. DAHANCA-10</b> Head and neck cancer (n=522)	14-15.5 g/dL	Not available	Locoregional disease control	Decreased locoregional disease control
No Chemotherapy or Radiotherapy				
<b>7. Wright</b> Non-small cell lung cancer (n=70)	12-14 g/dL	Not available	Quality of life	Decreased overall survival
<b>8. Smith (Amgen 103)</b> Non-myeloid malignancy (n=989)	12-13 g/dL	10.6 g/dL 9.4, 11.8 g/dL	RBC transfusions	Decreased overall survival

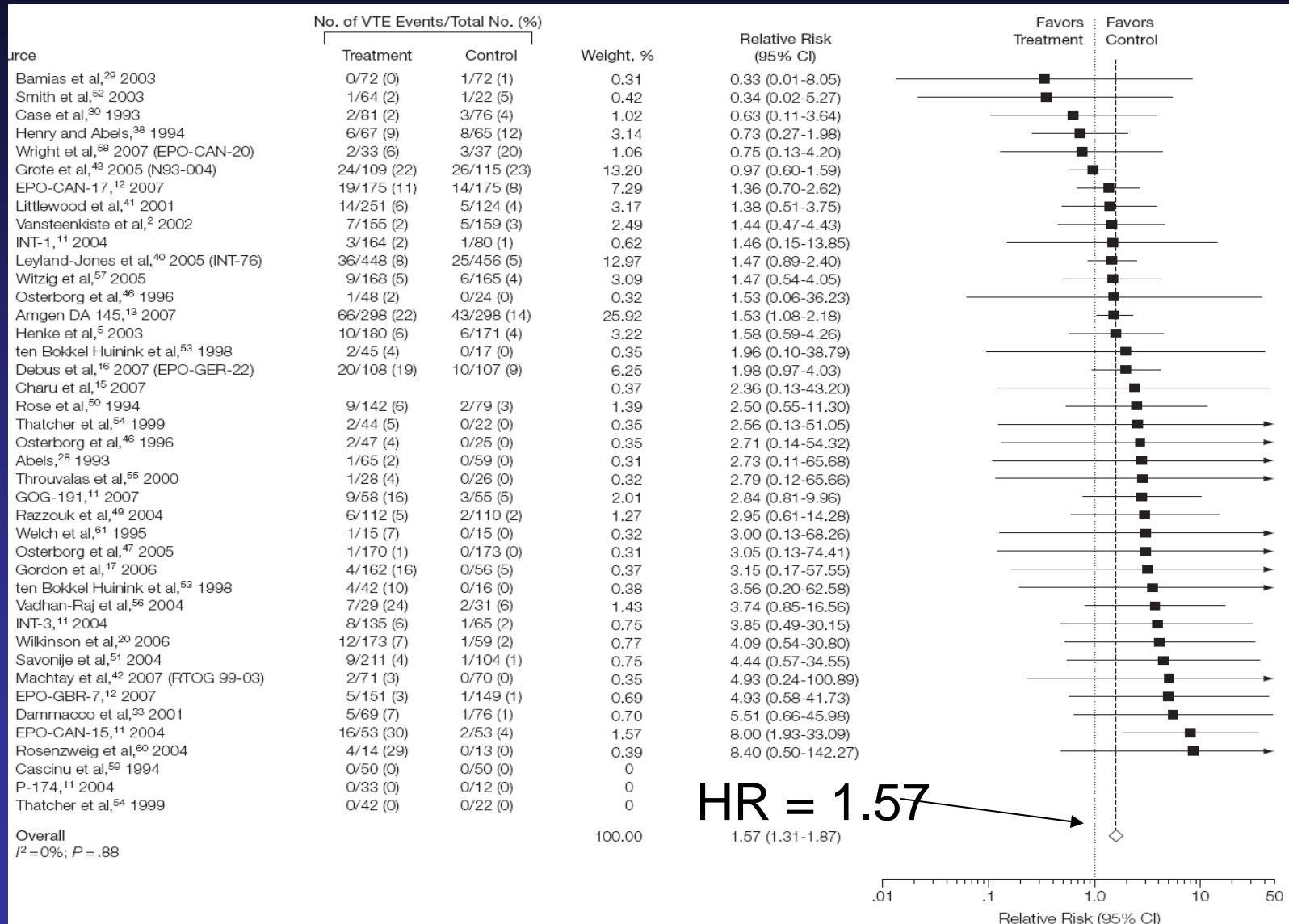
# ASE et mortalité

CL.Bennett et al. JAMA 2008; 299: 914-24





# ASE et risque thrombo-embolique (Méta-analyse Bennett, JAMA 2008)





# Risque thrombo-embolique et mortalité

- **Données cohérentes dans les différentes méta-analyses**
  - **Aapro : ASE 7 % vs contrôle 4 %**
  - **Bennett : HR 1.57**
- **Pas de lien explicatif avec la mortalité**
  - **Mortalité identique ASE vs contrôle : 1 % (Aapro)**

# Février 2008

## Mise à jour du label ASE en oncologie (ASCO)

	Avant Février 2008	Depuis Février 2008
Indication thérapeutique	Traitement de l'anémie symptomatique des patients cancéreux adultes 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	<b>Arrêt de traitement si Hb &gt; 13 g/dl</b>
Ajustement de Dose	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 Meta-analysis



European Medicines Agency  
*Press office*

London, 26 June 2008

Doc. Ref. EMEA/CHMP/333962/2008

### **What action is the EMEA taking?**

The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and its Pharmacovigilance Working Party discussed the available information and its impact on the use of epoetin-containing medicines. The Committee also called on expert advice, convening a meeting of the ‘oncology scientific advisory group’, which brought together leading European experts specialised in cancer. The experts stated that in cancer patients with a reasonably long life-expectancy, the benefit of using epoetins to avoid blood transfusions does not balance the risks of tumour progression and shorter survival.

## EN RESUME, DANS L'ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DE « L'EVIDENCE »...

- 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
- Y-a-t-il un risque évident et significatif de progression tumorale ? NON
  - Données pré-cliniques contradictoires
  - Données hétérogènes, effet favorable dans la MA Apro
- Y-a-t-il un risque thrombo-embolique accru ? OUI
- Faut-il proscrire l'utilisation des ASE « en situation curative » ? AUCUNE DONNEE CLAIRE – Précaution – Décision partagée

# Non répondeurs

EORTC

Non spécifié

ASCO/ASH

Arrêt si pas de réponse après 6-8 semaines

Label FDA

Arrêt après 6-8 semaines si pas de réponse ou si transfusions encore nécessaires

# Apport en fer

EORTC

Fer IV si carence martiale

ASCO/ASH

Fer si carence martiale

Label FDA

Fer si ferritine sérique  $< 100 \mu\text{g/l}$  ou saturation transferrine  $< 20\%$

**G-CSF**

**Chimiothérapie**



**Neutropénie**



**Neutropénie  
fébrile**



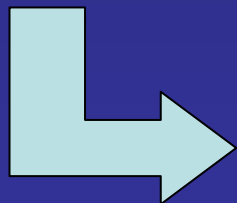
**Délais de  
traitement de  
réductions  
de dose**



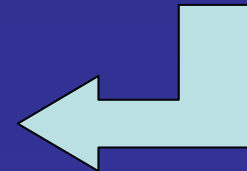
**Complications et  
hospitalisations**



**Diminution  
de la RDI**



**Diminution  
de la survie**





# Neutropénie fébrile: un risque vital permanent

**Kuderer *et al.* Cancer 2006**

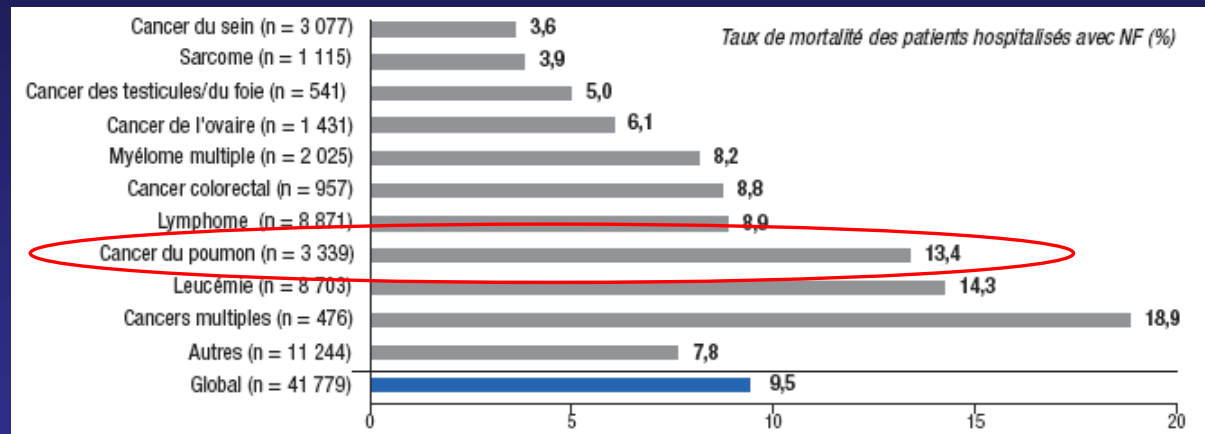
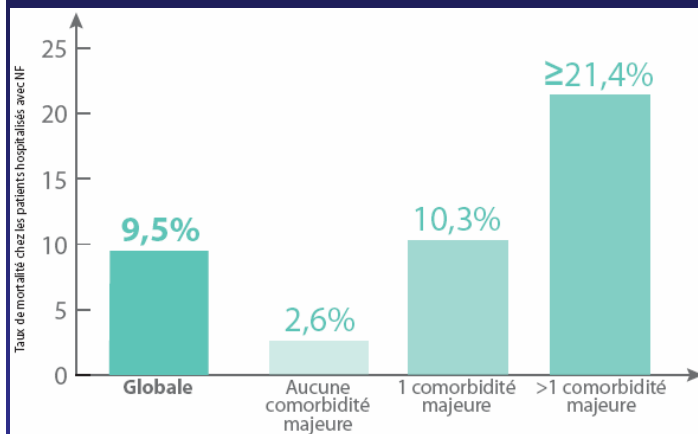
- Analyse rétrospective d'une base de donnée sur 115 centres US : **41 779 patients** hospitalisés avec une NF entre 1995 et 2000
- Chimiothérapies et utilisation de G-CSF non rapportées
- **Critères principaux :**
  - ✓ taux de mortalité
  - ✓ durée d'hospitalisation
  - ✓ coût

# Neutropénie fébrile et pronostic vital

## Kuderer *et al.* Cancer 2006

Taux de mortalité chez les patients atteints d'un cancer et hospitalisés avec NF

**9,5%**



Durée moyenne d'hospitalisation de patients atteints d'un cancer et hospitalisés avec NF

**11,5 jours**

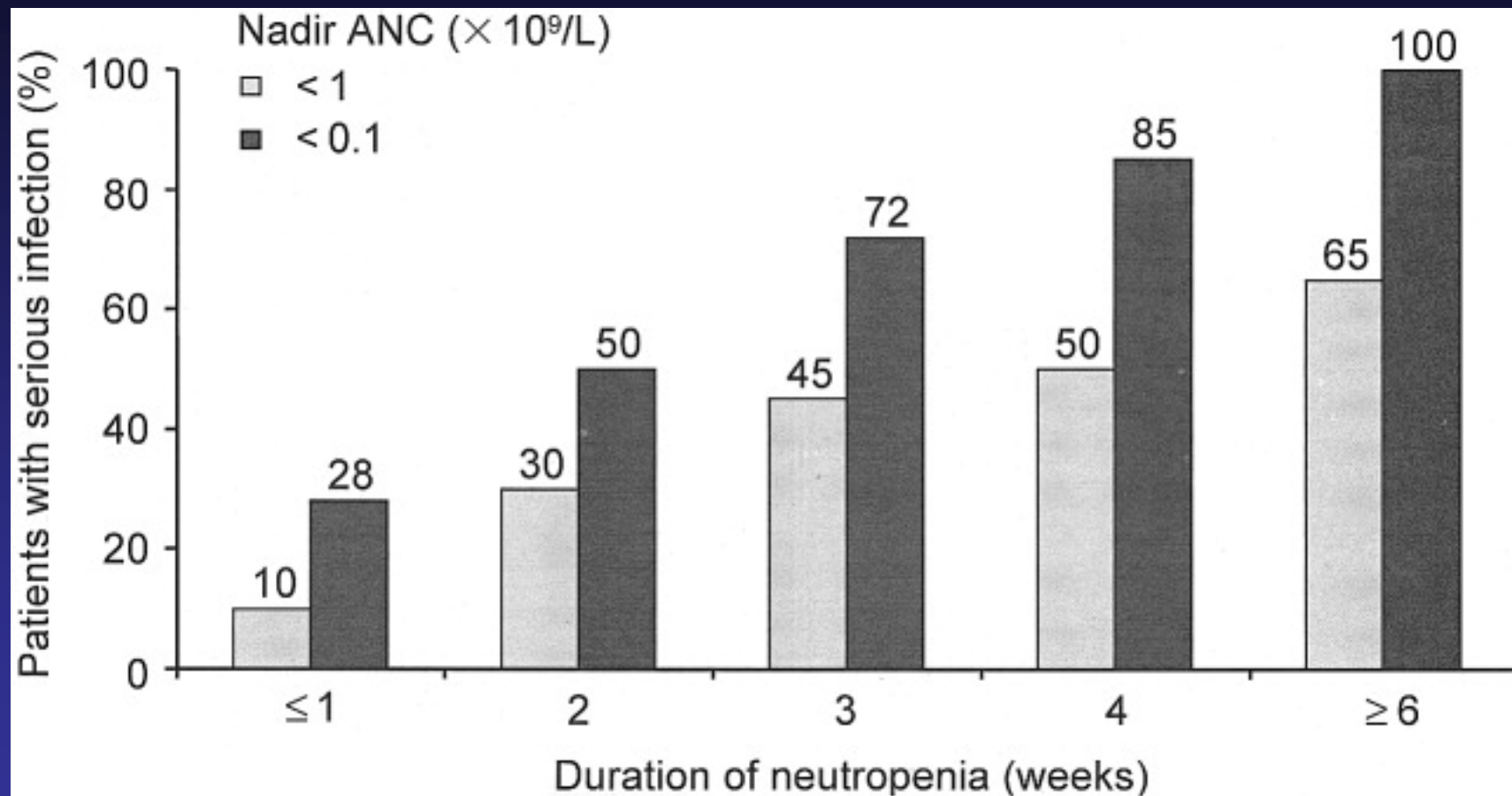
# RISQUE ESTIMÉ DE NF ET PROTOCOLES USUELS

Groupe de pathologies	Groupe de risque	Protocoles de chimiothérapie	Risque dans la littérature
Cancer du poumon à petites cellules	> 20	ACE Topotecan Topotecan/paclitaxel ICE VICE DDG ACE DDG ICE DDG CAV → PE	24-57 28 >20 24 70 34-56 18 4
Cancer du poumon à petites cellules	10-20	CAV Etoposide/carboplatin Topotecan/cisplatine CODE	14 10-20 19 19
Cancer du poumon à petites cellules	< 10	CAV → PE Paclitaxel/carboplatine	3-9 98

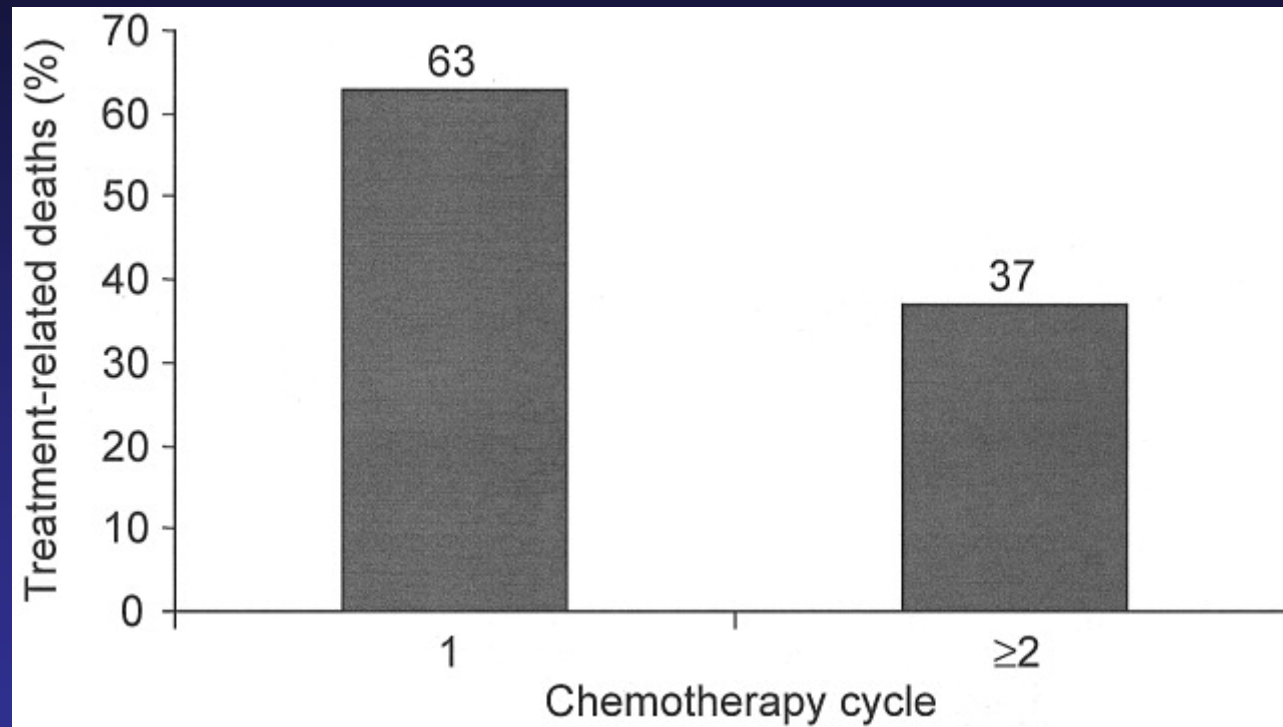
## RISQUE ESTIMÉ DE NF ET PROTOCOLES USUELS

Groupe de pathologies	Groupe de risque	Protocoles de chimiothérapie	Risque dans la littérature
Cancer du poumon non à petites cellules	> 20	Docetaxel/carboplatin Etoposide/cisplatine VIG	26 54 25
Cancer du poumon non à petites cellules	10-20	Paclitaxel/cisplatine Docetaxel/cisplatine Vinorelbine/cisplatine	16 5-11 1-10
Cancer du poumon non à petites cellules	< 10	Paclitaxel/carboplatin Gemcitabine/cisplatine Gemcitabine/cisplatine	0-9 1-7 4

# Durée de la neutropénie



# Mortalité en fonction du cycle (LNH)



## Facteurs de risque de neutropénie associés au patient.

---

Âge  $\geq$  65 ans

Antécédents de chimiothérapie ou radiothérapie

Métastases ostéomédullaires ou préexistence d'une neutropénie

Antécédents

Neutropénie

Infection/plaie ouverte

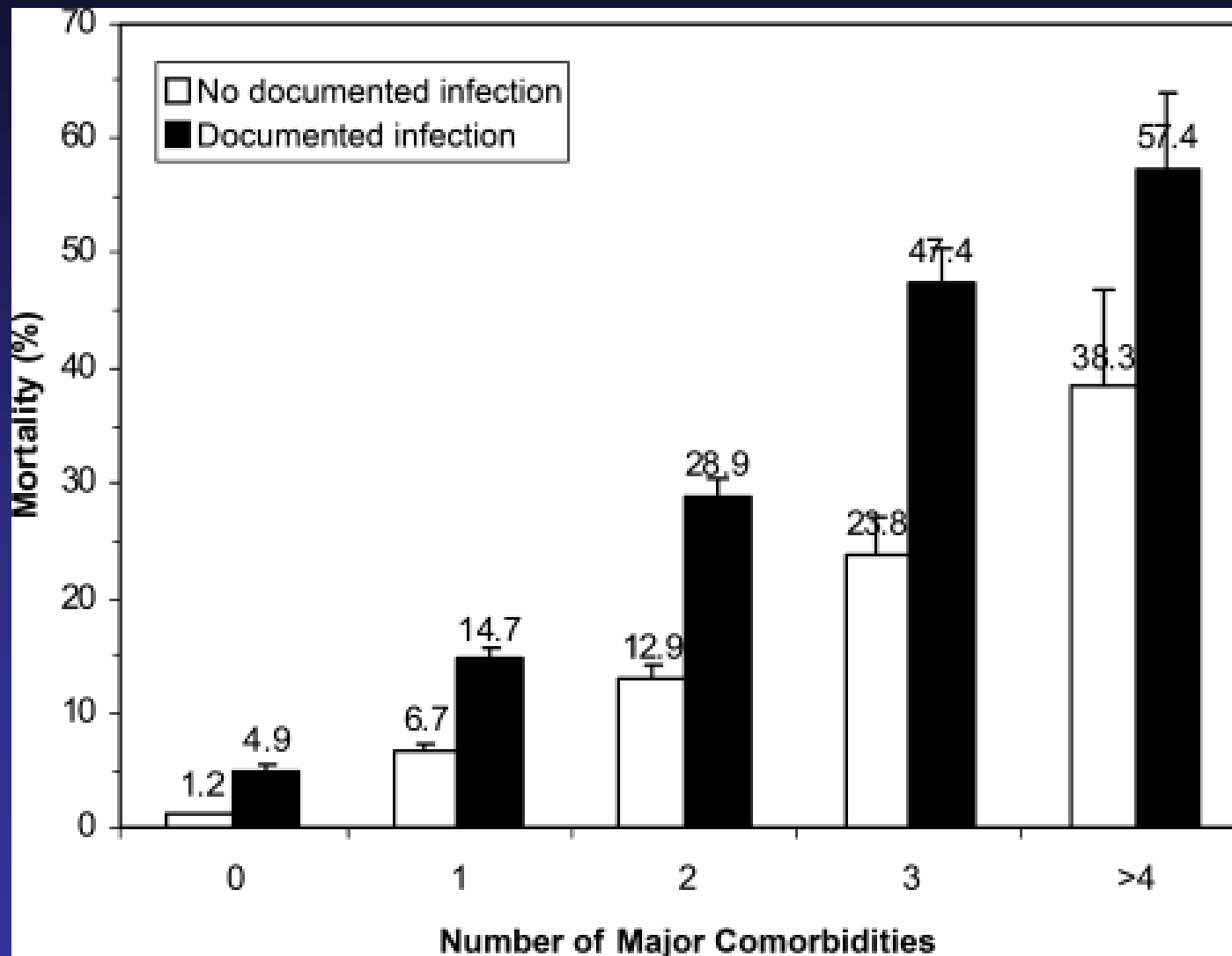
Chirurgie récente

Mauvais état de performance

Mauvaise fonction rénale

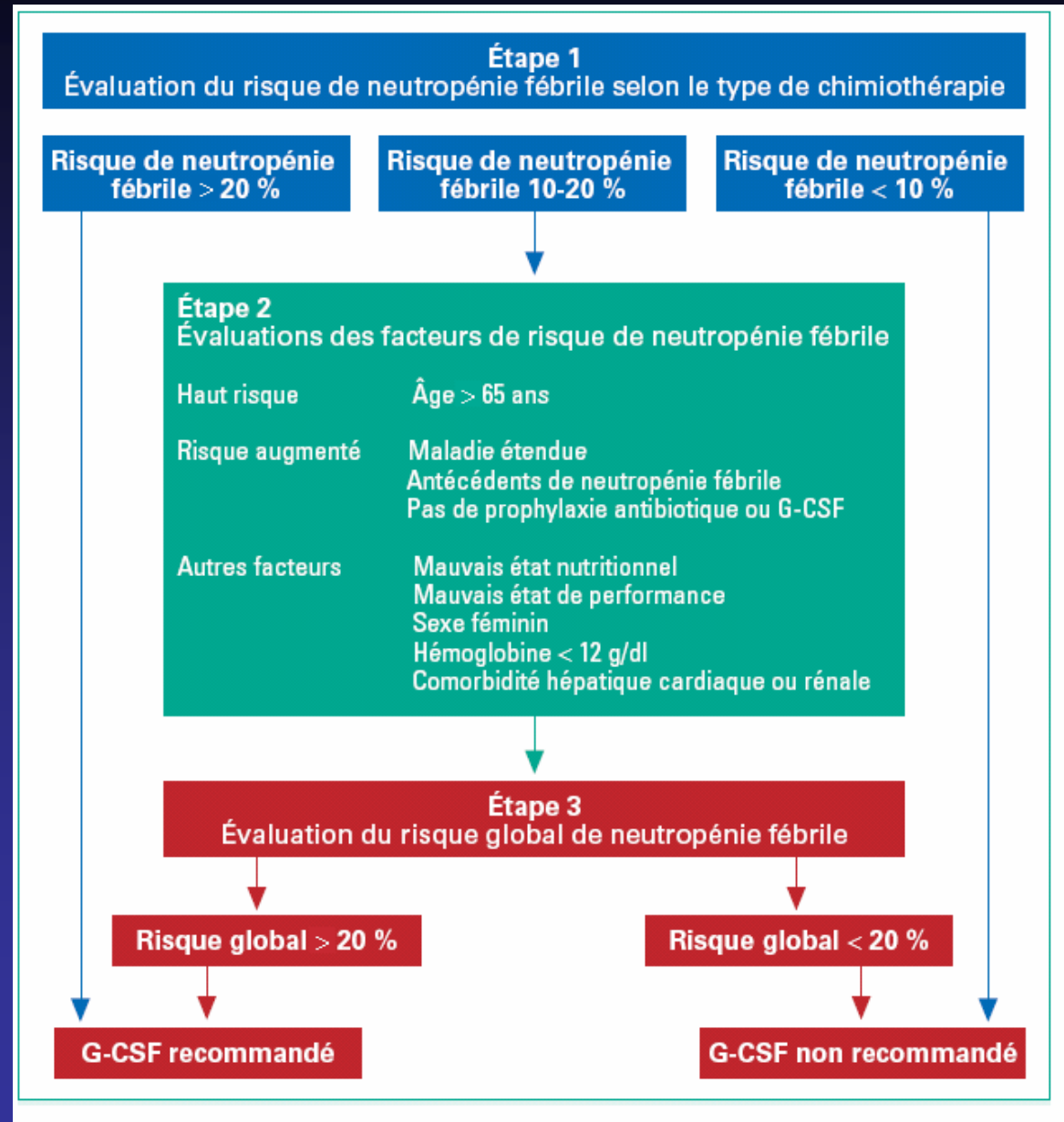
Anomalies hépatiques, augmentation de la bilirubine

# Impact des comorbidités





# Recommandations EORTC



# Recommandations Actuelles et G-CSF

Recommandations	EORTC <sup>1</sup>	ASCO <sup>2</sup>	NCCN <sup>3</sup>
G-CSF en prévention primaire si risque de NF $\geq$ 20%	✓	✓	✓
Risque de NF associé à la chimiothérapie	✓	✓	✓
Risque supplémentaire de NF lié au patient	✓	✓	✓
G-CSF pour maintenir la RDI de la chimiothérapie	✓	✓	✓
Protocoles dose-denses	✓	✓	X
G-CSF pour une NF en cours (patients à haut risque)	✓	✓	X
Prévention secondaire par G-CSF	X*	✓	✓

**\*Bien que les recommandations de l'EORTC n'évoquent pas la prévention secondaire, un épisode antérieur de NF est considéré comme un facteur de risque de NF pour le cycle en cours de la chimiothérapie**

<sup>1</sup>Aapro MS et al. *Eur J Cancer* 2006;42:2433–2453

<sup>2</sup>Smith TJ et al. *J Clin Oncol* 2006;24:3187–3205

<sup>3</sup>National Comprehensive Cancer Network. *Myeloid Growth Factors*. V1 2006. Available at: <http://www.nccn.org>

# Etude Kuderer JCO 2007

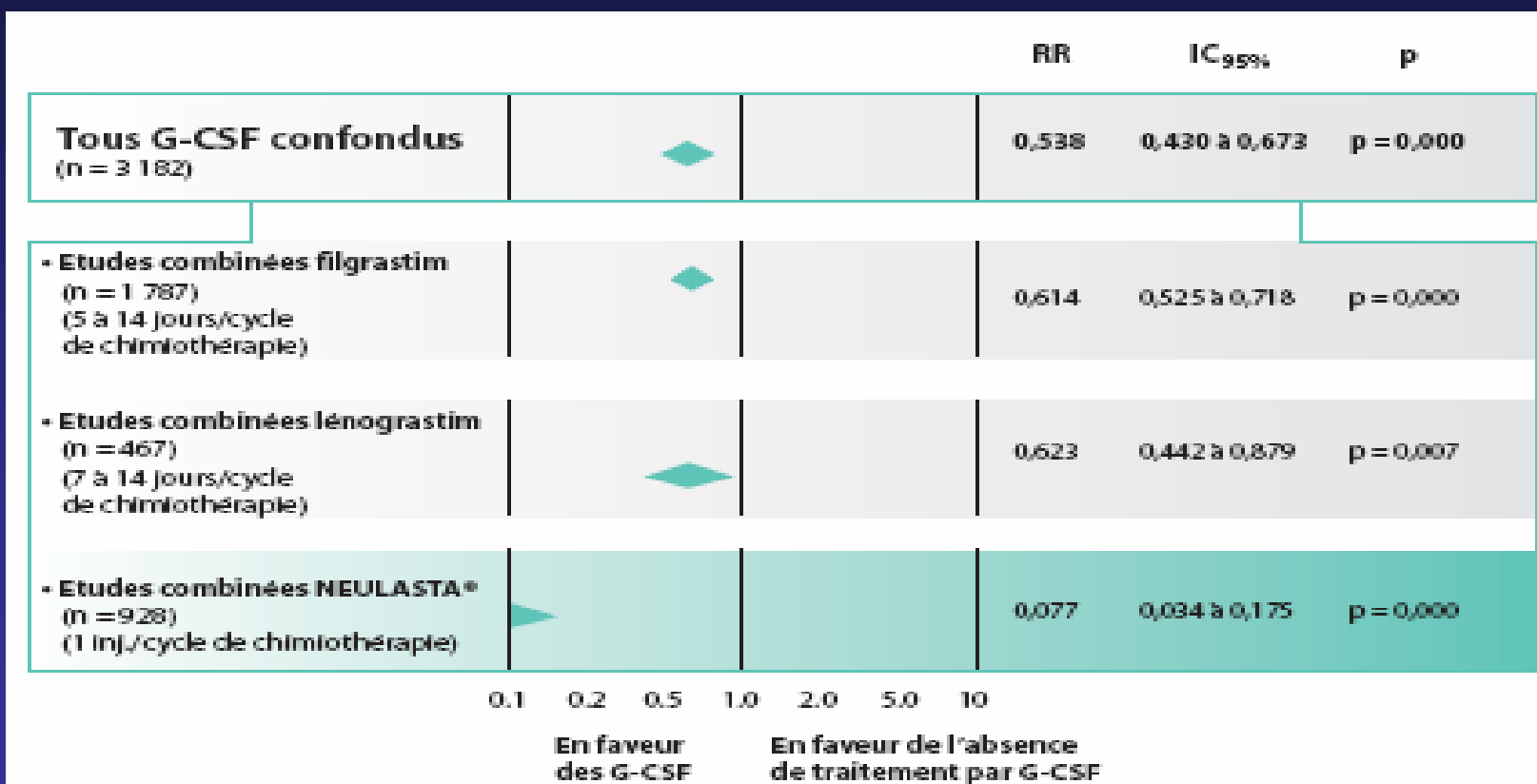
Revue systématique avec méta-analyse de 17 essais contrôlés randomisés comparant la prévention primaire par G-CSF à un placebo ou à l'absence de tout traitement

- ▶ **n = 3 493 patients :**
  - 65% ayant une tumeur solide,
  - 35% ayant un lymphome non Hodgkinien (LNH)
- ▶ **Traitement :**
  - **G-CSF** : filgrastim (10 études) ou lénograstim (6 études) en injection quotidienne ou NEULASTA® (1 étude) 1 injection/cycle
  - *versus* placebo ou pas de traitement
- ▶ **Critère primaire** : proportion de patients présentant une neutropénie fébrile

# Etude Kuderer : JCO 2007

Résultats :

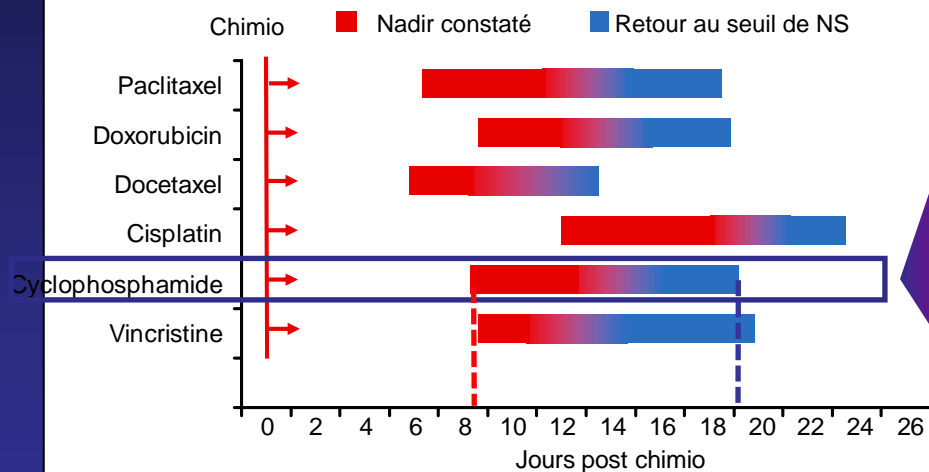
Avec les G-CSF une réduction significative de 46% du risque de NF



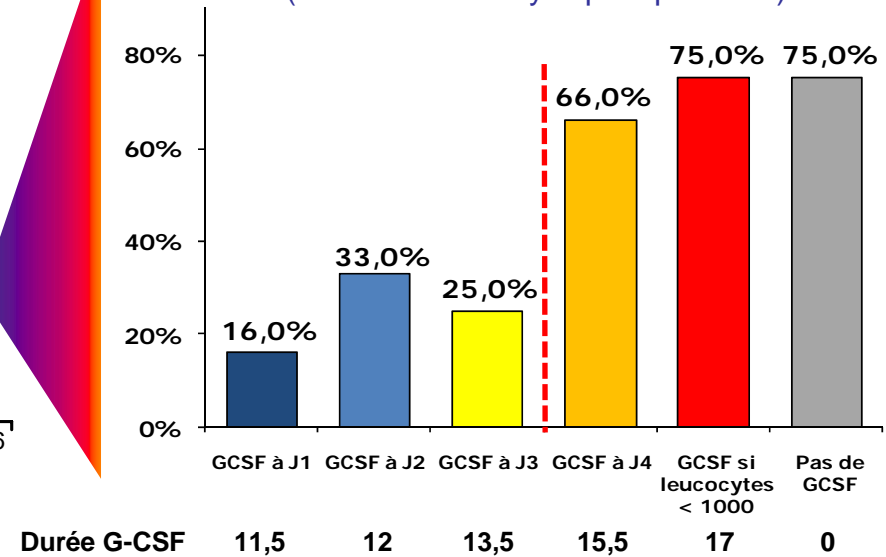
*Incidence de la NF selon le type de G-CSF (Risque relatif)*

# La stimulation précoce par G-CSF au plus tard à J3, permet une réduction du taux de survenue des neutropénies fébriles

Période de neutropénie sévère par type de chimiothérapie

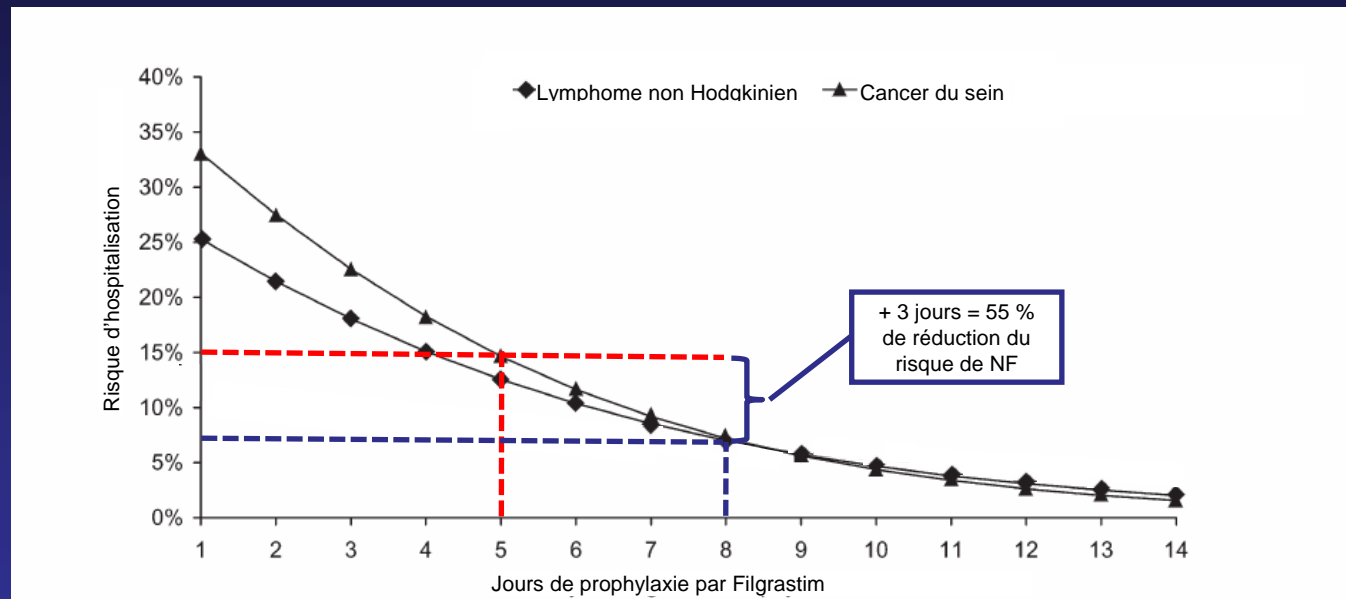


Incidence des NF en fonction du 1<sup>er</sup> jour d'administration du G-CSF (Haute dose de cyclophosphamide)



- Lacy CF, et al. Drug Information Handbook. Hudson, OH: Lexi-Comp Inc; 2001;
- Koumakis et al. Oncology. 1999; 56 : 28-35

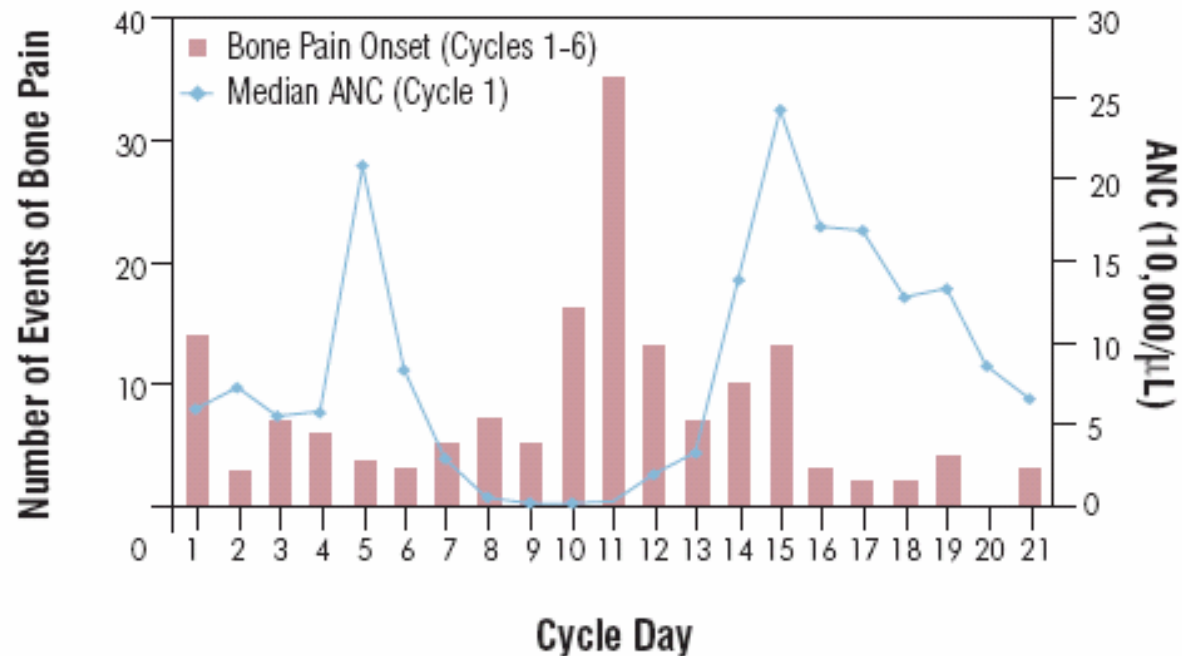
# Le risque d'hospitalisation pour NF diminue avec le nombre de jours de prévention par filgrastim



Analyse rétrospective : près de 12000 patients

# Douleurs d'origine médullaire

## Bone Pain Onset by Cycle Day



Onset of medullary bone pain by cycle day (bars) for all blinded and open-label filgrastim cycles combined. Median ANC profile for cycle 1 blinded filgrastim (line) is superimposed for comparison.

# GCSF et pathologie myéloïde

- Revue des essais adjuvants (sein) du NSABP – *Smith RE JCO 2003, 21 : 1195 – 1204*
- Doxo 60, Endoxan 600 à 2400 – 6 essais
- Risque SMD/LAM : 1% (HD) vs 0.2 % (standard)
- Utilisation GCSF = corrélation à l'augmentation du risque
- Agents alkylants et doses (anomalies Chr 5,7,11)
- Facteur confondant = prophylaxie secondaire = reflet d'une plus grande fragilité ?
- Problème méthodologique identique : étude cas-témoin de *Le Deley, JCO 2007, 20 : 292 – 300 (rôle de la mitoxantrone et possiblement du GCSF)*



# GCSF et pathologie myéloïde

- Cancer du sein, base de données SEER – *Hershman D, JNCI 2007, 99 : 196 – 205*
- 5510 femmes > 65 ans traitées en adjuvant
- SMD / LAM = 1.77 avec GCSF vs 1.04 sans GCSF (HR 1.12 – 4.08)
- Pas d'information sur la DI ni sur la dose de Cyclo (corrélée à l'utilisation de GCSF)
- Risque de LAM non confirmé dans une étude SEER plus récente et plus vaste [ Patt, JCO 2007 ] ni dans l'étude dose-densité CALGB 9741 [ Citron JCO 2003 ]
- Aucun surcroît de risque de SMD / LAM (0.03 %) ou cancer chez les donneurs de CSP mobilisés par GCSF seul – sur près de 35 000 donneurs suivis [Pulsipher Ped Blood Cancer 2006, Ries SEER 2006, de La Rubia Haematologica 2008]

# GCSF et pathologie myéloïde

- En somme, aucune PREUVE de l'effet inducteur de SAM / LMD par l'utilisation de GCSF, même chez les personnes âgées
- Et même un assez grand nombre d'arguments contraires
- Rôle probablement central de la DI des alkylants
- Intérêt du suivi à long terme (NFP) des patientes traitées en adjuvant ?

Remerciements : P Fournel , P Samson