

Prévention de l'anémie chez les patients atteints de cancer

Louis Bergeron

Pharmacien CSSS Rimouski-Neigette



Plan de la présentation

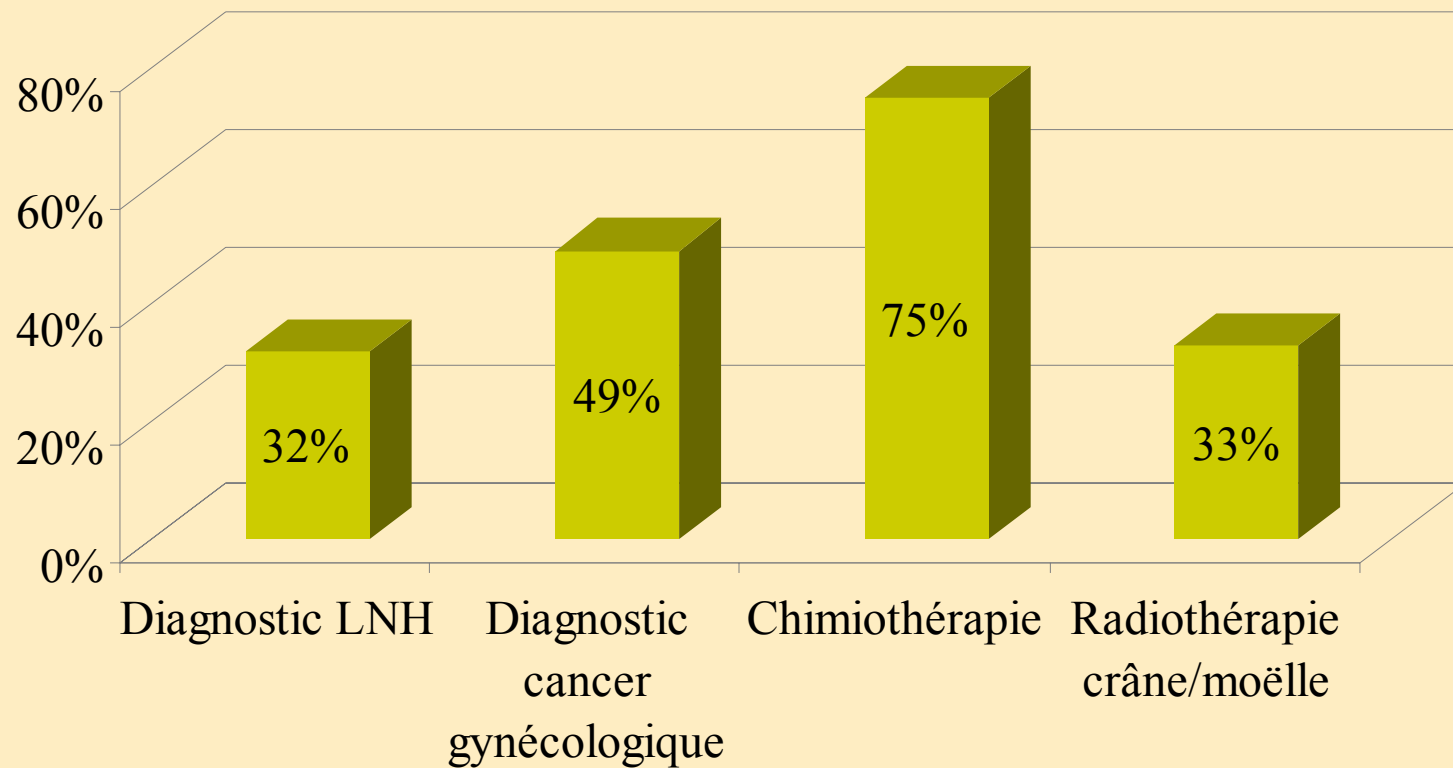
- Définition, pathophysiologie et statistiques
- La « petite » place des agents stimulant l'erythropoïèse
- Quand et comment utiliser le fer?
- La « grande » place des transfusions sanguines
- Ce qu'on doit retenir

Définition de l'anémie

- Diminution de l'hémoglobine (Hb) sanguine
 - $Hb \leq 110 \text{ g/L}$ ou $\downarrow \geq 20 \text{ g/L}$
 - Présence de comorbidités:
 - Insuffisance cardiaque et/ou patient coronarien
 - Trouble pulmonaire chronique
 - Maladie cérébrale vasculaire
 - Présence de symptômes
 - Tachycardie soutenue, tachypnée, douleurs à la poitrine, dyspnée à l'effort, syncope, fatigue sévère nuisant aux AVQ

Quelques statistiques sur l'anémie

Pourcentage d'anémie



Causes de l'anémie en cancer

- C'est multifactoriel!
 - Comorbidités associées
 - Maladies héréditaires, insuffisance rénale, anémie chronique
 - Cancer
 - Infiltration de la moëlle
 - Inflammation par cytokines \Rightarrow \downarrow fer sérique
 - Saignements originant de la tumeur
 - Déficits nutritionnels
 - Radiothérapie
 - Chimiothérapie

Incidence de l'anémie selon le type de chimiothérapie

Table 2. Incidence of anemia associated with chemotherapeutic agents and regimens.

Agent	Grade 1/2 (%) *	Grade 3/4 (%) *	Cancer
Cisplatin	NR	11	H & N
Docetaxel	73 - 85	2 - 10	NSCLC
	58 - 80	27 - 42	Ovarian
5-FU	NR	11	H & N
	50 - 54	5 - 8	Colorectal
Paclitaxel	93	7	Breast
Topotecan	NR	32	SCLC
	67	32	Ovarian
Vinorelbine	67 - 71	5 - 14	Breast
Regimen			
Cisplatin - cyclophosphamide	43	9	Ovarian
Cisplatin - etoposide	59	16 - 55	SCLC
VIP	NR	52	SCLC
5-FU - carboplatin	42	14	H & N
CHOP	49	17	NHL
Paclitaxel - doxorubicin	78 - 84	8 - 11	Breast
Paclitaxel - carboplatin	10 - 59	5 - 34	NSCLC
NR = not reported; H&N = head and neck cancer; NSCLC = non-small-cell lung cancer; SCLC = small-cell lung cancer; NHL = non Hodgkin's lymphoma; 5-FU = 5-fluorouracil; VIP = etoposide - ifosfamide - cisplatin; CHOP = cyclophosphamide - doxorubicin - vincristine - prednisone. * WHO or NCI scales. Source: Adapted from Groopman JE, Itri LM, JNCI 1999;91:1616-1634.			

Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs)

- Époétine Alfa / Eprex® ⇒ Janssen
 - Approuvé depuis 1990 au Canada pour anémie liée à IRC
 - Approuvé depuis 1995 au Canada pour anémie liée au cancer
- Darbépoétine Alfa / Aranesp® ⇒ Amgen
 - Approuvé depuis 2002 au Canada pour anémie liée à IRC
 - Approuvé depuis 2005 au Canada pour anémie liée au cancer
- La darbépoétine présente une demi-vie 3X plus longue que l'érythropoétine
- Les 2 agents ont une efficacité semblable
- Les 2 agents s'administrent sous-cutanée
- Plusieurs formulations de seringues pré-remplies

Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs)

□ Mécanisme d'action

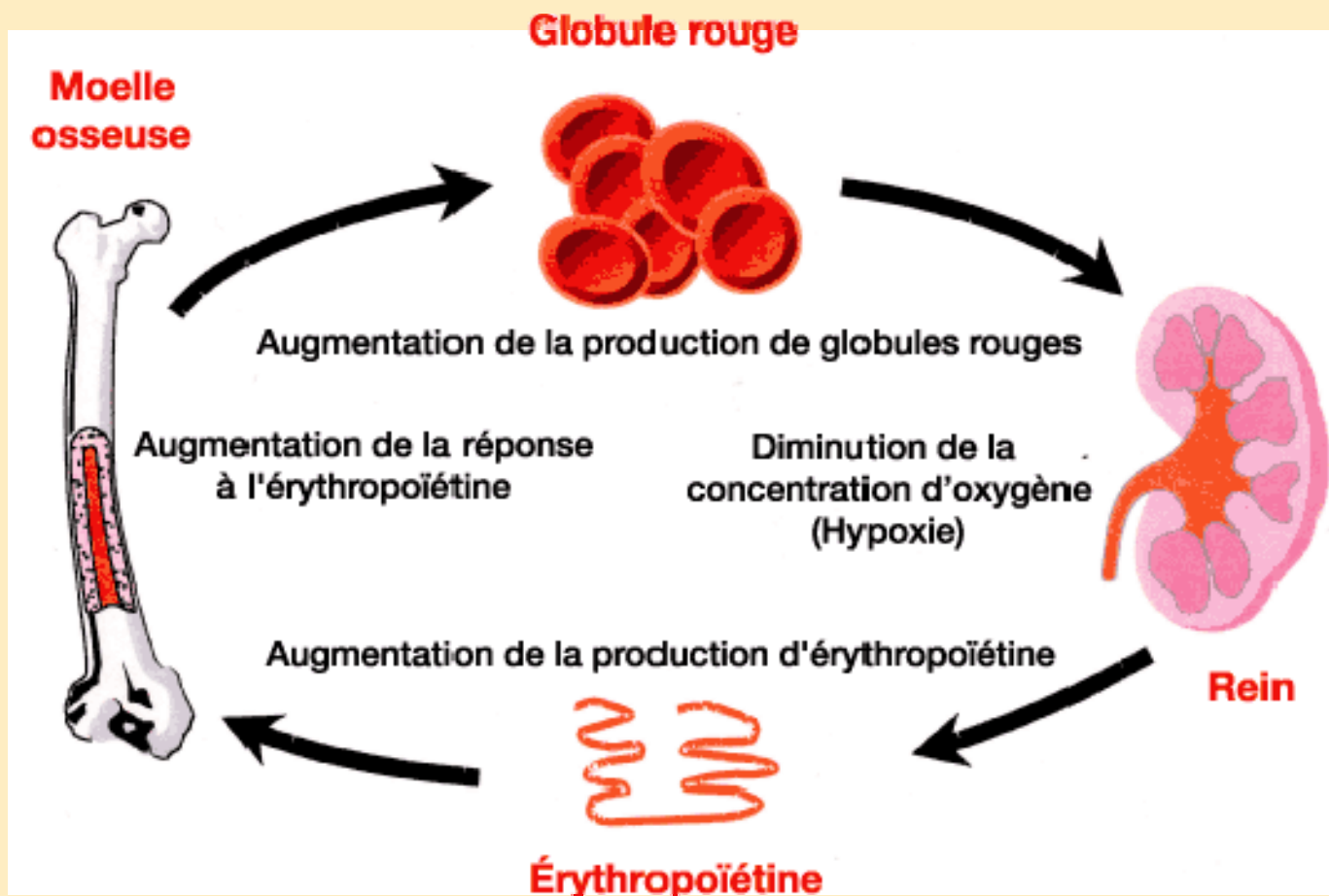


Table 3. Summary of randomized trials that showed adverse health effects with ESA.

Study/Tumor/(n)	ESA treatment, duration	Hb start value (g/dL)	Hb target value (g/dL)	Adverse Outcome
Chemotherapy				
PREPARE, ^{28, 43} breast cancer, n=733	Darbepoetin alfa (4.5 µg/kg/2 wk), Not reported	Mean 13.6	≥13	Increased death, 14% vs 8.5% ²⁸ ; no difference in later analysis ⁴⁵
BEST, ³² metastatic breast cancer, n=939	Epoetin alfa (40 000 U/wk), 12 months	≤13	>14	Decreased 12-month survival, 70% vs 76%, P = 0.01
20000161, ³⁰ lymphoid malignancy, n=344	Darbepoetin alfa (2.25 µg/kg/wk), 12 wk	≤11	≥14 (women) ≥15 (men)	Decreased OS, HR for death = 1.37, P = 0.04
Radiotherapy				
ENHANCE, ³¹ head and neck, n=351	Epoetin beta (300 IU/kg x 3/wk), 7-9 wk	<12 (women) <13 (men)	≥14 (women) ≥15 (men)	Decreased OS, HR for death = 1.39, P = 0.02; locoregional progression, HR = 1.89, P = 0.007
DAHANCA 10, ³³ head and neck, n=522	Darbepoetin alfa (150 µg/wk), Terminated early	≤14.5	>15.5	Decreased locoregional control, RR = 1.47, P = 0.04; decreased DFS, RR = 1.32, P = 0.02
Chemoradiotherapy				
GOG-191, ³⁵ cervical cancer, n=113	Darbepoetin alfa (40 000 U/wk), Terminated early	<12	>14	Decreased OS, 61% vs 75%; decreased PFS, 58% vs 65%
No therapy/palliative radiotherapy				
EPO-CAN-20, ³⁶ non-small cell lung cancer, n=70	Epoetin alfa (40 000 U/wk), 12 wk	<12.1	>14	Decreased OS, HR for death = 1.84, P = 0.04
Amgen 103, ³⁴ non-myeloid cancer, n=989	Darbepoetin alfa (6.75 µg/kg/4 wk), 16 wk	≤11	>13	Decreased OS, HR for death = 1.3, P = 0.008

Hb = hemoglobin; HR = hazard ratio; OS = overall survival; DFS = disease-free survival; PFS = progression-free survival

Source: adapted from Bennett et al, JAMA 299: 914-924, 2008.

*** Pour références voir document du NCCN ***

Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs)

Survie

Sommaire des études qui ne démontrent pas d'effets négatifs sur la survie

Étude/Tumeur/(n)	ASE, durée	Valeur Hb au départ (g/L)	Valeur Hb visée (g/L)	Résultat
Pharmacovigilance				
HD15 EPO/LH/n=1379	Epoetin alfa (40 000 U/sem), ad max 6 sem après dernière chimio, total: max 30 sem	NS	< 130 g/L durant chimio < 120 g/L après chimio	RR 0,74 (0,45-1,22)
AGO Breast Group Study/ Sein/n=1284	Epoetin alfa (150 U/kg 3X/sem), pendant chimio, total: max 24 sem	NS À venir!	NS À venir!	Non sign. (À venir!)
PREPARE/Sein/n=733	Darbepoetin alfa (4.5 ug/kg/2sem) ad 14 jours post dernière chimio épirubicine ou paclitaxel pour 12-23 sem	Moyenne 136	≥ 130	RR 1,33 (0,91-1,95)
Étude contrôlée randomisée				
N93-004/CPPC/n=224	Epoetin alfa (150 U/kg 3X/sem), pendant chimio, total: max 36 sem	Moyenne 128	≥ 140 et ≤ 160 g/L	RR 1,172 (0,087-1,549)
Pirker et al./CPPC/n=600	Darbepoetin alfa (300 ug/3sem) pour 4 sem puis chimio (x 18 sem) Total: 22 sem	Moyenne 120	≥ 90 et ≤ 130 g/L	RR 0,93 (0,78-1,11)

Pour références voir document du NCCN

Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs)

Survie : Les méta-analyses

- Les ASEs ↓ survie
 - Bennet et al.
 - RR: 1.10 (1.01 à 1.20)
 - Bohlius et al.
 - RR: 1.16 (1.06 à 1.30)
 - Tonelli et al.
 - RR: 1.15 (1.03 à 1.29)
- Les ASEs n'affectent pas la survie
 - Glaspy et al.
 - RR: 1.06 (0.97 à 1.15) Chimio: RR: 1.03 (0.93 à 1.13)
 - Ludwig et al. (Tous sous chimio)
 - RR: 0.97 (0.85 à 1.10)

Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs)

- ↑ risque thromboembolique
 - Processus complexe
 - Maladie, chimiothérapie, mutations génétiques, inactivité, chirurgie récente...
 - Méta-analyses: RR variant de 1.48 à 1.69 ($p < 0.05$) avec ASE
 - ↑ Risque si Hb > 120 g/L
 - ↑ Risque si ↑ Hb > 10 g/L en 14 jours
- Quoi faire?
 - ** suivre de près les patients
 - ** les informer de ce risque
 - ** les informer des signes d'apparition TVP
 - ** thromboprophylaxie?

Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs)

- 26 février 2010 : Avis de la FDA
 - Création d'un « REMS »
 - ESA APPRISE ONCOLOGY Program
 - Certification nécessaire pour prescription
 - Document à faire lire au patient avant de débiter tx « Medication guide »
 - Risques:
 - Le Rx peut faire progresser la tumeur plus rapidement
 - Le Rx peut causer une mort plus hâtive
 - Le Rx peut augmenter les risques de caillots et de troubles cardiovasculaire: Crise cardiaque, insuffisance cardiaque, AVC
 - Signature d'un formulaire de consentement

Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs)

□ Programme Apprise

ESA APPRISE
ONCOLOGY PROGRAM

Assisting Providers and cancer Patients with Risk Information for the Safe use of ESAs

Important Safety Information | Full Prescribing Information including Boxed WARNINGS | Medication Guides | Hospital Designee Login

Home | Overview | Training & Enrollment | Forms & Resources | FAQs | Contact Us

Welcome to the ESA APPRISE Oncology Program

Train and enroll

Learn more

Access forms & resources

What is the ESA APPRISE Oncology Program?

Amgen Inc. and Centocor Ortho Biotech Products, L.P. have implemented the erythropoiesis stimulating agents (ESA) APPRISE (Assisting Providers and cancer Patients with Risk Information for the Safe use of ESAs) Oncology Program for patients with cancer receiving an ESA [Aranesp® (darbepoetin alfa), Epogen® (epoetin alfa), or Procrit® (epoetin alfa)].

The ESA APPRISE Oncology Program is part of a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) and is designed for healthcare providers (HCPs) treating patients with an ESA for their cancer. Food and Drug Administration (FDA) has determined that a REMS is necessary for ESAs to ensure that the benefits of these drugs outweigh the risks.*

Training and enrollment of healthcare providers and hospital designees, as well as documentation of the counseling and education of patients with cancer on the risks of ESAs prior to ESA administration, are key requirements of the ESA APPRISE Oncology Program. Healthcare providers are required to be enrolled in the ESA APPRISE Oncology Program to prescribe or dispense an ESA; however, patient registration or approval through the ESA APPRISE Oncology Program is not required.

Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs)

- 16 avril 2007 : Avis de Santé Canada
 - ↑ Risque de progression tumorale et d'événements cardiovasculaires graves
 - Recommandations:
 - Viser Hg la plus faible possible pour éviter les transfusions sanguines
 - Ne pas dépasser 120 g/l
 - ASE non indiqués si pas de radiothérapie ni de chimiothérapie associées
 - Mais selon ASCO/ASH ⇒ Non indiqué si radiothérapie

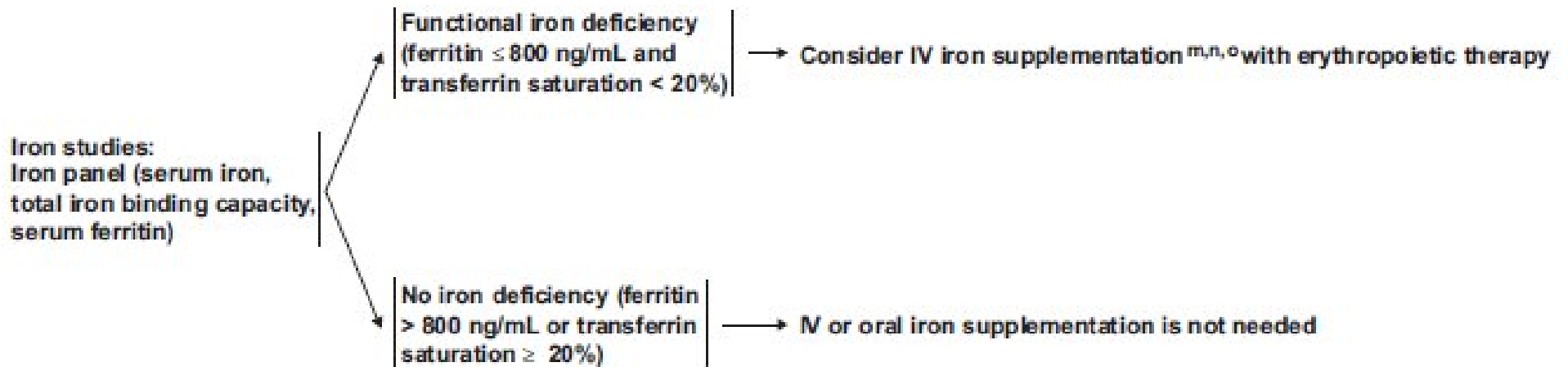
Algorithme de traitement - Eprex[®]

<u>Dose and modification</u> Initial dose	Epoetin alfa	
	Initial dose* of 150 U/kg SC TIW	Initial dose* of 40,000 U SC weekly
Dose increase	Increase dose to 300 U/kg TIW if no reduction in transfusion requirements or increase in Hb <i>after 4 weeks of therapy to achieve and maintain lowest Hb level sufficient to avoid need for RBC transfusion</i>	Increase dose to 60,000 U SC weekly if no increase in Hb by ≥ 1 g/dL after 4 weeks of therapy, in the absence of a RBC transfusion <i>to achieve and maintain lowest Hb level sufficient to avoid need for RBC transfusion</i>
Dose reduction	Decrease dose by 25% when Hb reaches a level needed to avoid transfusion or Hb increases > 1 g/dL in 2 weeks	
Dose withholding	<i>If Hb exceeds a level needed to avoid transfusion; restart dose at 25% below previous dose when Hb approaches a level where transfusion may be required</i>	
Discontinue	<i>After completion of CT course or if no response after 8 weeks of therapy (measured by Hb levels or continuing need for transfusions)</i>	

Algorithme de traitement - Aranesp[®]

<u>Dose and modification</u> Initial dose	Darbepoetin alfa	
	Initial dose* of 2.25 µg/kg SC weekly	Initial dose* of 500 µg SC Q3W
Dose increase	Increase dose up to 4.5 µg/kg if there is a < 1 g/dL increase in Hb after 6 weeks of therapy	NA
Dose reduction	Decrease dose by 40% of previous dose when Hb reaches <i>a level needed to avoid transfusion</i> or Hb increases > 1 g/dL in 2 weeks	
Dose withholding	<i>If Hb exceeds a level needed to avoid transfusion; restart dose at 40% below previous dose when Hb approaches a level where transfusion may be required</i>	
Discontinue	<i>After completion of CT course or if no response after 8 weeks of therapy (measured by Hb levels or continuing need for transfusions)</i>	

Utilisation du fer avec ASE



Utilisation du fer parentéral

	Fer dextran / Infufer [®]	Fer sucrose / Venofer [®]
Dose test	Nécessaire*	Selon discrétion du médecin
	25 mg IV lent (5 min) puis attendre 1 hre avant donner dose restante	25 mg IV lent (5 min)
Posologie	100 mg IV lent (5 min) •Répéter 1 fois/sem pour 10 doses (Total 1 g) OU Dose totale en perfusion sur plusieurs heures**	200 mg IV en 60 min •Répéter aux 2 à 3 sem OU 200 mg IV en 2 à 3 min •Répéter aux 1 à 4 sem Dose journalière > 300 mg: NR Dose totale maximale = 1000 mg
Voie	Perfusion IV Injection IM non recommandée	Perfusion / Injection IV

Utilisation du fer parentéral

- * Risque d'anaphylaxie:

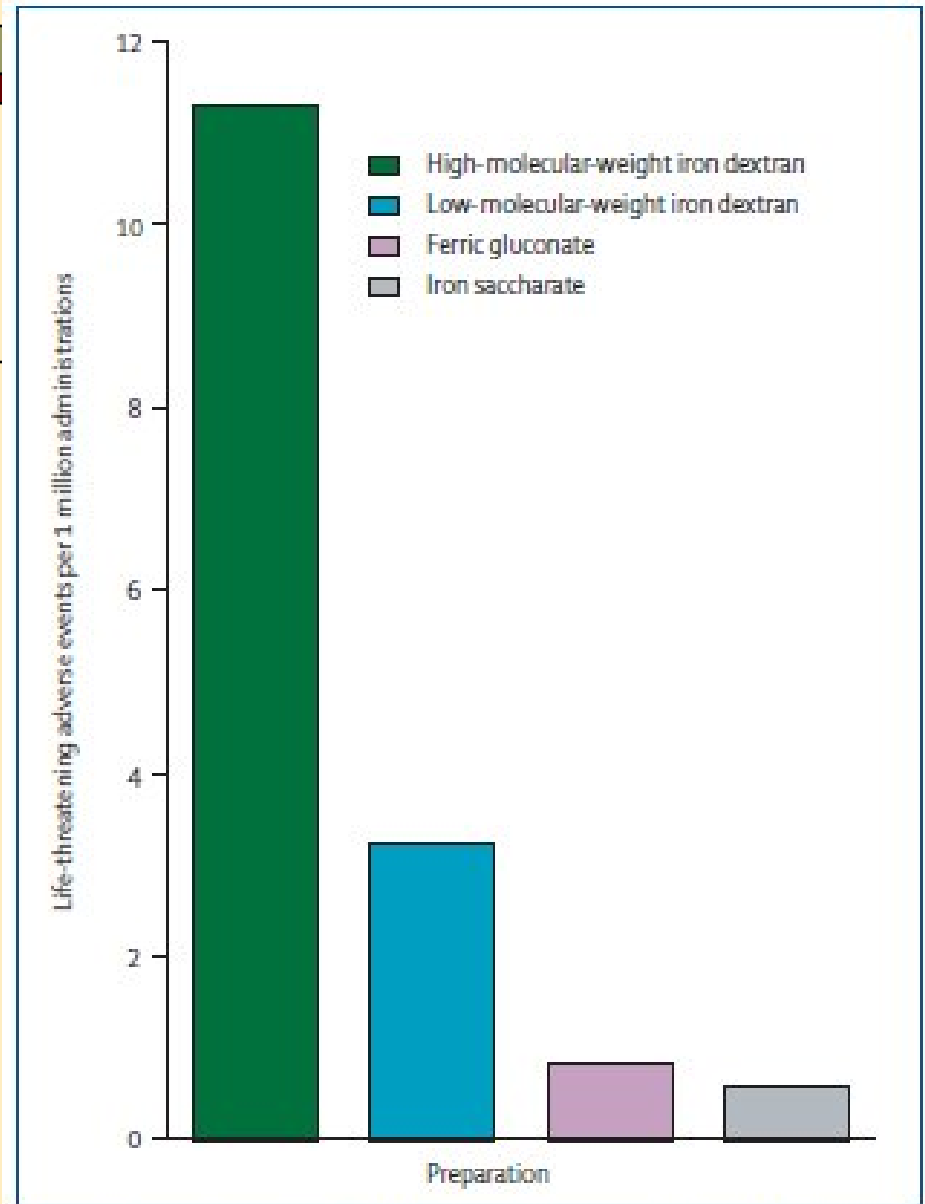


Figure: Relative rates of reported serious adverse events with the four different parenteral iron preparations²⁴

From FDA Medwatch reports 2001-03, Chertow et al^{15,16} reported that high-molecular-weight iron dextran was associated with 3.2-fold increase in odds of adverse drug event and 3.4-fold increase in odds of life-threatening event.

Utilisation du fer parentéral

- ** Formule pour calcul de la dose totale nécessaire
 - Déficit en fer =
 $\text{pds corporel (kg)} \times [\text{Hb cible (g/L)} - \text{Hb mesurée (g/L)}] \times 0,24$
- Effets indésirables possibles
 - Hypotension, hypertension, nausées, vomissements, diarrhée, douleur, dyspnée, prurit, céphalées, étourdissements



Transfusions sanguines: Indications

Goal: Prevent or treat deficit of oxygen-carrying capacity

Asymptomatic

- **Hemodynamically stable chronic anemia without acute coronary syndrome:**
 - **Transfusion goal to maintain hemoglobin 7 - 9 g/dL**

Symptomatic

- **Acute hemorrhage with evidence of hemodynamic instability or inadequate oxygen delivery:**
 - **Transfuse to correct hemodynamic instability and maintain adequate oxygen delivery**
- **Symptomatic (including tachycardia, tachypnea, postural hypotension) anemia (hemoglobin < 10 g/dL):**
 - **Transfusion goal to maintain hemoglobin 8 - 10 g/dL as needed for prevention of symptoms**
- **Anemia in setting of acute coronary syndromes or acute myocardial infarction:**
 - **Transfusion goal to maintain hemoglobin \geq 10 g/dL**

Risques et bénéfices ASE vs Transfusions

	ASE en cancer	Transfusions sanguines
Risques	<ul style="list-style-type: none">• ↑ risque thrombose• Survie diminuée• Progression tumorale plus rapide	<ul style="list-style-type: none">• Réactions transfusionnelles• OAP• Transmission virale• Contamination bactérienne• Surcharge en fer• ↑ risque thrombose
Bénéfices	<ul style="list-style-type: none">• Évite le recours aux transfusions• Amélioration graduelle et soutenue de la fatigue	<ul style="list-style-type: none">• ↑ rapide des niveaux d'hémoglobine et d'hématocrite• Amélioration rapide de la fatigue

Algorithme de tx ASE vs Transfusions

SPECIAL CATEGORIES IN CONSIDERING ESA USE

• Cancer and chronic kidney disease (moderate to severe)

Consider treatment with ESAs by FDA indications/dosing/dosing adjustments for chronic kidney disease, under REMS guidelines, with informed consent of patient^{i,j,k,l}

• Myelosuppressive chemotherapy with curative intent^g
➤ Examples of cancers for which there is therapy with curative intent: early stage breast cancer, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, testicular cancer, early stage non-small cell lung cancer, etc.

ESAs not recommended

• Patient undergoing palliative treatment^h

Consider treatment with ESAs by FDA indications/dosing/dosing adjustments, under REMS guidelines, with informed consent of patient^{i,j,k} or
Consider red blood cell transfusion per guidelines (See ANEM-A)

• Remainder of patients with anemia on myelosuppressive chemotherapy without other identifiable cause of anemia^h

Consider red blood cell transfusion per guidelines (See ANEM-A) or
Clinical trial or
Consider treatment with ESAs by FDA indications/dosing/dosing adjustments, under REMS guidelines, with informed consent of patient^{i,j,k}

Avenir?

- 2 phases III en cours
 - Utilisation des ESAs en combinaison avec chimiothérapie en cancer du sein métastatique en respectant les nouveaux algorithmes de traitement
- Phase II
 - Mieux comprendre les symptômes et l'impact des transfusions selon le niveau Hb
- 2 études
 - Utilisation du fer IV seul pour prévenir l'anémie et traiter l'anémie liée à la chimiothérapie
- Nouveaux médicaments
 - 2 catégories de transporteurs d'oxygène

Conclusions

- Anémie = complication fréquente en cancer
- ASEs en cancer
 - Seulement
 - si chimiothérapie associée
 - si traitement à visée métastatique
 - Seule exception: Syndrome myélodysplasique à faible risque
 - Viser Hb la plus basse possible tout en évitant la nécessité de transfusions
 - Arrêter dans les 4 semaines suivant la fin de la chimiothérapie
 - Risques: Thromboembolies et peut-être ↓ survie
 - +/- associé au fer IV
- Sinon... Transfusions!... avec risques associés!

Références

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- and chemotherapy-Induced anemia. Version 2.2012. www.nccn.org
- Rizzo JD, et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoietin and darbepoietin in adult patients with cancer. Blood 2010;116:4045-59
- Avis de la FDA du 26 février 2010 (Consulté le 3 octobre 2011) : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200297.htm>
- Avis de Santé Canada du 16 avril 2007 (Consulté le 3 octobre 2011): http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2007/aranesp_eprex_hpc-cps-fra.php

Références

Méta-Analyses

- ❑ Bennet CL et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoietin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA 2008 ; 299 : 914-24.
- ❑ Bohlius J et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer : A meta-analysis of randomised trials. The Lancet 2009 ; 373 : 1532-42.
- ❑ Tonelli M et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: A meta-analysis. CMAJ 2009 ; 180(11) : E62-71
- ❑ Glaspy J et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology : A study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. Br J Cancer 2010 ; 102 : 301-15.
- ❑ Ludwig H et al. Pooled-analysis of individual patient-level data of all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoietin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 2838-47