

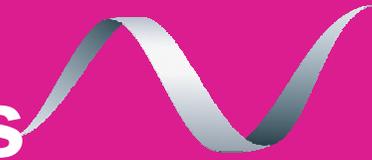
# Agent stimulant l'érythropoïèse : résultats d'étude

**Dr Jean-Marc Ferrero**

**Centre Antoine Lacassagne - Nice**



# L'anémie et les signes cliniques associés



On parle d'anémie lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 12 g/dl

## Système nerveux central

- Fatigue
- Troubles cognitifs
- Vertiges
- Maux de tête

## Système cardiovasculaire

- Palpitations
- Asthénie

## Système respiratoire

- Dyspnée
- Insuffisance cardiaque



## Peau

- Pâleur
- Extrémités froides

## Fonction rénale

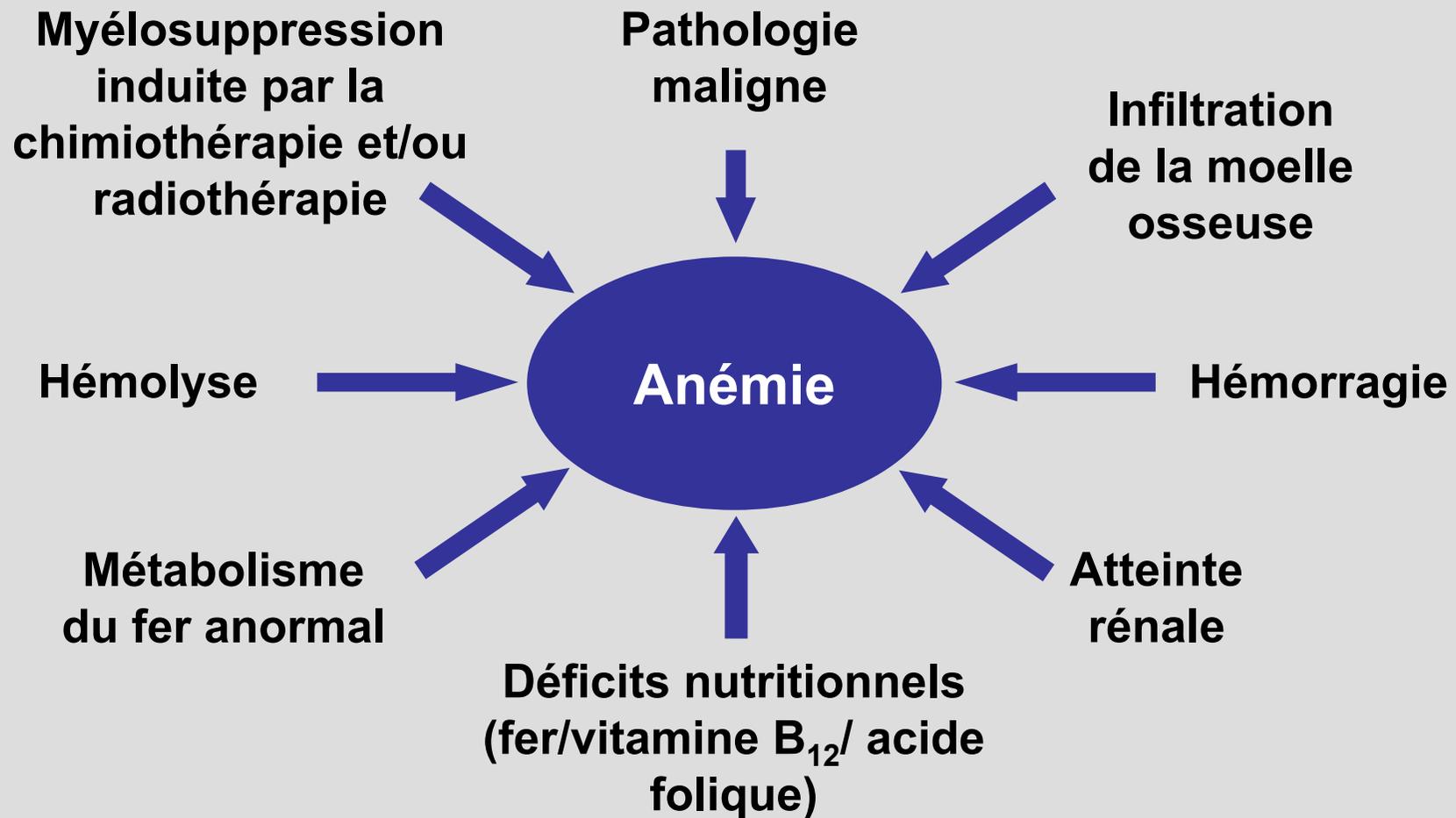
- Perfusion réduite
- Rétention des fluides

## Fonctions reproductives

- Aménorrhée
- Baisse de la libido
- Impotence

L'anémie sévère met en jeu le pronostic vital du malade

# L'anémie du cancer est multifactorielle

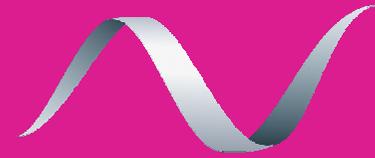


# La fatigue – une facette classique de l'anémie



- **La fatigue est la conséquence la plus invalidante de l'anémie**
- **De nombreux patients considèrent que la fatigue a un impact négatif plus important que la nausée, les vomissements ou la douleur sur leur qualité de vie**
- **La prise en charge de l'anémie permet la réduction des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie des malades**

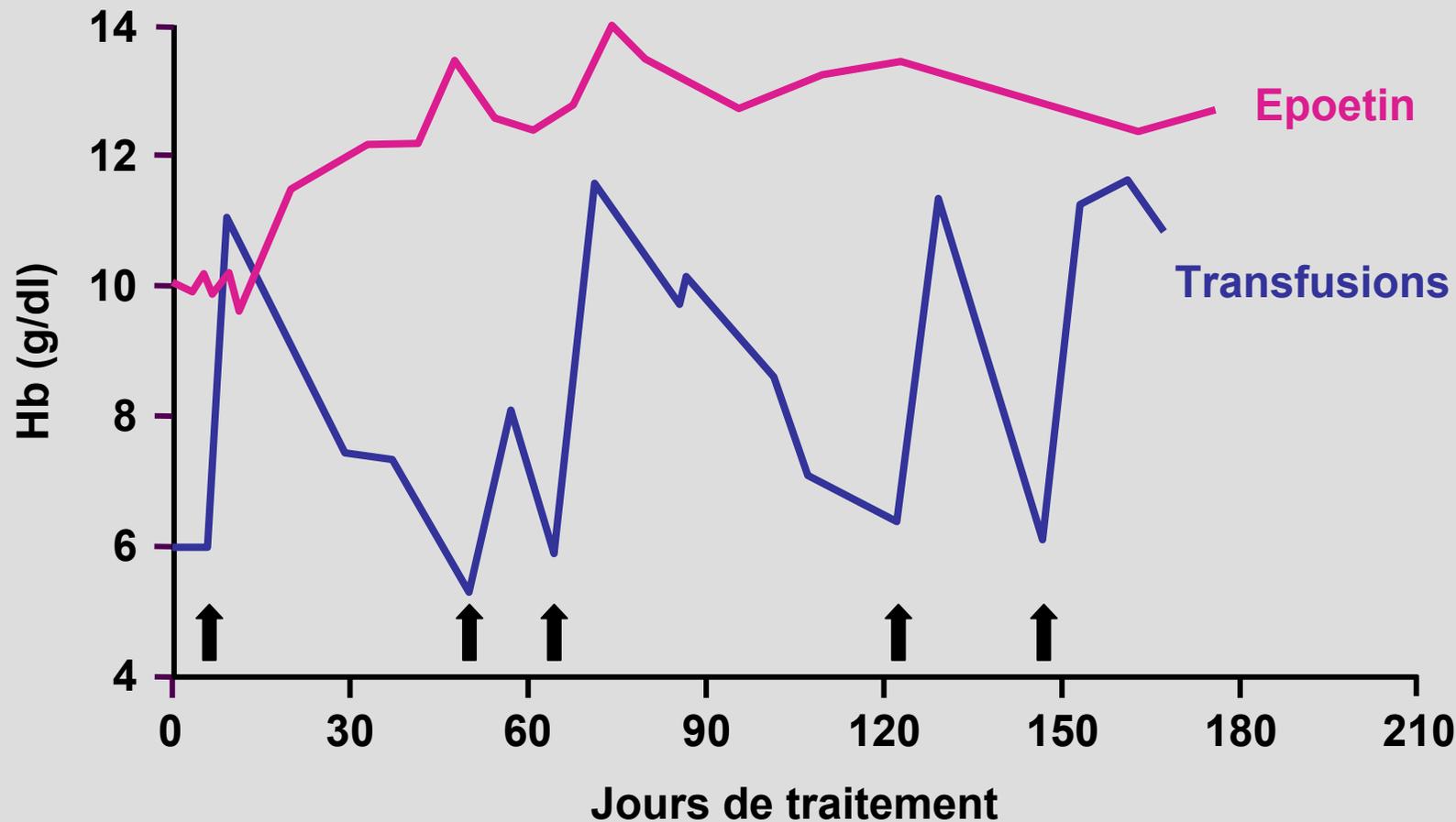
# La prise en charge de l'anémie



- **67% des malades cancéreux présentent une anémie au cours de leur maladie.**
- **Bien qu'invalidante, l'anémie demeure sous-traitée : seulement 1/3 des malades reçoivent un traitement pour leur anémie (epoetin, transfusion ou fer).**
- **Historiquement traitée par transfusion, l'anémie peut être traitée depuis quelques années par érythropoïétine humaine recombinante.**

(1) Ludwig et al. *Eur J Can* 2004; 40: 2293–2306

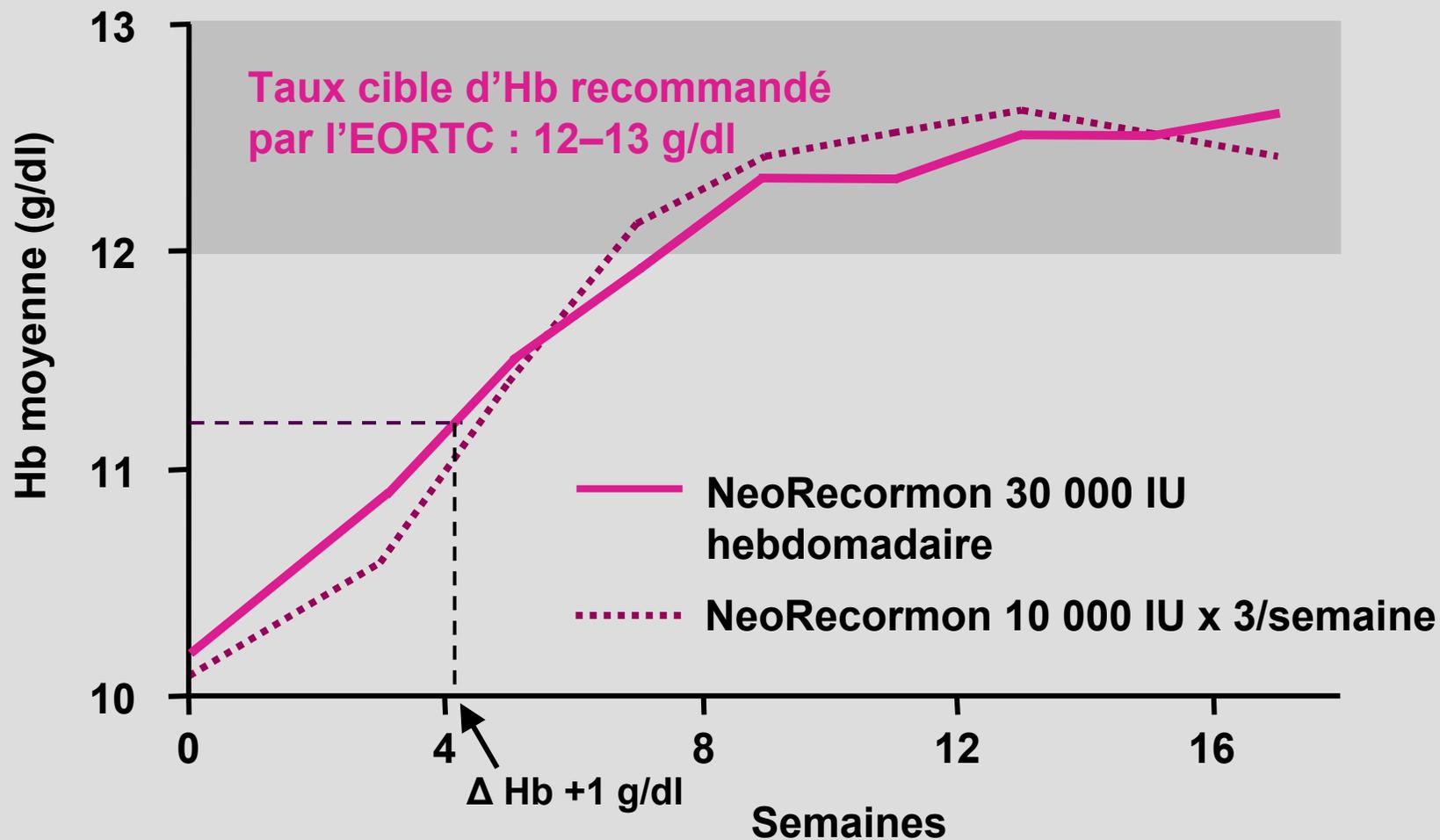
# L'epoetin permet de maintenir un taux d'Hb plus stable que les transfusions



↑ = transfusion

Österborg. *Med Oncol* 1998; 15 (Suppl 1): S47-49  
Ludwig et al. *N Engl J Med* 1990; 322: 1693-1699

# NeoRecormon® 30.000 UI hebdomadaire permet une augmentation rapide de l'hémoglobine



Patients porteurs d'un lymphome non-Hodgkinien, myélome multiple, leucémie lymphocytaire chronique.

Cazzola et al. *Br J Haematol* 2003; 122: 386–93

# Protocole Nautica



**« Etude ouverte multicentrique, évaluant l'efficacité de l'Epoetin beta (NeoRecormon®) 30.000 UI en injection hebdomadaire unique dans le traitement de l'anémie chez les patients porteurs d'une pathologie maligne non myéloïde et traités par chimiothérapie »**

# Schéma d'étude



- **Etude multicentrique, ouverte, non randomisée, à un bras**
- **Patients anémiques, porteurs d'une pathologie maligne non myéloïde et traités par chimiothérapie**
- **Durée de l'étude: 16 semaines**
- **Visites à chaque fin de cycle de chimiothérapie**
- **Hb et hématocrite dosés à chaque visite**
- **Fonctions cognitives à l'inclusion, après 6-8 semaines et en fin d'étude**
- **Adaptation de dose possible à la semaine 4-6**

# Objectifs NAUTICA



## *Principale*

- **Efficacité du NeoRecormon® hebdomadaire dans le traitement de l'anémie des patients atteints de pathologie maligne non myéloïde et traités par chimiothérapie**

## *Secondaires*

- **Tolérance**
- **Besoins transfusionnels\***
- **Délai de réponse**
- **Evaluation de la thymie (dépression/anxiété)\***
- **Evaluation des fonctions cognitives\***

\*analyses non réalisées en analyse intermédiaire

# Critères d'inclusion



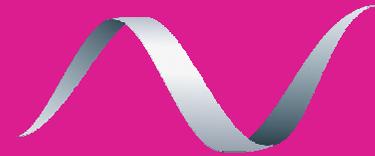
- **Patient porteur d'une pathologie maligne non myéloïde**
- **Agé > 18 ans**
- **Anémique (Hb  $\leq$  12 g/dl et  $\geq$  8 g/dl)**
- **Devant recevoir une chimiothérapie ou en cours de chimiothérapie**
- **Avec espérance de vie > 6 mois**
- **PS (OMS)  $\leq$  2**
- **Ayant donné un consentement écrit**

# Critères d'exclusion



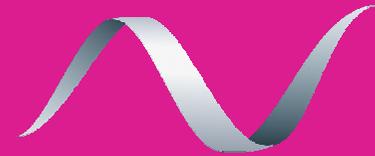
- **HTA non contrôlée**
- **Anémie due à une hémorragie déficit en fer, folates, hémolyse**
- **Infection active ou toute autre pathologie grave non contrôlée**
- **Leucémie Aiguë Lymphoblastique**
- **Traitement par erythropoïétine dans les 2 mois précédant l'inclusion**
- **Intensification thérapeutique programmée + greffe autologue de moelle osseuse ou cellules souches périphériques**
- **Radiothérapie cérébrale programmée**

# Définition de taux de réponse



- Patients ayant Hb < 11 g/dl à l'inclusion:
  - **Augmentation de 2 g/dl ou atteinte d'un Hb  $\geq$  12 g/dl**
- Patients ayant Hb [11-12] g/dl à l'inclusion:
  - **Atteinte d'un Hb  $\geq$  13 g/dl**

# Analyse intermédiaire



- **Population analysée** :  
ensemble des patients ayant pris une dose de traitement (ITT)
- **Analyse de l'efficacité** :
  - Réponse au traitement et temps de réponse au traitement
- **Analyse de la tolérance** :
  - Tolérance globale
  - Événements thrombotiques
  - Événements indésirables liés au traitement

# Résultats de l'analyse des 101 premiers Patients

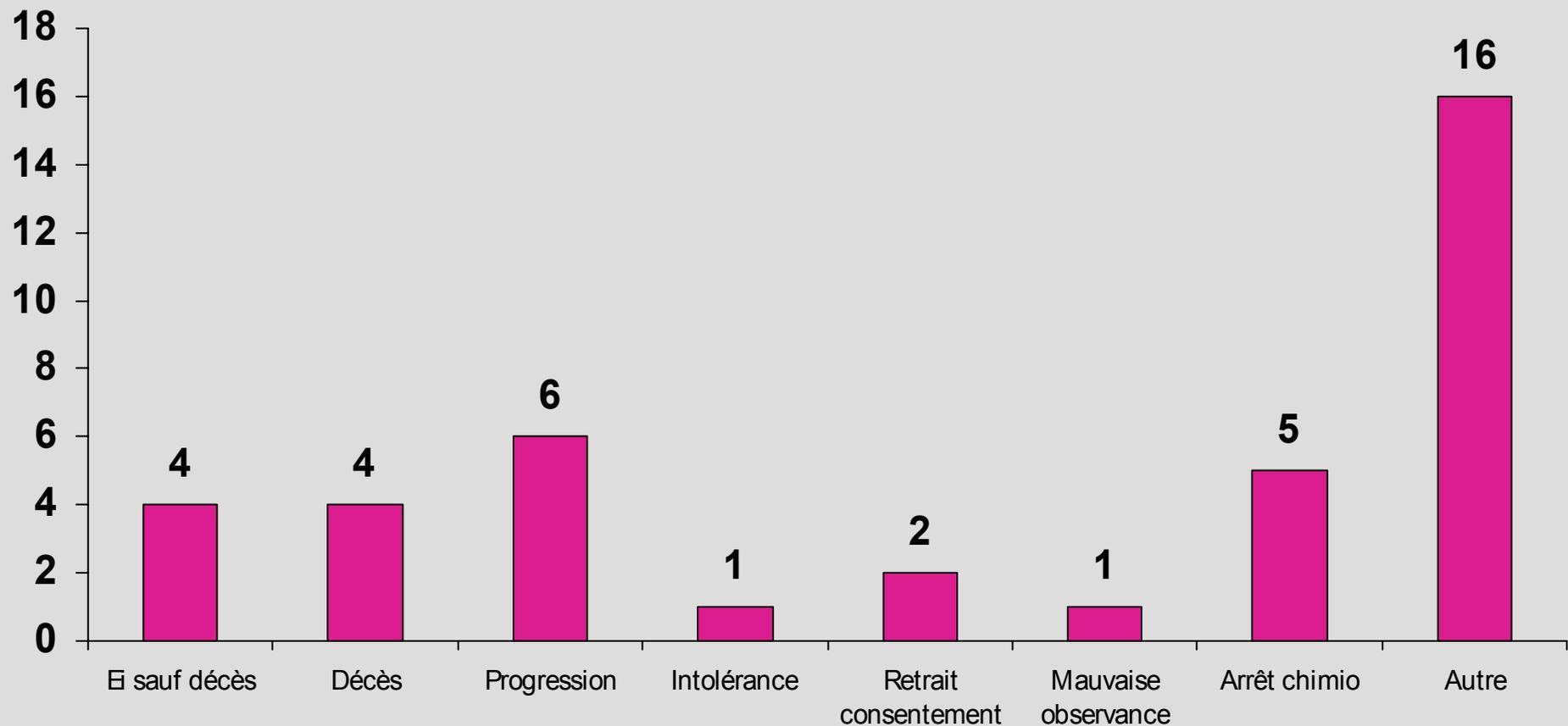
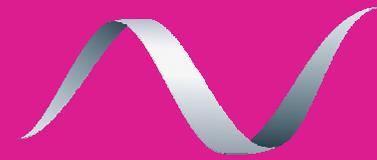


# Population d'analyse



- 101 patients inclus
  - 3 patients non traités ont été exclus de l'analyse intermédiaire (traitement jamais débuté):
- 98 patients analysés
  - 77 dans le groupe Hb <11 g/dl
  - 21 dans le groupe  $11 \leq \text{Hb} \leq 12$  g/dl

# Sorties prématurées (n= 35)



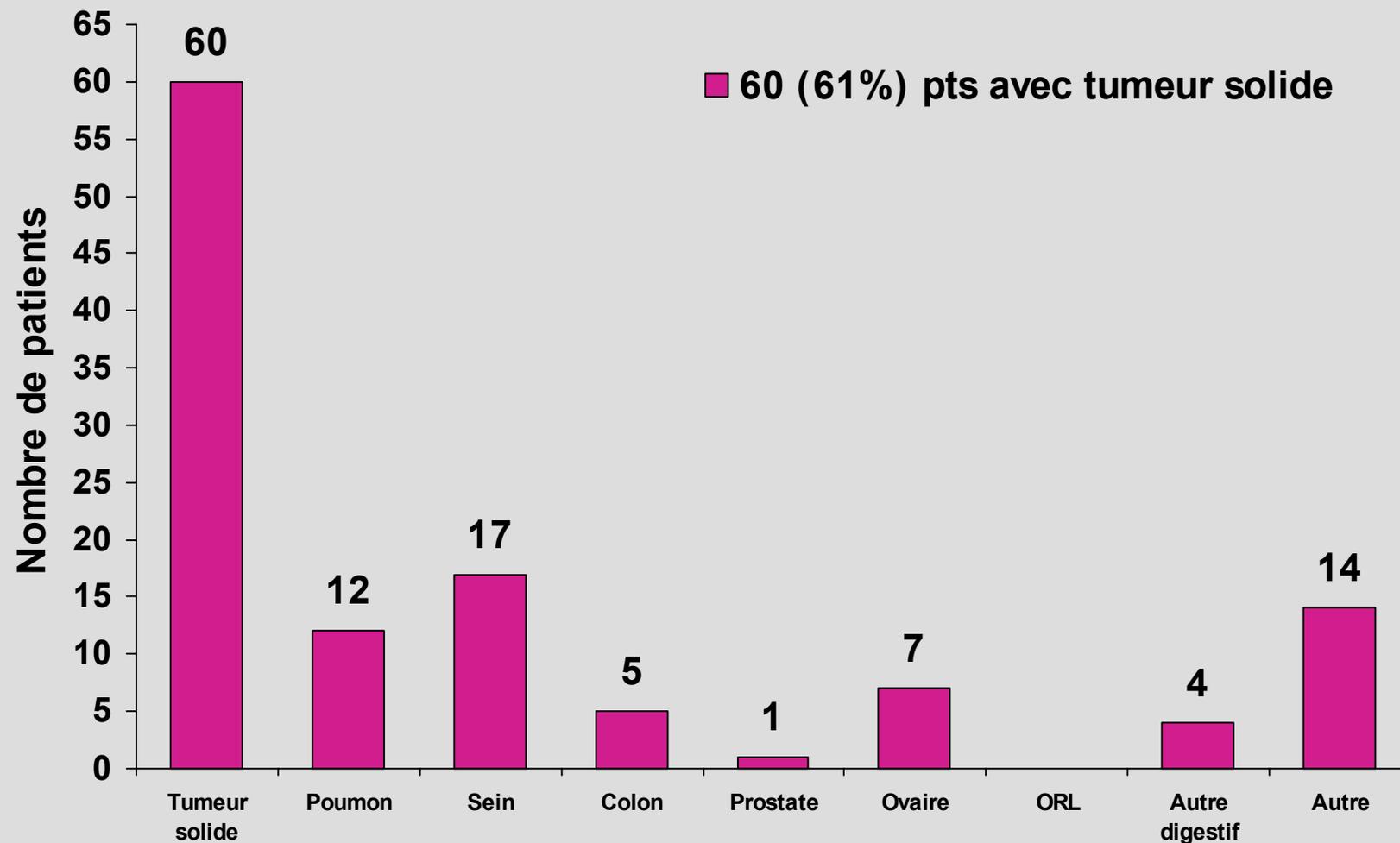
**Durée moyenne de suivi :  $14 \pm 5$  semaines (médiane = 15)**

# Données démographiques

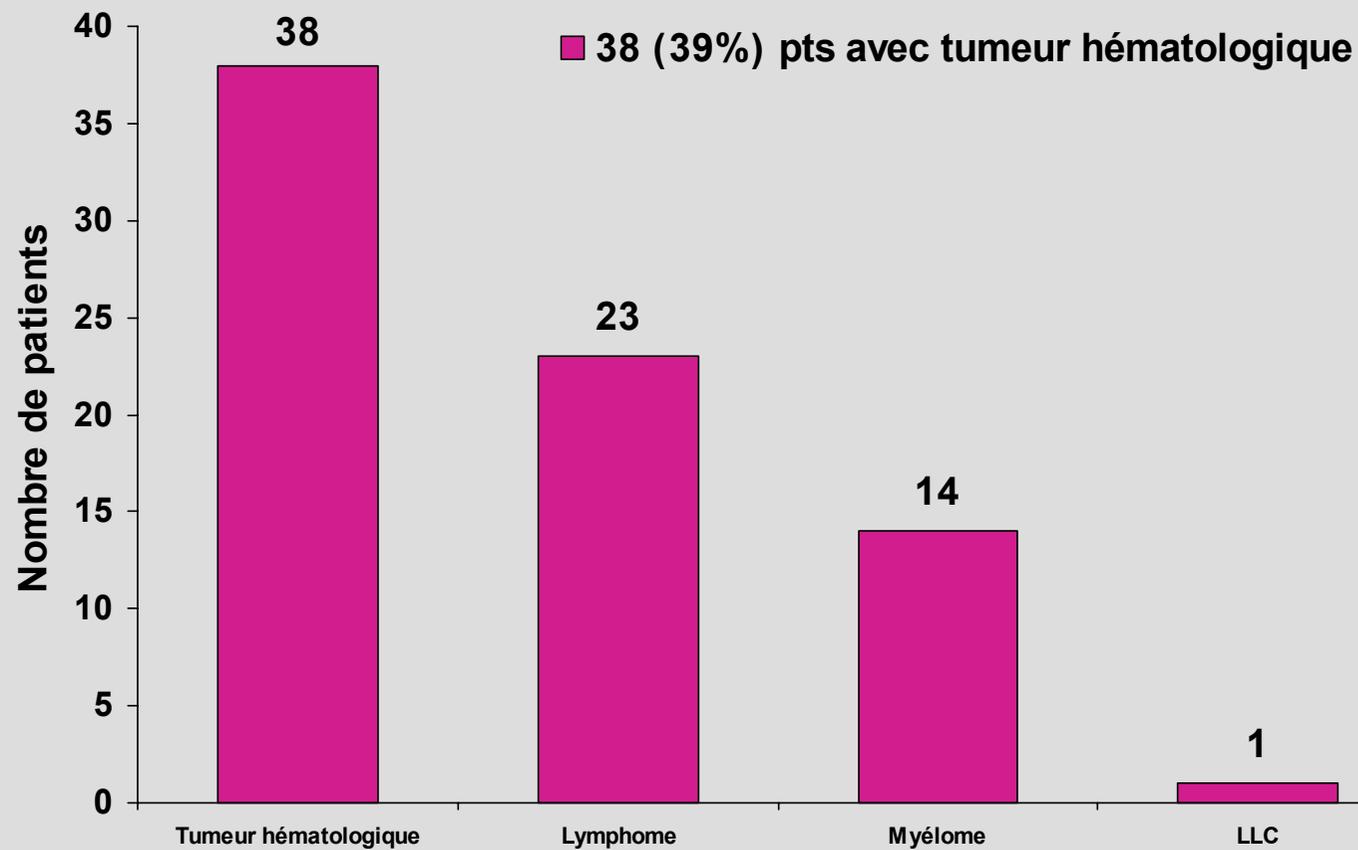


	Total (n=98)
Age (ans)	<b>64±12</b>
Sexe (%H/F)	<b>40% / 60%</b>
- en âge de procréer avec contraception.	4
- stérile ou chir. stérilisée	11
- ménopausée	43
Poids (kg)	<b>66±13</b>
Taille (cm)	<b>165±9</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<b>24±4</b>

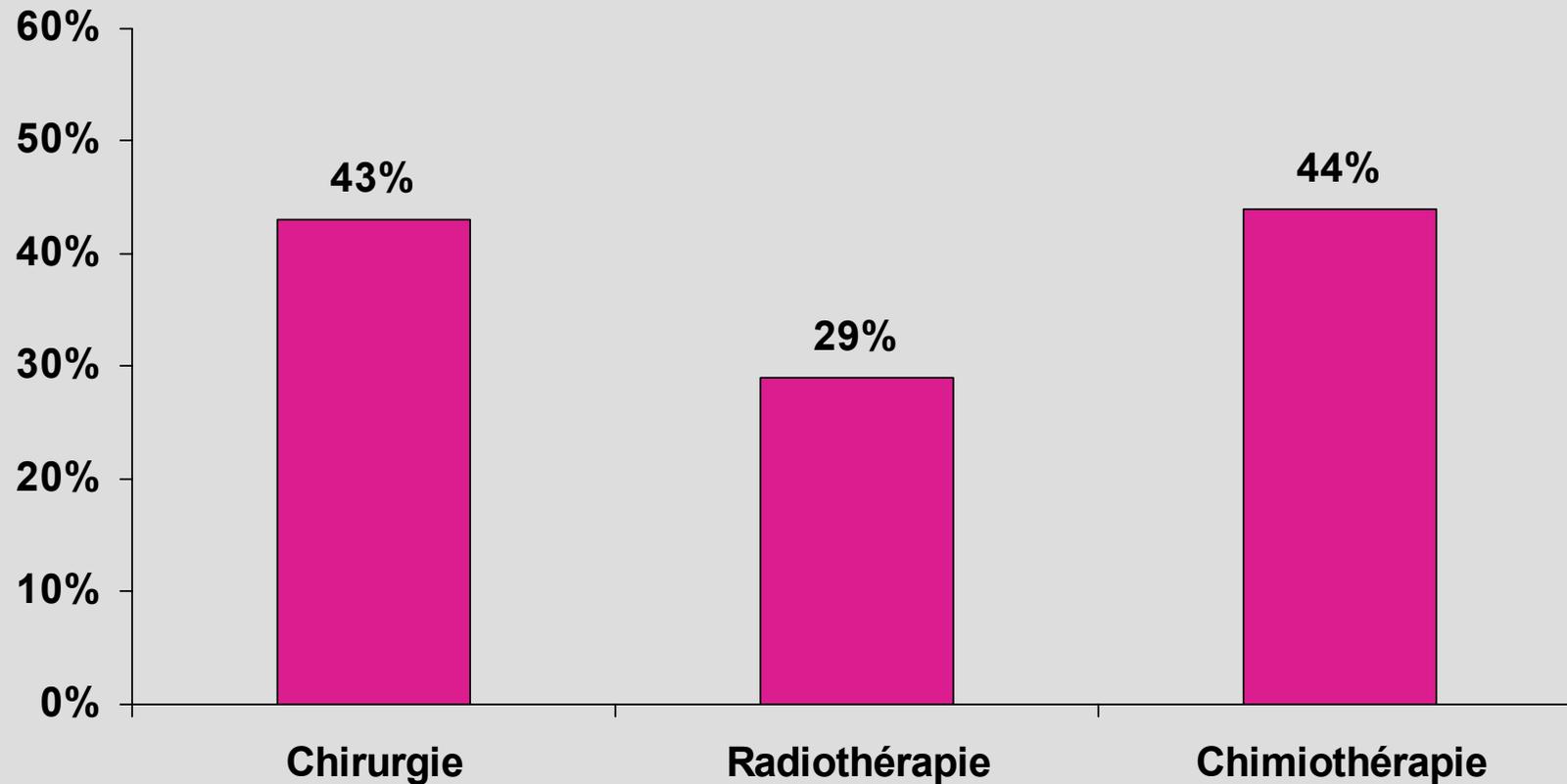
# Description et classification tumorale



# Description et classification tumorale



# Traitements antérieurs de la maladie

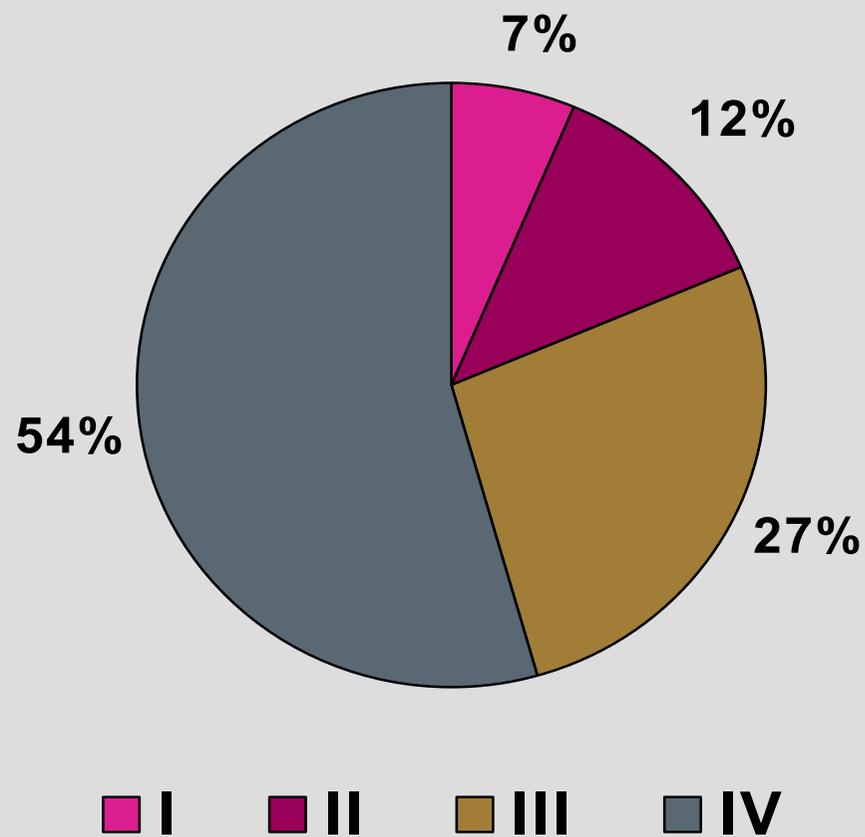


**30% de chimiothérapie en cours contiennent des sels de platine**

# Description et classification tumorale



## Stade de la maladie

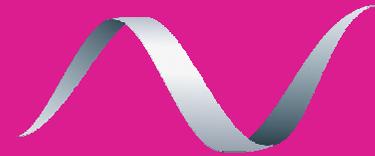


# Traitements antérieurs de l'anémie



	Total (n=98)
<b>Transfusion dans le mois précédant l'inclusion</b>	<b>8 (8%)</b>
<b>Transfusion dans les 6 mois précédant l'inclusion</b>	<b>8 (8%)</b>
<b>Nombre de culots globulaires</b>	
moyenne $\pm$ ET	<b>4<math>\pm</math>2</b>
médiane	<b>4</b>

# Biochimie / Hématologie à l'inclusion



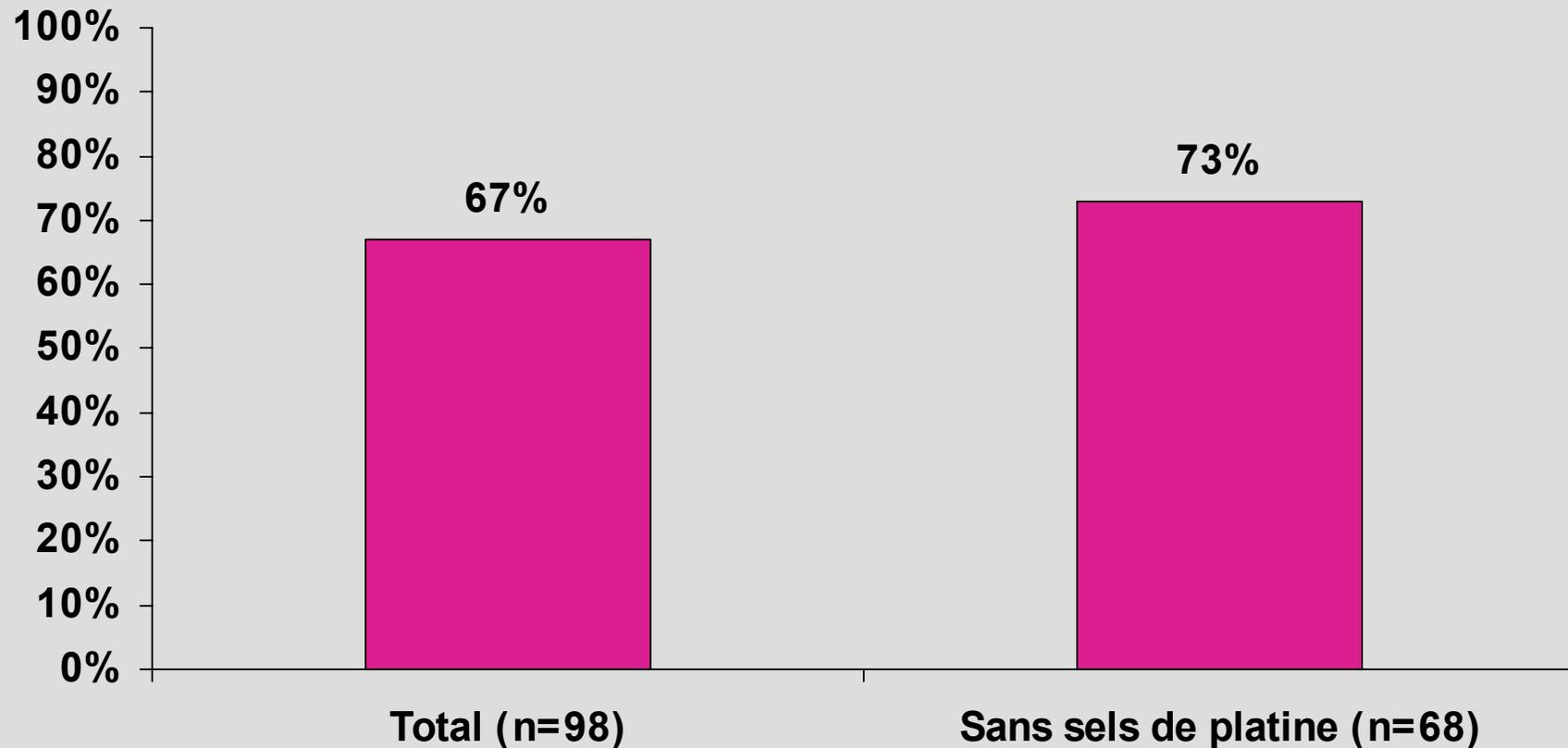
	Total (n=98)
Créatininémie ( $\mu\text{mol/l}$ )	<b>81.5<math>\pm</math>24.0</b>
<b>Hémoglobine (g/dl)*</b>	
	<b>10.1<math>\pm</math>1.0</b>
Hématocrite (%)	<b>30.6<math>\pm</math>3.3</b>
Plaquettes ( $10^3/\text{mm}^3$ )	<b>323<math>\pm</math>163</b>
Leucocytes ( $10^3/\text{mm}^3$ )	<b>6.2<math>\pm</math>3.6</b>
Neutrophiles ( $10^3/\text{mm}^3$ )	<b>4.1<math>\pm</math>2.9</b>
Lymphocytes ( $10^3/\text{mm}^3$ )	<b>1.4<math>\pm</math>1.9</b>

\* 1 patient avec Hb < 8 g/dl

# Analyse de l'efficacité

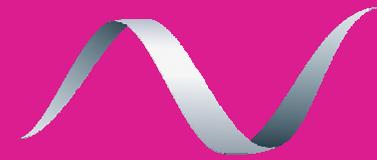


# Réponse au traitement

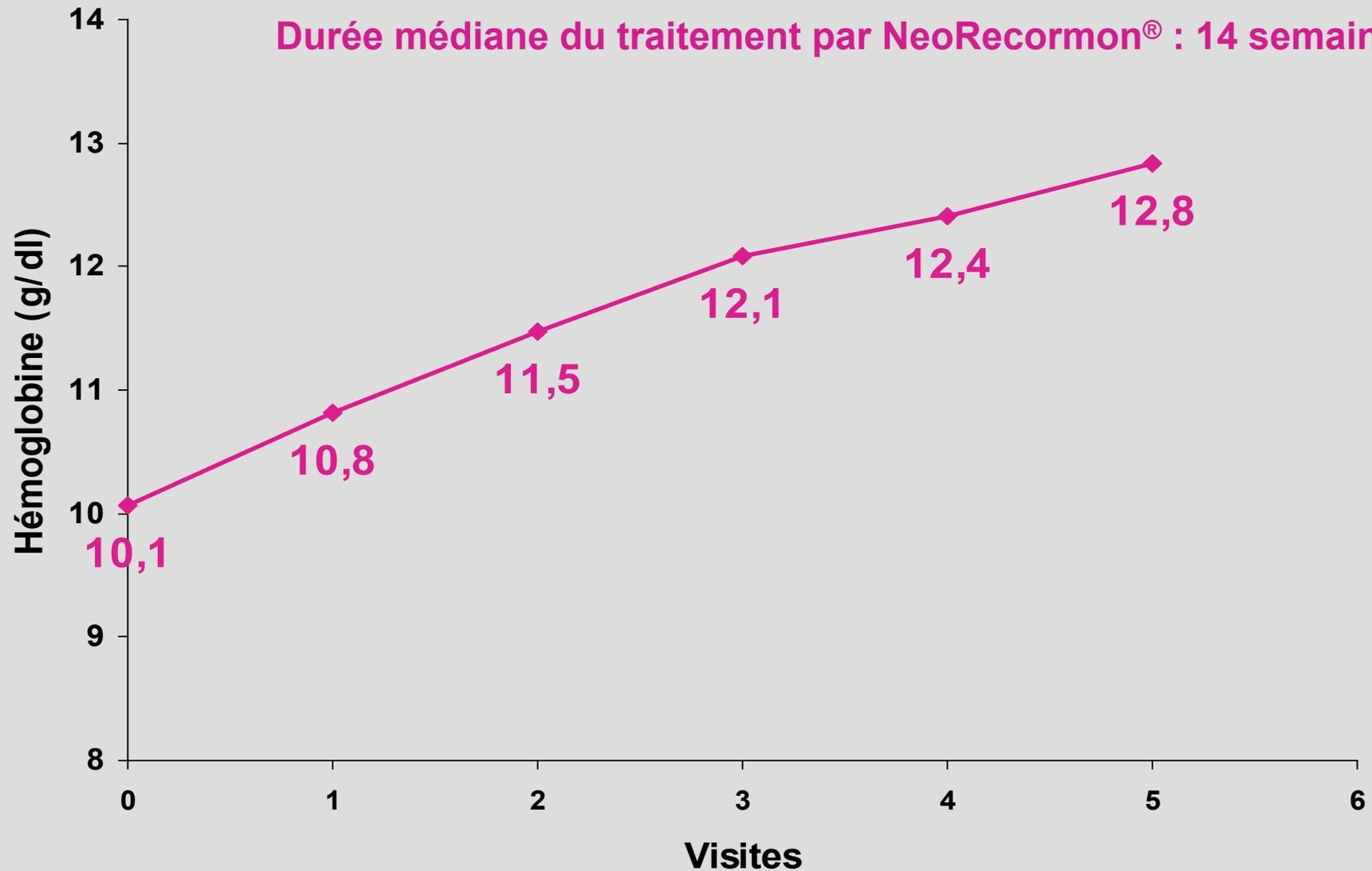


*Délai médian de réponse = 43 jours*

# Evolution moyenne de l'hémoglobine (g/dl)



Durée médiane du traitement par NeoRecormon® : 14 semaines



# Evolution médiane de l'hémoglobine (g/dl)



**Evolution médiane de l'hémoglobine au cours de l'étude:**

- **1,5 g/dl** à 7 semaines
- **2 g/dl** à 10 semaines

# Analyse de la tolérance

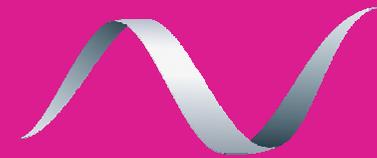


# Tolérance globale



	% de pts
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
nausées	19 %
diarrhées	13 %
vomissements	11 %
<b>Etat général</b>	
asthénie	15 %
fièvre	11 %
<b>Troubles du système lymphatique et sanguin</b>	
anémie	11 %
neutropénie	9 %
thrombopénie	9 %
<b>Troubles du système nerveux</b>	21 %
<b>Infections</b>	16 %
<b>Troubles respiratoires</b>	15 %

# Tolérance : EI liés au traitement



**% de patients**

## **Troubles du système vasculaire**

<b>bouffées de chaleur</b>	<b>2 %</b>
<b>phlébite MI</b>	<b>1 %</b>
<b>thrombose veineuse profonde</b>	<b>1 %</b>

## **Etat général**

<b>douleur</b>	<b>1 %</b>
----------------	------------

## **Troubles du système nerveux**

<b>céphalées</b>	<b>1 %</b>
------------------	------------

# Tolérance : Evénements thrombotiques



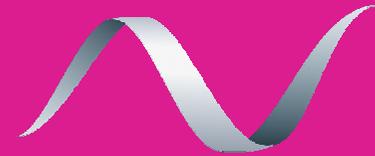
- Cinq patients ont eu au moins un événement thrombotique, ce qui correspond à **5% de la population** étudiée.
- Les événements thrombotiques reportés sont:
  - Phlébite (3 patients)
  - Thrombose veineuse profonde (1 patient)
  - AVC (1 patient)

# Conclusions - Efficacité



- **L'administration hebdomadaire unique d'epoetin beta concomitante à une chimiothérapie permet une correction efficace de l'anémie chez des patients atteints d'une pathologie maligne non myéloïde.**
- **Le délai médian de réponse au traitement par epoetin beta est de 43 jours.**
- **L'epoetin beta est particulièrement efficace chez les patients traités par une chimiothérapie sans sels de platine.**

# Conclusions - Tolérance



- **L'analyse effectuée chez les 101 premiers patients sélectionnés montre que NeoRecormon® 30000 UI hebdomadaire est bien toléré.**
- **La majorité des événements indésirables enregistrés au cours de l'étude sont liés à la pathologie maligne ou aux protocoles de chimiothérapie utilisés.**
- **Cinq patients sur 101 ont présenté au moins un événement thromboembolique, ce qui est conforme aux données bibliographiques concernant le traitement par epoetin beta.**