

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

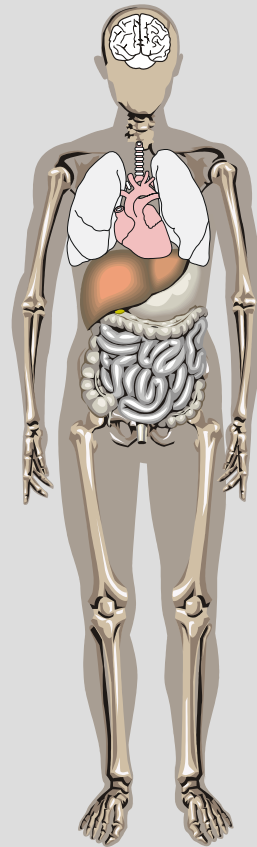
- Fatigue
- Troubles cognitifs
- Vertiges
- Maux de tête

Système cardiovasculaire

- Palpitations
- Asthénie

Système respiratoire

- Dyspnée
- Insuffisance cardiaque



Peau

- Pâleur
- Extrémités froides

Fonction rénale

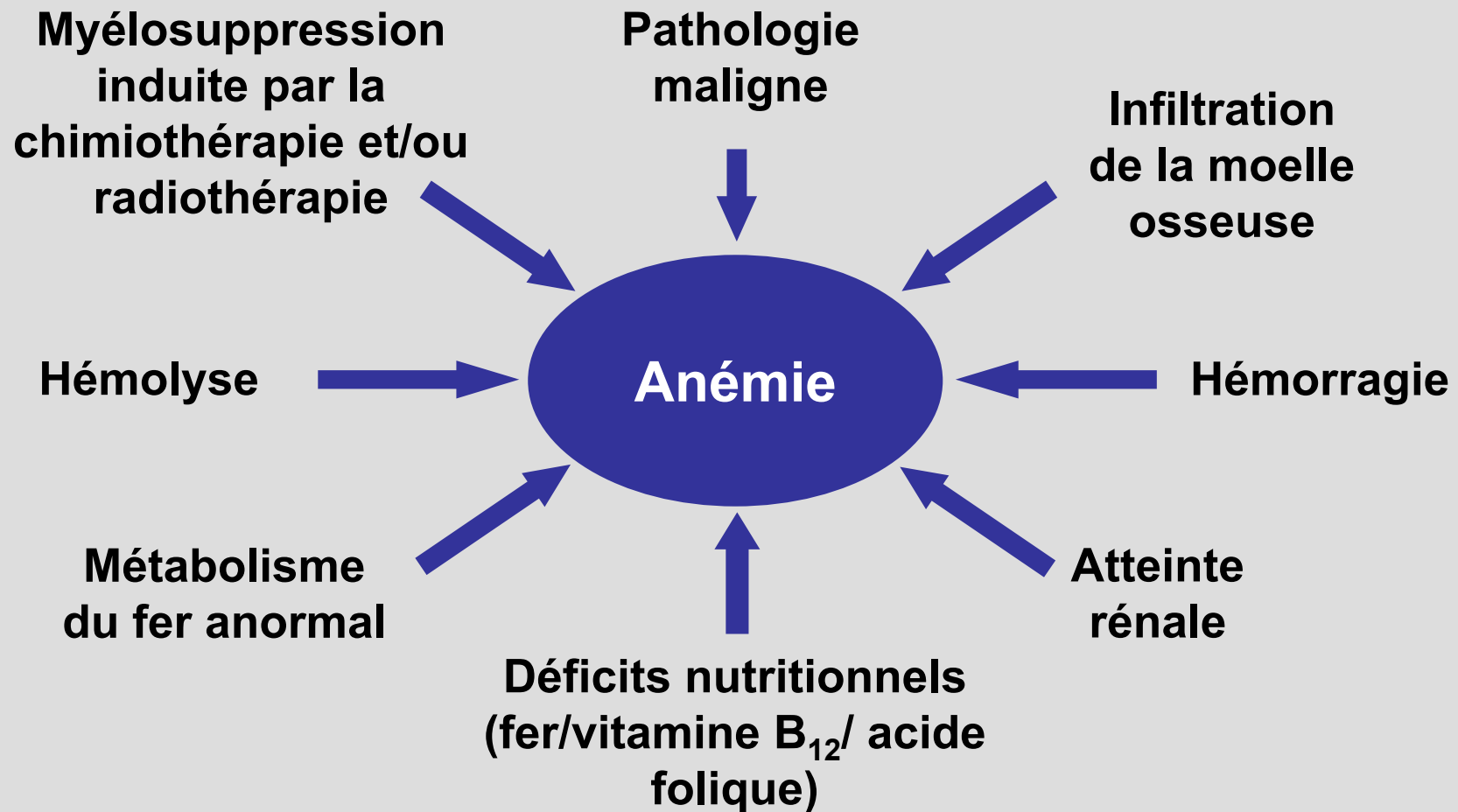
- Perfusion réduite
- Rétention des fluides

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**

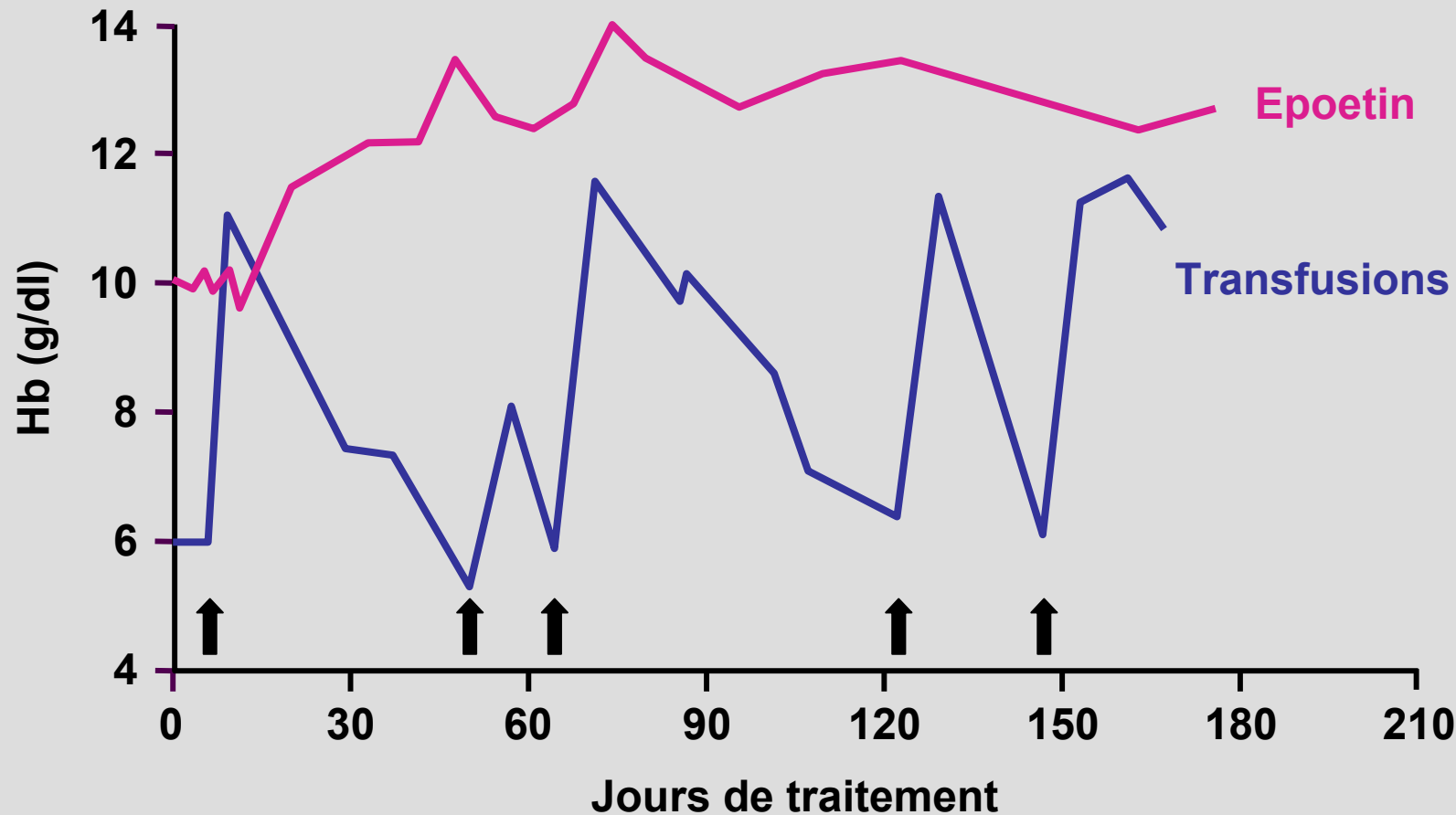
La prise en charge de l'anémie



- **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

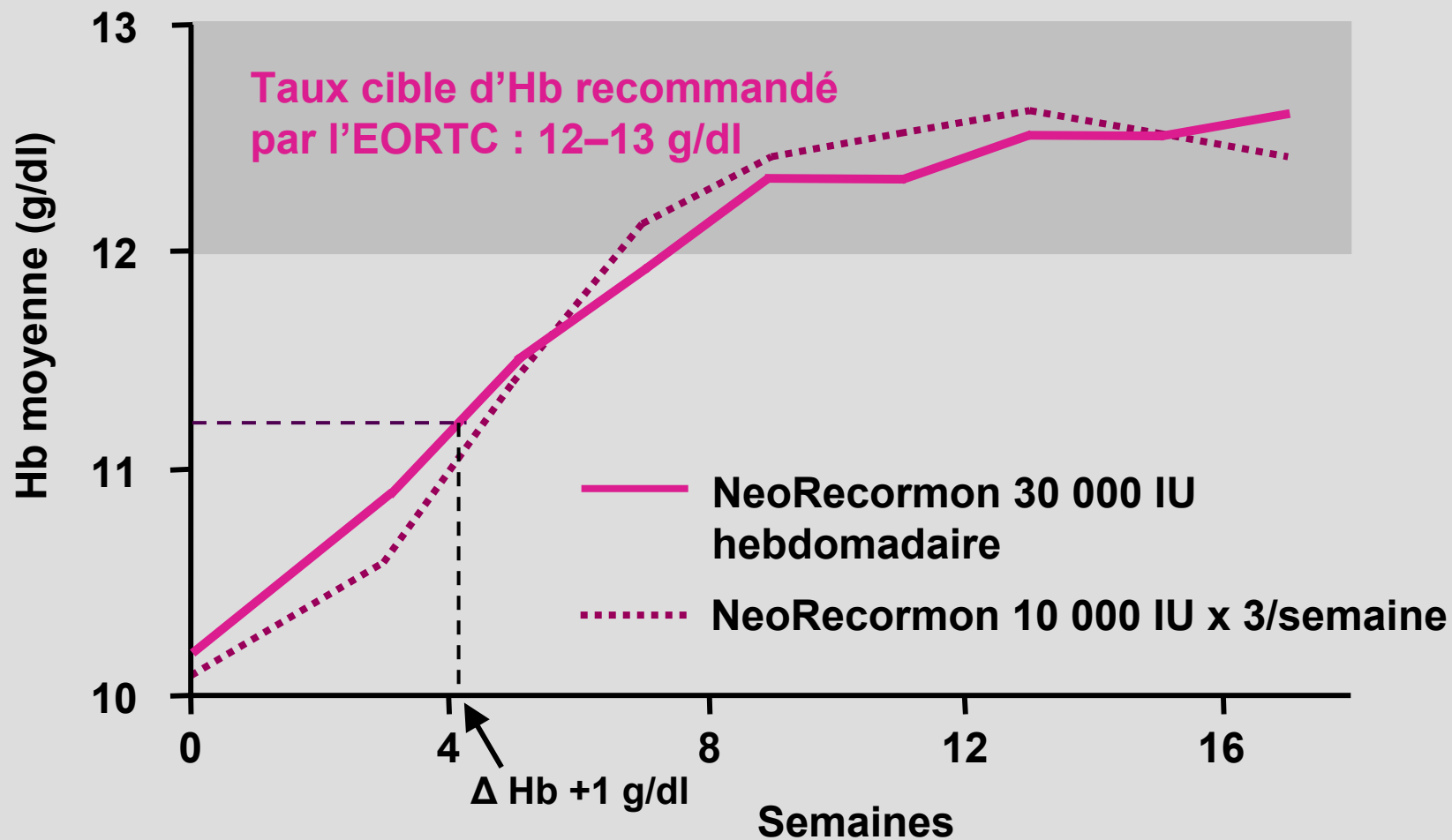
L'epoetin permet de maintenir un taux d'Hb plus stable que les transfusions



↑ = 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

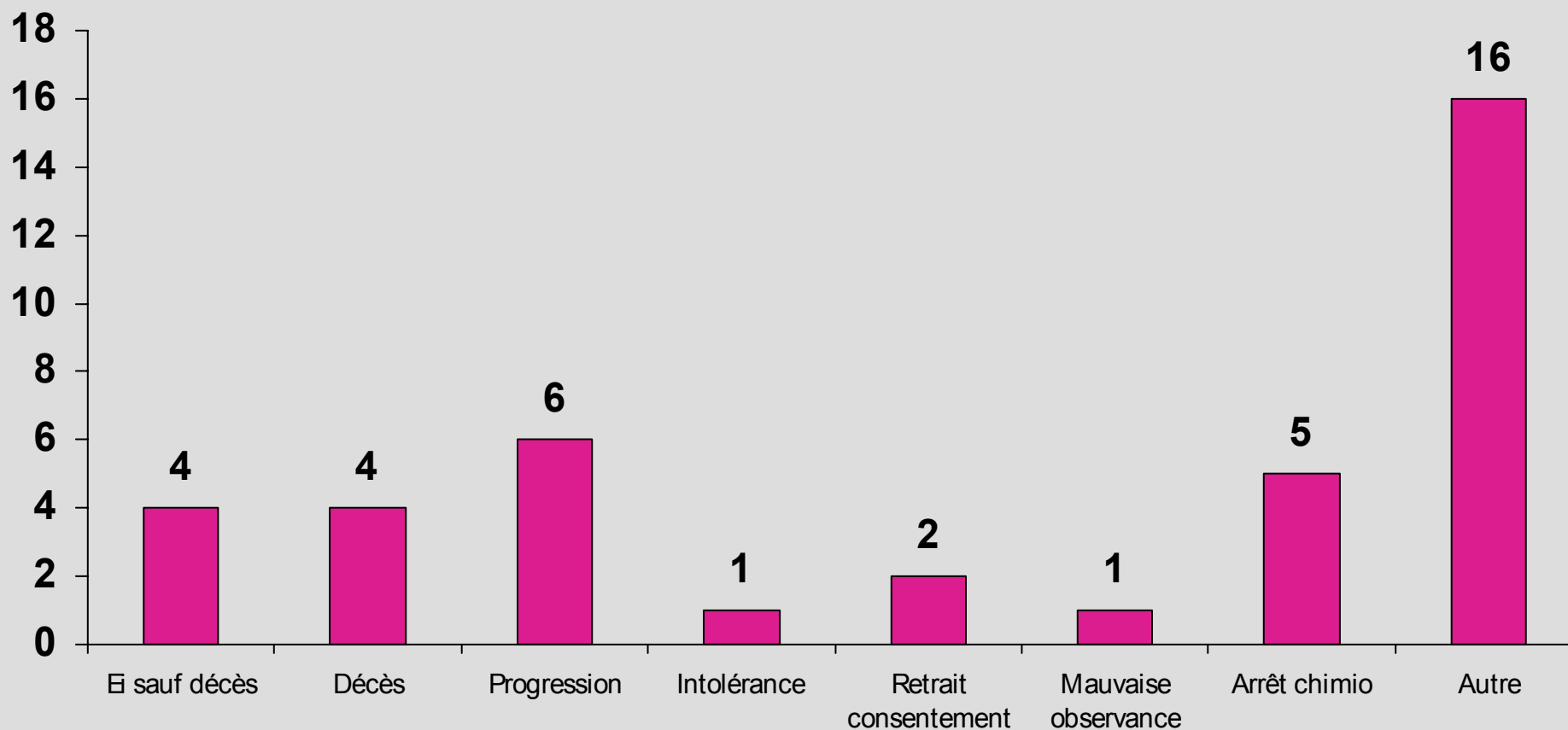


Population d'analyse



- 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)



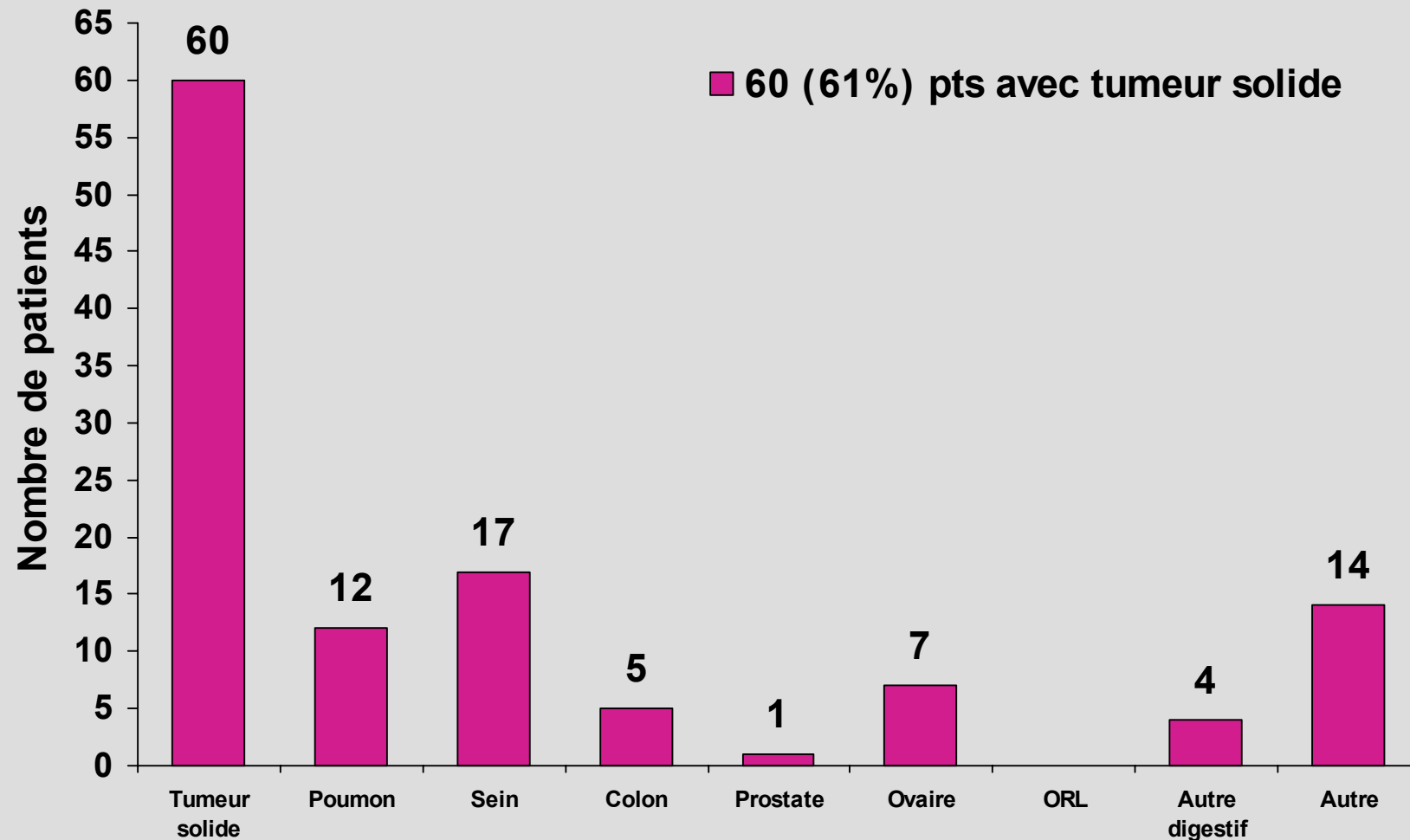
Durée moyenne de suivi : 14 ± 5 semaines (médiane = 15)

Données démographiques

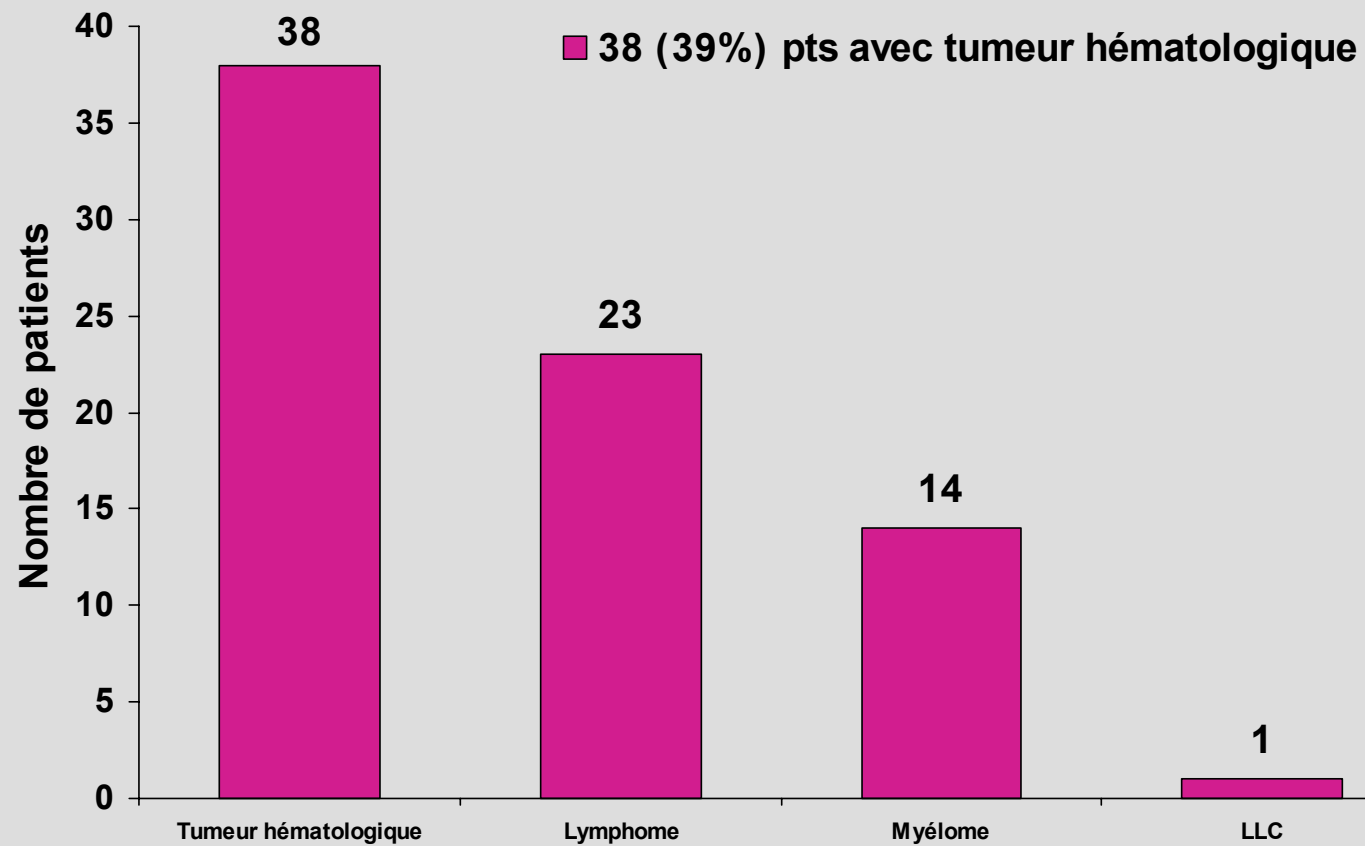


	Total (n=98)
Age (ans)	64±12
Sexe (%H/F)	40% / 60%
- en âge de procréer avec contraception.	4
- stérile ou chir. stérilisée	11
- ménopausée	43
Poids (kg)	66±13
Taille (cm)	165±9
BMI (kg/m ²)	24±4

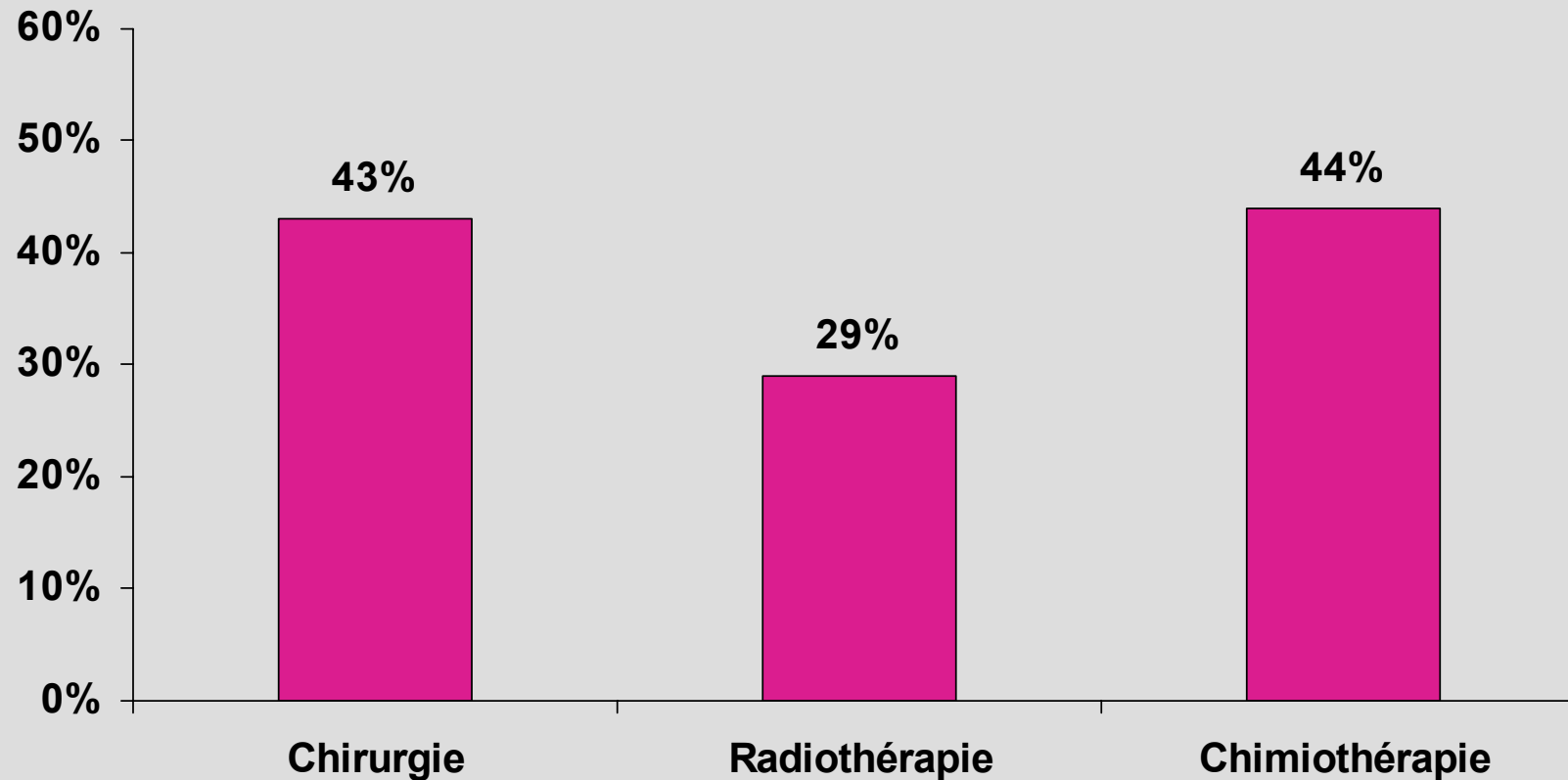
Description et classification tumorale



Description et classification tumorale



Traitements antérieurs de la maladie

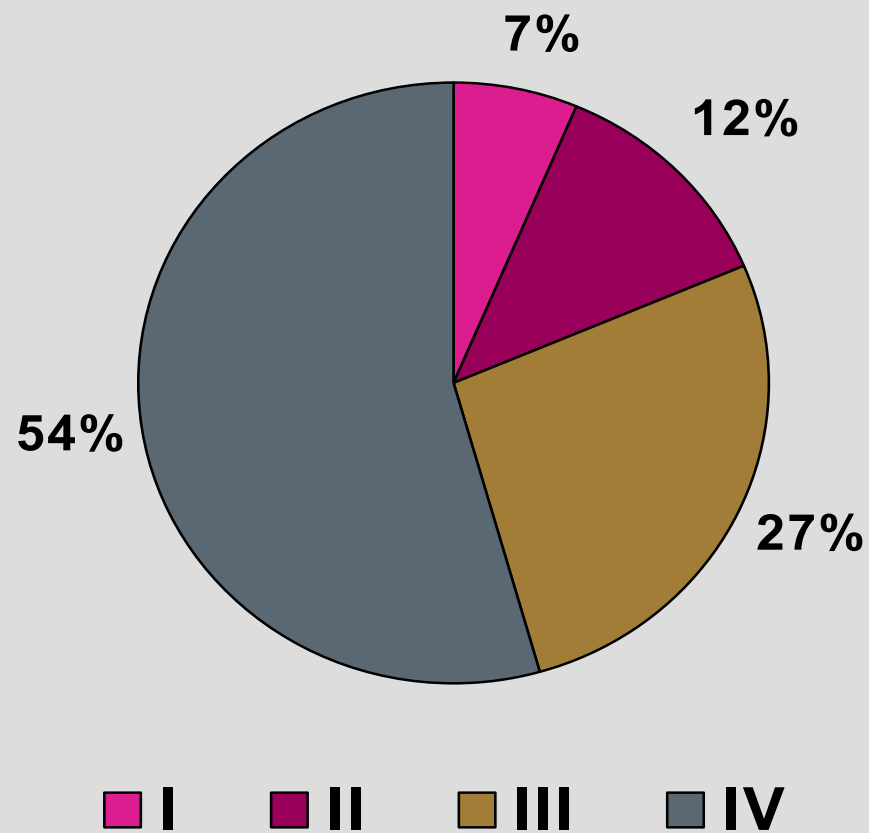


30% de chimiothérapie en cours contiennent des sels de platine

Description et classification tumorale



Stade de la maladie



Traitements antérieurs de l'anémie



	Total (n=98)
Transfusion dans le mois précédant l'inclusion	8 (8%)
Transfusion dans les 6 mois précédant l'inclusion	8 (8%)
Nombre de culots globulaires	
moyenne \pm ET	4\pm2
médiane	4

Biochimie / Hématologie à l'inclusion



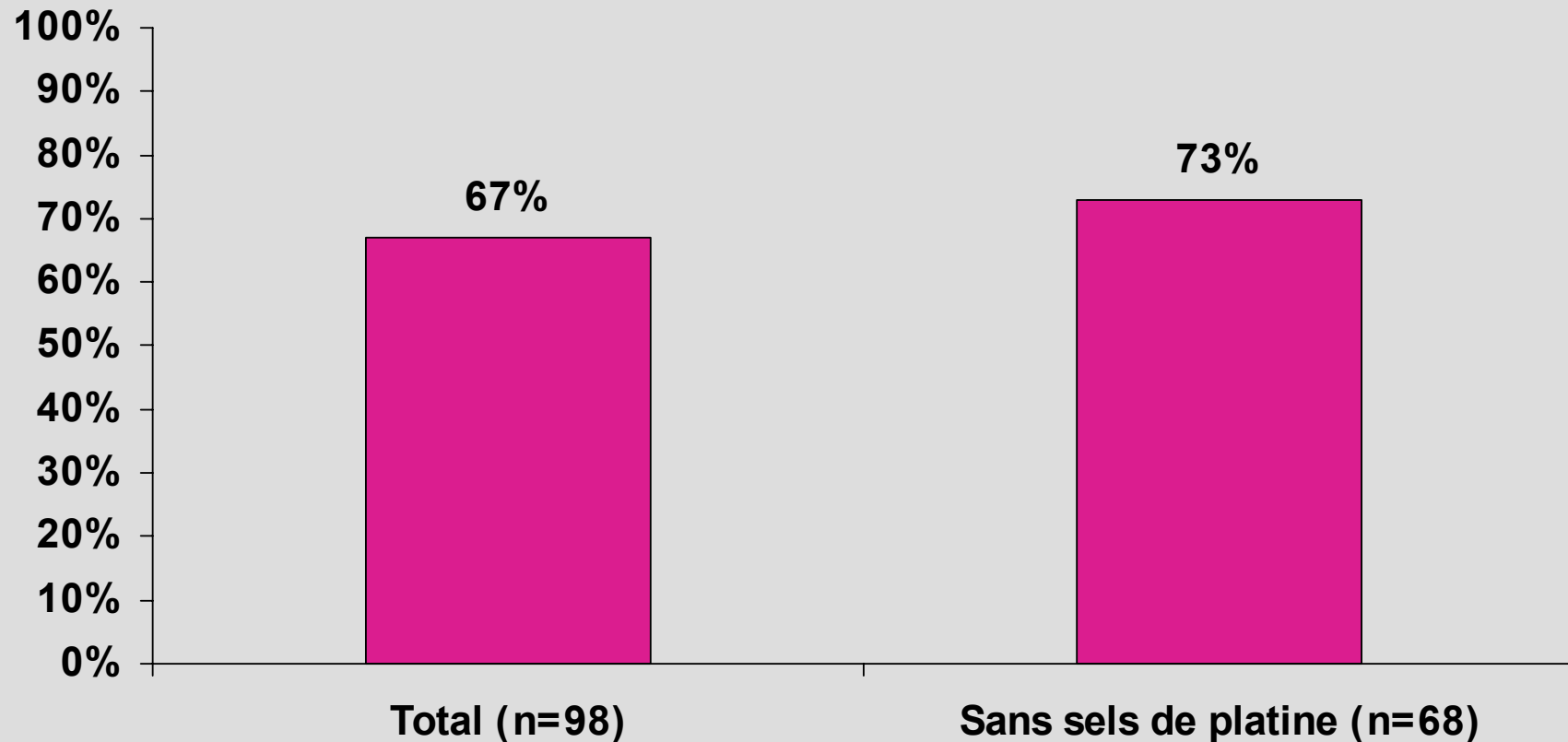
	Total (n=98)
Créatininémie ($\mu\text{mol/l}$)	81.5\pm24.0
Hémoglobine (g/dl)*	
	10.1\pm1.0
Hématocrite (%)	30.6\pm3.3
Plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	323\pm163
Leucocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	6.2\pm3.6
Neutrophiles ($10^3/\text{mm}^3$)	4.1\pm2.9
Lymphocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	1.4\pm1.9

* 1 patient avec Hb < 8 g/dl

Analyse de l'efficacité



Réponse au traitement

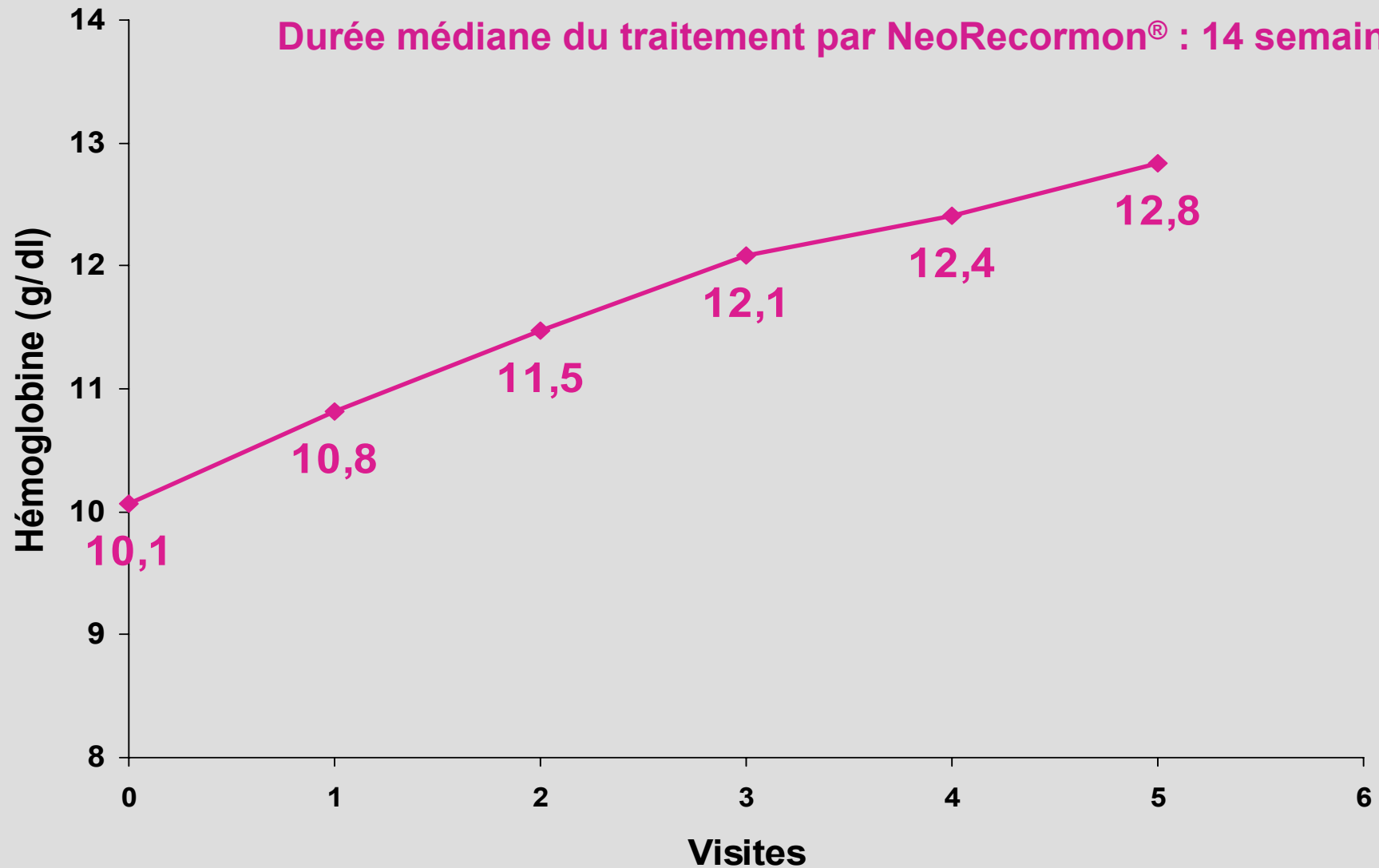


Délai médian de réponse = 43 jours

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

Tolérance : EI liés au traitement



% de patients

Troubles du système vasculaire

bouffées de chaleur	2 %
phlébite MI	1 %
thrombose veineuse profonde	1 %

Etat général

douleur	1 %
----------------	------------

Troubles du système nerveux

céphalées	1 %
------------------	------------

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.**