

GUIA CLÍNICA
ANEMIA EN CÀNCER I FACTORS ESTIMULANTS
DE L'ERITROPOESI (FEE)

Grup Treball FEE ICO
Comissió Farmacoterapèutica ICO

GRUP DE TREBALL:

El grup de treball delegat per la Comissió Farmacoterapèutica del Institut Català d'Oncologia pel desenvolupament d'una guia clínica de factors estimulants de l'eritropoïesis (FEE) està constituït per les següents persones:

ICO Girona Dr. J. Trueta:

Dra. Arnedos
Dr. Fuentes
Dr. Gardella
Dr. Soler

ICO Germans Trias i Pujol:

Dra Ardevol
Dr. Arellano
Dr. Font
Dr. Oriol
Dr. Pontón

ICO Duran i Reynals:

Dra. Clopés
Dr. Guedea
Dr. Mesia
Dr. Petit

Metodologia:

- Revisió de l'evidència científica, graduació de l'evidència segons l'ASCO. S'accepta evidència nivell I ó II.
- Discussió.
- Definició de la Guia Clínica
- Avaluació per analitzar la repercussió de l'implantació
- Revisió cada 2 anys o quan aparegui nova evidència

1- Utilització dels Factors estimulants de l'eritropoesi (FEE) en el tractament de l'anèmia induïda per quimioteràpia

Objectiu del tractament: Aconseguir la pal.liació dels símptomes anèmics que produeixen xifres d'Hb < 10,5g/dL, en pacients on l'objectiu principal del tractament oncològic sigui la pal.liació

Malalt candidat, criteris per l'inici del tractament:

Malalt amb nivells de Hemoglobina (Hb):

- Hb<10.5g/dL i no finalitzat el tractament amb quimioteràpia.
- Hb<12g/dL i reducció 1.5g/dL o superior durant l'últim mes o des de l'últim cicle i simptomatologia anèmica. També s'avaluarà si comorbiditat cardiopulmonar.

La política transfusional s'aplicarà la de cada centre.

Avaluació de l'anèmia (bassal - periòdica)

La indicació de tractament amb FEE anirà precedida d'un estudi d'anèmies complet que permeti descartar ferropènia o altres estats carencials que podrien impedir una resposta adequada. En funció dels resultats estaria indicat complementar el tractament amb FEE amb ferro, vitamina B12 o àcid fòlic. Aquest estudi s'hauria de repetir durant el tractament en cas de mala resposta no explicable per altres causes o segons criteri clínic.

Aquest estudi inclourà:

- Hemograma.
- Hemoglobina basal i periòdica (periodicitat en funció de la durada del cicle).
- Controls periòdics de creatinina.

Titulació de la dosi

- Regim de tractament inicial:

- Eritropoietina alfa o beta 150 UI/Kg/dia, tres cops setmana
Eritropoietina alfa o beta 450 UI/Kg/setmanal
- Darbepoetina 2.25mc/Kg/setmanal o 6,75mc/Kg cada 3 setmanes (trisetmanal)

Es consideren equivalents terapèutics, es a dir, es poden sotmetre a programa d'intercanvi terapèutic:

- Les presentacions d'eritropoietina alfa i beta 10.000UI
- Les presentacions adaptades a la posologia setmanal de tots els FEE: Eritropoietina alfa 40.000UI vs eritropoietina beta 30.000UI vs darbepoetina 150mcg

Ajust dosi per pes, solament amb els casos extrems Pes ideal >100Kg o <50Kg.

- Fallida de tractament

Si després de 4-6 setmanes no augmenta l'hemoglobina 1g/dL, doblar la dosi de estimulador de l'eritropoiesi,. En les pautes setmanals es recomana que en aquest augment de dosis es divideixi la dosi en 2-3 cops a la setmana. En el cas de darbepoetina trisetmanal, si no s'observa resposta, s'ha de suspendre el tractament.

Revaluar al malalt després d'altres 4-6 setmanes, si encara no hi ha una resposta òptima suspendre el tractament i analitzar les possibles causes (progressió tumoral, pèrdues de sang, dèficit de ferro, anticossos anti-EPO,...)

- Excés de resposta

Finalització del tractament si a les 4 setmanes del tractament quimioteràpic o després de 1-2 cicles de QT si:

- Es troba un augment de 2g/dL de hemoglobina
- Hemoglobina >13g/dL

Es recomana el seguiment estricte d'aquests criteris. Aquesta recomanació està basada en l'aparició de determinats articles (Henke i cols, Leylans-Jones i cols i Machtay i cols) que troben una relació negativa entre l'administració de FEE i supervivència quan l'objectiu de nivell d'hemoglobina és superior a 12 g/dl.

Durada del tractament

Fins 4-6 setmanes (equivalent a un cicle) després de finalitzar l'últim cicle de quimioteràpia.

Suplementació amb ferro

Si cal en funció de:

- Ferritina (<100) i/o Saturació de transferrina (<20%)
- Resposta del pacient.

Dosi de ferro:

Oral: 315mg ferro element/dia.

Endovenós: Ferro sacarosa (Venofer® 100mg ampolla)

Dosis: La dosi total acumulada, equivalent al dèficit total de ferro (mg), està determinada per la concentració d'hemoglobina i pel pes del malalt descrit a continuació:

$$\text{Dèficit de ferro (mg)} = \text{Pes corporal (kg)} \times (\text{Hb objectiu} - \text{Hb real}) \times 0,24 + \text{depòsti de ferro (mg)}$$

El depòsit de ferro es pot establir com factor fixe 500mg o segons pes corporal per una Hb objectiu de 130g/l, 15mg/kg.

2- Utilització dels Factors estimulants de l'eritropoesi en el tractament de l'anèmia en síndromes mielodisplàstiques (SMD) i mieloproliferatives

Objectiu del tractament: Aconseguir Hemoglobina >12g/dL.

Malalt candidat, criteris per l'inici del tractament:

Malalt amb SMD de baix risc (AR i ARS) i anèmia simptomàtica i nivells bassals d'EPO<200Mu/ML.

Es sol·licitarà per via de l'ús compassiu.

Titulació de dosi i avaluació resposta

Mateixos criteris de dosi, escalada o reducció i retirada que en la indicació de anèmia induïda per quimioteràpia, tot i que no hi ha evidència independent.

Seguiment

Avaluació cada 4 setmanes des de l'inici fins ajust de dosi i després com a màxim avaluació i nova prescripció als 3 mesos

Altres consideracions:

- Els tractaments en combinació amb G-CSF només en el context d'assaig clínic.
- No hi ha evidència demostrada en anèmia refractària amb excés de blastes (AREB).
- L'evidència en malaltia mieloproliferativa és molt escassa per la baixa incidència. Recomanable l'ús en el context d'assaig clínic.

3- Utilització dels Factors estimulants de l'eritropoesi en el tractament de l'anèmia en mieloma múltiple, limfoma i leucèmia limfocítica crònica en absència de quimioteràpia.

Objectiu del tractament: Aconseguir Hemoglobina >12g/dL.

Malalt candidat, criteris per l'inici del tractament

Malalt amb mieloma múltiple, limfoma de baix grau i leucèmia limfocítica crònica i anèmia en absència de quimioteràpia on l'únic criteri de progressió de la malaltia és l'anèmia i és la principal responsable de la simptomatologia del pacient.

Es sol·licitarà per via de l'ús compassiu.

Titulació de dosi i avaluació resposta

Mateixos criteris de dosi, escalada o reducció i retirada que en la indicació de anèmia induïda per quimioteràpia, tot i que no hi ha evidència independent.

Seguiment

Avaluació cada 4 setmanes des de l'inici fins ajust de dosi i després com a màxim avaluació i nova prescripció als 3 mesos

Suplementació amb ferro

Dosi de ferro: 315mg ferro element/dia.

Altres consideracions:

- Es decideix que es recollirà l'experiència de l'ús d'epoetina en el grup de malalts amb anèmia en mieloma múltiple, limfoma de baix grau i leucèmia limfocítica crònica en absència de quimioteràpia on l'únic criteri on l'únic criteri de progressió de la malaltia és l'anèmia i en pacients amb SMD de baix risc (AR i ARS) i nivells bassals d'EPO<200Mu/ml.
 - S'inclourà en aquesta avaluació la epoetina basal, no com criteri d'inici de tractament sinó per la seva avaluació de factor pronòstic de resposta.
 - S'unificarà en aquesta indicació la presentació de epoetina a epoetina alfa.

4- Utilització dels Factors estimulants de l'eritropoesi en el tractament de l'anèmia en situació de manca d'empèl o barrera de grup després de trasplantament de progenitors hemopoètics (TPH)

Objectiu del tractament: Aconseguir Hemoglobina >12g/dL.

Malalt candidat, criteris per l'inici del tractament:

Malalt amb en situació de manca d'empèl o barrera de grup després de trasplantament de progenitors hemopoètics (TPH)

Es sol·licitarà per via de l'ús compassiu.

Titulació de dosi i avaluació resposta

Mateixos criteris de dosi, escalada o reducció i retirada que en la indicació de anèmia induïda per quimioteràpia, tot i que no hi ha evidència independent.

Seguiment

Avaluació cada 4 setmanes des de l'inici fins ajust de dosi i després com a màxim avaluació i nova prescripció als 3 mesos

BIBLIOGRAFIA

- Scientific Discussion EMEA 2005. (www.emea.eu).
- Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos 2005.
- Micromedex. Healthcare Series.
- Monografia Aranesp®
- Monografia Eprex®
- Monografia Epopen®.
- Monografia NeoRecormon®.

- Cancer and treatment-related anemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V 1.2003. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org
- Cancer -related fatigue. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V 1.2003. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org
- Acute Myeloid Leukemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V 1.2003. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org
- Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. European Journal of Cancer 2004; 40: 2201-2216
- Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH et al. Use of epoetin in patients with cancer: Evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. J Clin Oncol 2002; 20: 4083-4107.
- Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum on behalf of the British Committee for the Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma. Br J Haematol 2001; 115: 522-540.

- Auerbach M, Ballard H, Trout JR et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 1301-1307.
- Baron F, Sautois B, Baudoux E, et al. Optimization of recombinant human erythropoietin therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Exp Hematol 2002; 30: 546-554.
- Blohmer JU, Wurschmidt F, Petry U et al. 6th interim analysis of a prospective, randomized, open and controlled AGO- and NOGGO-intergroup study: sequential adjuvant chemoradiotherapy with vs without epoetin alfa for patients with high-risk cervical cancer. Proc ASCO 2003; Abstract 1798.
- Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E et al. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia: a randomized, double-blind trial with placebo. J Clin Oncol 1994; 12: 1058-1062.
- Case DC, Burkowski RM, Carey RW et al. Recombinant human erythropoietin for anemic cancer patients on combination chemotherapy. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 801-806
- Casadevall N, Nataf J, Viron, et al. Pure red-aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002; 346: 469-75
- Cazzola M, Beguin Y, Kloczko J et al. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. Br J Haematol 2003; 122: 386-393.
- Cazzola M, Messinger D, Battistel V et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. Blood 1995; 86: 4446-4453.
- Chang J, Couture F, Young S et al. Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. J Clin Oncol 2005; 23: 2597-2605.
- Dammacco F, Silvestris F, Castoldi GL et al. The effectiveness and tolerability of epoetin alfa in patients with multiple myeloma refractory to chemotherapy. Int J Clin Lab Res 1998; 28: 127-134.

- Dammacco F, Castoldi G, Rodjer S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anemia of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 113: 172-9.
- Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R et al. Randomized phase III trial evaluating the role of erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2715-2721.
- Demetri GD, Kris M, Wade J et al. Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3412-3425.
- Dusenbery KE, McGuire WA, Holt et al. Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 1079-1084.
- Fujimori Y, Kanamaru A, Saheki K, et al. Recombinant human erythropoietin for late-onset anemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 1998; 67:131-136.
- Gabilove JL, Cleeland CS, Livingston RB et al. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875-2882.
- Gamucci T, Thorel MF, Frasca AM et al. Erythropoietin for the prevention of anemia in neoplastic patients treated with cisplatin. *Eur J Cancer* 1993; 29^a: S13-S14.
- Garton JP, Gertz MA, Witzg TE et al. Epoetin alfa for the treatment of anemia of multiple myeloma: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2069-2074.
- Glaser CM, Millesi W, Kornek G et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 705-715.
- Hedenus M, Hansen S, Taylor K et al. Randomized dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies. *Br J Haematol* 2002; 119: 79-86.
- Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003; 122: 394-403.
- Henke M, Guttenberger R, Barke A et al. Erythropoietin for patients undergoing radiotherapy: a pilot study. *Radiother Oncol* 1999; 50: 185-190.
- Henke M, Laszig R, Rube C et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255-60.
- Henry DH, Brooks BJ, Case DC et al. Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients receiving cisplatin chemotherapy. *Cancer J Sci Am* 1995; 1: 252
- Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998; 103: 1070-1074.
- Kasper C, Zahner J, Sayer HG. Recombinant human erythropoietin in combined treatment with granulocyte or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 497-502.
- Kotasek D, Steger G, Faught W et al. Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *European Journal of Cancer* 2003; 39: 2026-2034.
- Kurz C, Marth C, Windbichler G et al. Erythropoietin treatment under polychemotherapy in patients with gynecologic malignancies: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 461-466.
- Lavey RS, Dempsey WH. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1147-1152.
- Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5960-5972.
- Leyland-Jones B et al. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003; 4: 459-60.
- Link H, Boogaerts MA, Fauser AA, et al. A controlled trial of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation. *Blood* 1994; 84: 3327-3335.

- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW et al. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-2874.
- Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994; 84: 1056-63.
- Ludwig H, Rai K, Blade J et al. Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. *Hematol J* 2002; 3: 121-30.
- Markman M, Reichman B, Hakes T et al. The use of recombinant human erythropoietin to prevent carboplatin-induced anemia. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 172-176.
- Machtay et al. Definitive radiotherapy +/- erythropoietin for squamous cell carcinoma of the head and neck: Preliminary report of RTOG 99-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (Supl 1): S132.
- Oberhoff C, Neri B, Amadori D et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized, controlled study. *Ann Oncol* 1998; 9: 255-260.
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R et al Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. A randomized multicenter study. *Blood* 1996; 87: 2675-2682
- Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 24: 2486-2494.
- Richard S, Schuster MW. Stem cell transplantation and hematopoietic growth factors. *Curr Hematol Rep* 2002; 1: 103-109.
- Rizzo JD, Seidenfeld J, Piper M et al. Erythropoietin: a paradigm for the development of practice guidelines. *Hematology* 2001; 10: 30.
- Rodriguez JN et al. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: meta-analytical study. *Br J Haematol* 1995; 91: 254.
- Schwartzberg LS, Yee LK, Senecal FM et al. A randomized comparison of every-2-week darbepoetin alfa and weekly epoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia in patients with breast, lung or gynecologic cancer. *Oncologist* 2004; 9: 696-707.
- Seidenfeld J, Piper M, Plamm C et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1204-14.
- Silberstein PT, Witzig TE, Sloan JA et al. Weekly erythropoietin for patients with chemotherapy induced anemia: a randomized, placebo-controlled trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Proc ASCO* 2002; Abstract 1422.
- Silvestris F, Romito A, Fanelli P et al. Long-term therapy with recombinant human erythropoietin in progressing multiple myeloma. *Ann Hematol* 1995; 70: 313-318.
- Sweeney PJ, Nicolae D, Ignacio L et al. Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: final report of a randomized, open-labelled, phase II trial. *Br J Cancer* 1998; 77: 1996-2002.
- Ten Bokkel Huinink WW, de Swart CA, van Toorn DW et al. Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin on anemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. *Med Oncol* 1998; 15: 174-182.
- Thatcher N, De Campos ES, Bell DR et al. Epoetin alpha prevents anemia and reduces transfusion requirements in patients undergoing primarily platinum-based chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 396-402.
- Vansteenkiste J et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute* 2002, Vol. 94; 16: 1211-1220.
- Wallvik J, Stenke L, Bernell P et al. Serum erythropoietin levels correlate with survival and independently predict response to erythropoietin treatment in patients with MDS. *Eur J Haematol* 2002; 68: 180-5.
- Waltzman RJ, Croot C, Williams D et al. Final hematologic results: epoetin alfa (Epo) 40,000U QW vs darbepoetin alfa (Darb) 200µg Q2W in anemic cancer patients receiving chemotherapy. *Proc ASCO* 2005, abstract 8030.

- Welch RS, James RD, Wilkinson PM et al. Recombinant human erythropoetin and platinum-based chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Cancer J Sci Am* 1995; 1: 261.
- Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL et al. Phase III randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2606-2617.
- Wurning C, Windhager R, Schwameis E et al. Prevention of chemotherapy-induced anemia by the use of erythropoietin in patients with primary malignant bone tumors (a double-blind, randomized, phase III study). *Transfusion* 1996; 36: 155-159.