

Place des biosimilaires de l'époétine dans le traitement des anémies chimio-induites : résultats du sous-groupe Cancer du Sein

E. Luporsi,¹ M. Michallet,² P. Soubeyran,³

1 ICL Alexis Vautrin, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy, France - 2 Hôpital Lyon-Sud, Service d'hématologie, 69000 Lyon, France - 3 Institut Bergonié et Université Bordeaux Segalen, Service d'oncologie médicale, 33000 Bordeaux, France

Résumé

Sujet de l'étude : L'étude **ORHEO** (place des biOsimilaireS dans la prise en charge thérapeutique de l'anémie chimio-induite en **HE**matologie et en **ON**cologie) a été réalisée en France afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance des biosimilaires de l'époétine alpha (BEA) dans le traitement des anémies chimio-induites (ACI). L'étude a inclus un total de 2310 patients, âgés en moyenne de 66,5 ans, dont 79,6 % (1838) avaient des tumeurs solides, 13,0 % (301) un lymphome et 7,4 % (171) un myélome. Nous rapportons ici les résultats du sous-groupe de patients atteints de cancer du sein.

Objectifs : L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la proportion de patients répondeurs au traitement à 3 mois (M+3). La réponse était définie comme un taux d'hémoglobine [Hb] ≥ 10 g/dl ou une augmentation du taux d'Hb ≥ 1 g/dl depuis la visite d'inclusion ou l'atteinte du taux cible d'Hb fixé par le médecin traitant au début de l'étude, sans transfusion sanguine dans les 3 semaines précédant la mesure. Les objectifs secondaires comprenaient la proportion de répondeurs à 6 mois (M+6), le taux d'événements indésirables (EI) et la description des modalités de traitement.

Méthodes : L'étude **ORHEO** est une étude observationnelle, longitudinale et multicentrique. Les patients (pts) > 18 ans présentant une anémie (taux d'Hb < 11 g/dL) secondaire à une chimiothérapie pour cancer du sein et ayant bénéficié d'un traitement avec un BEA ont été inclus dans cette sous-analyse. Les caractéristiques des pts et le taux d'Hb cible défini par le médecin traitant au début de l'étude, le BEA prescrit ainsi que la posologie et les traitements associés ont été enregistrés à l'inclusion. Les pts ont été suivis à 3 et 6 mois. Les critères d'évaluation comprenaient la réponse au traitement et le taux de survenue d'événements indésirables (EI).

Résultats : Un total de 266 pts dont 254 femmes et 2 hommes, atteints de cancer du sein ont été inclus dans l'analyse. La majorité des patients inclus étaient métastatiques. A l'inclusion, le taux d'Hb moyen était de 9,9 g/dl. Dans 99,6 % des cas, les pts ont reçu l'époétine zêta (Retacrit®) ; la dose médiane administrée était de 30.000 UI en sous-cutanée, une fois par semaine et 22,3 % des pts ont reçu une supplémentation en fer. 44,1 % et 53,7 % des pts ont atteint le taux cible d'Hb à 3 et 6 mois respectivement. La réponse au traitement par BEA a été obtenue chez 86,8 % et 91,7% des pts à 3 et 6 mois, respectivement. L'augmentation moyenne du taux d'Hb a été de de 1,3 et 1,8 g/dl à 3 et 6 mois respectivement. A 6 mois, le taux de transfusion était de 0,7 %. 9,9 % des pts ont présenté au moins un EI. Le taux d'événements thrombotiques dans cette cohorte était de 0,8 %. Aucun décès lié aux BEA n'a été rapporté.

Conclusion : **ORHEO** est la plus large étude européenne réalisée à ce jour sur les biosimilaires de l'époétine alpha. Les résultats généraux ont été présentés en poster à l'ASCO 2013. L'époétine zêta a été efficace et bien tolérée dans le traitement des ACI chez les patients atteints de cancer du sein. Les résultats observés dans cette sous-population de patients sont concordants avec ceux de la population globale de l'étude. Le taux d'accidents thrombotiques dans cette sous population est inférieur à celui rapporté dans la littérature pour une population générale de patients cancéreux.

Introduction

Les chimiothérapies peuvent induire des anémies chez les patients traités avec des conséquences potentiellement graves et pouvant aller jusqu'à l'interruption ou l'arrêt de ces chimiothérapies. Le traitement de ces anémies chimio-induites requiert entre autres, des transfusions sanguines ou l'administration d'époétine. L'étude **ORHEO** (place des biOsimilaireS dans la prise en charge thérapeutique de l'anémie chimio-induite en **HE**matologie et en **ON**cologie) avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité, après leur mise sur le marché, des biosimilaires de l'époétine alfa pour le traitement des anémies chimio-induites en oncologie et hématologie clinique. Nous rapportons ici les résultats du sous-groupe de patients atteint de cancers du sein.

Méthodes

Design de l'étude

- **ORHEO** : étude post-marketing, prospective, observationnelle, longitudinale, multicentrique, réalisée en France chez des oncologues et hématologues et ayant inclus 2333 patients au total.
- Patients suivis sur 6 mois à travers 3 visites : visite d'inclusion (D0), visite de suivi à 3 mois (M+3) et visite de suivi à 6 mois (M+6) (Figure 1).
- Données recueillies :
 - Caractéristiques des patients à l'inclusion avec les informations décrivant l'anémie telles que le taux d'Hémoglobine (Hb) observé et le taux d'Hb cible (défini par le médecin traitant au début de l'étude), le biosimilaire de l'époétine prescrit et les traitements associés.
 - Données d'efficacité et données de tolérance (NCI-CTC V2.0).

Critères d'inclusion

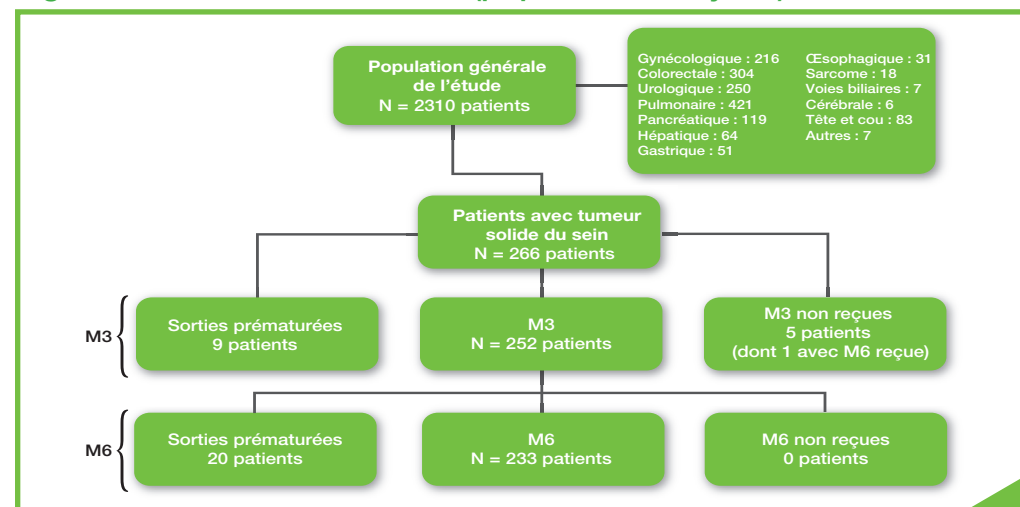
- Patients âgés de 18 ans ou plus.
- Patients présentant une anémie chimio-induite (quel que soit le cycle de chimiothérapie). L'anémie chimio-induite a été définie comme un taux d'Hb < 11 g/dl (selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé [OMS]) mesuré avant l'instauration du traitement par biosimilaire de l'époétine alpha.
- Patients présentant une tumeur solide ou une hémopathie maligne : lymphome ou myélome.
- Patients chez qui un traitement par biosimilaire de l'époétine alpha est prescrit.

Critères d'évaluation

- Variation du taux d'hémoglobine chez les patients sous chimiothérapie.
- Taux de survenue d'événements indésirables.
- Taux de transfusion.
- Variation des paramètres biologiques que sont: l'hématocrite, le taux de reticulocytes, le fer plasmatique, la ferritinémie et la saturation en transferrine.
- Réponse au traitement définie par l'un des critères suivants, sans transfusion sanguine dans les 3 semaines précédant la mesure :
 - Taux d'Hb ≥ 10 g/dl.
 - Augmentation du taux d'Hb ≥ 1 g/dl depuis la visite d'inclusion.
 - Atteinte du taux cible d'Hb fixé par le médecin traitant au début de l'étude.

Résultats

Figure 1. Flow chart de l'étude (population analysée)



Certains patients avaient des tumeurs sur plusieurs localisations à la fois

Caractéristiques des patients (Tableau 1)

- L'analyse globale de l'étude a porté au total sur 2310 patients (âge moyen : 66,5 ans) inclus à travers 235 centres ; 79,6 % des patients avaient une tumeur solide ; 13,0 % un lymphome et 7,4 % un myélome.
- La sous-analyse présentée ici a porté sur 266 patients au total (âge moyen : 61,4 ans) atteints de cancer du sein.
- La majorité de ces patients (38,8 %) avaient une tumeur au stade T2.
- 56,0 % d'entre eux présentaient des lésions métastatiques.
- A l'inclusion, le taux moyen d'Hb était de 9,9 g/dl et la majorité des patients avaient une anémie de grades 1 (71,1 %) et 2 (24,1%).
- Pour 52,6 % des patients le taux cible d'Hb était compris entre 12 et 12,9 g/dl.

Tableau 1. Caractéristiques des patients présentant un cancer du sein

Caractéristiques	Valeurs
Age, moyenne \pm ET (années)	61,4 \pm 11,9
Femmes (%)	99,3
Hb, moyenne \pm ET (g/dL)	9,9 \pm 0,8
Performance Status OMS, n (%)	266 (100)
0-1, n (%)	215 (80,8)
2, n (%)	43 (16,2)
3-4, n (%)	8 (3,0)
Caractéristiques de la maladie	
Tumeurs métastatiques, n (%)	149 (56,0)
Tumeurs stade T2, n (%)	103 (38,7)
Tumeurs stade T3, n (%)	50 (18,8)
Tumeurs stade T4, n (%)	28 (10,5)
IMC, n (%)	266 (100)
$< 18,5$ kg/m ² , n (%)	15 (5,7)
$[18,5 - 25]$ kg/m ² , n (%)	139 (52,1)
≥ 25 kg/m ² , n (%)	112 (42,2)

IMC, indice de masse corporelle

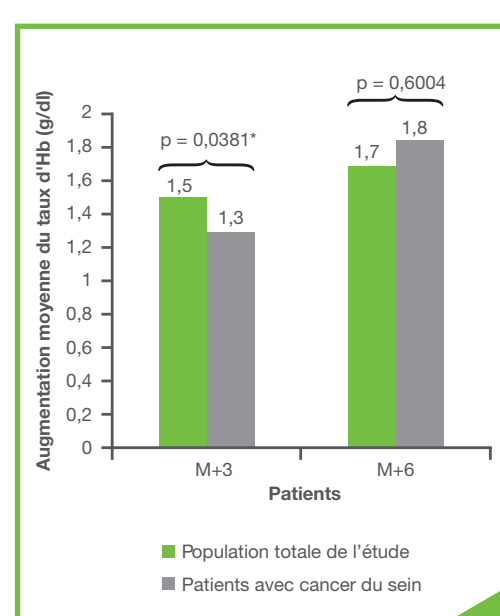
Prise en charge de l'anémie chimio-induite

- 99,6 % des patients présentant un cancer du sein ont été traités par l'époétine zêta.
- 22,3 % des patients ont eu un traitement additionnel avec du fer ; 7,3 % des folates et 3 % de la vitamine B.
- La dose médiane d'époétine administrée a été de 30.000 UI/semaine.
- L'administration a été faite par voie sous-cutanée dans 99,62 % des cas.

Réponse au traitement

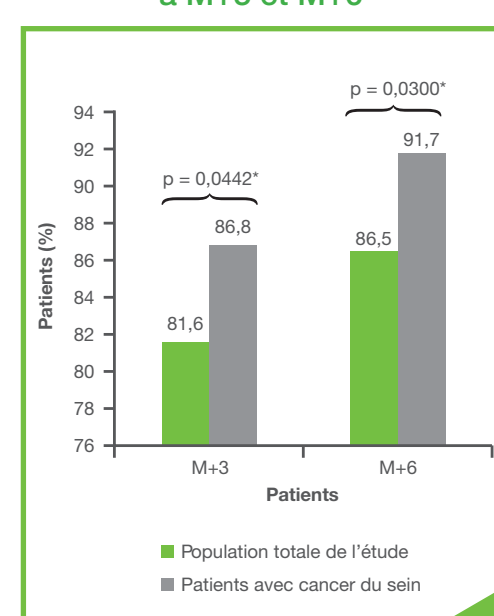
- L'augmentation moyenne du taux d'Hb a été respectivement de 1,3 g/dl et 1,8 g/dl à M+3 et M+6 (Figure 2).
- Respectivement 86,8 % et 91,7 % des patients ayant un cancer du sein ont eu une réponse au traitement (telle que définie précédemment) à M+3 et M+6 (Figure 3).
- Respectivement 44,1 % et 53,7 % des patients ont atteint le taux cible d'Hb à M+3 et M+6.
- Le délai moyen entre l'inclusion et l'atteinte du taux cible d'Hb a été de 97,3 \pm 46,4 jours chez les patients répondeurs.

Figure 2. Augmentation moyenne du taux d'Hb à M+3 et M+6



* Différence statistiquement significative

Figure 3. Pourcentage de patients répondeurs à M+3 et M+6



* Différence statistiquement significative

Tolérance

- 9,9 % des patients ayant un cancer du sein ont présenté au moins un événement indésirable pendant l'étude (Tableau 2).
- 0,8 % d'entre eux ont présenté un accident thromboembolique.
- Le taux de transfusion à M+6 était de 0,7 % (Tableau 3).

Tableau 2. Evénements Indésirables Significatifs notifiés durant l'étude

Evénements Indésirables Significatifs	Cancer du sein
Accidents thrombo-emboliques (%)	0,8
Infection (%)	1,2
Intolérance locale (%)	0,4
Hémorragies (%)	0
Autres (%)	7,9

Tableau 3. Taux de Transfusion

Taux de Transfusion	Dans l'année précédant l'étude	AM+6
Population globale de l'étude (%)	16,8	5,8
Patients avec cancer du sein (%)	109	0,7

Bibliographie

1. E. Luporsi. Hospira Data on European Biosimilar Epoetin, Retacrit, Affirm Treatment Response, Tolerability in Management of Anemia Secondary to Chemotherapy. Abstract 9564 presented at the 48th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) on June 3, 2013.
2. Tzekova V. et al. Therapeutic effects of epoetin zeta in the treatment of chemotherapy-induced anaemia. Curr Med Res Opin. 2009 Jul;25(7) : 1689-97.

Conflits d'intérêt

- E. Luporsi : aucun conflit d'intérêt • M. Michallet : aucun conflit d'intérêt • P. Soubeyran : aucun conflit d'intérêt

Conclusions

- **ORHEO est la plus large étude européenne réalisée à ce jour sur les biosimilaires de l'époétine alpha. Les résultats généraux ont été présentés en poster à l'ASCO 2013 (1).**
- **Les biosimilaires de l'époétine alpha sont efficaces dans la prise en charge des anémies chimio-induites chez les patients présentant un cancer du sein avec 91,7 % de répondeurs à M+6.**
- **Les biosimilaires de l'époétine alpha sont bien tolérés dans la prise en charge des anémies secondaires à une chimiothérapie pour cancer du sein avec seulement 0,8 % de patients qui ont présenté un événement thromboembolique. Le taux d'accidents thrombotiques dans cette sous population est inférieur à celui rapporté dans la littérature pour une population générale de patients cancéreux (2).**
- **Les résultats de l'étude ORHEO fournissent donc des preuves supplémentaires de l'efficacité et de l'innocuité des biosimilaires de l'époétine alpha dans la prise en charge des anémies chimio-induites chez les patients ayant un cancer du sein.**