
ADIS TOP TRIALS REVIEW

*Utilizzo di epoietina teta
nel trattamento
dell'anemia secondaria
a chemioterapia in
pazienti oncologici*

ADIS TOP TRIALS REVIEW

*Utilizzo di epoetina teta nel trattamento
dell'anemia secondaria a chemioterapia in pazienti oncologici*

ISBN 978 88 7556 712 5

Comitato Editoriale

Denis Bilotta
Stephanie Blick
Marianna Di Croce
Giuliana Gerardo
Luisa Granziero
Claudio Oliveri
Filippo Polcaro

Redazione

Rosy Bajetti

Produzione

Atlanta Biondi
Loredana Biscardi
Silvia Minora
Roberta Morlacci

*in*Science Communications™

Via B. Lanino, 5
20144 Milano

Via R. Gigante, 20
00143 Roma

© 2012 Wolters Kluwer Health Italy S.r.l.

Finito di stampare nel mese di marzo 2012 da Geca S.p.A. (Cesano Boscone – MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Si ringrazia Teva S.r.l. per il contributo alla diffusione del mezzo.

TEVCZZ1647

Introduzione

L'anemia rappresenta un importante evento avverso associato alla somministrazione di alcuni regimi chemioterapici, con importanti ricadute sullo status di salute e sulla qualità di vita (*Quality of Life*, QoL) dei pazienti.

Il principale trattamento per l'anemia è la terapia trasfusionale; tuttavia, il ricorso a questa strategia è limitato dal possibile rischio di infezioni e dalla scarsa disponibilità di prodotti ematici. Pertanto, appare necessario identificare approcci alternativi per il trattamento dei pazienti che sviluppano anemia in seguito a chemioterapia.

Le eritropoietine umane ricombinanti sono utilizzate da oltre 20 anni per il trattamento dell'anemia in pazienti chemioterapici. Le molecole appartenenti a questa classe condividono una struttura simile e legano lo stesso sito recettoriale. Tuttavia, le diverse eritropoietine umane ricombinanti si differenziano per il pattern di glicosilazione: tali diversità hanno una ricaduta sulla farmacocinetica delle singole molecole.

Epoetina teta (Eporatio®) è un'eritropoietina umana ricombinante di recente sviluppo, attualmente approvata per il trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti oncologici adulti sottoposti a chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi.

Per la registrazione di epoetina teta in pazienti affetti da anemia di origine tumorale, è stato intrapreso un programma di sviluppo clinico su larga scala che ha coinvolto 586 pazienti in alcuni *trials* clinici di fase III. In questa pubblicazione, sono presentati il disegno e i risultati principali di due studi che hanno interessato pazienti oncologici con anemia e trattati rispettivamente con chemioterapia contenente platino e chemioterapia non contenente platino.

Epoetina teta in pazienti oncologici affetti da anemia e trattati con chemioterapia contenente platino: studio randomizzato controllato

Tjulandin SA, Bias P, Elsässer R, et al. Epoetin Theta in Anaemic Cancer Patients Receiving Platinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. *Arch Drug Inf* 2010; 3: 45-53

Obiettivo

- Studio multinazionale, condotto per dimostrare la superiorità di epoetina teta rispetto a placebo e per confrontare questa molecola con epoetina beta, in pazienti anemici affetti da tumori solidi trattati con chemioterapia contenente platino.

Disegno

- Studio di fase III, multinazionale, multicentrico, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli.
- Pazienti adulti con tumori solidi trattati con chemioterapia contenente platino e con livelli di emoglobina ≤ 11 g/dl sono stati randomizzati a ricevere epoetina teta ($n = 76$), epoetina beta ($n = 73$) o placebo ($n = 74$), per un periodo di 12 settimane.

- Il dosaggio iniziale di epoetina teta è stato pari a 20.000 UI/settimana, in singola somministrazione sottocute (sc), mentre quello di epoetina beta era 150 UI/kg tre volte a settimana, sempre sc. A partire dalla settimana 4, è stato possibile titolare il dosaggio di entrambe le molecole nei pazienti con mancata risposta alla terapia (incremento dell'emoglobina $\leq 1,0$ g/dl) [Figura 1].
- L'endpoint primario era la risposta emoglobinica completa, definita come un incremento di emoglobina ≥ 2 g/dl rispetto al basale, senza necessità di trasfusioni. Sono state inoltre condotte valutazioni di sicurezza.

Risultati

- La percentuale di pazienti con risposta emoglobinica completa è stata significativamente superiore nel gruppo epoetina teta, rispetto a quel-

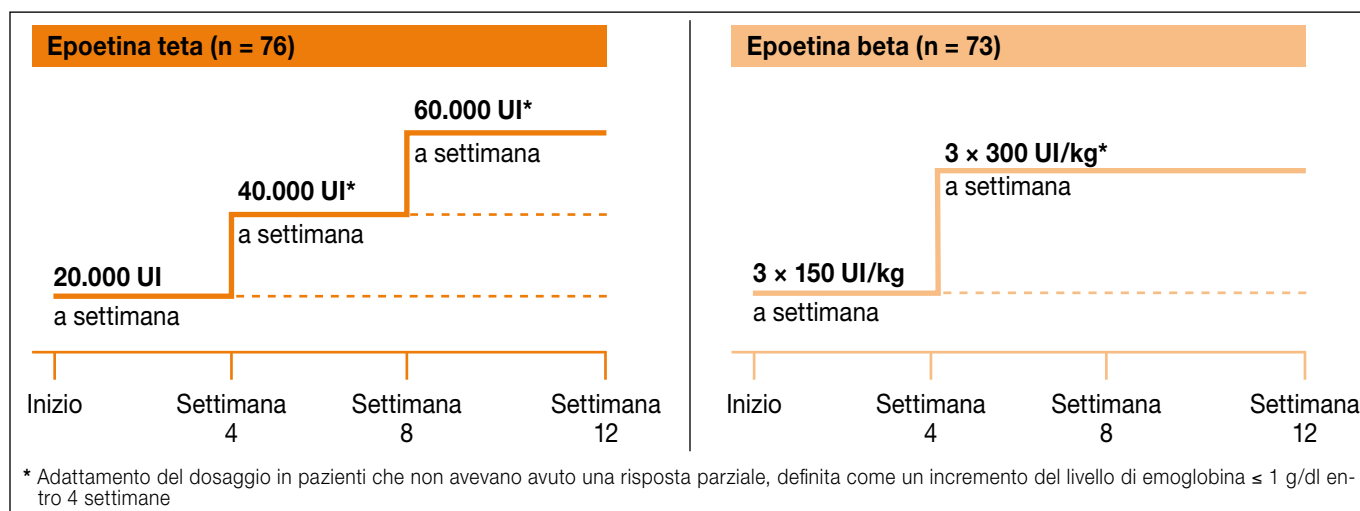


Figura 1. Adattamento del dosaggio in pazienti anemici con tumori solidi randomizzati a epoetina teta o epoetina beta (modificata graficamente dall'originale).

lo placebo ($p \leq 0,0001$) [Figura 2]. L'efficacia di epoetina teta in termini di risposta completa è stata confrontabile a quella di epoetina beta (vedi Figura 2).

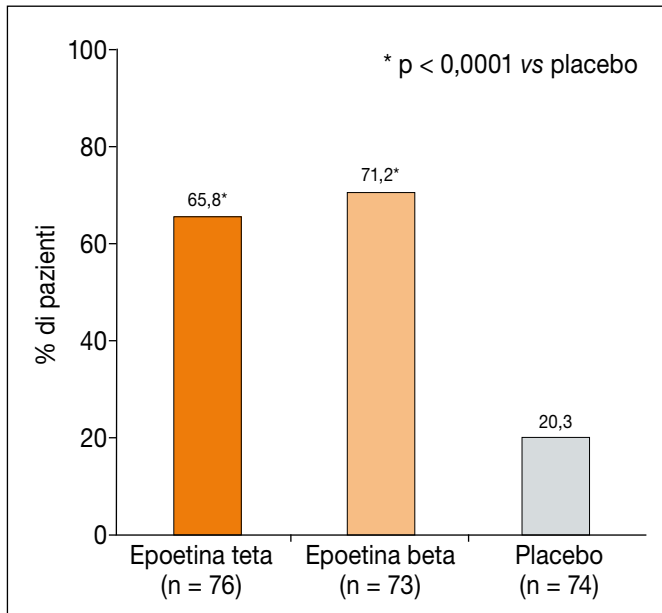


Figura 2. Incidenza di risposta emoglobinica completa (incremento di emoglobina ≥ 2 g/dl rispetto al basale) in pazienti anemici con tumori solidi randomizzati a epoetina teta, epoetina beta o placebo (elaborata graficamente dall'originale).

- La dose media al momento della risposta completa è stata di 30.000 UI per epoetina teta e di 42.230 UI per epoetina beta.
- Il 52% dei pazienti *responders* nel gruppo epoetina teta ha beneficiato di una risposta emoglo-

binica completa con una dose iniziale di 20.000 UI/settimana.

- I valori di emoglobina sono aumentati progressivamente nel corso dello studio nei pazienti in trattamento attivo, raggiungendo i 10 g/dl al giorno 15 nel gruppo epoetina teta e al giorno 22 con epoetina beta (Figura 3).

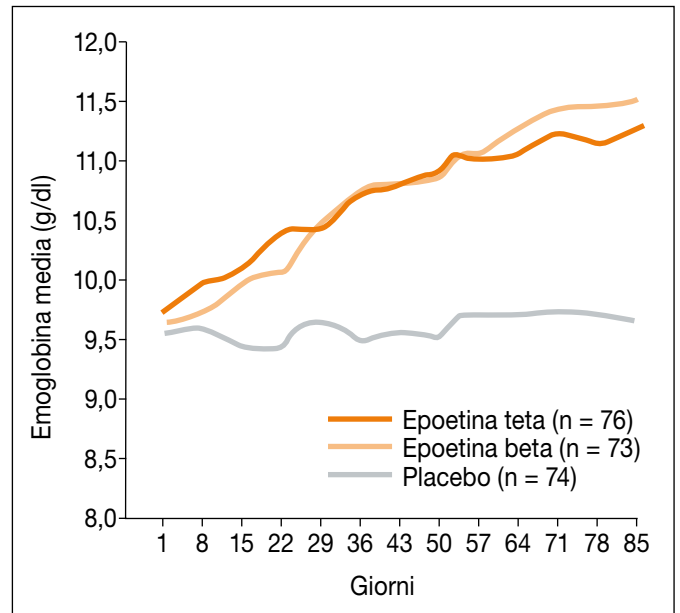


Figura 3. Andamento dei livelli di emoglobina nel corso del tempo in pazienti anemici con tumori solidi randomizzati a epoetina teta, epoetina beta o placebo (modificata graficamente dall'originale).

- L'incidenza complessiva di eventi avversi è stata 76,3% con epoetina teta, 86,3% con epoetina beta e 85,1% con placebo.

Conclusioni

- **Epoetina teta, al dosaggio iniziale di 20.000 UI/settimana sc, è stata superiore a placebo e confrontabile a epoetina beta nel determinare una risposta emoglobinica completa in pazienti anemici affetti da tumori solidi trattati con chemioterapia contenente platino.**
- **Tali risultati sono stati conseguiti già a bassi dosaggi di epoetina teta.**

Epoetina teta, somministrata secondo un nuovo schema posologico, nel trattamento dell'anemia in pazienti oncologici che ricevono chemioterapia non contenente platino: studio randomizzato controllato

Tjulandin SA, Bias P, Elsässer R, et al. Epoetin Theta with a New Dosing Schedule in Anaemic Cancer Patients Receiving Nonplatinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. *Arch Drug Inf* 2011; 4: 33-41

Obiettivo

- Studio multinazionale, condotto per dimostrare la superiorità di epoetina teta rispetto a placebo in pazienti anemici affetti da tumori solidi o neoplasie maligne ematologiche non mieloidi, trattati con chemioterapia non contenente platino.

Disegno

- Studio di fase III, multinazionale, multicentrico, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli.
- Pazienti adulti affetti da tumori solidi o da neoplasie maligne ematologiche non mieloidi, trattati precedentemente con chemioterapia non contenente platino e con livelli di emoglobina ≤ 11 g/dl sono stati randomizzati a ricevere epoetina teta (n = 95) o placebo (n = 91), per un periodo di 12 settimane.
- Il dosaggio iniziale di epoetina teta è stato pari a 20.000 UI/settimana, in singola somministrazione sc; nei pazienti con incremento dell'emoglobina $\leq 1,0$ g/dl dopo 4 settimane, è stato possibile aumentare il dosaggio a 40.000 UI/settimana e, dopo ulteriori 4 settimane, a 60.000 UI/settimana (vedi *Figura 1* dell'articolo precedente).
- L'endpoint primario era la risposta emoglobinica completa (incremento di emoglobina ≥ 2 g/dl dal basale senza necessità di trasfusioni). Sono state inoltre valutate la sicurezza e la QoL (questionario FACT-An, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia scale*).

Risultati

- Epoetina teta ha determinato una risposta emoglobinica completa in una percentuale significativamente maggiore di pazienti, rispetto al placebo ($p \leq 0,0001$; *Figura 1*).

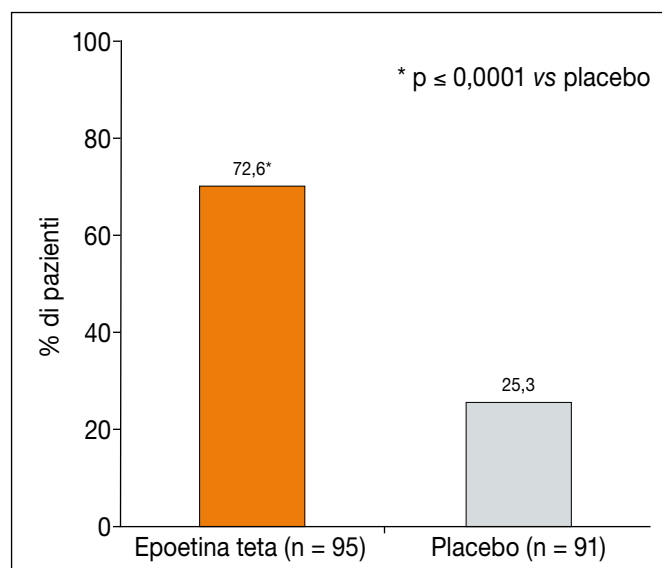


Figura 1. Incidenza di risposta emoglobinica completa (incremento di emoglobina ≥ 2 g/dl dal basale) in pazienti anemici con tumori solidi o neoplasie maligne ematologiche non mieloidi randomizzati a epoetina teta o placebo (elaborata graficamente dall'originale).

- La dose media di epoetina teta al momento della risposta completa è stata di 27.681 UI.
- Il 66,7% dei pazienti *responders* nel gruppo epoetina teta ha mostrato una risposta emoglobinica completa senza necessità di incrementare il dosaggio del farmaco.
- Epoetina teta ha indotto un aumento progressivo della concentrazione di emoglobina: i 10 g/dl sono

stati superati al giorno 25 e gli 11 g/dl sono stati raggiunti al giorno 64, con un vantaggio significativo rispetto a placebo ($p < 0,0001$; *Figura 2*).

- L'incidenza complessiva di eventi avversi è stata confrontabile nei due gruppi (80,0% con epoetina teta e 78,0% con placebo).

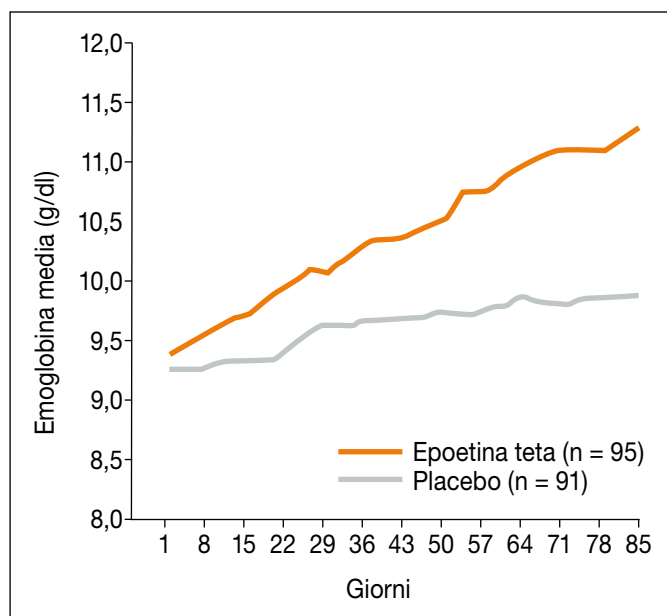


Figura 2. Andamento dei livelli di emoglobina nel corso del tempo in pazienti anemici con tumori solidi o neoplasie maligne ematologiche non mieloidi randomizzati a epoetina teta o placebo (modificata graficamente dall'originale).

- La terapia con epoetina teta ha determinato un miglioramento nella QoL dei pazienti trattati, più marcato rispetto a quanto riportato con placebo (*Figura 3*).

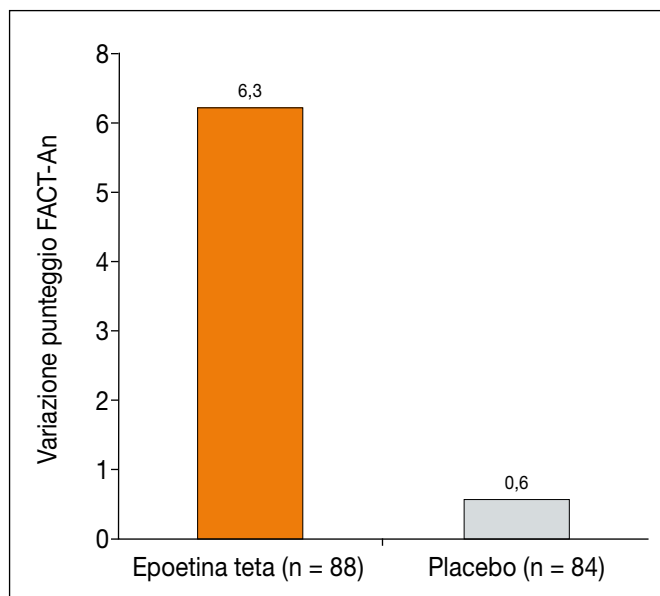


Figura 3. Variazione, rispetto al basale, nella qualità di vita (*Quality of Life, QoL*) [misurata con questionario FACT-An] in pazienti anemici con tumori solidi o neoplasie maligne ematologiche non mieloidi randomizzati a epoetina teta o placebo. Un punteggio > 0 indica un miglioramento della QoL. FACT-An, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia scale* (elaborata graficamente dall'originale).

Conclusioni

- **La somministrazione sc di un dosaggio iniziale di epoetina teta pari 20.000 UI/settimana, inferiore a quello necessario con altre eritropoietine, è una scelta terapeutica efficace e sicura per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie maligne ematologiche non mieloidi trattati con chemioterapia non contenente platino.**
- **È da sottolineare come la somministrazione del minimo dosaggio di eritropoietina necessario a evitare il rischio di trasfusione rispetti le indicazioni della *European Medicines Agency (EMA)* relative all'utilizzo delle epoetine in pazienti oncologici^[1].**

Bibliografia

1. European Medicines Agency. EMEA Public Statement: European medicines agency starts review of the safety of epoetins. Doc. Ref. EMEA/188068/2007 - corr. Londra, 27 aprile 2007. <http://www.halmed.hr/upl/novosti/18806807en.pdf>. Ultima consultazione: gennaio 2012

Eporatio[®]
(epoetina teta)

**Efficacia già
a basse dosi¹⁻³**

Depositato presso AIFA in data: 16/02/2012

COD. HTRLPEOONC12

TEVA

1. Tjulandin SA et al. Epoetin Theta in Anaemic Cancer Patients Receiving Platinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. Arch Drug Inf. 2010 Sep;3(3):45-53. (XM01-21)
2. Tjulandin SA et al. Epoetin Theta with a New Dosing Schedule in Anaemic Cancer Patients Receiving Nonplatinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. Arch Drug Info 2011 Sep;4(3):33-41 (XM01-22) 3. Eporatio[®] Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto

Distribuito unitamente a RCP