

I fattori di crescita eritropoietica nell'anemia chemioindotta

Focus on darbepoetina

The erythropoietic stimulating agents in chemotherapy induced anaemia

Focus on darbepoetin

Summary

Anaemia is a common problem in cancer patients that can negatively influence quality of life and prognosis. Until the end of '90s, red blood cells transfusion has been the unique treatment to restore red blood cells count. The introduction in clinical practice of recombinant human erythropoietin changed the conventional approach to anaemic patients. Erythropoietic Stimulating Agents (ESA) can increase haemoglobin levels and improve symptoms in anaemic patients. Optimal management of chemotherapy-induced anaemia (CIA) can be obtained strictly following evidence-based guidelines published by international organisations. The role of intravenous iron supplementation to improve response rate and the impact of treatment on survival are also discussed.

Gamucci T, Grandi R, Mentuccia L. The erythropoietic stimulating agents in chemotherapy induced anaemia. Focus on darbepoetin. Trends Med 2008; 8(3):143-160.

© 2008 Pharma Project Group srl

Teresa Gamucci, Roberta Grandi, Lucia Mentuccia
U.O.C. di Oncologia Medica
ASL di Frosinone
Ospedale "SS. Trinità"
Sora -FR-

Key words:
anaemia
epoetin(s)
erythropoietin(s)
darbepoetin
cancer
chemotherapy

 **Teresa Gamucci**
U.O.C. di Oncologia Medica
ASL di Frosinone
Ospedale "SS. Trinità"
03039 Sora -FR-
Tel. 0776.829363
Fax. 0776.839246

L'anemia (*an-aemia*) può essere definita come una ridotta quantità di emoglobina (Hb) circolante, piuttosto che come un ridotto numero di emazie e, per questo motivo, entrambi i parametri sono stati utilizzati nei trial clinici come endpoint primario di efficacia¹⁻³. Ad eccezione dei casi associati a carenze alimentari, malassorbimento o emorragie occulte, l'anemia severa si riscontra frequentemente in due condizioni cliniche:

- 1) nel paziente neoplastico in trattamento attivo;
- 2) nel paziente con insufficienza renale cronica (IRC).

La prima forma è definita anemia chemio-indotta o CIA (Chemio-Induced Anaemia). La prevalenza della CIA varia in funzione del tipo di neoplasia, dell'età del paziente, di preesistenti o concomitanti malattie e delle eventuali tera-

pie citostatiche in essere; essa va distinta dall'anemia associata alla neoplasia (AAN), ovvero non associata ai trattamenti ma alla malattia in sé. Circa il 50% dei pazienti con tumori solidi presenta alla diagnosi una condizione anemica, un valore che può raggiungere anche il 60-70% nei pazienti con linfomi non-Hodgkin^{4,5}. La riduzione dei valori di Hb circolante determina numerose alterazioni biologiche associate alla bassa tensione di O₂ a livello tissutale, nonché alterazioni emodinamiche compensatorie (tachicardia, ipertrofia ventricolare) e cognitive (disorientamento, perdita di memoria, etc.). Appare quindi evidente come una riduzione sensibile dei livelli di Hb rispetto al basale (> 2 g/dL) correli con un significativo peggioramento dell'indice di Karnofsky e di altre sca-

le di performance psicofisica⁶. Complessivamente quindi, l'anemia influenza la qualità di vita (Quality of Life -QoL-) con andamento proporzionale alla gravità^{7,8}. Poiché i valori di Hb al di sotto dei quali iniziare il trattamento con eritropoietine e gli obiettivi da raggiungere sono fissati da specifiche Linee Guida, è utile riportare la classificazione dell'anemia secondo i due standard maggiormente adottati (tabella 1).

Fino alla metà degli anni '30, l'anemia era trattata esclusivamente con la trasfusione di sangue intero; successivamente si osservò che gli androgeni stimolavano l'eritropoiesi, pur con tutti i limiti associati a tale trattamento¹¹. Solo negli ultimi 20 anni la stimolazione dell'eritropoiesi con la somministrazione esogena di eritropoietina ricombinante ha radicalmente cambiato la gestione del paziente anemico neoplastico.

Stimolazione eritropoietica vs trattamento trasfusionale

Benché la trasfusione di sangue sia ancora oggi una misura abbastanza diffusa nel trattamento dell'anemia grave, questa terapia presenta nume-

rose problematiche: rischio di trasmissione di agenti infettanti, di emolisi acuta dovuta ad incompatibilità del sistema AB0 e, nei trapianti di midollo, a reazioni GVHD (Graft-Versus-Host Disease) anche fatali¹². Infine, la trasfusione di sangue ha durata limitata e deve essere ripetuta nel tempo con notevole disagio per il paziente¹³.

A partire dal 1989, anno di introduzione della eritropoietina umana ricombinante (rHuEPO), numerosi studi hanno dimostrato che la somministrazione endovenosa o sottocutanea di questa sostanza costituisce un'alternativa efficace e comoda alla trasfusione sia per aumentare l'emoglobina, sia per migliorare la qualità di vita (Quality of Life -QoL-)¹⁴⁻¹⁶. Sulla base dei risultati di ampi trial sono state redatte specifiche Linee Guida: di particolare rilievo in questo contesto sono quelle aggiornate nel 2007 e pubblicate nel 2008 dall'American Society of Clinical Oncology (ASCO) congiuntamente all'American Society of Hematology (ASH) nonché quelle Europee della European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)^{17,18}.

Questi due documenti, che costituiscono lo standard di riferimento per l'impiego ottimale delle proteine eritropoietiche, sono ampiamente (ma non totalmente) sovrapponibili ed aggiornano le rispettive precedenti versioni (ASCO/ASH 2002) ed (EORTC 2004)^{19,20}. In questa rassegna, quando necessario, si farà riferimento anche alle Linee Guida del National Cancer Comprehensive Network (NCCN)²¹.

Eritropoietine a confronto

Per fattori di crescita eritropoietica, definiti nella nomenclatura ASCO *Erythropoiesis Stimulating Agents* (ESA) ed in quella EORTC *Erythropoietic Proteins* (EPO) si intendono tre eritropoietine ricombinanti: 1) epoetina-alfa; 2) epoetina-beta; 3) darbepoetina-alfa. Recentemente inoltre, sono stati pubblicati i dati di uno studio di non inferiorità condotto in pazienti dializzati con la prima eritropoietina-beta peghilata e, nel mese di Luglio 2007, questa molecola è stata approvata dall'EMA nei pazienti con IRC ma non in quelli con malattie neoplastiche^{22,23}.

Sono riportati di seguito i principali dati relativi alle tre eritropoietine attualmente disponibili in Italia. Queste molecole presentano un profilo farmacocinetico diverso e tale da giustificare differenti schedule. In tabella 2 sono riassunte le principali caratteristiche delle tre molecole. Analogamente a quanto osservato per le differenze farmacologiche esistenti fra le tre molecole, gli studi clinici hanno dimostrato tassi di rispo-

Tabella 1. Classificazione della gravità dell'anemia sulla base dei valori di emoglobina (g/dL). Nell'ultima colonna è riportata la sintomatologia associata a ciascun grado di anemia. (Dati da WHO 1968⁹ e Groopman JE 1999¹⁰).

| Grado | NCI | WHO | Sintomi |
|-------|-----------------------------------|----------|-------------------|
| 0 | Range di normalità | >11 | nessuno |
| 1 | 10 - <16 donne 10 - <18 uomini | 9.5-10.9 | lievi |
| 2 | 8-10 | 8-9.5 | moderati |
| 3 | 6.5-7.9 | 6.5-7.9 | gravi/molto gravi |
| 4 | <6.5 | <6.5 | a rischio di vita |

Tabella 2. Principali proprietà farmacologiche di epoetina-alfa, epoetina-beta e darbepoetina-alfa. (Dati da Cersosimo RJ 2006²⁴ e Summary Product Monograph²⁵).

| Parametro | Epo- α | Epo- β | Darb |
|---------------------------------------|---------------|--------------|-------|
| Peso molecolare (Kb) | ~ 30 | ~ 30 | ~ 38 |
| Biodisponibilità (%) | 20-30 | 23-42 | 37 |
| Emivita (h) | | | |
| - Endovenosa | 8.5 | - | 25.3 |
| - Endovenosa in IRC | 4-13 | - | 21 |
| - Sottocutanea | 16-19 | 13-28 | 33-48 |
| - Sottocutanea in IRC | 14 | 4-12 | 49 |
| Clearance (mL/h/kg) | 4.0 | - | 1.6 |
| TC _{max} al picco (h) | 16 | 12-28 | 86 |
| TC _{max} al picco in IRC (h) | 18 | - | 54 |

Legenda: IRC = Insufficienza Renale Cronica; TC_{max} = Tempo alla Concentrazione Massima

sta simili ma non sovrapponibili^{26,27}. L'epoetina-beta si differenzia dalla forma alfa per la diversa conformazione tridimensionale a parità di sequenza amminoacidica, determinando differenti caratteristiche farmacocinetiche²⁸. Il differente comportamento farmacologico delle molecole dipende dal maggior grado di glicosilazione e dall'aumento del peso molecolare di darbepoetina-alfa (~ 38kD) rispetto ad Epo- α (~ 30kD) e Epo- β (~ 30kD), a parità di lunghezza della catena polipeptidica (165 amminoacidi)²⁹⁻³¹. L'affinità recettoriale di darbepoetina-alfa è lievemente minore rispetto a quella espressa da Epo- α , a fronte di una emivita più lunga ed una aumentata attività biologica³².

Obiettivi del trattamento eritropoietico

Gli obiettivi del trattamento con eritropoietine sono convenzionalmente definiti in termini di:

- 1) incremento dei livelli basali di emoglobina;
- 2) riduzione delle unità di sangue trasfuso;
- 3) miglioramento della qualità di vita.

L'incremento dei livelli basali di Hb costituisce la *risposta emopoietica* ed è l'obiettivo primario del trattamento con eritropoietine. Al raggiungimento di tale obiettivo, *oggi fissato a valori pari a 12 g/dL*, consegue la riduzione del numero di trasfusioni, un altro parametro utilizzato in molti studi clinici per misurare l'efficacia del trattamento. Per quanto riguarda la qualità di vita, essa costituisce a tutt'oggi un end-point ancora poco esplorato negli studi clinici randomizzati.

Risposta emoglobinica

Per risposta emoglobinica si intende un incremento dei valori basali di Hb > 2 g/dL o il raggiungimento di valori di emoglobina pari a 12 g/dL in assenza di trasfusione negli

ultimi 28 giorni. L'efficacia del trattamento rispetto al placebo, o rispetto al farmaco di controllo, misura la percentuale di pazienti che ha raggiunto *almeno* uno dei due goal di cui sopra. Generalmente le Linee Guida indicano in 4-6 settimane il tempo minimo per ottenere incrementi apprezzabili dell'emoglobinemia^{17,18,21}. Dopo trattamento per 6-8 settimane (ASCO/ASH) o 4-8 settimane (EORTC), in assenza di risposta adeguata (incremento Hb < 1-2 g/dL), la somministrazione di ESA deve essere interrotta. Questi pazienti sono definiti *non responder* e costituiscono il 30-40% di tutti i pazienti con CIA trattati con eritropoietine. La mancata risposta al trattamento con una eritropoietina non è necessariamente "crociata" con altra eritropoietina e, in almeno un caso, è stato dimostrato in uno studio retrospettivo che pazienti poco responsivi all'epoetina-alfa (anche ad alte dosi) hanno successivamente risposto a darbepoetina-alfa alla dose di 200-300 μ g ogni 2 settimane, corrispondente a 150 μ g/sett³³. Le Linee Guida EORTC suggeriscono di iniziare il trattamento con ESA per valori di Hb pari a 9-11 g/dL e di mirare ad un target di 12 g/dL. Inoltre, viene posta enfasi sulla necessità di mantenere questo target con personalizzazione del dosaggio, per esempio dilazionando le dosi fino ad individuare la dose minima di mantenimento¹⁸. Sulla base dei risultati di studi clinici controllati che hanno visto un incremento della mortalità per valori di emoglobina > 12 g/dL, le Linee Guida ASCO ed EORTC han-

no fissato tale valore come limite massimo, suggerendo la riduzione del dosaggio qualora tali valori dovessero essere superati^{17,18}.

Supporto trasfusionale

Il numero di trasfusioni e la quantità totale di sangue trasfuso costituiscono end-point primari nella maggioranza dei trials con eritropoietine. Le Linee Guida indicano di valutare la trasfusione nei pazienti con valori di Hb < 9 g/dL e, per questa ragione, negli studi clinici i livelli basali di emoglobina sono raramente inferiori a 9 g/dL³⁴. La necessità di supporto trasfusionale durante trattamento eritropoietico è quindi un indice di mancata/inadeguata risposta al trattamento stesso. Negli studi clinici, la somministrazione di eritropoietina riduce il rischio relativo (RR) di trasfusione del 35-50% rispetto al placebo³⁵⁻³⁹.

Qualità di vita (QoL)

L'anemia si associa ad importante sintomatologia sistemica (astenia, vertigini, tachicardia, etc.) che rendono il paziente totalmente o parzialmente incapace di svolgere molte delle attività quotidiane, con impatto significativo sulla qualità di vita^{40,41}. Il peggioramento della QoL dipende dal grado e dalla durata dell'anemia: per anemie di grado ≥ 2 (Hb < 8 g/

dL) e di durata superiore ad una settimana, il paziente è frequentemente allettato, presenta importante sintomatologia cardiovascolare compensatoria e perdita progressiva dell'autosufficienza^{42,43}.

Purtroppo i dati circa i benefici della somministrazione di eritropoietina sulla qualità di vita sono ad oggi ancora scarsi e non sempre univoci^{44,45}. Gli strumenti utilizzati per misurare la qualità di vita nel paziente oncologico sono prevalentemente i questionari della serie FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy): alcuni di essi sono specifici per l'astenia (FACT-Fatigue) e per l'anemia (FACT-Anemia)^{46,47}.

Fattori predittivi di risposta

L'obiettivo del trattamento con eritropoietine è l'incremento di > 2 g/dL e la riduzione significativa del numero di trasfusioni; solo il 60-70% dei pazienti risponde adeguatamente al trattamento, indipendentemente dal tipo di eritropoietina⁴⁸⁻⁵⁰. Questo dato pone il problema di identificare preventivamente i pazienti non responsivi o poco responsivi alla stimolazione eritropoietica. Numerosi studi clinici e sperimentali hanno individuato una lunga serie di potenziali predittori di

risposta, ma solo pochi si sono dimostrati effettivamente sensibili ed accurati⁵¹⁻⁵³. Predittori di risposta affidabili sono risultati essere (tabella 3):

- 1) basse concentrazioni basali di eritropoietina endogena;
- 2) saturazione transferrina > 20%;
- 3) bassi livelli basali di Hb (< 10 g/dL).

Concentrazioni basali di eritropoietina endogena

Nei pazienti con ridotti livelli basali di eritropoietina endogena si riscontra una risposta più frequente rispetto alla controparte con valori più elevati. In particolare, valori di eritropoietina endogena < 100 mU/mL ed incrementi di Hb > 0.5 g/dL nelle prime 2 settimane di trattamento, predicono una risposta completa nel 95% dei trattati (accuratezza pari al 95%). Viceversa elevati livelli di eritropoietina endogena si associano a minori tassi di risposta: Ludwig e collaboratori hanno riscontrato che nei pazienti con livelli di Epo > 100 mU/mL trattati con dosi standard di epoetina-alfa, incrementi modesti nelle prime due settimane (< 0.5 g/dL) erano predittivi di mancata risposta (accuratezza 93%)⁵¹.

Reticolociti e ferritina

L'incremento del numero di reticulociti (> 40.000 cellule/

Tabella 3. Fattori predittivi di risposta al trattamento eritrostimolante in pazienti con anemia chemioindotta. (Dati da Ludwig 1994⁵¹ e 1998⁵², Adamson 1999⁵³).

| Fattori positivi | Fattori negativi |
|---|---|
| Livelli di Hb < 10.5 g/dL | Ridotta riserva midollare |
| Livelli di eritropoietina endogena < 100 mU/mL | Ridotte concentrazioni di folati |
| Saturazione transferrina > 20% | Ridotte riserve marziali |
| Incremento precoce reticulociti (> 40.000/ μ L) | Depositi di ferritina sierica < 100 μ g/L |

μL) costituisce un indice positivo di risposta e, per questo motivo, in alcuni studi la conta dei reticolociti circolanti è stata utilizzata come marker surrogato di risposta⁵⁴. Viceversa, concentrazioni di ferritina sierica $< 100 \mu\text{g/L}$ costituiscono un fattore predittore negativo di scarsa risposta terapeutica. Questi due elementi sono evidentemente correlati con l'attività biologica dell'epoetina che, stimolando la sin-

tesi di nuova emoglobina, accelera la maturazione delle cellule staminali della filiera rossa, determinando incremento di reticolociti e di emazie immature ma anche il depauperamento dei depositi di ferro (anemia funzionale). Ne consegue che l'impossibilità di attingere ad adeguati depositi di ferro, non sostenuti con supplementazione esogena (terapia marziale), riduce la sintesi di emoglobina.

I risultati degli studi clinici

A partire dalla metà degli anni '90 le proteine eritropoietiche sono state sottoposte ad estesi studi clinici in pazienti anemici a diversa etiopatogenesi. L'introduzione nel 2002 della darbepoetina ha dato un nuovo impulso alla ricerca clinica, prospettando schemi terapeutici meno gravosi a parità di efficacia. In tabella 4 sono riportate le indicazioni

Tabella 4. Linee Guida a confronto circa l'impiego ottimale di epoetina-alfa e darbepoetina alfa nell'anemia chemioindotta.

| Parametro | EORTC 2008 | ASH/ASCO 2008 |
|---|---|--|
| Inizio terapia | <ul style="list-style-type: none"> iniziare ESA per valori Hb pari a 9-11 g/dL per valori Hb ≤ 11.9 (senza sintomi) valutare opportunità ESA in relazione ai fattori di rischio individuali per valori Hb < 9 g/dL valutare necessità di trasfusione ed ESA in relazione condizioni singolo paziente | <ul style="list-style-type: none"> per valori ≤ 10 g/dL trattare sempre; valutare eventuale supporto trasfusionale per valori Hb pari a 10-12 g/dL e se paziente mai anemico in precedenza iniziare trattamento in relazione ai fattori di rischio individuali (età, riserva cardiopolmonare, etc) |
| Profilassi per Hb nella norma | <ul style="list-style-type: none"> non raccomandata | <ul style="list-style-type: none"> non raccomandata |
| Target Hb | <ul style="list-style-type: none"> 12 g/dL con aggiustamento del dosaggio per mantenere questo target | <ul style="list-style-type: none"> 12 g/dL con aggiustamento del dosaggio per mantenere questo target |
| Anemia cancro-correlata (in assenza di chemioterapia) | <ul style="list-style-type: none"> nessun trattamento | <ul style="list-style-type: none"> nessun trattamento |
| Schedule Epo- α | <ul style="list-style-type: none"> 150 UI/Kg 3 volte/sett 40.000 UI/sett Continuare per almeno 4-8 settimane prima di interrompere per mancata risposta | <ul style="list-style-type: none"> 150 UI/Kg 3 volte/sett 40.000 UI/sett Continuare per almeno 6-8 settimane e sospendere se incrementi HB $< 1-2$ g/dL o nessuna riduzione delle trasfusioni |
| Schedule Darb | <ul style="list-style-type: none"> 2.25 $\mu\text{g/Kg}$ a settimana 500 μg ogni 3 settimane Continuare per almeno 4-8 settimane prima di interrompere per mancata risposta | <ul style="list-style-type: none"> 2.25 $\mu\text{g/Kg}$ a settimana 500 μg ogni 3 settimane Continuare per almeno 6-8 settimane e sospendere se incrementi HB $< 1-2$ g/dL o nessuna riduzione delle trasfusioni |

L'innovazione più importante conseguente all'introduzione (2001) della darbepoetina è stata la possibilità della monosomministrazione settimanale. Successivamente si è dimostrato che la somministrazione di epoetina-alfa alla dose di 40.000 UI/sett è efficace quanto la dose da 150 UI/kg x 3/sett. Negli studi più recenti, avvallati dalle indicazioni delle Linee Guida, è stata comprovata l'efficacia e la sicurezza di darbepoetina 500 µg ogni 3 settimane, con importanti vantaggi in termini di comodità e costi di assistenza.

ni provenienti dalle Linee Guida ASH/ASCO ed EORTC in ordine alle modalità di somministrazione ed ai principali obiettivi da raggiungere durante la stimolazione eritropoietica in corso di CIA. L'innovazione più importante conseguente all'introduzione di darbepoetina è legata prevalentemente alla somministrazione monosettimanale (1/sett) di questa molecola approvata dall'EMA nel giugno 2001 rispetto alla somministrazione 3 volte a settimana (3/sett) dell'epoetina alfa^{55,56}. Il vantaggio della monosomministrazione settimanale, a parità di efficacia e sicurezza ha costituito un valore aggiunto importante sia per il paziente (maggior confort) sia per l'erogatore della prestazione (minor numero di prestazioni).

L'efficacia dei dosaggi della darbepoetina-alfa (2.25 µg/Kg/sett) e epoetina-alfa (150 UI/Kg x 3/sett) è stata suffra-

gata da numerosi studi clinici⁵⁷⁻⁶⁰. Successivamente è stato possibile verificare che epoetina alfa può essere somministrata alla dose di 40.000 U settimanali con risultati simili alla somministrazione tre volte a settimana^{50,61}. Risultati analoghi sono stati ottenuti con Epo-β alla dose di 30.000 U una sola volta a settimana in pazienti con cancro del polmone, registrando incrementi di Hb pari ad 1.3 g/dL entro la quarta settimana⁶². Stessi risultati sono stati ottenuti più recentemente nello studio BRAVE (Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin) in pazienti con carcinoma metastatico della mammella utilizzando la schedula da 30.000 UI/settimana⁶³. Contemporaneamente sono stati disegnati e condotti numerosi studi clinici che, sfruttando la maggior emivita di darbepoetina-alfa hanno tentato con successo programmi di somministrazione ogni 2 settimane (q2sett) e, più recentemente, ogni 3 settimane (q3sett) (approvata dall'EMA nel 2003)⁶⁴⁻⁶⁷.

Per quanto riguarda la somministrazione di darbepoetina-alfa ogni 3 settimane, questa appare conveniente sia per il paziente sia per il clinico, in quanto coincide con molte schedule di chemioterapia (somministrazione sincrona). Infine, la terapia sincrona consente un consistente risparmio di risorse, in quanto il trattamento viene effettuato in regime di *day hospital*, in occasione della chemioterapia. Alla luce di quanto appena riportato sono di seguito presentati i dati più recenti relativi agli studi clinici con darbepoetina-alfa somministrata ogni 2-3 settimane, con l'obiettivo di dimostrare che questi regimi sono sovrapponibili per efficacia e sicurezza alla monosomministrazione settimanale sia della darbepoetina stessa sia delle altre eritropoietine.

Darbepoetina ogni 3 settimane

A partire dalla seconda metà del 2003 sono stati pubblicati i risultati di numerosi trial volti a verificare l'efficacia e

Figura 1. Andamento delle concentrazioni di emoglobina dopo somministrazione sincrona ed asincrona di darbepoetina-alfa rispetto alla chemioterapia. Il valore target prefissato (12 g/dL) è stato raggiunto quasi con una settimana di anticipo con la somministrazione sincrona. (Dati da Glaspy JA 2005⁶⁸).

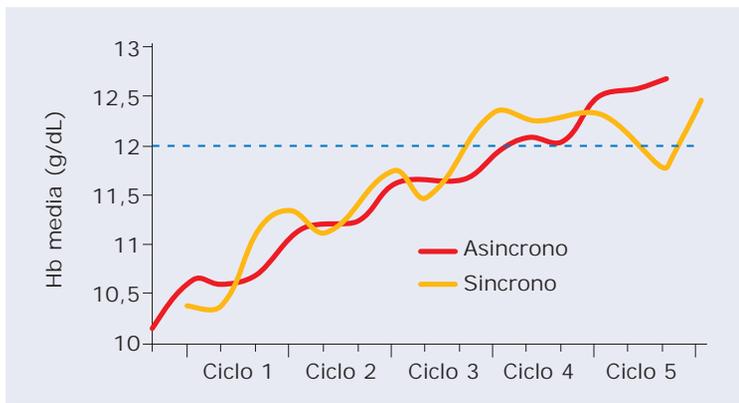
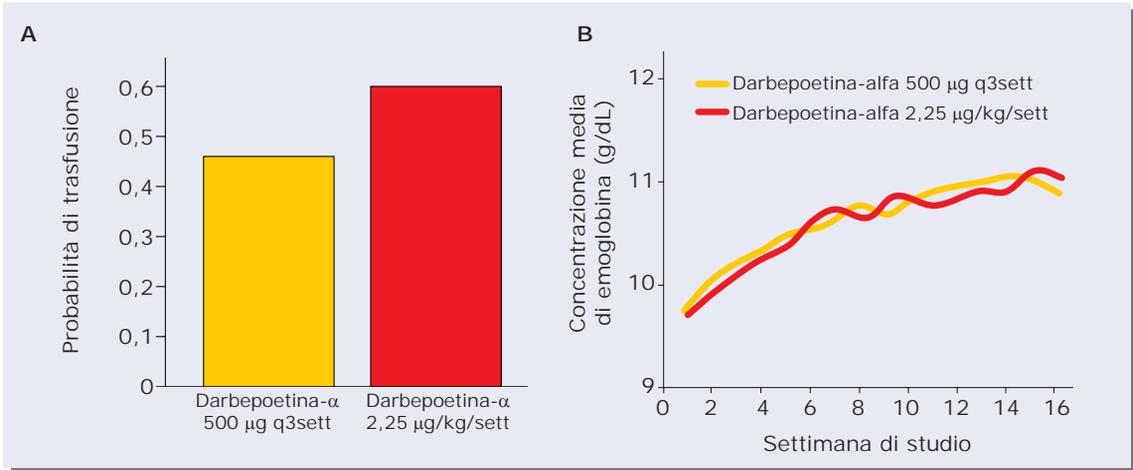


Figura 2. Nel pannello (A) effetti del trattamento con darbepoetina-alfa somministrata con due diverse schedule sull'incidenza di trasfusioni. Nel pannello (B) effetti sui valori di emoglobinemica. (Dati da Canon JL 2006⁶⁹).



la sicurezza di darbepoetina alfa somministrata alla dose fissa di 500 µg q3sett^{68,69}. I due studi più importanti che hanno suffragato l'equivalenza in termini di efficacia, sicurezza e reazioni avverse della scheda monosettimanale con quella ogni 3 settimane, sono quello di Glaspy, pubblicato nel 2005, e quello di Canon pubblicato nel 2006^{68,69}.

I positivi effetti della somministrazione ogni tre settimane sono stati dimostrati da Glaspy e collaboratori in pazienti con CIA trattati con darbepoetina (6,75 µg/kg q3sett) in modo sincrono (1° giorno di chemioterapia) o asincrono (15° giorno di chemioterapia), registrando curve di risposta emoglobinica pressoché sovrapponibili fra loro e sovrapponibili a quella ottenuta con la somministrazione monosettimanale (figura 1). Questi risultati hanno confermato che i due regimi sono sovrapponibili per efficacia ed eventi avversi e che la somministrazione sincrona può essere adottata senza inficiare il risultato complessivo, con maggior

confort da parte del paziente e con minori costi di gestione da parte del sistema erogatore della prestazione.

Nel successivo trial di Canon è stato possibile dimostrare la non inferiorità della scheda q3sett rispetto a quella settimanale: in questo studio condotto in 110 Centri in 24 Paesi europei, 353 pazienti adulti con livelli di emoglobina < 11 g/dL sono stati randomizzati al trattamento con darbepoetina 500 mg q3sett (braccio attivo) o al trattamento con darbepoetina 2,25 µg/Kg/sett (braccio di controllo). Obiettivi dello studio erano: 1) riduzione del numero di trasfusioni; 2) incremento dei livelli di Hb; 3) miglioramento della qualità di vita. Si tratta del primo trial comparativo nel quale due diverse schedule di darbepoetina-alfa sono state valutate in ordine ai principali parametri di efficacia e sicurezza. Lo studio ha chiaramente dimostrato che la scheda di somministrazione ogni 3 settimane è efficace quanto quella monosettimanale per tutti e tre gli end-point

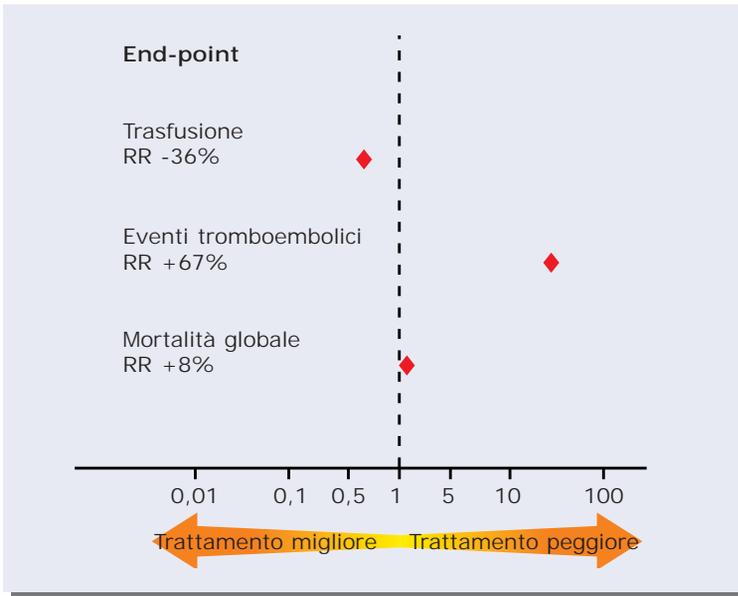
prefissati. In figura 2 è riportata la probabilità (*intention to treat*) di trasfusione con le due schedule: l'incidenza di episodi trasfusionali è apparsa sovrapponibile con la somministrazione ogni 3 settimane (23%) rispetto a quella monosettimanale (30%).

L'efficacia clinica nelle meta-analisi

A partire dal 2001 gli studi clinici con eritropoietina sono stati oggetto di valutazioni comparative e di meta-analisi, di cui cinque di notevole rilievo sia sotto il profilo dell'efficacia clinica che del rischio tromboembolico⁷⁰⁻⁷⁴.

Nella meta-analisi di Bohlius del 2006, sono stati valutati 57 trial per complessivi 9.353 pazienti inclusi⁷⁴. Dei 57 trial, una quota rilevante era stata condotta con darbepoetina: i risultati di questa valutazione sono quindi molto indicativi dell'efficacia e della sicurezza delle tre epoetine oggi disponibili. In figura 3 sono sintetizzati i principali risultati di questa valutazione comparativa.

Figura 3. Effetti del trattamento con Epo- α , Epo- β e darbepoetina sul rischio di trasfusione, sulla sopravvivenza globale e sul rischio di eventi tromboembolici. (Dati da Bohlius J 2006⁷⁴).



Darbepoetina è risultata ugualmente efficace e sicura in tutte le fasce di età, compresi i pazienti over 75, indipendentemente dai parametri ematochimici e funzionali presenti al basale.

11.459 pazienti inclusi in 23 studi clinici, dove i valori medi di Hb all'inclusione erano pari a 9.9 g/dL⁷². In una successiva meta-analisi condotta da Ross su trial eseguiti fra il 1980 ed il 2005 per complessivi 21.378 pazienti trattati con epoetina e darbepoetina, è stato possibile verificare che la somministrazione di ESA è efficace nel migliorare sia il punteggio FACT-F sia la necessità di trasfusione (figura 4).

I risultati di efficacia ottenuti da Bohlius sono coerenti con un'altra meta-analisi, condotta precedentemente da Seidenfeld (2001), e nella quale si era registrata una riduzione del rischio relativo di trasfusione del 38%⁷¹.

Qualità di vita

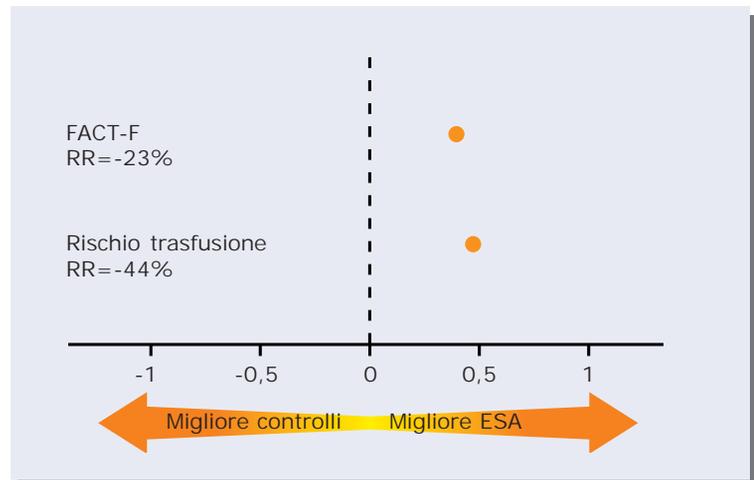
L'impatto della stimolazione eritropoietica sulla qualità di vita è divenuto un end-point primario solo negli studi clinici più recenti e, per tale motivo, i dati sono ancora poco numerosi e frammentari: per esempio nella meta-analisi di Seidenfeld prima citata, l'unica che abbia valutato oltre ai parametri ematologici anche questo dato, non sono stati evidenziati miglioramenti significativi ed univoci dopo somministrazione di epoetina-alfa, a fronte di un sensibile incremento dei livelli di emoglobina e di una significativa riduzione del tasso di trasfusioni⁷¹. Questa meta-analisi ha però evidenziato che i benefi-

ci della stimolazione eritropoietica sulla qualità di vita possono essere mascherati da livelli di Hb non sufficientemente bassi all'inclusione. I benefici del trattamento eritrostimolante sulla qualità di vita sono stati ampiamente confermati dalla meta-analisi di Jones che ha valutato *specificamente* la qualità di vita su

Efficacia degli ESA nell'anziano

L'anemia è presente nell'anziano con frequenza elevata ed è generalmente condizionata da malattie croniche, da carenze marziali, da sindromi da

Figura 4. Effetti del trattamento con ESA (epoetina e darbepoetina) sul rischio di trasfusione sul punteggio FACT-F in termini di miglioramento della QoL (Dati da Ross SD et al 2006⁷⁵).



malassorbimento, da una ridotta risposta renale all'ipossia e da riduzione delle riserve midollari⁷⁶⁻⁸⁰. Sempre più frequentemente pazienti anziani sono sottoposti a chemio e radio terapia, sollevando il quesito se essi possano beneficiare del trattamento eritrostimolante in corso di anemia chemioindotta e più in generale nell'anemia associata a neoplasia (AAN), una indicazione non registrata.

Gli studi condotti con proteine eritropoietiche in pazienti anziani (> 65 anni) o molto anziani (> 75 anni) sono relativamente modesti, perché l'età avanzata costituisce di per sé un criterio di esclusione. I pochi dati disponibili provengono quasi sempre da sub-analisi di studi che contenevano (anche) una quota di pazienti anziani. In tal senso risultano particolarmente interessanti i risultati di una sub-analisi condotta con darbepoetina-alfa (300 µg q3set) in una popolazione di 1.493 pazienti con AAN, contenente una rilevante quota di anziani (n° = 724)⁸¹. In questo studio è stato possibile rilevare che la risposta al

trattamento con darbepoetina-alfa registrata nei pazienti molto anziani (anche over 80) è sovrapponibile a quella registrata nei pazienti più giovani (< 65 anni) (tabella 5).

In tabella 5 sono stati inseriti per comodità solo i dati relativi a due fasce di età (< 65 anni e 75-80 anni): in realtà nello studio originale la stratificazione è stata eseguita per fasce omogenee di 5 anni, e sia i benefici sia le reazioni avverse sono risultate sovrapponibili per ciascuna fascia di età, compresa quella relativa a pazienti > 80 anni.

In conclusione si può affermare che, almeno per quanto riguarda darbepoetina, i dati ad oggi disponibili suggeriscono che tutte le fasce di pazienti, indipendentemente dall'età, dal tipo di neoplasia e dai valori basali di emoglobina, beneficiano in eguale misura dalla stimolazione eritropoietica. Ancora più interessanti appaiono i risultati relativi all'incidenza di eventi avversi, sostanzialmente sovrapponibili sia nei pazienti più giovani (< 65 anni) sia in quelli molto anziani (> 80 anni).

Ottimizzare la risposta: la terapia marziale

Uno dei limiti clinici del trattamento con ESA è dato dalla percentuale di pazienti non responder (30-40%). Le ragioni del fallimento non sono note, ma in questi pazienti si osserva frequentemente lo sviluppo di sideropenia funzionale durante il trattamento⁸². La supplementazione marziale per via endovenosa (EV), *ma non per via orale*, ha dimostrato di incrementare significativamente i tassi di risposta nei pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento con ESA^{83,84}. Risultati analoghi sono stati successivamente riportati da altri Autori in pazienti con CIA^{85,86}.

Nonostante questi riscontri, la supplementazione marziale EV non è ancora pratica routinaria per due ragioni: 1) la falsa percezione che nel paziente oncologico la deplezione dei depositi di ferro (misurati come ferritina sierica) sia un evento raro; 2) il timore di indurre anafilassi. In realtà la carenza marziale è più frequente di quanto non si sospetti sulla base della ferritina

Tabella 5. Risposta emoglobinica, tassi di trasfusione, miglioramento della QoL e reazioni avverse dopo trattamento con darbepoetina-alfa di pazienti con anemia associata a neoplasia stratificati per fascia di età. (Dati da Boccia R 2007⁸¹).

| Parametro | <65 anni | 75-80 anni |
|--|----------|------------|
| Pazienti (%) in goal (Hb≥11 g/dL) | 79 | 78 |
| Tempo per raggiungere il goal (sett.) | 4 | 4 |
| Pazienti che hanno mantenuto il goal (%) | | |
| <11 g/dL | 24 | 25 |
| 11-13 g/dL | 73 | 76 |
| >13 g/dL | 3 | 3 |
| Pazienti trasfusi (%) | 4 | 2 |
| QoL con FACT-F (Δ score vs basale) | 3.7 | 1.9 |
| Eventi avversi (%) | 2 | 3 |

sierica ed il rischio di reazioni avverse gravi con le nuove preparazioni di ferro EV (ferro gluconato, ferro destrano a basso peso molecolare, etc) sono dell'ordine di 1 caso/200.000 pazienti trattati⁸⁷.

Sulla base di questi presupposti, un recente studio multicentrico italiano ha chiaramente dimostrato che l'aggiunta di ferro gluconato (125 mg EV/sett x 6 sett) al trattamento standard con darbepoetina (150 µg/sett x 12 sett) incrementa i tassi di risposta in assenza di rischio aggiuntivo di eventi avversi⁸⁸. In questo studio, su un totale di 103 pazienti che hanno terminato lo studio, la supplementazione marziale ha recuperato alla risposta una quota significativa di pazienti che altrimenti non avrebbe beneficiato del trattamento eritrostimolante (figura 5).

Questi risultati hanno grande rilevanza clinica ed economica: il ripristino della carenza

funzionale di ferro non solo recupera alla risposta oltre il 20% dei trattati, che non avrebbero tratto alcun beneficio dalla somministrazione di darbepoetina, ma consente di ottimizzare i costi del trattamento eritrostimolante in quanto, a parità di dosi somministrate, un maggior numero di pazienti raggiunge il target prefissato.

Profilo di sicurezza degli ESA

Uno degli aspetti sperimentali più interessanti dell'anemia è quali effetti essa possa esercitare sulla neoplasia e, quindi, quali eventuali alterazioni si possano determinare sulla cellula neoplastica in seguito alla stimolazione eritropoietica^{89,90}. Questi quesiti hanno una ricaduta clinica rilevante, poiché l'interferenza dell'ipossia (e della stimolazione eritropoietica) con la cellula tumorale può alterare in modo si-

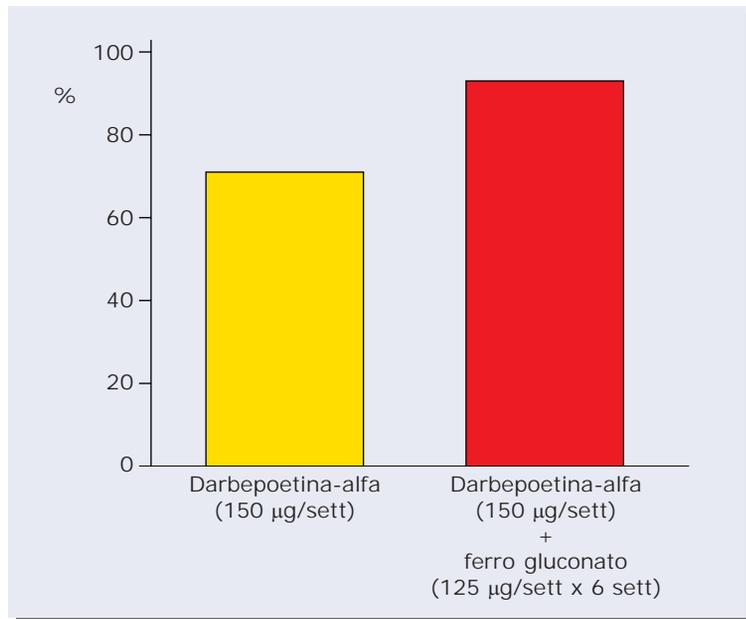
Numerosi studi sperimentali hanno dimostrato che una bassa pO_2 intratumorale peggiora la prognosi e che la correzione dell'anemia potrebbe esercitare effetti benefici sulla progressione, un dato però non confermato dagli studi clinici.

gnificativo sia la risposta ai trattamenti sia la sopravvivenza^{91,92}.

Vari studi sperimentali hanno dimostrato che una ridotta tensione di ossigeno (pO_2) a livello della massa tumorale determina alterazioni fenotipiche delle cellule neoplastiche, che riducono la sensibilità verso i segnali apoptotici e diventano più resistenti sia alla radioterapia sia alla chemioterapia⁹³⁻⁹⁵. In un elegante studio di Hockel e collaboratori su 32 pazienti con cancro della cervice in stadio avanzato, è stato dimostrato che la riduzione intratumorale della pO_2 a valori < 10 mmHg determinava ridotto controllo locale della neoplasia, ridotta risposta radio- e chemioterapica e ridotta sopravvivenza⁹⁶.

Questi dati sono stati confermati da studi successivi, incluso quello recente di Nordmark, che hanno dimostrato sia il peggioramento della prognosi correlata all'ipossia tissutale sia l'effetto benefico del ripristino di valori adeguati di pO_2 intratumorale grazie alla correzione dello stato anemico⁹⁷⁻⁹⁹. Purtroppo, a fronte dei dati appena citati, i benefici della stimolazione eritropoietica sulla prognosi non sono stati dimostrati dagli studi clinici più recenti che invece, in almeno due casi, hanno regi-

Figura 5. Tassi di risposta al trattamento con darbepoetina o darbepoetina più ferro gluconato registrati su 103 pazienti valutabili. (Dati da Pedrazzoli P et al 2008⁸⁸).



strato un incremento della mortalità globale nei trattati rispetto ai controlli^{100,101}. I risultati di questi due trial hanno sollevato il dubbio, già avanzato, che la stimolazione del recettore per l'eritropoietina possa alterare negativamente la prognosi¹⁰²⁻¹⁰⁴. Ad oggi i due rischi più spesso associati alla stimolazione eritropoietica sono: 1) aumento degli eventi tromboembolici; 2) peggioramento della prognosi. Si raccomanda pertanto un corretto utilizzo degli ESA coerentemente con le indicazioni delle Linee Guida.

Eventi tromboembolici

Sulla scorta dei dati ad oggi disponibili, al trattamento eritrostimolante si associa un incremento degli eventi tromboembolici (TE). Tale incremento è particolarmente evidente quando somministrate fino a raggiungere un target non in linea con quanto fissato dalle Linee Guida (Hb a 12 g/dL). L'aumento della mortalità associato alla maggior incidenza di TE è stato recentemente confermato da una meta-analisi degli studi clinici condotti con vari ESA, aggiornata a Dicembre 2007⁷³. In questa meta-analisi è stato possibile valutare complessivamente 21.783 pazienti: 13.611 ai fini della sopravvivenza (e/o progressione tumorale) e 8.172 ai fini degli eventi TE. L'analisi combinata dei dati ha permesso di individuare un'incidenza di eventi TE pari al 7.5% nei trattati contro il 4.9% nei controlli, con un incremento del rischio relativo di eventi TE pari al 57% ed un aumento del rischio relativo di morte pari al 10% (figura 6). Come si può osservare in figura 6, la maggior parte del-

l'aumentato rischio di morte è imputabile agli eventi TE e, per motivi non ancora noti, all'anemia associata a neoplasia (AAN) piuttosto che alla CIA.

I risultati di questa meta-analisi confermano quindi, con maggior robustezza e precisione, quanto già evidenziato nella seconda meta-analisi di Bohlius (2006) precedentemente citata⁷⁴. Anche in questo caso era stato evidenziato un aumento del rischio di eventi tromboembolici pari al 67% ed un incremento del rischio di morte pari a circa l'8%.

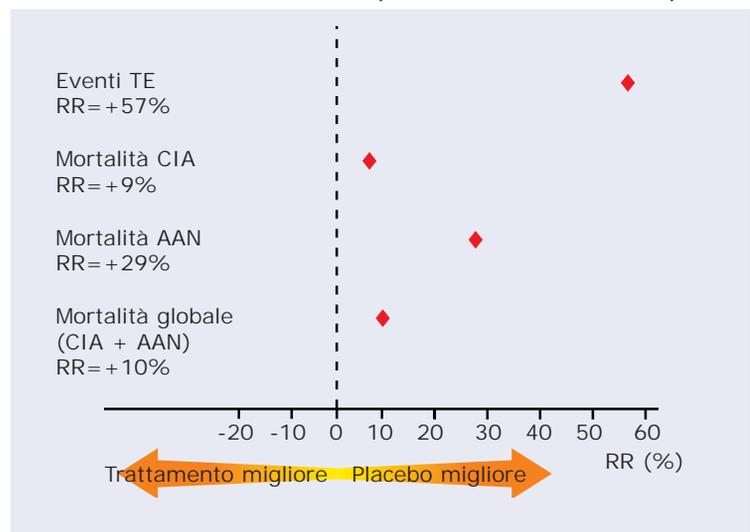
Sopravvivenza

Le prime preoccupazioni circa il possibile impatto negativo degli ESA sulla prognosi sono venute da due studi randomizzati, trattamento verso placebo: lo studio ENHANCE condotto con epoetina-b in pazienti con carcinoma della regione testa-collo e lo studio BEST condotto in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico trattate con

epoetina-alfa^{100,101}. Questi trial hanno evidenziato una riduzione del tempo alla progressione e della sopravvivenza globale nel braccio in trattamento attivo rispetto ai controlli. Se tuttavia si esaminano i disegni di questi due studi alla luce degli attuali documenti di consenso, si rilevano diverse violazioni circa i parametri di inclusione ed il corretto utilizzo degli ESA.

Per esempio, nello studio BEST erano state trattate con ESA pazienti con carcinoma mammario prevalentemente non anemiche (come espressamente riportato nel titolo dell'articolo), e con un target Hb ben superiore (12-14 g/dL) rispetto a quello oggi fissato dalle linee guida EORTC ed ASCO (12 g/dL)¹⁰¹. Nel trial è stata osservata una riduzione della sopravvivenza nel braccio trattato, con un incremento del rischio relativo (RR) di morte del 35%, prevalentemente nei primi 4 mesi di studio e da attribuirsi soprattutto a decessi per eventi tromboembolici.

Figura 6. Effetti del trattamento con ESA sulla mortalità totale e sul rischio di eventi tromboembolici. (Dati da Bennett CL 2008⁷³).



Analogamente nel disegno dello studio ENHANCE il target emoglobinico era stato fissato a 14-15 g/dL e, anche in questo caso, i pazienti erano scarsamente anemici (valori medi di Hb prossimi ad 11.5 g/dL) e trattati con radioterapia: la valutazione della mortalità aveva evidenziato durante lo studio un incremento dei decessi fra i trattati rispetto ai controlli, con un aumento di RR del 39%¹⁰⁰.

Come interpretare i dati dei due studi prima citati? In primo luogo, il peso degli eventi tromboembolici è stato rilevante in entrambi e ciò si spiega con il target emoglobinico troppo elevato. Lo studio ENHANCE ha però sollevato un secondo quesito, se cioè la stimolazione del recettore per l'eritropoietina non possa accelerare la progressione tumorale e compromettere la sopravvivenza.

Progressione tumorale

Nell'ENHANCE erano stati inclusi pazienti con neoplasia della regione testa-collo sottoposti a radioterapia. In una successiva sub-analisi condotta su 154 pazienti, dei quali era noto lo status recettoriale, si è osservato che la sopravvivenza libera da progressione loco-regionale era significativamente minore (RR=2.07) nei pazienti che esprimevano il recettore per Epo (EpoR-positivi), ma non in quelli EpoR-negativi (RR=0.94). Questo risultato suggerisce la possibilità che gli ESA inducano una stimolazione del recettore per Epo in quelle neoplasie (ed in quei pazienti) che esprimono tale recettore¹⁰⁵. L'utilizzo di anticorpi specifici, tipo il Santa-Cruz C-20, per evidenziare il recettore per Epo può esse-

re di aiuto ma non è risolutivo, in quanto poco specifico. Allo stato dei fatti si deve concludere che *“la relazione esatta fra espressione del recettore Epo sulla superficie cellulare e proliferazione tumorale in conseguenza della sua stimolazione con ESA non può essere confermata.”*¹⁰⁶.

Aspetti economici del trattamento

La comparsa di anemia nel paziente oncologico in trattamento antitumorale si associa ad incremento dei costi di gestione, parte a carico dell'erogatore della prestazione e parte a carico del paziente medesimo¹⁰⁷. La maggior parte dei costi ricadono ovviamente sull'erogatore della prestazione e ciò ha determinato una attenta valutazione economica circa l'impiego delle proteine eritropoietiche¹⁰⁸. Gli studi di valutazione economica sull'uso delle eritropoietine nella CIA sono ad oggi pochi e sempre retrospettivi. Inoltre in molti studi il costo del trattamento non è comparato ad *outcomes* predefiniti.

Trasfusione vs eritropoietine

Prima di valutare il profilo costo/efficacia del trattamento eritrostimolante è opportuno valutare se la stimolazione eritropoietica è *cost/effective rispetto alle procedure trasfusionali*. Questo aspetto è stato recentemente affrontato in due valutazioni che hanno dimostrato, in modo univoco, che la stimolazione eritropoietica, indipendentemente dalla molecola utilizzata, è economicamente vantaggiosa rispetto alla trasfusione^{109,110}. In modo particolare nello studio di

Cornes si sono evidenziati tre punti importanti¹¹⁰:

- 1) il mancato trattamento dell'anemia genera costi ingenti;
- 2) il trattamento con ESA è più vantaggioso della trasfusione;
- 3) l'uso appropriato degli ESA migliora il rapporto costo/efficacia.

In una recente valutazione comparativa dei costi associati alle reazioni avverse dei trattamenti antitumorali sul sistema emopoietico (anemia, neutropenia e trombocitopenia), si sono registrati pesi economici variabili in relazione al tipo di neoplasia ed al protocollo adottato, ma comunque superiori alla terapia antitumorale stessa: gli Autori dello studio concludono che in futuro sarà necessario *puntare su trattamenti meno tossici a livello midollare ed a strategie di prevenzione degli eventi basate su una selezione accurata dei pazienti e su modalità di somministrazione appropriate di tutti gli agenti emostimolanti*¹¹¹.

Profilo costo/efficacia: molecole a confronto

Gli studi di confronto ad oggi disponibili sono pochi. Sono di seguito riportati i risultati del più recente di essi, condotto retrospettivamente da Speapen ed associati sulle cartelle cliniche relative ad una popolazione di 2.390 pazienti reclutati in 46 centri oncologici. I pazienti, affetti da neoplasie varie, erano stati trattati con epoetina-alfa (n=1.584), epoetina-beta (n=380) e darbepoetina (n=429). L'orizzonte temporale della valutazione è stato di tre mesi e le eventuali differenze di costo fra le varie

Tabella 6. Profilo costo/efficacia di epoetina- α , - β e darbepoetina. (Dati da Speapen E et al in submission¹¹²).

| Parametro | Molecola | | |
|--|----------|---------------|--------------|
| | Darb | Epo- α | Epo- β |
| Pazienti liberi da trasfusione (%) | 84.4 | 84.8 | 85.1 |
| Pazienti liberi da ricoveri per anemia (%) | 89.1 | 88.6 | 87.9 |
| Costo totale del farmaco (€) | 6.703 | 8.365 | 8.819 |
| Costo delle procedure (€) | 5.284 | 5.636 | 5.585 |
| Costo di ospedalizzazione (€) | 4.960 | 5.463 | 4.891 |
| Costo globale (€) | 16.948 | 19.471 | 19.294 |

molecole devono essere “aggiustate” per ottenere la variazione di costo di una certa molecola rispetto all'altra su base annua. I pazienti erano stati trattati con vari protocolli ed i risultati possono quindi essere considerati assai vicini alla pratica clinica “reale” (tabella 6).

Darbepoetina è risultata la molecola “meno costosa”: i minori costi di gestione dell'anemia sono stati attribuiti dagli Autori alla maggior efficacia di darbepoetina rispetto alle due epoetine di confronto, potendosi somministrare la prima ad una dose fissa settimanale (o anche ogni due settimane) e con minor vincolo di aggiustamento del dosaggio al peso corporeo, una caratteristica che a parità di efficacia ha consentito un maggior risparmio del farmaco. Complessivamente si è registrato un risparmio di risorse pari ad € 2.523 per paziente per tre mesi di trattamento, ovvero

pari ad € 10.092/anno /paziente trattato se Darb è comparata ad Epo- α e pari ad € 9.384/anno/paziente rispetto ad Epo- β .

In una recente valutazione di costo/efficacia, il trattamento con darbepoetina (q3sett) è stato comparato al trattamento monosettimanale con epoetina-alfa e -beta secondo la prospettiva del SSN italiano¹¹³. In questo studio, i costi delle tre diverse strategie di trattamento (acquisto e somministrazione) sono stati rapportati agli outcomes (tassi di risposta emoglobinica e trasfusioni) sulla base dei dati di uno studio retrospettivo europeo¹¹⁴. Come si vede dalla tabella 7, darbepoetina è risultata più efficace di Epo- α e Epo- β negli outcomes considerati, meno costosa di Epo- α (€ 2.844 vs € 3.154) e lievemente più costosa di Epo- β (€ 2.759). Da questo studio risulta che darbepoetina-alfa ha la più alta probabilità di esse-

re cost-effective rispetto a Epo- α e - β .

Conclusioni

Sulla base dei riscontri clinici e di quasi 20 anni di impiego si può affermare che questa classe di fattori di crescita è efficace nel ridurre sensibilmente l'incidenza di trasfusioni nei pazienti con anemia chemio-indotta. L'introduzione di darbepoetina, la prima approvata per la monosomministrazione settimanale e l'unica approvata per la somministrazione ogni 3 settimane, ha sicuramente determinato un notevole vantaggio clinico, grazie al minor numero di somministrazioni. Ciò comporta minor disagio per il paziente e minori interventi da parte del personale sanitario. L'efficacia clinica delle tre molecole attualmente disponibili sembra essere sostanzialmente sovrapponibile in termini di efficacia e sicurezza.

Tabella 7. Comparazione costo/efficacia di varie opzioni terapeutiche con ESA nella CIA. Per costi si intendono quelli di acquisto e somministrazione del farmaco e quelli delle trasfusioni (Adattata da Santoro A 2006¹¹³).

| Variabile | Darb | Epo- α | Epo- β |
|-----------------------------------|----------|---------------|--------------|
| Pazienti responder (Hb > 11 g/dL) | 69% | 66% | 66% |
| Costi (€) | 2.844,00 | 3.154,00 | 2.759,00 |

Negli ultimi anni gli studi clinici hanno evidenziato due aspetti importanti: 1) le modalità per ottimizzare la risposta; 2) l'impatto del trattamento sulla sopravvivenza. Per quanto riguarda il primo punto, la supplementazione marziale per via endovenosa (ma non per os) migliora sensibilmente i tassi di risposta, recuperando almeno il 20% di pazienti altrimenti non *responder*. Per quanto riguarda l'impatto sulla sopravvivenza e la mortalità globale, le varie

meta-analisi evidenziano un impatto pressochè nullo degli ESA sulla mortalità globale, purchè i dati vengano depurati dagli eventi tromboembolici. Con specifico riferimento al rischio tromboembolico, i documenti di consenso hanno fissato limiti più stringenti per il target emoglobinico, entro i quali l'uso degli ESA appare sicuro.

Rimane ancora aperta la questione circa la prognosi in relazione all'espressione del recettore per l'Epo: l'individuazione dei pazienti EpoR-positivi con screening recettoriale precoce, e la loro esclusione dal trattamento eritrostimolante, potrebbe rivelarsi uno degli aspetti più interessanti dei prossimi anni, ma allo stato dei fatti la relazione fra EpoR ed ESA non è ancora definita.

In conclusione, le Linee Guida concordano nel considerare i benefici degli ESA superiori ai rischi quando usati in indicazione e secondo le modalità previste. **TiM**

In conclusione, le Linee Guida concordano nel considerare i benefici degli ESA superiori ai rischi quando usati in indicazione e secondo le modalità previste. **TiM**

Bibliografia

1. **Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, et al.** Transfusion medicine: first of two parts-blood transfusion. *N Engl J Med* 1999; 340:438-447.
2. **Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, et al.** Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001; 113:24-31.
3. **Bohlius J, Weingart O, Trelle S, et al.** Cancer-related anemia and recombinant human erythropoietin-an updated overview. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3:152-164.
4. **Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al.** The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40:2293-2306.
5. **Knight K, Wade S, Balducci L.** Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl 7A):S11-S26.
6. **Cella D, Kallich J, McDermott A, et al.** The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2004; 15:979-986.
7. **Ludwig H, Strasser K.** Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* 2001; 28 (Suppl 8):7-14.
8. **Varlotto J, Stevenson MA.** Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:25-36.
9. **World Health Organization.** Nutritional anemias: Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series No. 405; 1968:5-15.
10. **Groopman JE, Itri LM.** Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-1634.
11. **Kennedy BJ, Gilbertsen AS.** Increased erythropoiesis induced by androgenic-hormone therapy. *N Engl J Med* 1957; 256: 719-726.
12. **Goodnough LT.** Risks of blood transfusion. *Anesthesiol Clin North America* 2005; 23:241-252.
13. **Blajchman MA, Hebert PC.** Red blood cell transfusion strategies. *Transfus Clin Biol* 2001; 8:207-210.
14. **Nowrousian MR, Kasper C, Oberhoff C, et al.** Pathophysiology of cancer-related anemia. In: *rh-Erythropoietin in Cancer Supportive Treatment*. Edited by: Smyth JF, Boogaerts MA, Ehmer BR-M. New York, Marcel Dekker 1996: 13-34.
15. **Boogaerts M, Coiffier B, Kainz C;** Epoetin beta QOL Working Group. Impact of epoetin beta on quality of life in patients with malignant disease. *Br J Cancer* 2003; 88:988-995.
16. **Bottomley A, Thomas R, van Steen K, et al.** Human recombinant erythropoietin and quality of life: a wonder drug or something to wonder about? *Lancet Oncol* 2002; 3:145-153.
17. **Douglas Rizzo J, Somerfield MR, Hagerty KL, et al.** Use of Epoetin and Darbepoetin in Patients With Cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update. *JCO* 2008; 26:132-149.
18. **Aapro MS, Link H.** September 2007 Update on EORTC Guidelines and Anemia Management with Erythropoiesis-Stimulating Agents. *The Oncologist* 2008; 13(suppl 3):33-36.
19. **Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al.** EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40:2201-2216.
20. **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.
21. **NCCN Guidelines 2005.** Can-

- cer And Treatment related anemia. Accessed on November 2007 at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf.
22. **Levin NW, Fishbane S, Cañedo FV, et al**; MAXIMA study investigators. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007; 370:1415-1421.
 23. **EMA Technical Report 2007**. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mircera/H-739-PI-it.pdf>
 24. **Cersosimo RJ, Jacobson DR**. Epoetin alfa versus darbepoetin alfa in chemotherapy-related anemia. *Ann Pharmacother* 2006; 40:58-65.
 25. **NeoRecormon®**. Summary of Product Characteristics.
 26. **Halstenson CE, Macres M, Katz SA, et al**. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50:702-712
 27. **Egrie JC, Dwyer E, Browne JK, et al**. Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp Hematol* 2003; 31:290-299.
 28. **Goldwasser E, Kung CK, Eliason J**. On the mechanism of erythropoietin-induced differentiation: the role of sialic acid in erythropoietin action. *J Biol Chem* 1974; 249:4202-4206.
 29. **Heatherington AC, Dittrich C, Sullivan JT, et al**. Pharmacokinetics of darbepoetin alfa after intravenous or subcutaneous administration in patients with non-myeloid malignancies undergoing chemotherapy. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45:199-211.
 30. **Lai PH, Everett R, Wang FF, et al**. Structural characterization of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1986; 261:3116-3121.
 31. **Storring PL, Tiplady RJ, Gaines Das RE, et al**. Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. *Br J Haematol* 1998; 100: 9-89.
 32. **Engert A**. Recombinant human erythropoietin as an alternative to blood transfusion in cancer-related anaemia. *Dis Manage Health Outcomes* 2000; 8:259-272.
 33. **Thames AW, Alley JL, Scheifele AC, et al**. Institutional Guidelines for therapeutic substitution with darbepoetin alfa: hematologic outcomes in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Supp Oncol* 2004; 2:12-13.
 34. **Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al**. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2:CD002042.
 35. **Henry DH, Brooks BJ Jr, Case DC Jr, et al**. Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients receiving cisplatin chemotherapy. *Cancer J Sci Am* 1995; 1:252-260.
 36. **Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al**. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997; 15:1218-1234.
 37. **Herrington JD, Davidson SL, Tomita DK, et al**. Utilization of darbepoetin alfa and epoetin alfa for chemotherapy-induced anemia. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:54-62.
 38. **Gabrilove 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.
 39. **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.
 40. **Lind M, Vernon C, Cruickshank D, et al**. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *Br J Cancer* 2002; 86:1243-1249.
 41. **Mock V**. Evidence-based treatment for cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32:112-118.
 42. **Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al**. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339:584-590.
 43. **Holzner B, Kemmler G, Greil R, et al**. The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. *Ann Oncol* 2002 13:965-973.
 44. **Jelkmann W, Wagner K**. Beneficial and ominous aspects of the pleiotropic action of erythropoietin. *Ann Hematol* 2004; 83:673-686.
 45. **Ross SD, Allen IE, Henry DH, et al**. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 2006; 28:801-831.
 46. **Cella D**. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997; 34:13-19.
 47. **Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al**. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13:63-74.
 48. **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; 20:2486-2494.
 49. **Rosen FR, Haraf DJ, Kies MS,**

- et al.* Multicenter randomized phase II study of paclitaxel (1-hour infusion), fluorouracil, hydroxyurea, and concomitant twice daily radiation with or without erythropoietin for advanced head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9:1689-1697.
50. **Shasha D, George MJ, Harrison LB.** Once-weekly dosing of epoetin-alpha increases hemoglobin and improves quality of life in anemic cancer patients receiving radiation therapy either concomitantly or sequentially with chemotherapy. *Cancer* 2003; 98:1072-1079.
 51. **Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al.** Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994; 84:1056-1063.
 52. **Ludwig H, Fritz E.** Anemia of cancer patients: patient selection and patient stratification for epoetin treatment. *Semin Oncol* 1998; 25(3 Suppl 7):35-38.
 53. **Adamson JW, Ludwig H.** Predicting the hematopoietic response to recombinant human erythropoietin (Epoetin alfa) in the treatment of the anemia of cancer. *Oncology* 1999; 56:46-53.
 54. **Brugnara C.** Reticulocyte cellular indices: a new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000; 37:93-130.
 55. **Aranesp®** (darbepoetin alfa) prescribing information [http://www.aranesp.com/pdf/aranesp_PI.pdf].
 56. **Procrit®** epoetin alfa full prescribing information [http://www.orthobiotech.com/common/prescribing_information/PROCRI/PROCRIT/PDF/ProcritBooklet.pdf]
 57. **Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, et al.** Erythropoietin for patients with malignant disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD003407.
 58. **Chang J, Couture F, Young S, et al.** Once 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.
 59. **Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al.** Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003; 122:394-403.
 60. **Schwartzberg L, Shiffman R, Tomita D, et al.** A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcomes of the use of darbepoetin alfa and epoetin alfa for chemotherapy-induced anemia. *Clin Ther* 2003; 25:2781-2796.
 61. **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.
 62. **Pirker R, Lehnert M, Minar W.** Once-weekly epoetin beta (30,000 IU) in anemic patients with lung cancer receiving chemotherapy. *Lung Cancer* 2007; 55:89-94.
 63. **Aapro M, Leonard RC, Barnadas A, et al.** Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy: results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. *J Clin Oncol* 2008; 1:592-598.
 64. **Bartsch R, Wenzel C, Sevela U, et al.** Darbepoetin alfa as treatment for anemia in patients receiving chemotherapy: a single-center experience. *Anticancer Drugs* 2005; 16:617-620.
 65. **Charu V, Belani CP, Gill AN, et al.** Efficacy and safety of every-2-week darbepoetin alfa in patients with anemia of cancer: a controlled, randomized, open-label phase II trial. *Oncologist* 2007; 12:727-737.
 66. **Boccia R, Malik IA, Raja V, et al.** Darbepoetin alfa administered every three weeks is effective for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *Oncologist* 2006; 11:409-417.
 67. **Goram AL.** Every-three-week administration of darbepoetin alfa in women with chemotherapy-associated anemia. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63:1522-1527.
 68. **Glaspy JA, Henry D, Patel R, et al.** Effects of chemotherapy on endogenous erythropoietin levels and the pharmacokinetics and erythropoietic response of darbepoetin alfa: a randomized clinical trial of synchronous versus asynchronous dosing of darbepoetin alfa. *Eur J Cancer* 2005; 41:1140-1149.
 69. **Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G, et al.** Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:273-284.
 70. **Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, et al.** Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:489-498.
 71. **Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, et al.** Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1204-1214.
 72. **Jones M, Schenkel B, Just J, et al.** Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer. Results of a meta-analysis. *Cancer* 2004; 101:1720-1732.
 73. **Bennett CL, Silver SM, Djulbegovich B, et al.** Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer associated anemia. *JAMA* 2008; 299: 914-924.
 74. **Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al.** Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients

- ts. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:708-14.
75. **Ross SD, Allen IE, Henry DH, et al.** Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 2006; 28:801-831.
 76. **Beghè C, Wilson A, Ershler WB.** Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116:3S-10S.
 77. **Ble A, Fink JC, Woodman RC et al.** Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons. *Arch Intern Med* 2005; 165:2222-2227.
 78. **Balducci L, Ershler WB, Crantz S.** Anemia in elderly-clinical findings and impact on health. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 58:156-165.
 79. **Kario K, Matsuo T, Nakao K.** Serum erythropoietin levels in the elderly. *Gerontology* 1991; 37:345-348.
 80. **Powers JS, Krantz SB, Collins JG, et al.** Erythropoietin response to anemia as a function of age. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39:30-32.
 81. **Boccia R, Lillie T, Tomita D et al.** The effectiveness of darbepoetin alfa administered every 3 weeks on hematologic outcomes and quality of life in older patients with chemotherapy-induced anemia. *Oncologist* 2007; 12:584-593.
 82. **Beguín Y.** Prediction of response and other improvements on the limitations of recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients. *Haematologica* 2002; 87:1209-1211.
 83. **Besarab A, Amin N Ahsan M, et al.** Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:530-538.
 84. **DeVita MV, Frumkin D, Mittal S, et al.** Targeting higher ferritin concentrations with intravenous iron dextran lowers erythropoietin requirement in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003; 60:335-340.
 85. **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. *J Clin Oncol* 2004; 22:1301-1307.
 86. **Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, et al.** Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007; 12:231-242.
 87. **Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, et al.** Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 378-381.
 88. **Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, et al.** Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alfa. *J Clin Oncol* 2008; 26:1619-1625.
 89. **Kelleher DK, Mattheisen U, Thews O, et al.** Blood flow, oxygenation, and bioenergetic status of tumors after erythropoietin treatment in normal and anemic rats. *Cancer Res* 1996; 56:4728-4734.
 90. **Clark O, Adams JR, Bennett CL, et al.** Erythropoietin, uncertainty principle and cancer related anaemia. *BMC Cancer* 2002; 2:23-31.
 91. **Caro JJ, Salas M, Ward A, et al.** Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91:2214-2221.
 92. **Thews O, Koenig R, Kelleher DK, et al.** Enhanced radiosensitivity in experimental tumours following erythropoietin treatment of chemotherapy-induced anaemia. *Br J Cancer* 1998; 78:752-756.
 93. **Koury MJ, Bondurant MC.** Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. *Science* 1990; 248:378-381.
 94. **Thews O, Kelleher DK, Vaupel P.** Erythropoietin restores the anemia-induced reduction in cyclophosphamide cytotoxicity in rat tumors. *Cancer Res* 2001; 61:1358-1361.
 95. **Vaupel P, Mayer A.** Hypoxia and anemia: effects on tumor biology and treatment resistance. *Transfus Clin Biol* 2005; 12: 5-10.
 96. **Hockel M, Knoop C, Schlenger K, et al.** Intratumoral pO₂ predicts survival in advanced cancer of the uterine cervix. *Radiother Oncol* 1993; 26: 45-50.
 97. **Antonadou D, Cardamakis E, Puglisi M, et al.** Erythropoietin enhances radiation treatment efficacy in patients with pelvic malignancies: final results of a randomized phase III study. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 6): S144-S146.
 98. **Fyles AW, Milosevic M, Wong R, et al.** Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. *Radiother Oncol* 1998; 48:149-156.
 99. **Nordmark M, Bentzen SM, Rudat V, et al.** Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother Oncol* 2005; 77:18-24.
 100. **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: 1255-1260.
 101. **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.
 102. **Lappin TR, Maxwell AP, Johnston PG.** Warning flags

- for erythropoiesis-stimulating agents and cancer-associated anemia. *The Oncologist* 2007; 12:362-365.
103. **Acs G, Acs P, Beckwith SM, et al.** Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res* 2001; 61:3561-3565.
 104. **Arcasoy MO, Amin K, Karayal AF, et al.** Functional significance of erythropoietin receptor expression in breast cancer. *Lab Invest* 2002; 82:911-918.
 105. **Henke M, Mattern D, Pepe M, et al.** Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J Clin Oncol* 2006; 24:4708-4713.
 106. **Melosky BL.** Erythropoiesis-stimulating agents: benefits and risks in supportive care of cancer. *Curr Oncol* 2008; 15 (Suppl. 1):S10-S15.
 107. **Lyman GH, Berndt ER, Kallisch JD, et al.** The economic burden of anemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Value Health* 2005; 8:149-156.
 108. **La Vecchia C, Franceschi S, Apolone G.** Drug distribution and expenditure: the issue of epoetin in Italy. *Eur J Public Health* 2003; 13:367.
 109. **Reeder CE.** Anemia in cancer and critical care patients: pharmacoeconomic considerations. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64(3 Suppl 2):S22-S27.
 110. **Cornes P, Coiffier B, Zambrowski JJ.** Erythropoietic therapy for the treatment of anemia in patients with cancer: a valuable clinical and economic option. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:357-368.
 111. **Liou SY, Stephens JM, Carpiuc KT et al.** Economic burden of haematological adverse effects in cancer patients. *Clin Drug Invest* 2007; 27: 381-396.
 112. **Speapen E, Demarteau N, Van Belle S, et al.** Health economic evaluation of treating anemia in cancer patients receiving chemotherapy: a study in Belgian hospitals. In submission.
 113. **Santoro A.** Cost-effectiveness analysis of darbepoetin-alfa (Q3W) versus epoetin-alfa (QW) or epoetin-beta in patients affected by chemotherapy-induced anemia. *Farmaci* 2007; 31:1-7
 114. **Coiffier B, Schlag R, Velasco A, et al.** Cost and effectiveness of darbepoetin alfa administered every 3 weeks compared with weekly epoetin alfa or epoetin beta in patients with chemotherapy-induced anemia: a retrospective study. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl. 9):1016P.