

Erytropoietin och cancerrelaterad anemi

2001 utarbetade Läkemedelsverket i samarbete med professionen rekommendationer för behandling med G-CSF, GM-CSF och erytropoietin inom hematologi och onkologi. I januari 2004 uppmanade Läkemedelsverket till försiktighet vid användandet av EPO baserat på data från två studier (1,2) som tydde på att vissa tumörer kunde påverkas av EPO-behandling i riktning mot ökad resistens mot kemoterapi och strålbehandling. Underlaget medgav emellertid inga säkra slutsatser.

Nu har nya studier tillkommit som har föranlett en ny genomgång av data.

Behandlingsrekommendation

Denna rekommendation kan komma att revideras när fullständigare redovisning av studiedata och ytterligare studier blir tillgängliga.

- EPO bör tills vidare användas restriktivt i behandlingen av patienter med cancer och den förväntade vinsten i livskvalitet bör vägas mot potentiella risker med behandlingen och beslut fattas i samråd med patienten efter noggrann information om riskerna.
- Om syftet med tumörbehandlingen är kurativt avråds från behandling med EPO, även om det inte finns data som pekar på en överrisk för dessa patienter.
- Profylaktisk behandling med EPO skall ej ges vid förväntad anemi på grund av myelosuppressiv behandling

Solida tumörer:

- Patienter med cancerrelaterad anemi som inte behandlas med myelosuppressiv kemoterapi bör inte behandlas med EPO.
- Om det finns goda skäl relaterade till patientens livssituation, kan behandling övervägas om kemoterapi-relaterad, symtomgivande anemi föreligger. Mål-Hb bör vara 120 g/L med hänsyn tagen till symtomkontroll och prognos.

Hematologisk sjukdom:

Lymfoproliferativa sjukdomar (myelom, lymfom, KLL)

- Behandling med EPO kan inledas vid symtomgivande anemi och med mål-Hb cirka 120 g/L med hänsyn tagen till symtomkontroll. Det finns inga data som talar för negativa effekter av EPO-behandling.

Bakgrund

Sammanfattande värdering

Erytropoietinreceptor (EPO-R)-uttryck har påvisats även i icke-hematopoetisk normalvävnad såsom hjärta, CNS, njurar, tarm, etc. Ett problem är att det saknas validerade metoder som medger specifik bestämning av EPO-R-uttryck på cellytan. Därför bör även funktionellt uttryck studeras. På mRNA-nivå återfinns positivitet i stort sett alltid oberoende av vilken vävnad som undersöks. Sammantaget bör studiedata avseende EPO-R-uttryck tolkas med försiktighet på grund av metodologiska svårigheter.

I ett flertal prekliniska modeller förefaller EPO kunna skydda normalvävnad mot till exempel ischemisk skada. Funktionellt EPO-R-uttryck har påvisats hos solida tumörer (NSCLC, bröstcancer, melanom, cervixcancer, etc.). I prekliniska studier har EPO i vissa system med EPO-R-positiv tumör visats kunna inducera tumörproliferation samt även verka anti-apoptiskt när effekten av cytotoxiska medel undersökts, men även synergistiska anti-tumoral effekter mellan EPO och cytotoxiska substanser har hävdats. Pro-

angiogenetiska egenskaper har även tillskrivits EPO.

Sammantaget finns det möjliga underliggande biologiska förklaringar till kliniska fynd förenliga med ökad risk för tumörprogress/tumörprotektion vid EPO-behandling, men bilden är långt ifrån entydig. Av intresse i detta sammanhang är att Henke, et al. (4) visat på ett samband mellan immunohistokemisk EPO-R-positivitet med den polyklonala antikroppen C20 och ett ogynnsamt utfall vid EPO-behandling. Antikroppens specificitet har ifrågasatts (26,27,28) och studien är retrospektiv. Därför bör dessa potentiellt kliniskt betydelsefulla resultat konfirmeras i andra studier och med kompletterande metoder innan slutsatser dras.

I BEST-studien (2) sågs tidigt en skillnad i dödlighet och den svaga trenden i BRAVE (7) var också ett tidigt fenomen. Också i Wright-studien (9) sågs en tidig (och sen) skillnad mellan kontroll och EPO-arm. Tidig överdödlighet vid EPO-behandling och negativt utfall vid generellt dålig prognos som i Wright är förenligt med ökad risk vid stor tumörbörda. Data uppfattas fortfarande som osäkra och tolkningen är snarast hypotesgenererande.

Metanalyserna (11,18) täcker median cirka tre månaders behandling och påvisar inga säkra positiva eller negativa effekter på överlevnad. För studier med syftet att studera tumörkontroll och överlevnad finns sammantaget en statistiskt signifikant negativ effekt på överlevnad (11). Henke och BEST-studierna har avgörande tyngd i denna analys. Flertalet av de ingående studierna var designade för att utvärdera effekter på transfusionsbehov och livskvalitet. Studiedurationen är följaktligen kort vilket är en svaghet, men i de studier där överdödighet rapporterats har man å andra sidan sett skillnader tidigt. Den gynnsamma effekten av EPO-behandling på tid till tumörprogress som rapporterats av Aapro, et al. (18) bör också vägas in i tolkningen studiedata.

Det saknas studier där EPO-behandling jämförs med blodtransfusion till normalt Hb. Studier har heller inte identifierats som randomiserat jämför ”hypertransfusion” (normalt Hb) med konventionell transfusionsregim. Eventuella effekter av endogent EPO-påslag för tumörkontroll har således inte studerats. Tolkningen av S-EPO-data kompliceras av att låga värden i relation till anemigrad kan vara uttryck för såväl hämmad produktion som ökat receptor-medierat clearance vid EPO-R-positiv tumör. Till detta kommer effekterna av parakrin (lokal) EPO-produktion.

Det finns idag inga data som medger differentiering mellan strålbehandling och olika kemoterapiregimers möjliga interaktion med EPO med avseende på tumörkontroll.

Det mesta talar för att det finns grupper av patienter där riskerna med EPO-behandling överstiger fördelarna, men data saknas som möjliggör säker identifiering av dessa patienter i förväg. Det är sannolikt informativt att behandling med EPO inleddes samtidigt med radio/kemoterapi och då ofta profylaktiskt eller gavs utan samtidig myelosuppressiv behandling i de studier där ett negativt utfall redovisats. Däremot har negativa effekter på tumörkontroll eller överlevnad inte visats när EPO givits till patienter med anemi på grund av myelosuppressiv behandling.

För närvarande bör långverkande och konventionellt EPO betraktas som likvärdiga ur tumörrisksynpunkt.

Vid renal anemi har ökad mortalitet/morbiditet knutits till mål-Hb > 120 g/L i en nyligen publicerad metaanalys (16). Vid god prognos av den underliggande sjukdomen, bör också detta beaktas. Högt mål-Hb ökar också risken för tromboemboliska komplikationer som kan vara livshotande. Till detta kommer att positiva effekter på livskvalitet inte har visats av att höja mål-Hb till över cirka 120 g/L.

Sammanfattning av studiedata

För denna sammanfattning har studier med en negativ eller positiv signal avseende tumörkontroll eller överlevnad motiverat genomgång av ett specifikt di-

agnosområde. Sammanfattningen syftar alltså inte till att vara komplett vad avser typ av tumör.

Tumör i huvud-halsregionen

Tre randomiserade studier, strålbehandling ± EPO.

Syfte: Att förbättra loco-regional tumörkontroll genom att motverka tumörhypoxi.

RTOG 99-03 (3): Totalt 148 patienter hade inkluderats när studien avbröts i förtid då sannolikheten att uppnå förbättrad loco-regional kontroll uppfattades som ringa.

Loco-regional kontroll, hasard kvot (HR):	1,18 (0,67; 2,09) (fördel kontroll)
Överlevnad, HR:	1,57 (0,76; 3,27)

Henke ,et al. (1): EPO (epoetin β) eller placebo gavs till patienter (n = 351) vid Hb < 120 g/L (kvinnor), < 130 g/L (män) med mål-Hb ≥ 140 g/L (kvinnor), ≥ 150 g/L (män).

Loco-regional kontroll, relativ risk (RR):	ITT	1,69 (1,05; 1,84) (fördel kontroll)
	Per Protokoll	1,41 (0,87; 1,54)
Överlevnad, RR:	ITT	1,39 (1,05; 1,84)
	Per Protokoll	1,13 (0,78; 1,64)

Henke ,et al. (4): Analys av samspelet mellan EPO-receptoruttryck (EPO-R) och behandlingsutfall.

EPO-R positiv tumör definierades med immunhistokemi som EPO-R+ grad 2 eller 3 och ≥ 10 % av tumörceller EPO-R+. Den polyklonala antikroppen C20 användes.

Progressionsfri överlevnad locoregionalt		RR
EPO-R-negativ tumör	Placebo (n = 26):	1,0
	EPO (n = 24):	0,98 (0,50; 1,9)
EPO-R-positiv tumör	Placebo (n = 52):	0,70 (0,40; 1,02)
	EPO (n = 52):	1,4 (0,82; 2,4)

För EPO-R positiv tumör som behandlas med placebo gäller alltså att prognosen är bättre än i hela materialet medan den tenderar att vara sämre för de EPO behandlade. Skillnaden mellan placebo och EPO är statistiskt signifikant (p = 0,003) i den EPO-R-positiva gruppen.

DAHANCA 10 (5): Studien avbröts efter en interimanalys. Totalt var då 522 av planerade 600 patienter inkluderade och 484 ingår i analysen.

Loco-regional kontroll (3 år):	skillnad 10 %, p = 0,01	(fördel kontroll)
Överlevnad:	p = 0,08	

Värdering: Sammantaget har visats att EPO-behandling negativt kan påverka loco-regional tumörkontroll, även om DAHANCA 10 ännu är ofullständigt redovisad

Henke (4) förefaller väl genomförd, inkluderande ”blindad” bedömning av preparat, men studien är retrospektiv och det framgår inte om kriterierna för EPO-R-positiv tumör identifierades prospektivt innan materialet analyserats. Mot bakgrund av den låga specificitet som andra grupper rapporterat för C20 antikroppen (26,27,28), är de tillsynes övertygande kliniska fynden kopplade till positiv immunhistokemi anmärkningsvärda. På grund av stor potentiell klinisk betydelse är det viktigt att ytterligare studier som belyser detta förhållande snarast genomförs.

Bröstcancer

Leyland-Jones, et al. (6): (”BEST”) Randomiserad, placebokontrollerad studie med syfte att utvärdera effekter av EPO-behandling (epoetin α) under tolv månader med avseende på livskvalitet och överlevnad vid kemoterapibehandlad, metastaserad bröstcancer (n = 469 + 470).

Mål-Hb 120–140 g/L, behandling kunde inledas vid Hb \leq 130 g/L (innefattar således profylax). Studien avbröts i förtid pga. ökad mortalitet i experimentarmen.

	EPO	Placebo
Överlevnad 1 år:	70 %	76 %, p = 0,01, HR 1,36
Tidig död (\leq 4 månader)	8,7 %	3,4 %
Tidig död, pga. tumörprogress	6,0 %	2,8 % (95 % CI +1; + 6,6 %*)
Tumörprogress 1 år:	41 %	43 %
Tumörrespons (CR+PR)	45 %	46 %

*statistisk bearbetning ej redovisad i publikation

Aapro, et al. (7): (”BRAVE”) Randomiserad, öppen studie med syftet att utvärdera effekt av EPO-behandling (epoetin β) under 24 veckor med avseende på överlevnad och progressionsfri överlevnad vid kemoterapibehandlad, metastaserad bröstcancer (n = 231 + 232).

Inklusionskriterium Hb < 129 g/L (innefattar således profylax)

Överlevnad	HR	1,07, p = 0,52 (”fördel” kontroll)
Progressionsfri överlevnad	HR	1,07, p = 0,448
Död (”safety population”)		48/231 (EPO) vs. 34/231 (kontr.) (95 % CI -1 %; + 13 %*)

*statistisk bearbetning ej redovisad i poster

Michael, et al. (25): I denna tyska studie gavs randomiserat EPO (epoetin α) till patienter (n = 287 + 303) som behandlades med epirubicin, cyclofosfamid och paclitaxel. Ingen skillnad sågs i överlevnad (p =

0,98), men antalet dödsfall var lågt i denna adjuvant studie, 21 resp. 22 och 5-årsöverlevnaden (Kaplan-Meir) cirka 80 %.

Värdering: I BEST-studien sågs en tidig separation mellan överlevnadskurvorna med konvergens efter cirka 18 månader. En likartad, men avsevärt mindre tydlig separation redovisas för BRAVE-studien med konvergens efter cirka 1 år, men för säkerhetspopulationen (sannolik behandlingstid + 30 dagar) redovisas i poster en numerär överdödlighet i studiens EPO-arm.

I retrospektiva analyser av BEST (redovisas ej i publikationen) lyckades författarna inte identifiera kriterier som definierade patienter med ökad risk. BRAVE och BEST-studierna medgav profylaktisk behandling, men resultaten har inte särredovisats för profylaxgruppen. I den tyska studien gavs sannolikt inte EPO profylaktiskt och kemoterapi gavs som adjuvant behandling.

Studierna är inte konklusiva, men en signal föreligger som är förenlig med ökad risk för tumörrelaterad död vid samtidigt inledd behandling med EPO och kemoterapi.

Icke småcellig lungcancer (NSCLC)

Rekryteringen till en lungcancerstudie där EPO (”Mircera” – långverkande EPO, och darbepoetin α), kombineras med kemoterapi har nyligen avbrutits på grund av obalans vad avser tumörrelaterad död. Totalt 153 patienter, 30 dödsfall. Inga andra data tillgängliga (8).

Wright, et al. (9): Randomiserad, dubbel-blind studie med syfte att studera effekter på livskvalitet vid EPO (epoetin α) vs. placebobehandling av patienter med NSCLC och Hb < 121 g/L Mål-Hb 120–140 g/L.

Primärt avsågs att inkludera patienter (n = 300) som inte skulle behandlas med palliativ kemoterapi, men på grund av rekryteringssvårigheter exkluderas endast patienter där platinumbaserad behandling var aktuell. Studien initierades 2001 och inklusion avbröts 2003 efter en säkerhetsanalys föranledd av rapporter om ökad frekvens tromboemboliska händelser i andra studier.

Totalt 70 patienter inkluderades innan studien stoppades och i artikeln redovisas utfallet när 66 patienter avlidit, därav 59 på grund av progressiv sjukdom. Det föreligger en gränsvärdesbetydligt skillnad till fördel för kontrollgruppen med avseende på överlevnad (p = 0,04) (median 2 mot 4 månader).

Vansteenkiste, et al. (29): Randomiserad, dubbel-blind studie med syfte att studera effekter på transfusionsbehov vid EPO (darbepoetin α) vs. placebobehandling av patienter (n = 314) med NSCLC eller SCLC och anemi < 110 g/L.

Avseende överlevnad eller progressionsfri överlev-

nad sågs ingen skillnad. Tyvärr rapporteras data inte som t.ex. HR med konfidensintervall men progressionsfri överlevnad var median 22 veckor för EPO mot 20 för placebo.

Värdering: I Wright-studien inkluderades patienter med sjukdomsrelaterad anemi (medel Hb 100 g/L) och mycket dålig prognos. Information om anti-tumoral behandling, utöver att planerad platinum-baserad terapi var exklusionskriterium, lämnas inte i publikationen.

Om något så sågs i Vansteenkiste, som inkluderade såväl icke-småcellig (72 %) som småcellig lungcancer, en tendens till fördel för EPO-behandlade patienter

Gynekologisk cancer

Antonadou, et al. (20): I denna studie (n = 385) redovisas sjukdomsfri överlevnad fyra år efter randomisering strålbehandling ± EPO hos patienter med bäckenmaligniteter. En höggradigt signifikant skillnad till fördel för EPO sågs, $p < 0,001$, sjukdomsfri överlevnad 85 % mot 67 %.

Bloher, et al. (21): Här undersöktes effekten av EPO-behandling vid hög-risk cervixcancer som behandlades med kemoradioterapi (n = 257). Interimsdata har redovisats. Återfallsfri överlevnad är förenlig med en positiv behandlingseffekt med EPO (17 % vs. 25 %, $p = 0,058$)

Temkin, et al. (16): Retrospektiv analys förenlig med negativ effekt av EPO-behandling på sjukdomsfri överlevnad och överlevnad, ($p = 0,03$).

Värdering: Studierna 20 och 21 är ännu ofullständigt redovisade. Framför allt med avseende på Antonadou, et al. är detta anmärkningsvärt då studieresultaten ter sig mogna, är höggradigt signifikanta och rapporterades redan 2001.

Även om den retrospektiva analysen förefaller välgjord, så har korrekt randomiserade, genomförda och rapporterade studier ett avsevärt större bevisvärde. Skillnader i patientkaraktäristika och behandlingspolicy kan inte värderas, men sjukdomsfri överlevnad och överlevnad var generellt sämre i den retrospektiva studien.

Hematologiska maligniteter

Inga studier med negativa effekter på sjukdomskontroll eller överlevnad vid användande av EPO vid lymfoproliferativa sjukdomar har identifierats.

Cancerrelaterad anemi utan samtidig myelosuppressiv behandling

Aranesp 20010103 (10): I denna randomiserade 16-veckorsstudie gavs EPO (darbepoetin α) eller placebo till patienter (n = 989) med Hb ≤ 110 g/

L. Myelosuppressiv behandling var ett exklusionskriterium, men anti-tumoral, icke-myelosuppressiv behandling accepterades. Patienter med NSCLC, bröstcancer, prostatacancer, lågmaligna lymfom, etc. inkluderades.

Resultat redovisas inte för patienter som gavs anti-tumoral, icke-myelosuppressiv behandling.

Överlevnad	HR, stratifierad	1,29 (1,08; 1,37) (fördel kontroll)
	HR, Cox regression, post hoc	1,17 (0,97; 1,42)
Dödsfall under studietiden		94/470 (20 %) mot 136/515 (26 %)
Dödsfall långtidsuppföljning		216/470 (46 %) mot 250/515 (49 %)

Värdering: Ofullständigt redovisad studie vars implikationer för den formellt godkända användningen av EPO ännu är svårvärderade. Fullständig redovisning är begärd.

Metaanalys

Bohlius, et al. (11): Metaanalysen inkluderade 57 randomiserade studier publicerade 1985 till 2005 där EPO jämfördes med transfusion vid behov. Patienter med såväl solida tumörer som hematologisk malignitet ingick.

Baserat på överlevnadsdata från 42 studier och 8 167 patienter detekterades ingen statistiskt signifikant effekt HR: 1,08 (95 % CI 0,99; 1,18, fördel kontroll). Sju av de inkluderade studierna (n = 2188) var designade för att estimeras överlevnad eller progressionsfri överlevnad. Den poolade hasardkvoten för överlevnad i dessa studier var 1,16 (95 % 1,01; 1,33) till fördel för kontrollgruppen. I analysen ingår Henke, BEST, etc.

Aapro, et al. (18): Denna metaanalys inkluderade enbart studier utförda med epoetin β och totalt nio randomiserade studier med sammanlagt 1 413 (613 + 800) patienter ingår.

Tid till tumörprogression (TTP) baserades på progressionsuppgifter från "adverse event" rapportering.

Ingen skillnad avseende solida tumörer – hematologisk malignitet (HR överlevnad 0,9 resp. 1,0, TTP 0,7 resp. 0,8)

Överlevnad:	HR 1,0	(95 % CI 0,7; 1,4)
Tid till progression:	HR 0,78	(95 % CI 0,62; 0,88) (fördel EPO)

Värdering: Överlevnad (eller tumörkontroll) var inte primärt utfallsmått i flertalet studier som inkluderades i metaanalyserna. Detta borde något minska risken för publiceringsbias. De flesta studierna är dock små och en viss risk finns att studier med tillsynes negativa effekter på överlevnad inte publiceras. Metanalyserna förefaller dock vara genomförda med adekvat sökstrategi.

I Bohlius-studien tenderar de sammantagna resultaten att gå i negativ riktning med avseende på överlevnad och detta till stor del på grund av studier som designats för att mäta tumörkontroll och/eller överlevnad. BEST var den enskilt största studie som inkluderats i analysen.

Aapro, et al. tillför data avseende tumörkontroll. Den korta durationen av flertalet studier leder till omfattande censurering så att patienter "at risk" efter tre månader var 450 av 800 (EPO) och 335 av 613 (kontroll) och efter sex månader 121 resp. 56. Om antalet tumörprogressioner jämförs (utan hänsyn till tidpunkt) är skillnaden mellan armarna gränsvärdessignifikant 145/800 mot 133/613 (95 % CI -7,7 %; + 0,6 %). Mycket vida konfidensintervall gör att överlevnadsdata har ringa tyngd.

Referenser

1. Henke, et al. *Lancet* 2003;362:1255–60.
 2. Leyland-Jones. *Lancet Oncology* 2003;4:459–60.
 3. Machtay, et al. *Int J Rad Onc* 2004;60:312.
 4. Henke, et al. *J Clin Oncol* 2006;24:4708–13.
 5. DAHANCA 10 http://frejacms.au.dk/dahanca/get_media, 2007.
 6. Leyland-Jones, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:5960–72.
 7. Aapro, et al. San Antonio Breast Cancer Symposium 2006, abstract.
 8. *SCRIP* 2007;3237:20.
 9. Wright, et al. *J Clin Oncol* 2007;25:1–6.
 10. Aranesp 20010103 <http://www.clinicalstudyresults.org> 2007.
 11. Bohlius, et al. *JNCI* 2006;98:708–14.
 12. Temkin, et al. *Int J Gyn Cancer* 2006;16:1855–61.
 13. Aapro, et al. *Br J Cancer* 2006;95:1467–73.
 14. Bohlius, et al. *Nature Clin Prac Oncol* 2006;3:152–64.
 15. Antonadou, et al. *Eur J Cancer* 2001;37(suppl 6):144.
 16. Blohmer, et al. *Ann Oncol* 2004;15:abstract #447PD, (suppl. 3).
 17. Lai, et al. *J Clin Oncol* 2006;24:4675–6.
 18. Michael, et al. *J Clin Oncol* 2005;23(168) Abstract 613.
 19. Elliott, et al. *Blood* 2006;107(5):1892–5.
 20. Brown, et al. *Stem cells* 2007;25:718–22.
 21. Kokhaei, et al. *Clin Cancer Res* (in press).
 22. Vansteenkiste, et al. *JNCI* 94:1211–1220.
- ## Övriga referenser av relevans
23. Dammacco, et al. *Br J Haematol* 2001;113:172–8.
 24. Oberhoff, et al. *Ann Oncol* 1998;9:255–60.
 25. Kumar, et al. *Am J Path* 2005;188:823–9.
 26. Amin, et al. *Blood* 2005;106:abstract4258.
 27. Phrommintikul, et al. *Lancet* 2007;369:381–8.
 28. Chatterjee *Lancet* 2005;365:1890–2.
 29. Vaupel, et al. *Onkologie* 28:216–21.

Deltagarlista

Deltagarnas jävsförhållanden kan erhållas från Läkemedelsverket.

Senior expert Jane Ahlqvist-Rastad
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, Elisabeth Kjellen
Onkologiska kliniken
Universitetssjukhuset i Lund
221 85 Lund

Professor Maria Albertsson
Onkologiska kliniken
Södersjukhuset
118 83 Stockholm

Professor Sven Pålman
Avdelning för molekylär medicin
Universitetssjukhuset MAS
20502 Malmö

Professor Jonas Bergh
Institution för Onkologi
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Professor Björn Zackrisson
Institution för Strålningsvetenskaper/Onkologi
Norrlands Universitetssjukhus
901 85 Umeå

Assistent Kristina Bergström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Professor Anders Österborg
Hematologiskt Centrum/
Radiumhemmet
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Professor Gunnar Birgegård
Institution för Medicinska vetenskaper
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Som observatör deltog

Överläkare Peter Johansson
Hematologsektionen
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Professor Jens Overgaard
Afdelning for klinisk Onkologi
Aarhus Sygehus
Nørrebrogade 44, byggn 5
8000 Aarhus C
Danmark

Med Dr Bertil Jonsson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala