

# Drugs of Today

Copyright ©2006 Prous Science

Drugs of Today 2006, Vol. 42, Supl. 10

---

## **DARBEPOETIN ALFA A DOSIS FIJAS SEMANALES**

**Experiencia clínica en centros españoles**



**PROUS SCIENCE**

# Drugs of Today

## DARBEPOETIN ALFA A DOSIS FIJAS SEMANALES

Experiencia clínica en centros españoles



PROUS SCIENCE  
BARCELONA - PHILADELPHIA

# DARBEPOETIN ALFA A DOSIS FIJAS SEMANALES

## Experiencia clínica en centros españoles

Vol. 42, Supl. 10

Junio 2006

---

### ÍNDICE

Abstract .....	1
Resumen .....	2
Introducción .....	2
Material y métodos .....	4
Diseño del estudio .....	4
Pacientes y métodos .....	4
Análisis estadístico .....	4
Resultados .....	4
Discusión .....	7
Conclusiones .....	9
Agradecimientos .....	10
Bibliografía .....	10

## DARBEPOETIN ALFA A DOSIS FIJAS SEMANALES

### Experiencia clínica en centros españoles

Joaquín Belón<sup>1</sup>, José Manuel Cervera<sup>2</sup>,  
Antonia Martínez<sup>3</sup> y Ángela López<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Virgen de las Nieves, Granada; <sup>2</sup>Hospital General, Elda, Alicante;

<sup>3</sup>Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería; <sup>4</sup>Hospital Provincial, Castellón;

en nombre del Registro Nacional de Pacientes con Cáncer

Tratados con Darbepoetin alfa

## DARBEPOETIN ALFA AT WEEKLY FIXED DOSES

### Clinical experience in Spanish centers

#### Abstract

Cancer- and chemotherapy-induced anemia is a common complication that arises in virtually all oncology branches. Darbepoetin alfa (Aranesp<sup>®</sup>), a novel erythropoiesis-stimulating protein, is a drug appropriate for treatment of anemia and chemotherapy-induced anemia in cancer patients. **Aim:** In order to audit the clinical use of darbepoetin alfa in oncology practice in Spain, we conducted a questionnaire-based analysis of darbepoetin alfa at a fixed dose of 150 µg s.c. once weekly in patients who were receiving chemotherapy with or without other anti-cancer therapies. **Design:** Cohort-based retrospective study involving patients from 40 Spanish health centers. **Patients.** The records of 666 patients with median age of 60.37 (range: 16-100 years) of both sexes (men 41%; women 59%) were included in this study. The most frequent types of tumors were: breast (20%), ovarian (15.2%), lung (14.5%), colorectal (10.5%) hematologic (6.8%), and head and neck (6.2%), with a higher percentage of stage IV disease (60.6%). **Results:** Most patients were treated with platinum-based chemotherapy (35.7%), followed by taxanes (14.0%), combinations of platinum and taxanes (19.6%) or other therapies (30.7%). About 62.6% of patients received first-line chemotherapy, while 21.9% and 15.5% required second-line and third-line chemotherapy, respectively. The baseline hemoglobin concentration was <9 g/dl in 27.5% of the patients, between 9 and 10 g/dl in 36%, and ≥10 g/dl in 36.5% (including 5.1% of patients with hemoglobin ≥11 g/dl). The average treatment period with darbepoetin alfa was 8.9 weeks. The dose of the drug was increased at week 4 in 17.7% of the patients. At the end of the treatment, 83.8% of the patients had hemoglobin levels ≥10 g/dl and 56.5% were at ≥11 g/dl. Overall, hematopoietic response to darbepoetin alfa was unrelated tumor type, stage of disease, regimen or line of chemotherapy, or radiotherapy. The most relevant factors of choice for darbepoetin alfa were less frequent administration (84% of cases), rapid response (37%) and high efficacy (28%). **Conclusions:** Darbepoetin alfa 150 µg once weekly used for amelioration of chemotherapy-induced anemia effectively maintained hemoglobin levels in most patients within the daily oncology routine. Most of the oncologists participating in the study confirmed the willingness to prescribe darbepoetin alfa based on the convenience of a less frequent administration regimen.

## Resumen

La anemia inducida por el cáncer o por su tratamiento es una de las alteraciones hematológicas más frecuentes de los pacientes oncológicos. Darbepoetin alfa (Aranesp®), una proteína estimuladora de la eritropoyesis, es el tratamiento farmacológico más innovador de la anemia y la anemia inducida por la quimioterapia en pacientes con cáncer.

Con el objetivo de valorar el uso de darbepoetin alfa en la práctica clínica en España, se realizó un análisis basado en encuestas sobre la administración semanal de darbepoetin alfa a una dosis fija de 150 µg s.c. en pacientes que recibían al mismo tiempo quimioterapia anticancerosa. Se trata de un estudio retrospectivo de cohortes de pacientes anémicos oncológicos pertenecientes a 40 centros sanitarios de toda España, en los que se examinaron las respuestas de 666 pacientes con una media de edad de 60,37 años (límites: 16-100 años) y de ambos sexos (varones: 41%; mujeres: 59%). Las neoplasias más frecuentes fueron las de mama (20%), ovario (15,2%), pulmón (14,5%), colorrectal (10,5%), hematológicas (6,8%) y de cabeza y cuello (6,2%). La mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio IV de la enfermedad (60,6%). La mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio recibió quimioterapia basada en platino (35,7%). El resto siguió tratamiento con taxanos (14,0%), combinaciones de platino y taxanos (19,6%) y otras terapias (30,7%). El 62,6% de los pacientes estaba recibiendo quimioterapia como tratamiento de primera línea, el 21,9%, en segunda línea y el 15,5%, en tercera línea. La concentración de hemoglobina al iniciar el tratamiento con darbepoetin alfa fue <9 g/dl en más de una cuarta parte de los pacientes (27,5%), entre 9 y 10 g/dl en el 36% y ≥10 g/dl en el 36,5% (incluidos un 5,1% de los pacientes con hemoglobina ≥11 g/dl). La duración media del tratamiento con darbepoetin alfa fue de 8,9 semanas. Tras la cuarta semana se aumentó la dosis de darbepoetin alfa en un 17,7% de los pacientes.

Al final del tratamiento, el 83,8% de los pacientes habían alcanzado concentraciones de hemoglobina ≥10 g/dl, y en el 56,5% eran ≥11 g/dl. En general, la respuesta a darbepoetin alfa fue independiente del tipo de tumor, la quimioterapia o el uso de radioterapia.

Los factores más relevantes que manifestaron los diferentes equipos médicos para la elección de darbepoetin alfa fueron la ventaja adicional que supone el menor número de dosis (84%), la rapidez de la respuesta (37%) y la eficacia (28%).

Darbepoetin alfa 150 µg una vez por semana es un tratamiento adecuado para la anemia inducida por la quimioterapia, capaz de mantener eficazmente las concentraciones de hemoglobina en los enfermos de cáncer tratados según la práctica clínica habitual. La mayoría de los oncólogos que participaron en el estudio adujo como principal razón para prescribir darbepoetin alfa la comodidad que supone su frecuencia de administración, menor que la de las eritropoyetinas humanas recombinantes.

## Introducción

El desarrollo de anemia es una complicación frecuente asociada al cáncer y su tratamiento que incidirá negativamente en la calidad de vida, ya de por sí habitualmente deteriorada, de estos pacientes y que puede dificultar la respuesta a la quimioterapia (1). Las posibles causas de aparición de anemia en un enfermo de cáncer son múltiples. Destacan en primer lugar la infiltración tumoral de la médula ósea, la pérdida de sangre, la caquexia, la malnutrición, la falta de hierro, el hiperesplenismo, la hemólisis inmunitaria y el propio tratamiento anticanceroso (2). La aparición de anemia en estos pacientes puede conllevar un empeoramiento del pronóstico, un incremento de la morbilidad y una mayor necesidad de asistencia (3).

Durante mucho tiempo, el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer estuvo limitado a la realización de transfusiones sanguíneas periódicas, que si bien pueden consi-

derarse una forma rápida y eficaz de aumentar la concentración de glóbulos rojos en estos pacientes, especialmente en los casos de anemia grave, no hay pruebas de que mejoren su calidad de vida (4) y, en cambio, sí son conocidos los riesgos que conllevan (5). El aislamiento y la clonación del gen de la eritropoyetina y la subsiguiente aparición de las proteínas eritropoyéticas recombinantes en la década de 1990 supuso un importante avance en el tratamiento de estos pacientes, y ha permitido reservar las transfusiones de sangre como una alternativa terapéutica en función de la gravedad de la anemia y de las circunstancias clínicas (6). Estudios aleatorizados y controlados con placebo han demostrado una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes anémicos cancerosos tratados con proteínas eritropoyéticas (7).

Tanto para su secreción celular como para poder ejercer su actividad biológica *in vivo*, la eritropoyetina endógena humana previamente debe ser glucosilada por cuatro cadenas de hidratos de carbono complejos que contienen ácido siálico. Estos residuos de ácido siálico permiten que la hormona permanezca en la circulación el tiempo suficiente para poder alcanzar la médula ósea. Darbepoetin alfa (Aranesp®) es una proteína eritropoyética única que se caracteriza por tener un mayor contenido en carbohidratos con ácido siálico que las eritropoyetinas humanas recombinantes (r-HuEPO), lo que le confiere una mayor semivida plasmática y, consiguientemente, una mayor actividad biológica *in vivo* que las r-HuEPO (8, 9). Los resultados obtenidos de los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes que recibían quimioterapia anticancerosa y darbepoetin alfa muestran un perfil farmacocinético lineal y una ausencia de acumulación tras su administración periódica con una frecuencia semanal o cada tres semanas (10, 11). La semivida de eliminación de darbepoetin alfa en pacientes anémicos con cáncer tratados con quimioterapia es de aproximadamente 74 horas (12). La optimización obteni-

da en el perfil farmacocinético de darbepoetin alfa a partir de su mayor contenido en carbohidratos se traduce en que la permanencia del fármaco en el torrente sanguíneo a unas cifras superiores a la concentración mínima necesaria para estimular la eritropoyesis es más prolongada que la de la dosis molar equivalente de r-HuEPO, con lo que puede obtenerse la misma respuesta biológica con una administración más espaciada. Se ha demostrado que darbepoetin alfa puede administrarse una vez a la semana, una vez cada dos semanas y una vez cada tres semanas sin que se produzca una pérdida de eficacia (13-16). Los resultados obtenidos de diversos estudios clínicos han confirmado la eficacia y el buen perfil de seguridad de darbepoetin alfa en pacientes con una amplia variedad de tumores tratados con quimioterapia, y han confirmado la existencia de una relación entre la dosis, la tasa de respuesta y el tiempo transcurrido hasta la respuesta (14, 15, 17-23). Los mismos hallazgos se han demostrado en pacientes con cáncer y anemia no tratados con quimioterapia (24, 25). En ninguno de estos estudios se registraron diferencias significativas en la aparición de efectos adversos entre los pacientes tratados con darbepoetin alfa o un placebo, ni el desarrollo de anticuerpos neutralizantes inducidos por el fármaco.

Aunque en los estudios de desarrollo clínico de las diversas proteínas eritropoyéticas predomine una pauta de dosificación basada en el peso, para su uso clínico, exceptuando los pacientes con pesos extremadamente altos o bajos, es habitual utilizar dosis fijas. El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar los resultados observados con la administración de una dosis fija semanal de 150 µg de darbepoetin alfa por vía subcutánea en la práctica clínica oncológica en España. En el estudio se ha intentado determinar los factores más relevantes asociados a la elección de la terapia con darbepoetin alfa y se ha prestado una especial atención en valorar hasta qué punto la práctica clínica en nuestro país sigue las recomendaciones de los pane-

les de expertos internacionales sobre el uso de los agentes eritropoyéticos en los pacientes con cáncer (6, 7, 26, 27).

## Material y métodos

### *Diseño del estudio*

Estudio de cohortes con un diseño retrospectivo realizado en 40 centros sanitarios de toda España, mayoritariamente centros universitarios (61%), centros públicos generales de oncología (28%) y centros privados de oncología (11%).

### *Pacientes y métodos*

Se recogieron los datos de pacientes con neoplasias no mieloides que siguieron tratamiento con quimioterapia asociado o no a otras terapias anticancerosas, a los que se administró darbepoetin alfa por vía subcutánea a una dosis fija inicial de 150 µg por semana para el tratamiento de la anemia asociada, según la práctica clínica de cada centro, entre noviembre de 2002 y julio de 2003.

### *Análisis estadístico*

La asociación entre las distintas variables cualitativas se evaluó mediante pruebas de ji al cuadrado ( $\chi^2$ ).

## Resultados

Se recogió la información obtenida de un total de 666 pacientes con diferentes neoplasias y en distintos estadios de la enfermedad. La distribución por sexos fue de 268 varones (41%) y 385 mujeres (59%) (Tabla 1). La edad media fue de 60,4 años (DE 13,03 años), en un intervalo de 16 a 100 años. El 43,29% de los pacientes (284) eran mayores de 65 años.

Las enfermedades neoplásicas más frecuentes fueron el cáncer de mama (20%), ovario (15,2%), pulmón (14,5%), colorrectal (10,5%), neoplasias hematológicas (linfoproliferativas) (6,8%) y de cabeza y cuello (6,2%) (Tabla 2). La mayoría de los pacientes se encontraban en el estadio IV de la enfermedad (60,6%), aunque se registraron casos en to-

dos los estadios: estadio III (27,8%), estadio II (9,8%) y estadio I (1,8%).

La quimioterapia se basó mayoritariamente en el platino (35,7%), los taxanos (14%) y las combinaciones de platino y taxanos (19,6%). El 62,6% de los pacientes estaban recibiendo quimioterapia como tratamiento de primera línea, mientras que en el 21,9% y el 15,5% la quimioterapia era de segunda y tercera línea, respectivamente. Un 32% de los pacientes estaban en tratamiento radioterapéutico, y dentro de este subgrupo, casi la tercera parte (32%) seguía la radioterapia de forma concomitante con la quimioterapia. Los datos demográficos y las características iniciales de los pacientes se resumen en la Tabla 1.

La duración media ( $\pm$ DE) del tratamiento con darbepoetin alfa fue de 8,9 ( $\pm$ 4,2) semanas. La ficha técnica de darbepoetin alfa administrada según la pauta semanal, recomienda doblar la dosis del fármaco si el incremento de hemoglobina no es adecuado (menos de 1 g/dl después de cuatro semanas), de ahí que se analizara el tratamiento a partir de la cuarta semana (Tabla 3). El porcentaje de pacientes a los que se aumentó la dosis de darbepoetin alfa a 300 µg a la semana tras la cuarta semana fue del 17,7%.

La concentración inicial de hemoglobina fue <9 g/dl en el 27,5% de los pacientes ( $\leq$ 8 g/dl en el 6,3% y 8 a 9 g/dl en el 21,2%), entre 9 y 10 g/dl en el 36%, entre 10 y 11 g/dl en el 31,4% y  $\geq$ 11 g/dl en el 5,1%. Al final del tratamiento, en el 83,8% de los pacientes la concentración de hemoglobina fue  $\geq$ 10 g/dl y en el 56,5%  $\geq$ 11 g/dl. La diferencia entre la concentración de hemoglobina al inicio y al final del tratamiento con darbepoetin alfa fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) (Fig. 1).

Tras las cuatro primeras semanas de tratamiento se observó un aumento de la concentración de hemoglobina  $\geq$ 1 g/dl en 409 de los 666 pacientes (61,4% en los que se realizó el estudio). Al final del tratamiento, 362 pacientes (54,4%, IC95%: 50,6% a 58,2%) alcanzaron una respuesta hematopoyética, definida como un aumento de la concentración de hemo-

Tabla 1. Datos demográficos y características iniciales de los pacientes.

Distribución por sexos <sup>1</sup>				
	n	%		
Hombres	268	41,0		
Mujeres	385	59,0		
Estadio de la enfermedad <sup>2</sup>				
	n	%		
I	11	1,8		
II	60	9,8		
III	170	27,8		
IV	370	60,6		
Tipo y línea de quimioterapia <sup>3</sup> n (%)				
Tipo de quimioterapia	Línea de quimioterapia			
	Primera	Segunda	Tercera y sucesivas	Total
Platino	168 (41,4)	46 (32,4)	18 (17,8)	232 (35,7)
Taxanos	29 (7,1)	41 (28,9)	21 (20,8)	91 (14,0)
Platino y taxanos	101 (24,9)	18 (12,7)	8 (7,9)	127 (19,6)
Otros	108 (26,6)	37 (26,1)	54 (53,5)	199 (30,7)
Total	406 (62,6)	142 (21,9)	101 (15,5)	-
Tratamiento con radioterapia <sup>4</sup> n (%)				
	No	453 (68)		
	Sí	213 (32)		
Concomitantemente con quimioterapia 69/213 (32%)				

Total respuestas válidas: <sup>1</sup>653; <sup>2</sup>611; <sup>3</sup>649; <sup>4</sup>666.

Tabla 2. Tipos de cáncer.

	n	%
<b>Mama</b>	<b>133</b>	<b>20,0</b>
<b>Ovario</b>	<b>101</b>	<b>15,2</b>
<b>Pulmón</b>	<b>97</b>	<b>14,5</b>
<b>Colon y recto</b>	<b>70</b>	<b>10,5</b>
<b>Hematológicos linfoproliferativos</b>	<b>45</b>	<b>6,8</b>
<b>Cabeza y cuello</b>	<b>41</b>	<b>6,2</b>
Vejiga/vías urinarias	29	4,4
Cuello de útero	25	3,8
Estómago	21	3,1
Páncreas	14	2,1
Próstata	12	1,8
Sarcoma	11	1,6
Endometrio	9	1,4
Riñón	7	1,1
Esófago	6	0,9
Melanoma	3	0,5
Vulva	2	0,3
Testículo	2	0,3
Tiroides	1	0,1
Otros	35	5,3

Tipos de cáncer en los pacientes que recibieron darbepoetin alfa s.c. 150 µg/semana. Aparecen destacados en negrita los más frecuentes.

Tabla 3. Tratamiento a partir de la cuarta semana.

	n	%
Darbepoetin alfa 150 µg/semana	508	77
Darbepoetin alfa 300 µg/semana	117	17,7
Otros:		
- Hierro	-	-
- Interrupción darbepoetin sin especificar causa	23	3,5
- Transfusión	3	0,5
- Abandono del paciente	1	0,2
- Muerte	1	0,2
- No especificado	7	1,1

Total respuestas válidas: 660.

globina  $\geq 2$  g/dl o una concentración de hemoglobina  $\geq 12$  g/dl. La respuesta a darbepoetin alfa fue similar, independientemente del tipo de cáncer, el régimen de quimioterapia administrado y la utilización o no de radioterapia (Tabla 4). Tampoco se observaron diferencias significativas en la respuesta a darbepoetin al-

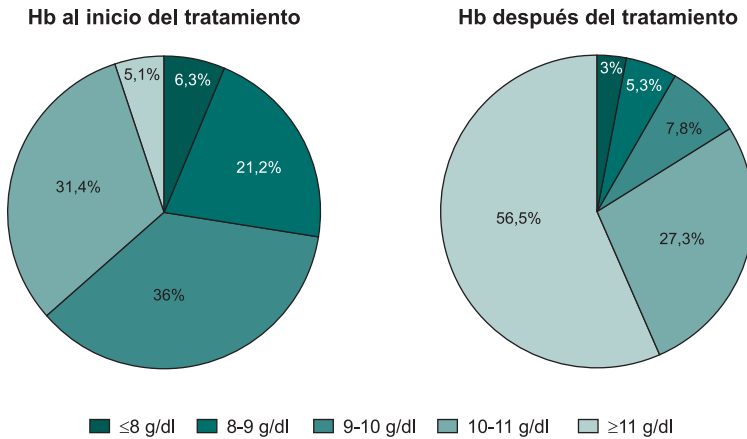


Fig. 1. Concentraciones de hemoglobina al inicio y al final del tratamiento con darbepoetin alfa (porcentaje de pacientes).

fa en función del estadio tumoral o la línea de quimioterapia (datos no mostrados).

Asimismo, también se solicitó a los profesionales que participaron en el estudio que indicasen las razones asociadas a la selección de darbepoetin alfa como tratamiento de la anemia en los pacientes cancerosos. El motivo más frecuentemente aducido fue el menor número de dosis de darbepoetin alfa y el mayor espaciamento entre éstas en comparación con las r-HuEPO (84% de las respuestas, grado de relevancia de 5 en el 52,7% y de 4 en el 31,1% en una escala creciente progresiva de 0 a 5) (Fig. 2). Asimismo, entre las razones aducidas destacaron la rápida respuesta obtenida al tratamiento (37%) y su eficacia (28%).

mero de dosis de darbepoetin alfa y el mayor espaciamento entre éstas en comparación con las r-HuEPO (84% de las respuestas, grado de relevancia de 5 en el 52,7% y de 4 en el 31,1% en una escala creciente progresiva de 0 a 5) (Fig. 2). Asimismo, entre las razones aducidas destacaron la rápida respuesta obtenida al tratamiento (37%) y su eficacia (28%).

Tabla 4. Respuesta hematopoyética a darbepoetin alfa en función del tipo de neoplasia, el régimen de quimioterapia administrado y la utilización o no de radioterapia.

	Respuesta hematopoyética		Total
	No n (%)	Sí n (%)	
<b>Radioterapia<sup>1</sup></b>			
Sin radioterapia	213 (47)	240 (53)	453
Con radioterapia	91 (42,7)	122 (57,3)	213
<b>Tipo de cáncer<sup>2</sup></b>			
Colon y recto	32 (45,7)	38 (54,3)	70
Mama	55 (41,4)	78 (58,6)	133
Pulmón	41 (42,3)	56 (57,7)	97
Hematológico	19 (42,2)	26 (57,8)	45
Ovario	50 (49,5)	51 (50,5)	101
<b>Tipo de quimioterapia<sup>1</sup></b>			
Platinos	113 (48,3)	121 (51,7)	234
Taxanos	35 (38,5)	56 (61,5)	91
Platinos y taxanos	57 (44,9)	70 (55,1)	127
Otros	99 (46,3)	115 (53,7)	214

Total respuestas válidas: <sup>1</sup>666; <sup>2</sup>446. Prueba de  $\chi^2$ ;  $p > 0,05$  (no significativa).

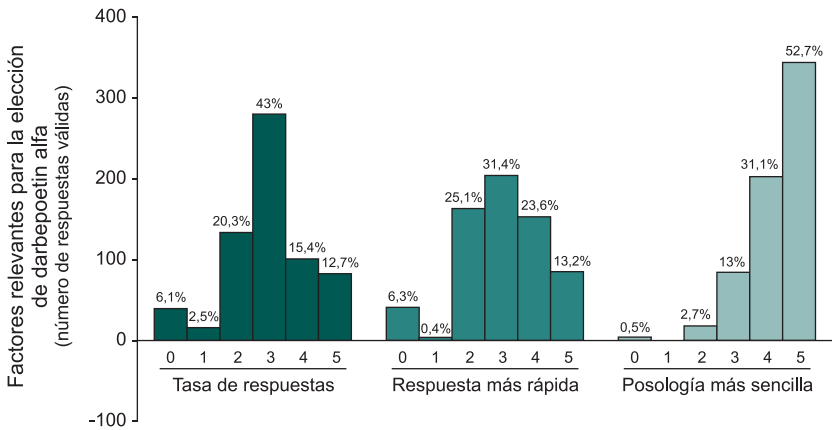


Fig. 2. Factores relevantes a la hora de escoger darbepoetin alfa expresados en una escala creciente del grado de relevancia de 0 a 5.

## Discusión

El presente estudio representa la primera evaluación retrospectiva de la utilización de darbepoetin alfa a la dosis fija semanal de 150 µg en un número considerable de pacientes y centros (666 pacientes y 40 centros), en las condiciones de la práctica clínica habitual.

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que, al inicio del tratamiento con darbepoetin alfa, una proporción importante (27,5%) de los pacientes tratados tenía una concentración de hemoglobina <9 g/dl e incluso un 6,3% de los pacientes tenía una hemoglobinemía ≤8 g/dl, generalmente considerada el umbral de transfusión. En este aspecto, la práctica clínica del tratamiento de la anemia en los pacientes con cáncer en España parece seguir la misma tónica que en el resto de Europa, sin que se aprecien diferencias significativas con los resultados observados en Europa en el estudio ECAS (*European Cancer Anaemia Survey*), que cifró la proporción de pacientes en los que se inició el tratamiento con proteínas eritropoyéticas cuando la concentración de hemoglobina era <9 g/dl en un 33,5% (28). Entre las circunstancias que explican las causas de esta elevada incidencia de pacientes con concentraciones de hemoglobina inferiores a 9 g/dl al inicio del trata-

miento con el agente eritropoyético probablemente se encuentren la elevada proporción de pacientes mayores de 65 años (43,29%) y en estadio IV de la enfermedad (60,6%) incluidos en el presente estudio, así como el hecho de que más del 37% de los pacientes había recibido al menos una línea de quimioterapia previa. No obstante, las normas internacionales introducen el concepto de intervención precoz, en concreto, las guías europeas de la EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) señalan que el tratamiento con proteínas eritropoyéticas en pacientes anémicos sintomáticos debe iniciarse cuando la concentración de hemoglobina se encuentra entre 9 y 11 g/dl, tanto en los pacientes que están recibiendo quimioterapia o radioterapia (grado A de evidencia) como en los que no reciben ninguno de estos tratamientos (grado B de evidencia). Asimismo, se indica la conveniencia de considerar el tratamiento en todos los pacientes con los valores de hemoglobina indicados, aunque estén asintomáticos, con objeto de prevenir un mayor descenso de la hemoglobina (grado D de evidencia) (7). En las guías americanas de ASH-ASCO (*American Society of Hematology-American Society of Clinical Oncology*) se recomienda iniciar el tratamiento a partir de una

concentración de hemoglobina  $\leq 10$  g/dl, e incluso  $< 12$  g/dl cuando la anemia sea sintomática (6, 26). Por su parte, la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) señala una concentración de hemoglobina  $< 11$  g/dl como el umbral para considerar el tratamiento de la anemia (27). Existen diversos factores que apoyan la intervención precoz con estos agentes, siempre que sea posible, y se ha señalado la existencia de una asociación significativa de unas concentraciones menores de hemoglobina con un peor estado clínico de los pacientes y con una menor respuesta al tratamiento con proteínas eritropoyéticas y una mayor necesidad de transfusiones (28, 29). Estas consideraciones deben tenerse en cuenta cuando se inicie el tratamiento antineoplásico en pacientes cuyas características les hacen especialmente susceptibles a la mielosupresión inducida por la quimioterapia, incluida la anemia.

Como era de esperar, las combinaciones de platinos, aunque también los taxanos, fueron los regímenes de quimioterapia más frecuentemente utilizados en los pacientes del estudio, lo que explica que el cáncer de mama y los tumores ginecológicos (20% y 20,7%, respectivamente) fueran los tipos de cáncer más frecuentes entre los pacientes tratados con darbepoetin alfa, seguidos en tercer lugar por el cáncer de pulmón (14,5%). No obstante, hasta el 30,7% de los pacientes presentaron una anemia inducida por otros antineoplásicos, por lo que no debe excluirse la utilización de proteínas eritropoyéticas con algunos esquemas considerados tradicionalmente menos anemizantes.

El diseño de cohortes retrospectivo del estudio sirve para extraer ciertas conclusiones sobre las características de los pacientes anémicos cancerosos en tratamiento con proteínas eritropoyéticas en nuestro país, pero al mismo tiempo este diseño también genera muchas limitaciones en la valoración de la actividad de darbepoetin alfa en esta población.

El análisis de los resultados indica la existencia de una respuesta hematopoyética muy

homogénea a la administración de darbepoetin alfa (dosis fija semanal de 150  $\mu$ g por vía s.c.), cifrada en un 54,4% (IC95%: 50,6% a 58,2%) (Tabla 4), que no parece variar según el tipo de cáncer, el estadio tumoral, el tipo o la línea de quimioterapia administrada y la utilización o no de radioterapia. Teniendo en cuenta que en el presente estudio la duración media ( $\pm$ DE) del tratamiento con darbepoetin alfa sólo fue de 8,9 semanas ( $\pm 4,2$ ) (menor a la duración del tratamiento con agentes eritropoyéticos en los ensayos clínicos, generalmente entre 12 y 16 semanas), la tasa de respuesta obtenida podría considerarse parecida a la observada en los estudios clínicos de fase III utilizando darbepoetin alfa –65% (IC95%: 57% a 73%) en Hedenus et al. (21) y 66% (IC95%: 58% a 74%) en Vanteenkiste et al. (22)– y a la obtenida en un metaanálisis en el que se incluyeron 3287 pacientes anémicos con cáncer tratados con r-HuEPO, que fue del 48% (intervalo: 9% a 70%) (30).

En el presente estudio, el 61,7% de los pacientes obtuvo un incremento de las concentraciones de hemoglobina  $\geq 1$  g/dl tras las cuatro primeras semanas de tratamiento con darbepoetin alfa a una dosis de 150  $\mu$ g/semana, lo que fue considerado por diversos autores como el factor predictivo más importante de una buena respuesta al tratamiento (31). En este sentido, cabe considerar que se ha intentado clasificar a los pacientes en función del tipo de respuesta al tratamiento frente al agente eritropoyético en:

- Respondedores tipo I, pacientes que incrementan sus concentraciones de hemoglobina  $\geq 1$  g/dl tras cuatro semanas de tratamiento con la dosis inicial de agente eritropoyético.
- Respondedores tipo II, pacientes que incrementan sus concentraciones de hemoglobina  $\geq 1$  g/dl tras duplicar la dosis de agente eritropoyético o a las ocho semanas de tratamiento.
- No respondedores, pacientes en los que no se consigue incrementar las concentraciones

de hemoglobina  $\geq 1$  g/dl tras duplicar la dosis de darbepoetin alfa o tras ocho semanas de tratamiento, pero cuya hemoglobina no disminuye más de 1 g/dl durante el tratamiento.

- Refractarios, pacientes cuyas concentraciones de hemoglobina descendieron más de 1 g/dl o necesitaron transfusiones de glóbulos rojos durante el tratamiento con el agente eritropoyético (32).

En el presente estudio, un 61,7% de los pacientes se clasificarían como tipo I y una proporción indeterminada de hasta un 17,7% podría clasificarse como tipo II. No obstante, dada la naturaleza retrospectiva de este estudio carecemos de datos sobre el 21,6% de los pacientes restantes. La futura aplicación de esta clasificación en estudios prospectivos, específicamente diseñados con este propósito, podría ayudar a identificar a priori qué pacientes van a responder al tratamiento con agente eritropoyético.

Como se ha señalado, en un 17,7% de los pacientes se incrementó la dosis de darbepoetin alfa a 300  $\mu\text{g}$ /semana. Es una proporción relativamente baja comparada con las cifras señaladas en diversos estudios que evaluaron el tratamiento con r-HuEPO en la práctica clínica y que indican que entre el 30% y el 50% de los pacientes necesitaron un aumento de la dosis para alcanzar la concentración adecuada de hemoglobina (33-35). Este aumento de la dosis, sin embargo, no siempre resulta fácil de aplicar, ni se observa en la práctica clínica (33), por lo que la posibilidad de duplicar la dosis de darbepoetin alfa sin perder la comodidad de la administración semanal facilitaría claramente en estos casos un mejor cumplimiento terapéutico. En relación con este aspecto, esta evaluación retrospectiva puso de manifiesto que, entre los profesionales que participaron en el estudio, la principal razón para escoger darbepoetin alfa como tratamiento en los pacientes anémicos cancerosos fue la sencillez de su uso. Las características bioquímicas de darbepoetin alfa, especialmente su

mayor contenido en cadenas de hidratos de carbono y ácido siálico, le confieren una semivida más prolongada que la de la r-HuEPO y una mayor actividad biológica in vivo, que, a su vez, permiten espaciar los intervalos de administración a una vez cada tres semanas, periodicidad que coincide con la de los regímenes de quimioterapia más habituales (12, 13, 15, 16). Diversos estudios han evaluado esta pauta terapéutica con darbepoetin alfa en pacientes anémicos cancerosos, y en todos ellos se han obtenido unos resultados satisfactorios. En un estudio en el que se administró darbepoetin alfa a una dosis de 6,75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  una vez cada tres semanas a pacientes cancerosos tratados con quimioterapia se obtuvo una tasa de respuesta hematopoyética del 74% (12). Asimismo, en otro estudio en el que se comparó la administración de darbepoetin alfa a la dosis fija de 500  $\mu\text{g}$  una vez cada tres semanas frente a una dosis semanal de 2,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en pacientes con tumores no mieloides y anemia inducida por quimioterapia (hemoglobina  $< 11$  g/dl) durante 15 semanas, se observó una eficacia similar para ambas pautas (respuesta hematopoyética del 73% y el 72%, respectivamente) y una menor incidencia de transfusiones en el grupo tratado con dosis fijas cada tres semanas (19% frente al 28%) (13, 16). Por otra parte, no se ha encontrado una mayor incidencia de acontecimientos tromboembólicos ni acumulación del fármaco con dosis de darbepoetin alfa de hasta 18  $\mu\text{g}/\text{kg}$  administradas cada tres o cuatro semanas, lo que confirma su buen perfil de seguridad en estos regímenes de administración (11, 15). Todo ello indica que darbepoetin alfa permitirá simplificar aún más el tratamiento de la anemia en los pacientes con cáncer al poder administrarse eficazmente de manera sincronizada con la quimioterapia.

## Conclusiones

Esta evaluación retrospectiva del uso de darbepoetin alfa en la práctica clínica oncológica en España demuestra que este fármaco, administrado una vez por semana a dosis fijas

de 150 µg, representa un tratamiento eficaz de la anemia inducida por la quimioterapia anti-neoplásica. La mayoría de los oncólogos que participaron en el estudio adujeron como principal razón para prescribir darbepoetin alfa la comodidad que supone su frecuencia de administración menor que la de las eritropoyetinas humanas recombinantes.

Los estudios futuros deberían centrarse en la obtención de factores predictivos de respuesta inicial y de resistencia al tratamiento para poder determinar a priori qué pacientes pueden beneficiarse más de este tipo de fármacos. La determinación de dichos factores predictivos, así como la aplicación generalizada de las guías internacionales en la práctica clínica, siempre que sea posible, permitirá obtener el máximo beneficio de la utilización de estos agentes y repercutirá en una óptima terapéutica de la anemia, que conlleve una mejora de la calidad de vida y una disminución de la necesidad de transfusiones en estos pacientes.

### Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a Neus Valveny, por el análisis estadístico de los resultados, y a Adnan Tanovic y Jaume Escorsell por su contribución en la redacción del artículo.

El estudio y la redacción del manuscrito se llevaron a cabo con la colaboración de Amgen S.A.

### Bibliografía

1. Cunningham, R.S. *Anemia in the oncology patient: Cognitive function and cancer*. Cancer Nurs 2003, 26(Suppl. 6): 38S-42S.
2. Demetri, G.D. *Anaemia and its functional consequences in cancer patients: Current challenges in management and prospects for improving therapy*. Br J Cancer 2001, 84(Suppl. 1): 31-7.
3. Gordon, M.S. *Managing anemia in the cancer patient: Old problems, future solutions*. Oncologist 2002, 7: 331-41.
4. Littlewood, T.J., Bajetta, E., Nortier, J.W., Vercammen, E., Rapoport, B. *Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Clin Oncol 2001, 19: 2865-74.
5. Cella, D., Dobrez, D., Glaspy, J. *Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: A review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes*. Ann Oncol 2003, 14: 511-9.
6. Rizzo, J.D., Lichtin, A.E., Woolf, S.H. 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*. Blood 2002, 100: 2303-20.
7. Bokemeyer, C., Aapro, M.S., Courdi, A. et al. *EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer*. Eur J Cancer 2004, 40: 2201-16.
8. Egrie, J.C., Dwyer, E., Browne, J.K., Hitz, A., Lykos, M.A. *Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin*. Exp Hematol 2003, 31: 290-9.
9. Macdougall, I.C., Gray, S.J., Elston, O. et al. *Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients*. J Am Soc Nephrol 1999, 10: 2392-5.
10. Heatherington, A., Schuller, J., Kotasek, G. J. et al. *Changes in endogenous erythropoietin and the pharmacokinetics of darbepoetin alfa in patients with non-myeloid malignancies receiving or not receiving chemotherapy*. Blood 2001, 98: 298.
11. Kotasek, D., Albertsson, M., Mackey, J. et al. *Randomized, double-blind, placebo controlled, dose finding study of darbepoetin alfa administered once every 3 (Q3W) or 4 (Q4W) weeks in patients with solid tumors*. Proc Am Soc Clin Oncol 2002, 21: 356a (abstract 1421).

12. Glaspy, J., Henry, D., Patel, R. et al.; Darbepoetin Alfa 20010162 Study Group. *Effects of chemotherapy on endogenous erythropoietin levels and the pharmacokinetics and erythropoietic response of darbepoetin alfa: A randomised clinical trial of synchronous versus asynchronous dosing of darbepoetin alfa.* Eur J Cancer 2005, 41: 1140-9.
13. Canon, J.-L., Vansteenkiste, J., Bodoky, G. et al. *Final results of a randomized, double-blind, active-controlled trial of darbepoetin alfa administered once every 3 weeks (Q3W) for the treatment of anemia in patients receiving multicycle chemotherapy. Proceedings from the 2005 annual meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). "Late-breaking" abstract #8284.* May 2005.
14. Glaspy, J.A., Jadeja, J.S., Justice, G. et al. *Darbepoetin alfa given every 1 or 2 weeks alleviates anaemia associated with cancer chemotherapy.* Br J Cancer 2002, 87: 268-76.
15. Kotasek, D., Steger, G., Faught, W. et al. *Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study.* Eur J Cancer 2003, 39: 2026-34.
16. Canon, J.-L., Vansteenkiste, J., Bodoky, G. et al. *Randomized, double-blind, Active-Controlled Trial of Every-3-week darbepoetin alfa for the treatment fo chemotherapy-Induced Anemia.* J Natl Cancer Inst 2006, 98: 273-84.
17. Cole, P., Rabasseda, X. *Agentes eritropoyéticos en el tratamiento de la anemia en los pacientes con cáncer: Darbepoetin alfa.* Drugs of Today 2002, 38: 1-20.
18. Glaspy, J., Jadeja, J.S., Justice, G. et al. *A dose-finding and safety study of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia in patients receiving multicycle chemotherapy.* Br J Cancer 2001, 84(Suppl. 1): 17-23.
19. Glaspy, J.A., Tchekmedyan, N.S. *Darbepoetin alfa administered every 2 weeks alleviates anemia in cancer patients receiving chemotherapy.* Oncology (Huntingt) 2002, 16: 23-9.
20. Vansteenkiste, J., Poulsen, E., Rossi, G., Glaspy, J. *Darbepoetin alfa: Impact on treatment for chemotherapy-induced anemia and considerations in special populations.* Oncology (Huntingt) 2002, 16: 45-55.
21. Hedenus, M., Adriansson, M., San Miguel, J. et al. *Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Br J Haematol 2003, 122: 394-403.
22. Vansteenkiste, J., Pirker, R., Massuti, B. et al. *Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy.* J Natl Cancer Inst 2002, 94: 1211-20.
23. 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: 2781-96.
24. Smith, R.E., Jr., Tchekmedyan, N.S., Chan, D. et al. *A dose- and schedule-finding study of darbepoetin alpha for the treatment of chronic anaemia of cancer.* Br J Cancer 2003, 88: 1851-8.
25. Smith, R.E., Tchekmedyan, N.S., Richards, D. et al. *Darbepoetin alfa effectively alleviates anemia in patients with chronic anemia of cancer: Efficacy and pharmacokinetic results of a dose-escalation study.* Proc Am Soc Clin Oncol 2002, 21: 367a (abstract 1465).
26. Rizzo, J.D., Lichtin, A.E., Woolf, S.H. 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: 4083-107.

27. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology, v.1. 2006. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/anemia.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf). Fecha de acceso 3 de marzo de 2006.
28. 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: 2293-306.
29. Osterborg, A., Brandberg, Y., Molostova, V. et al.; Epoetin Beta Hematology Study Group. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies*. J Clin Oncol 2002, 20: 2486-94.
30. 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: 489-98.
31. Valley, A.W. *Overview of cancer-related anemia: Focus on the potential role of darbepoetin alfa*. Pharmacotherapy 2002; 22(9 Pt 2): 150S-9S.
32. Cervera, J.M., Esquerdo, G., Llorca, C., Briseño, H. *Aranesp (darbepoetin alfa) administrado a dosis fija cada dos semanas en el tratamiento de la anemia en pacientes con tumores sólidos*. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2005, abstract y póster.
33. Demetri, G.D., Kris, M., Wade, J., Degos, L., Cella, D. *Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: Results from a prospective community oncology study*. Procrit Study Group. J Clin Oncol 1998, 16: 3412-25.
34. Gabrilove, J.L., Cleeland, C.S., Livingston, R.B. 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: 2875-82.
35. McKenzie, R.S., Lefebvre, P., Rosberg, J. et al. *Comparison of anemia outcomes associated with early response to epoetin alfa (EPO) with QW and TIW dosing*. Proc Am Soc Clin Oncol 2004, abstract 6141.

