

## Renseignements importants concernant l'innocuité EPREX\* (époétine alfa) – Érythroblastopénie chronique acquise

Le 25 juin 2002

 Madame,  
 Monsieur,

**Veillez lire attentivement les renseignements qui suivent, en particulier le texte en caractères gras dans la partie encadrée.**

Dans une lettre datée du 26 novembre 2001, Janssen-Ortho Inc. (la Compagnie), à la suite de discussions avec Santé Canada, vous a informé de cas d'érythroblastopénie chronique acquise (érythroblastopénie) signalés dans les rapports de postcommercialisation chez des insuffisants rénaux chroniques après des mois ou des années de traitement par EPREX (époétine alfa) ou d'autres érythropoïétines. La présente lettre a pour but de vous faire part de l'ampleur de ces manifestations indésirables et de vous présenter les renseignements les plus récents concernant les cas d'érythroblastopénie signalés à l'échelle mondiale chez des patients traités par EPREX au 30 avril 2002.

La Compagnie a entrepris des recherches techniques et cliniques approfondies sur les facteurs déclenchants possibles de l'érythroblastopénie. D'après les résultats des recherches jusqu'à maintenant, aucun facteur unique n'a été trouvé; un certain nombre de facteurs pourraient contribuer au développement de l'immunogénicité de la protéine exogène, l'époétine, et tous les facteurs possibles font l'objet des recherches.

**Selon les études scientifiques publiées jusqu'à maintenant, il semble que toutes les protéines exogènes aient le potentiel de déclencher une réponse immunitaire, en particulier avec la voie d'administration sous-cutanée<sup>1</sup>. Par conséquent, pendant que la Compagnie continue d'étudier les multiples facteurs qui contribuent à la formation d'anticorps et au développement de l'érythroblastopénie chez les insuffisants rénaux chroniques, on devrait dans la mesure du possible administrer le produit par la voie intraveineuse chez ces patients (en pré-dialyse, hémodialyse et dialyse péritonéale). S'il n'est pas possible d'utiliser la voie intraveineuse chez un insuffisant rénal chronique, on devrait évaluer le rapport risques-avantages de l'administration sous-cutanée pour chaque patient. On demande aux médecins de surveiller la réponse clinique à EPREX. Chez les patients présentant une perte soudaine d'efficacité ou une aggravation de l'anémie, on devrait examiner les causes typiques de non-réponse (carence en fer, folates ou vitamine B<sub>12</sub>, intoxication par l'aluminium, infection ou inflammation, perte de sang, hémolyse, etc.). Si aucune cause de l'anémie ne peut être identifiée et qu'on soupçonne un cas d'érythroblastopénie, on devrait envisager un test de détection des anticorps anti-érythropoïétine et un examen de la moelle osseuse, et on doit interrompre immédiatement le traitement par EPREX. Les patients ne doivent PAS passer à une autre érythropoïétine. On devrait exclure d'autres causes de l'érythroblastopénie et instaurer un traitement approprié. Si on soupçonne une érythroblastopénie chez un patient à qui on administre EPREX, on doit communiquer avec la Compagnie pour faire effectuer des tests de détection des anticorps.**

La Compagnie est au courant de 124 cas soupçonnés d'érythroblastopénie chez des insuffisants rénaux chroniques traités par EPREX à l'échelle mondiale; 104 de ces cas auraient été confirmés au moyen d'un examen de la moelle osseuse. On a décelé des anticorps anti-érythropoïétine chez 63 patients traités par EPREX ayant fait l'objet d'un diagnostic d'érythroblastopénie (parmi les 79 patients pour lesquels des résultats étaient disponibles). Tous ces cas ont été observés chez des insuffisants rénaux chroniques (en pré-dialyse, dialyse péritonéale et hémodialyse) et apparaissent dans le tableau ci-dessous. Le délai d'apparition médian de l'érythroblastopénie a été de 11 mois (étendue : 1-92 mois) après le début du traitement par EPREX. Jusqu'à maintenant, on a relié un décès au traitement de l'érythroblastopénie par traitement immunosuppresseur.

**Cas soupçonnés d'érythroblastopénie qui ont été signalés et exposition à EPREX à l'échelle mondiale par année, au 30 avril 2002**

	Année inconnue	Avant 1999	1999	2000	2001	2002 (cumul)
Nombre de cas soupçonnés d'érythroblastopénie, selon l'année d'apparition	28	3	11	16	57	9
Exposition à EPREX (100 000 années-patients)		8,93	2,09	2,26	2,48	0,88

<sup>1</sup> Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. J. Pharma. Sci 2001;90:1.

Au Canada, il y avait, au 30 avril 2002, 27 cas soupçonnés d'érythroblastopénie en postcommercialisation. La Compagnie a inclus dans ces analyses 20 de ces cas (comportant des données suffisantes à la suite d'un examen sur le plan médical). On estime à  $1,02 \times 10^5$  années-patients le taux d'exposition à EPREX chez les insuffisants rénaux chroniques au Canada, ce qui donne, d'après les cas signalés, un taux d'incidence global d'érythroblastopénie soupçonnée de 19,6 par 100 000 années-patients. À l'échelle mondiale, l'exposition à EPREX s'élève à  $16,62 \times 10^5$  années-patients pour un taux d'incidence des cas soupçonnés d'érythroblastopénie signalés à travers le monde estimés à 7,5 par 100 000 années-patients.

La plupart des cas d'érythroblastopénie signalés à l'échelle mondiale sont liés à une administration sous-cutanée. Depuis le milieu des années 1990, EPREX est passé, dans la plupart des pays, d'un produit administré surtout par voie intraveineuse à un produit administré surtout par voie sous-cutanée chez les insuffisants rénaux chroniques. D'après les données sur l'exposition provenant d'un nombre limité de pays (Allemagne, Canada, Espagne, Finlande, France, Italie, Norvège, Royaume-Uni, Suède et Suisse), le taux d'incidence de cas soupçonnés d'érythroblastopénie pour la période 1998-2002 a été estimé à 0,66 par 100 000 années-patients pour la voie d'administration intraveineuse et à 19,57 par 100 000 années-patients pour la voie d'administration sous-cutanée.

On suppose généralement que les taux de notification fondés sur les manifestations indésirables qui sont signalées spontanément en postcommercialisation sous-estiment les risques associés aux traitements médicamenteux.

L'identification, la caractérisation et la gestion des manifestations indésirables liées à des médicaments dépendent de la participation active des professionnels de la santé aux programmes de notification des réactions indésirables aux médicaments. Tous les cas d'érythroblastopénie ou d'autres manifestations graves et/ou imprévues chez des patients recevant EPREX doivent être signalés à Janssen-Ortho Inc. ou à Santé Canada, aux adresses suivantes :

Janssen-Ortho Inc.  
19 Green Belt Drive  
Toronto, ON  
M3C 1L9

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments  
Direction des produits de santé commercialisés  
Direction générale des produits de santé et des aliments  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0201C2  
Ottawa (Ontario) K1A 1B9  
Téléphone : 613-957-0337 Télécopieur : 613-957-0335  
Téléphone (sans frais) : 1 866 234-2345  
Télécopieur (sans frais) : 1 866 678-6789

On peut obtenir des renseignements sur la notification des effets indésirables à l'adresse suivante :  
Courrier électronique : [cadmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadmp@hc-sc.gc.ca)

On trouvera le formulaire de notification des effets indésirables dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* et sur le site Web de la DPT, où on pourra également lire les lignes directrices à ce sujet :

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/forms/adverse\\_f.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/forms/adverse_f.pdf)

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/guides/adr/adr\\_guideline\\_f.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/guides/adr/adr_guideline_f.pdf)

Votre professionnalisme joue un rôle important dans la protection du bien-être de vos patients en contribuant à une détection des premiers signes d'un problème et à l'utilisation informée des médicaments.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur EPREX, communiquez avec notre Service de l'information médicale au 1 800 567-3331, du lundi au vendredi entre 9 h et 17 h (HNE), ou visitez notre site Web à <http://www.janssen-ortho.com>.

Veuillez agréer, Madame/Monsieur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.



Wendy Arnott, Pharm.D.  
Vice-présidente  
Information médicale, réglementation, gestion de la qualité et services linguistiques  
Janssen-Ortho Inc.

\* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

EPDL021012BA