

**Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada
concernant les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) :
Aranesp® (darbépoétine alfa) et EPREX* (époétine alfa)**



JANSSEN-ORTHO

Le 16 avril 2007

Aux professionnels de la santé,

OBJET : Renseignements importants en matière d'innocuité et nouveaux renseignements thérapeutiques concernant les agents stimulant l'érythropoïèse Aranesp® (darbépoétine alfa) et EPREX* (époétine alfa)

Les fabricants des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), en consultation avec Santé Canada, désirent vous faire part d'une mise à jour des renseignements en matière d'innocuité et de renseignements thérapeutiques qui en sont présentement à se faire modifier de sorte à refléter des données provenant d'études cliniques, achevées ou en cours, concernant le traitement avec les ASE. Deux de ces ASE, Aranesp® et EPREX, sont commercialisés au Canada.

Aranesp® est indiqué pour le traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique et pour le traitement de l'anémie chez les patients présentant des tumeurs non myéloïdes où l'anémie est due à l'effet de la chimiothérapie concomitante.

EPREX est indiqué pour le traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique, pour le traitement de l'anémie chez les sujets atteints d'un cancer non myéloïde où l'anémie est due à l'effet d'une chimiothérapie concomitante, pour le traitement de l'anémie chez les sujets infectés par le VIH et traités avec de la zidovudine, ainsi que pour le traitement de patients devant subir une chirurgie majeure programmée afin de faciliter le prélèvement de sang autologue et réduire l'exposition au sang allogénique.

En raison de ces mises à jour, EPREX n'est plus indiqué pour le traitement de l'anémie chez des patients atteints d'un cancer non myéloïde où l'anémie est due à la maladie elle-même. Par conséquent, aucun des ASE n'est indiqué pour soigner cette population de patients.

Les résultats récents d'études cliniques résumés ci-bas ont laissé présumer l'existence d'un risque plus élevé de certains événements indésirables lorsque les patients étaient traités en vue d'atteindre des taux d'hémoglobine supérieurs à 120 g/l. Les fabricants travaillent avec Santé Canada dans le but d'apporter des révisions aux monographies canadiennes de leurs produits respectifs de façon à refléter l'état actuel des connaissances concernant l'innocuité de ces produits.

- **Il est conseillé aux professionnels de la santé d'ajuster la dose de l'ASE de façon à augmenter progressivement la concentration d'hémoglobine jusqu'au niveau le plus bas qui permette d'éviter des transfusions sanguines. Pendant le traitement avec l'ASE, le taux d'hémoglobine ne devrait pas dépasser 120 g/l. (Peut ne pas s'appliquer à tous les patients en chirurgie; voir ci-bas.)**
- **Les patients traités avec EPREX avant une chirurgie programmée afin de réduire le besoin de transfusions de sang allogénique devraient recevoir une prophylaxie antithrombotique suffisante pour réduire l'incidence de thrombose veineuse profonde.**
- **Les ASE, lorsque administrés de façon à atteindre un taux d'hémoglobine supérieur à 120 g/l, ont augmenté le risque de décès et d'événements cardiovasculaires graves chez des patients atteints d'un cancer ou d'une insuffisance rénale.**
- **Chez des patients cancéreux présentant une pathologie maligne évolutive qui ne recevaient ni chimiothérapie ni radiothérapie, un risque accru de décès a été observé lorsque ces patients ont été soumis à un traitement d'ASE visant à atteindre un taux d'hémoglobine de 120 g/l. Les ASE ne sont pas indiqués pour le traitement de cette population de patients.**
- **Chez des patients atteints d'un cancer avancé de la tête ou du cou et qui recevaient de la radiothérapie, les ASE ont réduit le délai avant la progression tumorale, et chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique recevant de la chimiothérapie, les ASE ont réduit le temps de survie global et ont augmenté la mortalité attribuée à la progression de la maladie au bout de quatre mois, lorsque ces différents groupes de patients étaient traités en vue d'atteindre un taux d'hémoglobine supérieur à 120 g/l.**

Des études cliniques récentes ont révélé de nouveaux renseignements concernant l'innocuité des ASE, y compris le risque de progression tumorale et d'événements cardiovasculaires graves :

1. Dans le cadre d'une étude prospective randomisée¹, on a évalué 1 432 patients anémiques atteints d'insuffisance rénale chronique qui ne subissaient aucune dialyse. Les patients ont été affectés à des traitements avec de l'époétine alfa visant des taux d'hémoglobine d'entretien de 135 g/l ou de 113 g/l. Parmi les 715 patients du groupe avec le taux d'hémoglobine plus élevé, 125 (18 %) ont subi un événement cardiovasculaire majeur (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation due à une insuffisance cardiaque) par rapport à 97 patients (14 %) parmi les 717 du groupe avec le taux d'hémoglobine plus faible (HR [hazard ratio] 1,3, IC à 95 % : 1,0-1,7, p = 0,03).
2. Lors d'une autre étude clinique randomisée et contrôlée, on a évalué 939 patientes, pour la plupart non anémiques, qui étaient atteintes d'un cancer du sein métastatique et traitées avec de la chimiothérapie². Les sujets ont reçu de l'époétine alfa ou un placebo une fois par semaine pendant une période pouvant atteindre un an. Cette étude fut conçue de sorte à montrer une survie supérieure lors de l'administration de l'époétine alfa dans le but de prévenir l'anémie (en maintenant le taux d'hémoglobine entre 120 et 140 g/l). Cette étude fut interrompue prématurément lorsque des résultats préliminaires au bout de 4 mois ont révélé chez les patientes recevant l'époétine alfa une mortalité plus élevée (époétine alfa 8,7 % vs placebo 3,4 %) ainsi qu'une incidence plus élevée d'événements thrombotiques à issue fatale (époétine alfa 1,1 % vs placebo 0,02 %). D'après des estimations Kaplan-Meier, la survie au bout de 12 mois lors de

l'interruption de l'étude était inférieure dans le groupe recevant l'époétine alfa à celle dans le groupe recevant le placebo (70 % vs 76 %, HR 1,37, IC à 95 % : 1,07-1,75, p = 0,012).

3. Lors d'un essai de phase III achevé récemment, de type randomisé, à double insu et contrôlé avec placebo, portant sur 989 patients cancéreux présentant une pathologie maligne évolutive mais ne recevant ni chimiothérapie ni radiothérapie, on n'a observé aucune baisse statistiquement significative de la proportion de patients recevant des transfusions de globules rouges et on a constaté davantage de décès dans le groupe ayant reçu de la darbépoétine alfa que dans le groupe ayant reçu le placebo (26 % vs 20 %) au bout de 16 semaines (fin de la phase de traitement)³. En tenant compte d'une survie médiane de 4,3 mois obtenue dans le cadre du suivi, le nombre absolu de décès était également plus élevé dans le groupe ayant reçu de la darbépoétine alfa à la fin de l'étude (49 % vs 46 %, HR 1,29, IC à 95 % : 1,08-1,55).
4. D'après un rapport préliminaire d'une étude clinique évaluant 522 patients atteints d'un épithélioma spinocellulaire primaire de la tête ou du cou et recevant de la radiothérapie, on a constaté une augmentation de 10% du taux d'échec locorégional chez les patients ayant reçu de la darbépoétine alfa (p = 0,01) lors d'une analyse intérimaire portant sur 484 patients. Les patients furent randomisés soit à la darbépoétine alfa soit à un placebo. Lors de l'interruption de l'étude, on observait une tendance vers une survie moins élevée dans le groupe utilisant la darbépoétine alfa (p = 0,08)⁴.
5. Dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé, à double insu et contrôlé avec placebo, des patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules à un stade avancé qui n'étaient pas aptes à subir un traitement curatif ont reçu soit de l'époétine alfa en vue d'atteindre un taux d'hémoglobine entre 120 et 140 g/l, soit un placebo. Après une analyse intérimaire portant sur 70 des 300 patients prévus, on a constaté une différence significative de survie médiane en faveur du groupe placebo (63 vs 129 jours, HR 1,84, p = 0,04)⁵.
6. Lors d'une étude randomisée et contrôlée portant sur 681 patients adultes devant subir une chirurgie rachidienne et ne recevant aucune anticoagulation prophylactique, les sujets ont reçu soit 4 doses de 600 U/kg d'époétine alfa (7, 14 et 21 jours avant la chirurgie et le jour même de la chirurgie) accompagnées des soins de référence, soit les soins de référence seulement. L'analyse préliminaire a révélé une incidence plus élevée de thrombose veineuse profonde, déterminée à l'aide d'échographie duplex couleur ou à l'examen clinique, dans le groupe époétine alfa [16 patients (4,7 %)] comparativement au groupe recevant les soins de référence [7 patients (2,1 %)]. En outre, 12 patients dans le groupe époétine alfa et 7 patients dans le groupe des soins de référence ont subi d'autres événements vasculaires thrombotiques⁶.

Bien que la monographie canadienne actuelle d'EPREX présente des conseils suffisants concernant son utilisation chez des patients devant subir une chirurgie majeure programmée, nous rappelons aux professionnels de la santé, à la lumière de ces renseignements, que les patients en chirurgie qui reçoivent EPREX avant une chirurgie programmée afin de réduire le besoin de transfusions de sang allogénique devraient recevoir une prophylaxie antithrombotique suffisante pour réduire l'incidence documentée de thrombose veineuse profonde.

La gestion des effets indésirables liés à un produit de santé commercialisé dépend de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Les taux de déclaration calculés à partir des effets indésirables signalés de façon spontanée après commercialisation des produits de santé sous-estiment généralement les risques associés aux traitements avec ces produits de santé. Tout cas d'événement cardiovasculaire grave, de progression tumorale ou de tout autre effet indésirable grave

ou imprévu chez les patients recevant des ASE doit être signalé à Amgen Canada (Aranesp®), à Janssen-Ortho Inc. (EPREX) ou à Santé Canada, aux adresses suivantes :

Aranesp®

Amgen Canada, Inc.
6755, chemin Mississauga, Suite 400
Mississauga (Ontario) L5N 7Y2
Téléphone : (866) 502-6436 ou télécopieur : (888) 264-3655
safetycanada@amgen.com

EPREX

Janssen-Ortho Inc.
19, promenade Green Belt
Toronto (Ontario) M3C 1L9
Téléphone : (800) 567-3331 ou télécopieur : (866) 767-5865
dssc@joica.jnj.com

Tout effet indésirable présumé peut aussi être déclaré au :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)
Direction des produits de santé commercialisés
SANTÉ CANADA

Indice de l'adresse : 0701C
OTTAWA (Ontario) K1A 0K9
Téléphone : (613) 957-0337 ou télécopieur : (613) 957-0335

Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer les numéros sans frais :

Téléphone : (866) 234-2345
Télécopieur : (866) 678-6789
cadmp@hc-sc.gc.ca

On peut trouver [le formulaire de notification des EI](#) et [les Lignes directrices concernant des EI](#) sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium des produits et des spécialités pharmaceutiques*.

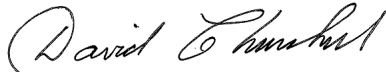
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/ar-ei_form_f.html

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei_guide-ldir_f.html

Pour d'autres renseignements liés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada à :

Direction des produits de santé commercialisés
Courriel : mhpd_dp@hc-sc.gc.ca
Téléphone : (613) 954-6522
Télécopieur : (613) 952-7738

Cordialement,



David N. Churchill, MD, FRCPC
Directeur médical, Néphrologie
AMGEN Canada Inc.



Cathy Lau, PhD
Vice-présidente
Réglementation et Qualité
Janssen-Ortho Inc.

¹ Singh AK, Szczech L, Tang KL, *et al.* Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006 355(20):2085-98

² 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(25):5960-72.

³ http://clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2157_0.pdf

⁴ Http://frejacms.au.dk/dahanca/get_media_file.php?mediaid=125

⁵ Wright JR, Ung YC, Julian JA, *et al.* Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Erythropoietin in Non-Small-Cell Lung Cancer With Disease-Related Anemia. *J Clin Oncol.* 2007 25(9):1-6.

⁶ http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR004621_ToplineResults.pdf

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