

Programme de Formation sur MIRCERA<sup>®</sup>  
(*Méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta*)

## **Guide du médecin pour le diagnostic et la déclaration des effets indésirables associés à MIRCERA<sup>®</sup>**

*L'érythroblastopénie due à des anticorps anti-érythropoïétine  
associée aux agents stimulants l'érythropoïèse*



1.	<b>MIRCERA® et l'érythroblastopénie due à des anticorps anti-érythropoïétine (Ac anti-EPO)</b> .....	4
2.	<b>Quel est l'objectif de ce programme de formation ?</b> .....	4
3.	<b>Perte d'efficacité du traitement par ASE</b> .....	5
	S'il y a une perte d'efficacité d'un ASE après la mise en place d'un traitement qui s'était révélé efficace, que dois-je faire ? .....	5
	Quelles sont les causes les plus fréquentes ? .....	5
4.	<b>Que se passe-t-il en cas d'érythroblastopénie due à des AC anti-EPO ?</b> ....	5
	Analyse sanguine et de moelle osseuse .....	5
	Délai d'apparition .....	6
	Arrêt des ASEs .....	6
5.	<b>Diagnostic de l'érythroblastopénie</b> .....	6
	Diminution du taux d'hémoglobine .....	6
	Détection d'anticorps .....	6
	Examen de moelle osseuse .....	6
6.	<b>Suivi après le diagnostic d'érythroblastopénie</b> .....	7
7.	<b>Déclaration des effets indésirables</b> .....	7
8.	<b>Questionnaire</b> .....	7
9.	<b>Comment obtenir des informations supplémentaires</b> .....	8
	<b>Littérature</b> .....	10

## 1. MIRCERA® et l'érythroblastopénie due à des anticorps anti-érythropoïétine (Ac anti-EPO)

MIRCERA® est un Agent Stimulant l'Erythropoïétine (ASE).

L'érythroblastopénie due à des anticorps anti-érythropoïétine (Ac anti-EPO) est un effet indésirable très rare des ASEs.

Cet effet indésirable est considéré comme un risque identifié important dans le Plan de Gestion de Risques européen de MIRCERA®.

Des cas d'érythroblastopénie due à des anticorps neutralisants anti-EPO associés à un traitement par MIRCERA® ont été rapportés.

Roche s'est engagé à un suivi continu de cet effet indésirable lors des essais cliniques en cours ou futurs et après commercialisation.

## 2. Quel est l'objectif de ce programme de formation ?

L'objectif de ce livret et du programme de formation est :

- de permettre et faciliter la détection et la reconnaissance précoces d'une érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO associée aux ASEs
- d'encourager les médecins à déclarer les effets indésirables dus à MIRCERA®, particulièrement concernant la survenue d'érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO
- de mieux comprendre l'importance de documenter les cas d'érythroblastopénie – due à des Ac anti-EPO – au moyen d'un questionnaire complété par le médecin
- d'informer que Roche prendra en charge la recherche d'anticorps en cas de déclaration d'effet indésirable concernant une suspicion d'érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO. Cela inclut les pertes d'efficacité d'étiologie inconnue associées à MIRCERA®.

Pour plus d'information, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de MIRCERA®, disponible sur *la base de données publique des médicaments* :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou

sur le site de l'EMA <http://www.ema.europa.eu/>, ou sur le site de [www.roche.fr](http://www.roche.fr)

en particulier la rubrique :

- « Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi » détaillant les informations importantes sur les ASE, MIRCERA® et l'érythroblastopénie due aux Ac Anti-EPO.

### 3. Perte d'efficacité du traitement par ASE

#### S'il y a une perte d'efficacité d'un ASE après la mise en place d'un traitement qui s'était révélé efficace, que dois-je faire ?

Rechercher les principales causes possibles :

- hémolyse
- malnutrition
- carence en fer
- intoxication par l'aluminium
- perte de sang chronique
- dialyse mal contrôlée
- troubles inflammatoires
- myélome multiple, myélofibrose
- autres affections malignes
- hyperparathyroïdie/ ostéite fibreuse
- carences vitaminiques - par ex. carence en folates ou en vitamine B12
- hémoglobinopathie - par ex. alpha et bêta thalassémies, drépanocytose
- effets indésirables de médicaments co-administrés - par exemple agents cytotoxiques et immunosuppresseurs et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).

Si aucune de ces affections n'est diagnostiquée, l'anémie doit faire l'objet d'une exploration complète (voir section 5).

#### Quelles sont les causes les plus fréquentes ?

Les causes les plus fréquentes d'une érythroblastopénie acquise sont les suivantes :

- maladies lymphoprolifératives
- infections – par ex. parvovirus B19
- maladie auto-immune systémique – par ex. lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde
- médicaments – par ex. azathioprine, isoniazide, phénytoïne
- thymome – environ 5% des cas d'érythroblastopénie
- idiopathique – environ 50% des cas d'érythroblastopénie.

### 4. Que se passe-t-il en cas d'érythroblastopénie due à des AC anti-EPO ?

L'époétine permet la maturation terminale des cellules souches érythroïdes et donc le traitement de l'anémie due à l'insuffisance rénale chronique. L'érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO est une affection immunitaire acquise dans laquelle des anticorps spécifiques de l'érythropoïétine inhibent l'érythropoïèse.

#### Analyse sanguine et de moelle osseuse

Les critères diagnostiques actuels d'érythroblastopénie sont définis comme suit :

- diminution du taux d'hémoglobine d'environ 0,1 g/dl/jour
- numération des réticulocytes inférieure à 10 ou 20x10<sup>9</sup>/l
- absence de modification majeure de la numération et de la formule leucocytaire ainsi que de la numération plaquettaire
- cellularité normale de la moelle osseuse, moins de 1% d'érythroblastes (occasionnellement jusqu'à 5% de proérythroblastes ou d'érythroblastes basophiles), cellules myéloïdes et mégacaryocytes normaux.

### Délai d'apparition

Le délai le plus court décrit entre le début du traitement et la survenue d'une érythroblastopénie est de 2 mois et le plus long de 90 mois.

### Arrêt des ASEs

Par consensus, l'administration d'ASE doit être arrêtée chez tout patient présentant une érythroblastopénie due à la présence confirmée d'Ac anti-EPO. Vous devez :

- rechercher la présence d'Ac anti-EPO
- effectuer un examen de moelle osseuse

Le patient ne doit pas recevoir un autre ASE recombinant en raison de réactions croisées des anticorps avec l'érythropoïétine endogène et tous les autres ASEs recombinants.

## 5. Diagnostic de l'érythroblastopénie

### Diminution du taux d'hémoglobine

Les recommandations européennes de bonnes pratiques suggèrent de suspecter fortement une érythroblastopénie si un patient traité par ASE :

- présente une diminution brutale et rapide du taux d'hémoglobine d'environ 0,5 – 1 g/dl par semaine malgré le traitement par ASE en cours ou
- nécessite des transfusions d'une ou deux unités de globules rouges par semaine afin de maintenir le taux d'hémoglobine.

Dans ces cas, une numération formule sanguine complète avec frottis et numération des réticulocytes doit être réalisée. Une numération des réticulocytes inférieure à 10 ou  $20 \times 10^9/l$  évoque fortement une érythroblastopénie.

### Détection d'anticorps

A la demande d'un médecin, Roche prendra en charge la détection d'anticorps sériques par un laboratoire de référence. Cet examen est gratuit pour les cas suspectés ou confirmés d'érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO ou de perte d'efficacité inexplicquée (tel que documentés dans la déclaration d'effet indésirable et le questionnaire). Des instructions concernant le prélèvement seront adressées aux médecins. Pour plus de détails voir rubrique 9 « Comment obtenir des informations supplémentaires ».

### Examen de moelle osseuse

Une diminution rapide et persistante de la numération des réticulocytes doit conduire à un examen de moelle osseuse. L'érythroblastopénie se caractérise par :

- cellularité normale
- érythroblastes < 1%
- occasionnellement des érythroblastes jusqu'à 5 % avec des signes de blocage de la maturation des cellules souches érythroïdes
- lignées myéloïdes et mégacaryocytaires normales

Un examen de moelle osseuse contribue à différencier une érythroblastopénie d'une anémie aplasique ou d'un syndrome myélodysplasique. Si cet examen n'est pas réalisable, une érythroblastopénie peut être suspectée mais avec une probabilité diagnostique qui peut être inférieure.

## 6. Suivi après le diagnostic d'érythroblastopénie

Vous devez vérifier régulièrement la numération des réticulocytes pendant le suivi du patient. Il s'agit du meilleur marqueur biologique de la production des érythrocytes. Sa mesure informe sur la production quotidienne d'érythrocytes par la moelle osseuse. Une diminution du taux d'hémoglobine sera précédée par une modification de la production des érythrocytes. La stabilité de la numération des réticulocytes suggère que le traitement est efficace.

Toute diminution de cette numération doit faire l'objet d'examen complémentaires. Une numération des réticulocytes inférieure à 10 ou  $20 \times 10^9/l$  a été proposée comme un des critères diagnostiques d'une érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO.

## 7. Déclaration des effets indésirables

Il est important d'obtenir le plus d'information possible sur les cas suspectés d'érythroblastopénie due à des anticorps anti-érythropoïétine associés à MIRCERA®.

**Vous devez déclarer un effet indésirable devant les cas suivants :**

- Un cas confirmé d'érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO – notamment par une recherche positive d'Ac anti-EPO ou un examen de moelle osseuse révélant une érythroblastopénie.
- Une suspicion d'érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO avec des résultats d'examen insuffisants ou non concluants. Cela comprend le suivi des résultats des investigations et la surveillance continue de ces patients.
- Une perte inexpiquée de l'efficacité, mais seulement :
  - Après avoir exclu les autres causes d'érythroblastopénie (voir rubrique 3)
  - Lorsque la perte d'efficacité survient après l'atteinte de la dose efficace sous MIRCERA® (donc après la période d'adaptation de la dose) chez un patient qui avait un taux d'hémoglobine précédemment stable sous MIRCERA®. Une perte d'efficacité pourrait se traduire notamment par une « anémie réfractaire », le besoin d'une forte augmentation de la dose de MIRCERA® ou une baisse de l'efficacité du traitement.

Veillez déclarer tout effet indésirable suspecté auprès de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) ou du centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez.

En cas de suspicion d'érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO ou de la baisse inexpiquée de l'efficacité thérapeutique, une recherche d'Ac anti-EPO et un bilan hématologique doivent être réalisés.

## 8. Questionnaire

A réception d'une déclaration d'érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO ou de perte d'efficacité, Roche adressera un questionnaire au médecin ayant déclaré le cas. Ce questionnaire s'intitule :

« QUESTIONNAIRE DES AGENTS STIMULANTS L'ÉRYTHROPOÏÈSE (ASE) SUR UN ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE À TYPE D'ÉRYTHROBLASTOPÉNIE DUE AUX ANTICORPS ANTI-ÉRYTHROPOÏÉTINE, DE RÉPONSE INAPROPRIÉE À UN ASE, D'ANÉMIE RÉFRACTAIRE À UN TRAITEMENT PAR ASE OU DE PERTE D'EFFICACITÉ INEXPLIQUÉE D'UN ASE »

Le questionnaire sera complété avec les informations préalablement reçues.  
Les données recueillies seront prises en compte le cas échéant lors d'une actualisation du RCP par exemple.

Le questionnaire recueillera des informations telles que :

- les résultats d'examen destinés à confirmer la suspicion ou le diagnostic clinique
- les co-morbidités ou médicaments co-administrés pertinents
- les autres causes pouvant expliquer une baisse subite du taux d'hémoglobine
- l'exposition aux ASE commercialisés par rapport au délai d'apparition des premiers signes/symptômes pouvant suggérer une érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO.

Ce questionnaire ne doit être rempli que lorsque MIRCERA® est utilisé en dehors d'une étude clinique. Dans le cadre des études cliniques, le protocole indiquera les recommandations à suivre pour la déclaration d'un cas potentiel d'érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO ou de perte d'efficacité.

## 9. Comment obtenir des informations supplémentaires

### **Pour toute information supplémentaire sur la déclaration d'un effet indésirable et le questionnaire**

Veillez vous adresser à la filiale locale de Roche :  
30, cours de l'Île Seguin  
92650 Boulogne-Billancourt Cedex  
Service de Pharmacovigilance (24h/24)  
Tél. : 01 47 61 47 00  
Fax : 01 47 61 77 77  
E-mail : neuilly.pharmacovigilance@roche.com

**Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) ou dans le dictionnaire VIDAL®).**

### **Pour toute information supplémentaire sur les modalités du prélèvement et de son transport pour la recherche d'anticorps**

Veillez vous adresser à la filiale locale de Roche  
30, cours de l'Île Seguin  
92650 Boulogne-Billancourt Cedex  
Service de Pharmacovigilance (24h/24)  
Tél. : 01 47 61 47 00  
Fax : 01 47 61 77 77  
E-mail : neuilly.pharmacovigilance@roche.com

Pour une information complète sur MIRCERA®, veuillez lire le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur *la base de données publique des médicaments* :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur le site de l'EMA <http://www.ema.europa.eu/>, ou sur le site de [www.roche.fr](http://www.roche.fr).



## **Pour toute information sur MIRCERA®, incluant les données de la littérature scientifique**

Veillez vous adresser à la filiale locale de Roche

30, cours de l'Île Seguin

92650 Boulogne-Billancourt Cedex

Information médicale

Tél. : 01 47 61 47 61

Fax : 01 47 61 77 61

Du lundi au vendredi de 9h00 à 18h00

E-mail : paris.imp@roche.com

## **Informations complémentaires**

### **Nécessité et importance clinique de la déclaration des effets indésirables**

L'objectif de la pharmacovigilance est la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables. Un seuil critique de cas déclarés est nécessaire pour constituer un signal. La détection des effets indésirables rares est d'autant plus précise et rapide que le nombre de médecins déclarant spontanément des effets indésirables est élevé [Meyboom 1999]. Un des rôles principaux de la déclaration spontanée des effets indésirables après commercialisation est la production d'un signal concernant des effets de type A (effets pharmacologiques liés à la dose de produit) et de type B (par exemple réactions allergiques ou idiosyncrasiques, érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO) [Meyboom 1999].

La déclaration des effets indésirables pour un médicament nouvellement commercialisé permet non seulement l'identification et la quantification de réactions inattendues, mais également la détermination de sous-groupes de patients exposés à un risque particulier, par exemple en raison de co-morbidités, de leur âge, de leur sexe ou de la dose qu'ils ont reçue. La sécurité d'emploi d'un médicament est suivie en permanence après sa commercialisation afin de s'assurer que le rapport bénéfice/risque demeure acceptable et afin de communiquer des informations pertinentes aux professionnels de santé [Talbot 2004]. La déclaration spontanée des effets indésirables est considérée comme une clé de voûte de la pharmacovigilance [Waller 2003].

### **Points importants sur l'érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO et les ASEs**

Toutes les protéines exogènes peuvent potentiellement être immunogènes. L'incidence rapportée de la formation d'anticorps avec les protéines thérapeutiques varie considérablement en fonction de divers facteurs, notamment des paramètres génétiques du patient, du type de maladie, du type de protéine, de la voie et la fréquence d'administration et de la durée du traitement. De plus, la fabrication, la manipulation et la conservation du produit peuvent introduire des contaminants ou altérer la structure tridimensionnelle de la protéine par oxydation ou former des agrégats [Schellekens 2002].

Au cours des 10 premières années (1988 – 1998) de traitement par epoetin, trois cas d'érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO ont été publiés [Bergrem 1993, Peces 1996, Prabhakar 1997] sur plusieurs millions de patients traités. A partir de 1998, le nombre de cas décrits d'érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO chez des insuffisants rénaux chroniques a subitement augmenté et a atteint un pic en 2001 et 2002. Il s'agissait en majorité de patients traités par voie sous-cutanée par la formulation d'epoetin alfa dépourvue de sérum-albumine humaine et commercialisée en dehors des États-Unis (Eprex®) [Rossert 2004].

## Approches diagnostiques

Il est indispensable de faire appel à des laboratoires de référence en raison de l'hétérogénéité des méthodes utilisées et de leur impact sur les résultats. Les résultats de la recherche d'anticorps dépendent notamment du moment du prélèvement sanguin et de la sensibilité ou de la spécificité de la méthode utilisée. Les unités de mesure ne sont pas normalisées et le plus souvent non précisées. Il est donc quasiment impossible d'effectuer des comparaisons entre les titres d'anticorps mesurés par différents laboratoires (Schellekens 2002).

Deux approches de recherche d'anticorps ont été appliquées au cours du programme de développement de MIRCERA® et seront appliquées pour les examens réalisés dans le cadre de l'expérience après commercialisation. Le premier test est un test ELISA permettant la quantification des Ac anti-EPO et anti-méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta (anti-MIRCERA®). Le second test est un dosage d'anticorps neutralisants basé sur l'utilisation d'une technique standard *in vitro* afin de détecter l'activité de l'EPO ou du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta. Cette technique mesure la prolifération d'une lignée cellulaire, exprimant le récepteur de l'EPO, stimulée par l'EPO ou par la méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta en présence et en absence du sérum du patient. La présence d'anticorps neutralisants anti-EPO ou anti-méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta réduit ou supprime la prolifération cellulaire. Cette méthode peut être utilisée de façon optionnelle en cas de discordance entre le titre d'anticorps déterminé par la méthode ELISA et le diagnostic clinique. La sensibilité de la méthode ELISA est bien plus élevée que celle de la détection d'anticorps neutralisants, et cette dernière méthode ne devrait donc pas apporter d'information supplémentaire cliniquement pertinente en cas de titre d'anticorps faible ou d'érythroblastopénie confirmée.

## Littérature

Ces publications ont été sélectionnées car elles présentent des recommandations pratiques et de base pour l'évaluation du patient et des informations précises sur l'érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO. Pour chaque publication, un bref résumé indique les principaux points de l'article.

### Recommandations pratiques et de base pour l'évaluation du patient

- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section I. Anaemia evaluation) Nephrol Dial Transplant, 2004; 19(Suppl 2): ii2-ii5.
  - Quels patients évaluer et quand débiter les explorations diagnostiques ?
  - Examens à réaliser pour l'exploration appropriée d'une anémie associée à une insuffisance rénale chronique.
  - Diagnostic d'une anémie d'origine rénale.
- Revised European Best Practice Guidelines on Anaemia Management (Section IV. Failure to respond to treatment) Nephrol Dial Transplant, 2004; 19(Suppl 2): ii32-ii36.
  - Echec pour atteindre ou maintenir l'hémoglobine cible.
  - Critères de suspicion d'une érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO.
  - Critères de confirmation d'une érythroblastopénie due aux Ac anti-EPO.
- Casadevall N, Cournoyer D et coll. Recommendations on haematological criteria for the diagnosis of epoetin-induced pure red cell aplasia. Eur J Haematol 2004; 73:389-396.
  - Recommandations pour l'approche diagnostique.

## Autres articles / Ces publications sont disponibles sur demande

- Bennett CL, Luminari S. et coll. Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. *N. Engl. J. Med.*, September 30, 2004; 351(14): 1403-1408.
  - Description d'une série internationale de cas d'érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO soulignant la nécessité des déclarations spontanées par les médecins afin de pouvoir documenter une modification de l'incidence.
- Bennett CL, Cournoyer D, et coll. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Blood*. 2005;106:3343-3347.
  - Informations sur le traitement et le suivi à long terme de 191 patients présentant une érythroblastopénie due à des Ac anti-EPO.
- Casadevall N, Nataf J, et coll. Pure Red-Cell Aplasia and Antierythropoietin Antibodies in Patients Treated with Recombinant Erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346(7): 469-475.
  - Caractérisation clinique de 13 patients présentant une érythroblastopénie due à des AC anti-EPO.
- Eckardt K-U and Casadevall N. Pure Red-Cell Aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 865-869.
  - Diagnostic et causes de l'érythroblastopénie due à des AC anti-EPO.
- Rossert J et coll. Anti-Erythropoietin Antibodies and Pure Red Cell Aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 398-406.
  - Diagnostic, dosages, épidémiologie, facteurs de risque.
- Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (Suppl 6):vi3-9.
  - Conséquences de la formation d'anticorps.
- Schellekens H. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: Clinical Implications and Future Prospects. *Clin Ther* 2002; 24:1720-1740.
  - Effets des anticorps sur la production de protéines endogènes, effets cliniques des anticorps, facteurs influençant l'immunogénicité.

## Autres références mentionnées dans le texte

- Bergrem H. et coll. A Case of Antierythropoietin Antibodies Following Recombinant Human Erythropoietin Treatment. In: Bauer C, Koch KM, Scigalla P, Wiczorek L, eds. *Erythropoietin: Molecular physiology and clinical applications*. New York: Marcel Dekker. 1993;265-273.
- Cavill I. and JD Williams. Benefits of recombinant human erythropoietin. *Lancet* 2002; 360 Nov 16: 1606 -1607.
- Meyboom RHB, Egberts AC, et coll. Pharmacovigilance in Perspective. *Drug Safety*, December 1999, 21(6): 429-447.
- Peces R., de la Torre M. et al. Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia. *N Engl J Med*. 1996; 335: 523-524.
- Prabhakar SS., Muhlfelder T. Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure Red Cell Aplasia. *Clin Nephrol*. 1997; 47:331-335.
- Talbot J., Waller P. *Steven's Detection of New Adverse Drug Reactions*, Chapter 1 Introduction, pp1-2, 5th ed. 2004.
- Waller PC., Evans SJW. A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2003; 12: 17-29.
- Weber G. et coll. Allergic Skin and Systemic Reactions in a Patient with Pure Red Cell Aplasia and Anti-Erythropoietin Antibodies Challenged with Different Epoetins. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2381-2383.

Roche  
30, cours de l'Île Seguin  
92650 Boulogne-Billancourt cedex  
Tél. : 01 47 61 40 00  
Fax : 01 47 61 77 00  
[www.roche.fr](http://www.roche.fr)

D-16/0025 - Etabli le 23/03/2016