



ARTICLE ORIGINAL

# Traitement par la darbepoétin alfa de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez les patients dialysés : résultats d'une étude multicentrique française <sup>☆</sup>

## Darbepoetin alfa treatment of anemia secondary to chronic renal failure in dialysis patients: results of a French multicenter study

Michèle Kessler<sup>a,\*</sup>, Thierry Hannedouche<sup>b</sup>, Henry Fitte<sup>c</sup>,  
Jean-Louis Cayotte<sup>d,†</sup>, Pablo Urena<sup>e</sup>, Jean-Christophe Réglier<sup>f</sup>,  
Groupe de l'étude NESP 20000117

<sup>a</sup> Service de néphrologie, CHU de Nancy-Brabois, 8, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-Lès-Nancy cedex, France

<sup>b</sup> Service de néphrologie, CHU de Strasbourg, hôpital civil, 1, place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France

<sup>c</sup> Centre d'hémodialyse privé de Monaco, port de Fontvieille, 32, quai des Sanbarbani, BP 707, 98014 Monaco cedex, France

<sup>d</sup> Service de néphrologie, polyclinique Saint-Martin, allée des Tulipes, 33600 Pessac, France

<sup>e</sup> Service de néphrologie-dialyse, clinique de l'Orangerie, 11, boulevard Anatole-France, 93300 Aubervilliers, France

<sup>f</sup> Département affaires médicales néphrologie, Amgen SAS, 62, boulevard Victor-Hugo, 92523 Neuilly-sur-Seine cedex, France

Reçu le 4 mai 2005 ; accepté le 6 juin 2006

### MOTS CLÉS

Darbepoétin alfa ;  
Insuffisance rénale  
chronique ;

**Résumé** La darbepoétin alfa est une glycoprotéine originale issue du génie génétique dont la demi-vie terminale est trois fois plus longue que celle de l'érythropoïétine recombinante humaine (r-HuEPO). L'objectif de cette étude était d'évaluer chez l'insuffisant rénal chronique dialysé l'efficacité et la tolérance de la darbepoétin alfa, administrée avec une fré-

**Abbreviations :** r-HuEPO (français), érythropoïétine recombinante humaine ; rHuEPO (anglais), recombinant human erythropoietin ; IRC, insuffisance rénale chronique ; Hb, hémoglobine ; EBPB, European Best Practice Guideline ; s.c., sous-cutanée ; i.v., intraveineuse ; DP, dialyse péritonéale ; HD, hémodialyse ; NYHA, New York Heart Association ; CCPPRB, comité consultatif de protection des personnes participant à la recherche biomédicale ; DS, déviation standard ; IC 95 %, intervalle de confiance à 95 % ; ITT, intention de traiter.

<sup>☆</sup> Les résultats de cette étude ont été présentés sous forme d'abstract à la cinquième réunion commune de la SN et de la SFD (Nancy, 30 septembre-3 octobre, 2003). Efficacité de la darbepoétin alfa par voie intraveineuse chez des patients dialysés antérieurement traités par r-HuEPO. Kessler M. *Néphrologie* 2003;24:235. Abstract 117-A.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [m.kessler@chu-nancy.fr](mailto:m.kessler@chu-nancy.fr) (M. Kessler).

Dialyse ;  
Anémie ;  
Érythropoïétine  
recombinante humaine

quence d'injection réduite. Mille huit patients français en hémodialyse et en dialyse péritonéale recevant de la r-HuEPO à dose stable soit par voie intraveineuse (i.v.,  $n = 217$ ), soit par voie sous-cutanée (s.c.,  $n = 791$ ), ont reçu de la darbepoétin alfa avec la même voie d'administration, mais avec des injections plus espacées. Les patients recevant de la r-HuEPO une fois par semaine ( $n = 248$ , 25 %) ont reçu de la darbepoétin alfa une semaine sur deux. Ceux qui recevaient de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine ( $n = 760$ , 75 %) ont reçu de la darbepoétin alfa une fois par semaine. La posologie de la darbepoétin alfa a été adaptée pour maintenir un taux d'hémoglobine cible compris entre 10,0 et 13,0 g/dl pendant 24 semaines. L'objectif principal de l'étude était d'étudier les variations de l'hémoglobine entre l'inclusion et la période d'évaluation (semaines 21-24). Les modifications des valeurs moyennes ajustées de l'hémoglobine n'ont pas été cliniquement significatives :  $+0,11$  g/dl [IC 95 % :  $-0,30$  ;  $0,52$ ]. Un rapport des doses i.v./s.c. de 0,96 [IC 95 % :  $0,86$  ;  $1,06$ ] à la période d'évaluation confirme que les doses requises sont similaires quelle que soit la voie d'administration. À la fin de la période d'évaluation, plus de 98 % des patients avaient un taux d'hémoglobine compris dans les valeurs cibles. Chez des patients dialysés, le traitement par la darbepoétin alfa, administrée à une fréquence d'administration réduite, maintient efficacement l'hémoglobine à la concentration cible et est bien toléré. Les données de tolérance sont concordantes avec celles des essais antérieurs.

© 2006 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

#### KEYWORDS

Darbepoétin alfa;  
Chronic renal failure;  
Dialysis;  
renal anemia;  
Recombinant human  
erythropoietin

**Abstract** Darbepoetin alfa is a unique genetically engineered glycoprotein with a three-fold longer terminal half-life than recombinant human erythropoietin (rHuEPO). The objective of this study was to determine if darbepoetin alfa administered at a reduced dosing frequency relative to the prior rHuEpo regimen is an effective and safe alternative for treating renal anemia in patients undergoing dialysis. A total of 1,008 French hemodialysis and peritoneal dialysis patients receiving stable rHuEPO therapy by either the intravenous (i.v.,  $N = 217$ ) or subcutaneous (s.c.,  $N = 791$ ) route were switched to darbepoetin alfa given by the same route of administration at a reduced dosing frequency. Patients receiving rHuEPO once weekly ( $N = 248$ , 25%) were switched to darbepoetin alfa every two weeks, and those receiving rHuEPO two or three times weekly ( $N = 760$ , 75%) were switched to darbepoetin alfa once weekly. The doses of darbepoetin alfa were titrated to maintain hemoglobin concentration in the target range of 10.0 to 13.0 g/dl for up to 24 weeks. The primary endpoint was the change in hemoglobin between baseline and the evaluation period (weeks 21-24). Adjusted (for covariates that might influence hemoglobin response) mean change in hemoglobin from baseline to the evaluation period was not clinically significant:  $+0.11$  g/dl (95% CI:  $-0.30$ ;  $0.52$ ). An i.v./s.c. dose ratio of 0.96 (95% CI:  $0.86$ ;  $1.06$ ) at evaluation confirms previous findings that darbepoetin alfa dose requirements were not different for the s.c. and i.v. routes. At the end of the evaluation period, more than 98% of patients successfully maintained hemoglobin within the target range and at their darbepoetin alfa assigned dosing frequency. Darbepoetin alfa was well tolerated with a safety profile consistent with that observed in previous darbepoetin alfa studies. Darbepoetin alfa administered at a reduced dosing frequency relative to the prior rHuEpo regimen effectively maintains hemoglobin in the target range in dialysis patients with renal anemia.

© 2006 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Depuis son introduction à la fin des années 1980, l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) a été largement utilisée dans le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale [1,2]. Elle diminue les besoins transfusionnels chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC). De plus, elle améliore le bien-être, la qualité de vie et la tolérance à l'exercice [3-5]. Du fait d'une demi-vie relativement courte [6,7], la r-HuEPO peut être administrée une, deux ou trois fois par semaine selon les spécialités pour atteindre le taux d'hémoglobine (Hb) cible de 11 g/dl préconisé par les recommandations récemment révisées des bonnes pratiques européennes (European Best Practice Guidelines, EBPG) [8]. Historiquement, en France, la voie sous-cutanée (s.c.)

était préférée à la voie intraveineuse (i.v.) car elle autorisait l'emploi de r-HuEPO à des doses plus faibles de 20 à 30 % [9]. Cependant, cette voie d'administration n'était pas appréciée des patients en raison du caractère douloureux des injections itératives. Pour le personnel soignant, les injections étaient chronophages et augmentaient le risque d'accident par piqûre. Afin de réduire la fréquence des injections, des agents, stimulant l'érythropoïèse, à longue durée d'action et à activité biologique accrue étaient souhaitables.

L'érythropoïétine endogène est une hormone glycoprotéique sialylée, composée d'une chaîne polypeptidique de 165 acides aminés qui, après traduction, est fortement glycosylée au niveau des sites spécifiques asparagines et séri-

nes [10]. Chaque ramification peptidique portée par une asparagine peut accueillir jusqu'à quatre molécules d'acide sialique. Des études antérieures ont montré que le nombre de résidus sialiques détermine la demi-vie plasmatique et l'activité in vivo de l'érythropoïétine [11].

La darbepoétin alfa a été obtenue par génie génétique par la modification de cinq acides aminés dans la séquence primaire de la r-HuEPO de manière à insérer deux chaînes N-glycosylées supplémentaires. Grâce à l'augmentation du nombre de résidus d'acide sialique, la darbepoétin alfa possède une demi-vie d'élimination deux à trois fois plus longue par rapport à celle de la r-HuEPO, dans les modèles animal et humain [7,12,13]. Elle permet un traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale par une seule administration par semaine ou toutes les deux semaines, avec des doses comparables par la voie i.v. ou s.c. [14-18]. Le but de cette étude française multicentrique est de confirmer l'efficacité et la bonne tolérance de la darbepoétin alfa administrée, chez le dialysé, avec une fréquence d'administration réduite.

## Patients et méthodes

### Patients

Les patients, âgés d'au moins 18 ans et atteints de maladie rénale chronique, ont été recrutés dans 109 unités de dialyse françaises. Les critères d'inclusion comprenaient un état clinique stable, une durée de dialyse péritonéale (DP) ou d'hémodialyse (HD) d'au moins six mois, un traitement stable (absence de variation hebdomadaire posologique de  $\pm 25\%$ ) par r-HuEPO (alfa ou bêta) administrée deux ou trois fois par semaine depuis au moins huit semaines, un taux d'hémoglobine à l'inclusion compris entre 10,0 et 13,0 g/dl, ainsi qu'une ferritinémie supérieure à 100  $\mu\text{g/l}$  ou un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 20 % afin de s'assurer que le stock martial était suffisant pour permettre une érythropoïèse efficace.

Ont été exclus les patients ayant reçu un traitement antiépileptique au cours des six derniers mois ou une transfusion érythrocytaire pendant les trois mois précédant le screening, les patients prenant un traitement antibiotique ou androgénique, ceux souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA (New York Heart Associa-

tion) III ou IV, d'une hypertension non contrôlée (pression artérielle diastolique supérieure à 110 mmHg avant dialyse), d'une hyperparathyroïdie secondaire non contrôlée (définie par un taux plasmatique de parathormone supérieure à 1500 pg/ml lors des 12 derniers mois), d'une péritonite, d'un saignement actif, d'une tumeur maligne, d'une maladie hématologique systémique, d'une infection à VIH diagnostiquée ou d'une hépatite B chronique, les patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure durant les trois derniers mois, présentant une élévation des transaminases supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale ou participant déjà à une autre étude. La grossesse et l'allaitement étaient aussi des critères d'exclusion.

Cette étude a été menée en accord avec la déclaration d'Helsinki révisée, et a reçu un avis positif du Comité consultatif de protection des personnes participant à la recherche biomédicale (CCPPRB) de Nancy en septembre 2002. Tous les patients ont été informés et ont donné leur accord par écrit avant de participer à l'étude.

### Méthodes

La moyenne de trois dosages de l'hémoglobine a été calculée pendant les deux semaines précédant l'inclusion. Le traitement des patients éligibles a été remplacé par la darbepoétin alfa, tout en conservant la même voie d'administration (Fig. 1). Les patients qui recevaient deux ou trois injections hebdomadaires de r-HuEPO ont bénéficié d'une injection hebdomadaire de darbepoétin alfa, ceux qui recevaient une seule injection par semaine de r-HuEPO ont reçu une injection de darbepoétin alfa toutes les deux semaines.

La darbepoétin alfa, fournie par Amgen Inc. (Thousand Oaks, Californie, États-Unis), se présentait sous forme de seringues préremplies aux doses de 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130 et 150  $\mu\text{g}$ . En Europe, chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la dose initiale est déterminée en utilisant un facteur de conversion de 200 UI de r-HuEPO pour 1  $\mu\text{g}$  de darbepoétin alfa, et arrondie au dosage de la seringue préremplie le plus proche [19]. L'adaptation posologique a été réalisée sur une période de 20 semaines (semaines 1-20) après l'administration de la première dose pour obtenir une stabilisation du taux d'hémoglobine. Cette première période a été suivie par une période d'évaluation de quatre semaines (semaines 21-24) pour apprécier le cri-

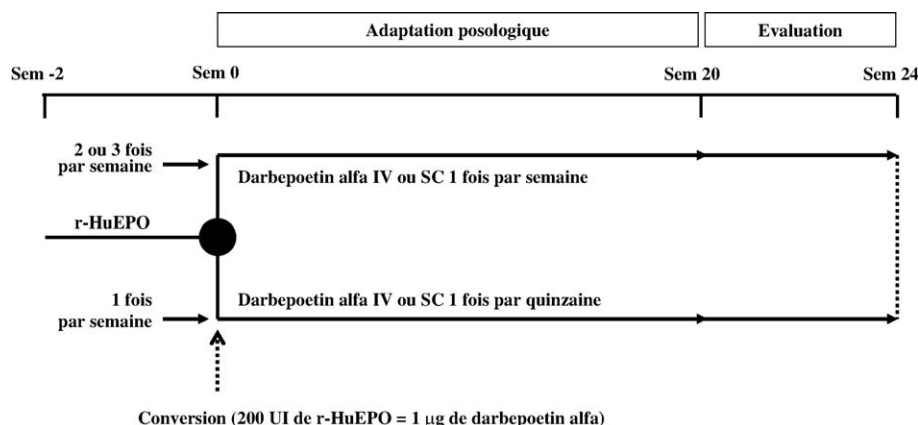


Figure 1 Schéma de l'étude.

tière principal d'efficacité. Le taux d'hémoglobine a été mesuré toutes les deux semaines pendant la période d'adaptation posologique et toutes les quatre semaines au cours de la période d'évaluation. La posologie de darbepoétin alfa a été ajustée pour maintenir un taux d'hémoglobine entre 10,0 et 13,0 g/dl. Si le taux d'hémoglobine était inférieur à la limite inférieure des valeurs cibles lors de deux mesures hebdomadaires consécutives, la posologie de darbepoétin alfa était augmentée au dosage supérieur le plus proche de la seringue préremplie. Dans le cas où, malgré l'administration de 150 µg de darbepoétin alfa par semaine, le taux d'hémoglobine restait au-dessous de 10,0 g/dl, la fréquence des injections était augmentée. Inversement, si l'hémoglobine dépassait la limite supérieure des taux cibles lors de deux mesures hebdomadaires consécutives, la dose de darbepoétin alfa était réduite en utilisant une seringue préremplie au dosage inférieur le plus proche. Si, après avoir baissé la dose de darbepoétin alfa jusqu'à 10 µg par semaine, le taux d'hémoglobine persistait au-delà de la limite supérieure, la fréquence d'administration était diminuée.

Le statut martial (ferritinémie ou coefficient de saturation de la transferrine) a été évalué à l'inclusion ainsi qu'aux semaines 8, 16 et 24. Les anticorps antidarbepoétin alfa pouvaient être recherchés sur demande de l'investigateur.

## Analyse statistique

Le critère principal était la variation moyenne du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la période d'évaluation. La taille de l'échantillon, évaluée à 1000 sujets, a été calculée à partir des données de l'étude NESP 970200 [15], pour permettre de mettre en évidence une variation du taux d'hémoglobine supérieure à 0,8 g/dl après 21 semaines de traitement, avec une puissance statistique de 90 % et un seuil de signification de 5 %.

Les données sont présentées sous forme de moyenne pour les variables continues et en pourcentage pour les variables qualitatives accompagnées de leur déviation standard (DS). L'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) a été calculé avec et sans les ajustements pour les variables pouvant influencer la réponse de l'hémoglobine : taux d'hémoglobine et dose de r-HuEPO à l'inclusion, voie et fréquence d'administration, modalités de dialyse. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en analyse de variance.

Les critères secondaires comprenaient la variation moyenne du taux d'hémoglobine toutes les quatre semaines de traitement, l'instabilité du taux d'hémoglobine au cours de la période d'évaluation (définie par deux taux d'hémoglobine consécutifs hors de la fourchette 10,0-13,0 g/dl ou par une valeur inférieure à 8,0 ou supérieure à 14,0 g/dl), le dosage de la darbepoétin alfa au cours de l'étude et selon la voie d'administration, la fréquence d'administration pendant l'étude, la transfusion érythrocytaire durant la période d'évaluation.

L'étude de la tolérance comprenait la notification des événements indésirables, la prescription d'un traitement antihypertenseur, d'un traitement martial i.v., ainsi que le suivi des paramètres biologiques et des signes vitaux.

Une analyse statistique en intention de traiter (ITT) incluant tous les sujets portant un numéro d'inclusion, a été réalisée pour l'analyse du critère principal d'efficacité. La tolérance a été analysée chez tous les sujets de la population ITT qui ont reçu au moins une dose de darbepoétin alfa. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de la version 8.2 du logiciel SAS.

## Résultats

Un total de 1008 patients, recrutés entre avril et juillet 2001, ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité en ITT. Quatre patients sont sortis de l'étude avant la première administration de darbepoétin alfa (Fig. 2). Ainsi, 1004

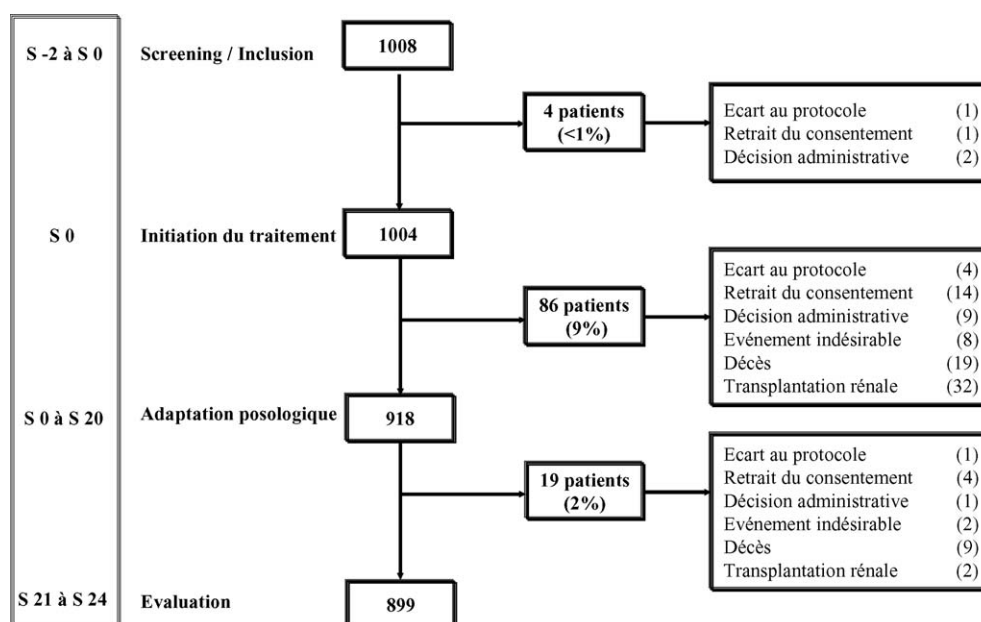


Figure 2 Suivi des patients.

patients ont reçu de la darbepoétin alfa en substitution à leur traitement par r-HuEPO et ont été pris en compte dans l'analyse de la tolérance. Au total, 899 patients ont terminé l'étude. Pendant les 24 semaines de l'étude, 105 patients ont arrêté le traitement pour les raisons suivantes : 34 transplantations rénales, 28 décès, 18 retraits du consentement, dix événements indésirables et 15 raisons diverses. Le [Tableau 1](#) présente les caractéristiques de la population étudiée, les causes de l'IRC et les modalités de dialyse. Les données démographiques et les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires, quelle que soit la voie d'administration. Le coefficient moyen ( $\pm$  DS) de saturation de la transferrine était de 32 % (12) et le taux moyen ( $\pm$  DS) d'albuminémie de 38,3 g/l (4,5).

À l'inclusion, la dose hebdomadaire médiane de r-HuEPO était supérieure de 50 % dans le groupe i.v. versus le groupe s.c. (4000 UI/semaine) à taux d'hémoglobine (i.v. : 11,37 g/dl ; s.c. : 11,38 g/dl), statut martial et caractéristiques démographiques comparables. Soixante-six pour cent des patients ( $n = 668$ ) avaient un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 11 g/dl comme recommandé par les EBPg. La

[Fig. 3](#) illustre la répartition des patients selon la dose unitaire de darbepoétin alfa administrée à l'inclusion.

Quelle que soit la voie d'administration, la darbepoétin alfa a maintenu le taux d'hémoglobine moyen au-dessus de 11 g/dl tout au long de l'étude ([Fig. 4](#)). Dans la population ITT, la variation moyenne ajustée du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la période d'évaluation n'a pas été cliniquement significative ( $+0,11$  g/dl ; [IC 95 % :  $-0,30$  ;  $0,52$ ] ([Fig. 5](#)). Si l'on considère la voie d'administration, le taux d'hémoglobine moyen ajusté a augmenté de  $0,30$  g/dl [IC 95 % :  $0,15$  ;  $0,44$ ] après administration i.v., alors qu'il est resté stable chez les patients bénéficiant de la voie s.c. ( $-0,07$  g/dl ; [IC 95 % :  $-0,15$  ;  $0,00$ ]. En ce qui concerne la fréquence d'administration, pour les patients recevant une injection de darbepoétin alfa par semaine, la variation moyenne ajustée du taux d'hémoglobine a été de  $0,36$  g/dl [IC 95 % :  $0,20$  ;  $0,52$ ] dans le groupe i.v. et de  $0,00$  g/dl [IC 95 % :  $-0,10$  ;  $0,09$ ] dans le groupe s.c. Pour ce qui est des patients recevant leur traitement une semaine sur deux, la variation moyenne ajustée du taux d'hémoglobine a été de  $0,11$  g/dl [IC 95 % :  $-0,27$  ;  $0,49$ ]

**Tableau 1** Caractéristiques de la population (ITT) à l'inclusion ( $n$ , %). Les variables continues sont données en moyenne  $\pm$  DS

	s.c.	i.v.	Total
<i>Nombre de patients</i>	791	217	1008
<i>Sexe</i>			
Hommes	447 (57 %)	107 (49 %)	554 (55 %)
Femmes	344 (43 %)	110 (51 %)	454 (45 %)
<i>Race</i>			
Caucasiens	733 (93 %)	209 (96 %)	942 (93 %)
Autres	58 (7 %)	8 (4 %)	66 (7 %)
<i>Âge (années)</i>	64,5 $\pm$ 15,2	62,6 $\pm$ 15,8	64,1 $\pm$ 15,3
< 65 ans	310 (39 %)	97 (45 %)	407 (40 %)
$\geq$ 65 ans	481 (61 %)	120 (55 %)	601 (60 %)
$\geq$ 75 ans	247 (31 %)	58 (27 %)	305 (30 %)
<i>Poids (kg)</i>	68,2 $\pm$ 15,2	66,1 $\pm$ 14,3	67,7 $\pm$ 15,0
<i>Étiologie de l'insuffisance rénale</i>			
Glomérulonéphrite	194 (25 %)	55 (25 %)	249 (25 %)
Hypertension	149 (19 %)	28 (13 %)	177 (18 %)
Diabète	112 (14 %)	36 (17 %)	148 (15 %)
Uropathie	73 (9 %)	27 (12 %)	100 (10 %)
Polykystose rénale	61 (8 %)	14 (6 %)	75 (7 %)
Autres	114 (14 %)	23 (11 %)	137 (14 %)
Inconnue	88 (11 %)	34 (16 %)	122 (12 %)
<i>Modalité de dialyse</i>			
Hémodialyse	784 (99 %)	217 (100 %)	1001 (99 %)
Dialyse péritonéale	7 (1 %)	0 (0 %)	7 (1 %)
<i>Ferritinémie (<math>\mu</math>g/l)</i>	438 $\pm$ 310	467 $\pm$ 357	444 $\pm$ 320
<i>Hémoglobine (g/dl)</i>			
Moyenne	11,38 $\pm$ 0,76	11,37 $\pm$ 0,75	11,38 $\pm$ 0,75
Médiane	11,33	11,37	11,33
Hémoglobine < 11,0	270 (34 %)	70 (32 %)	340 (34 %)
Hémoglobine $\geq$ 11,0	521 (66 %)	147 (68 %)	668 (66 %)
<i>Ancienneté de dialyse (mois)</i>			
Médiane	36,00	41,50	37,00
<i>Dose de r-HuEPO (UI/semaine)</i>			
Moyenne	4585	5452	4760
Médiane	4000	6000	5000
<i>Fréquence d'administration de la r-HuEPO</i>			
Une fois par semaine	221 (28 %)	27 (12 %)	248 (25 %)
Deux fois par semaine	327 (41 %)	82 (38 %)	409 (40 %)
Trois fois par semaine	243 (31 %)	108 (50 %)	351 (35 %)

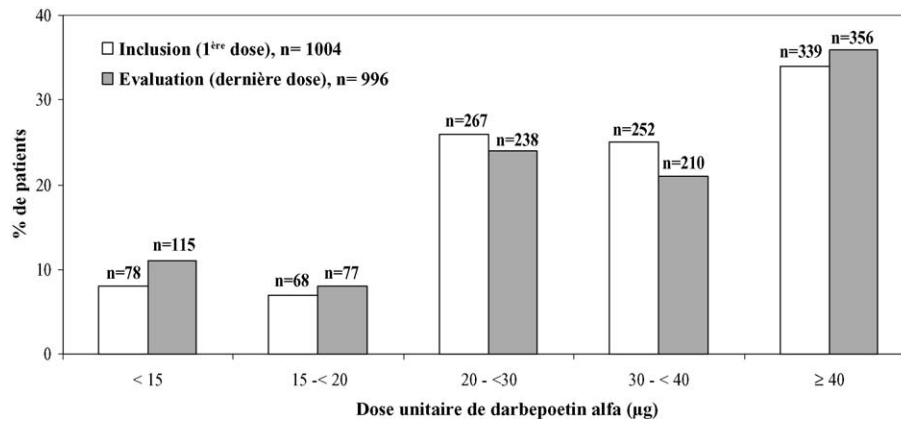


Figure 3 Répartition des patients selon la dose unitaire de darbepoetin alfa administrée à l'inclusion et lors de l'évaluation.

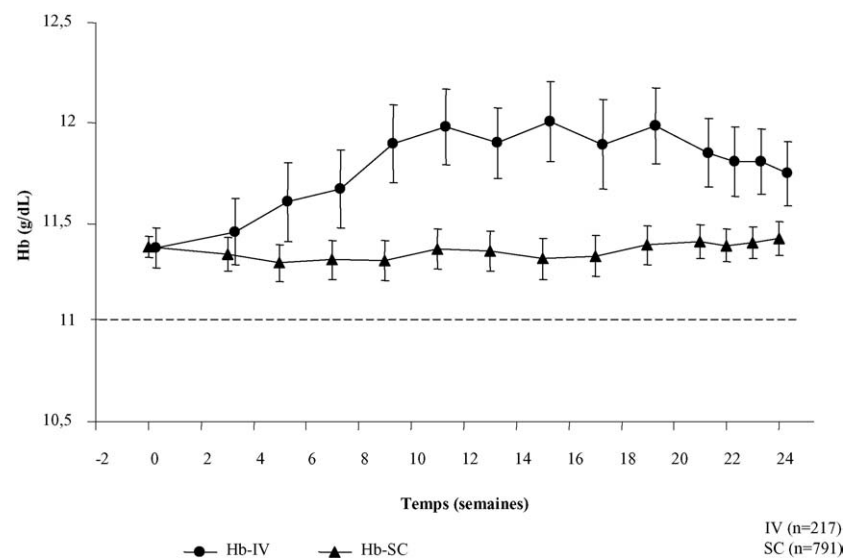


Figure 4 Évolution du taux moyen ( $\pm$  DS) d'hémoglobine au cours du temps en fonction de la voie d'administration de la darbepoetin alfa.

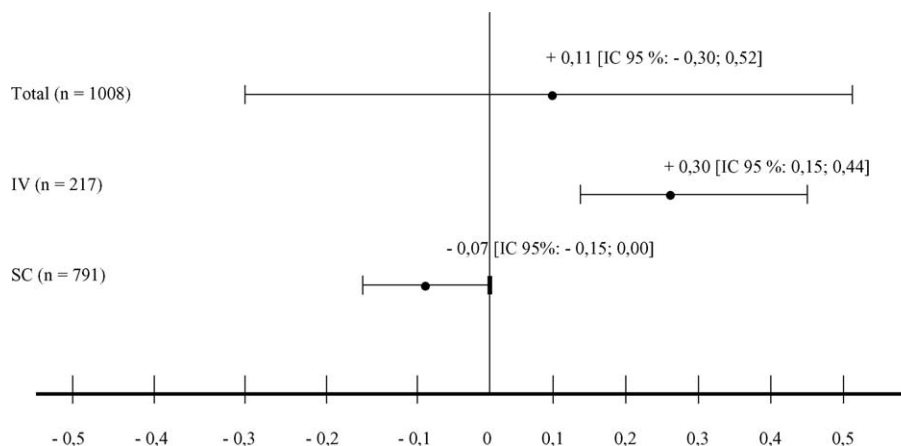


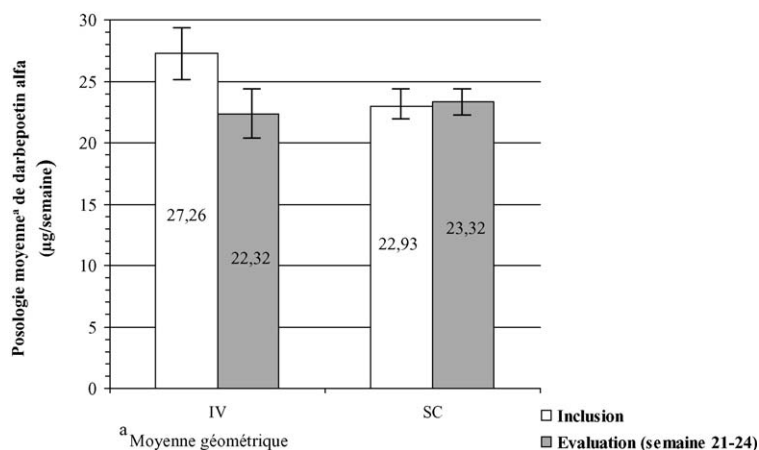
Figure 5 Variations moyennes ajustées du taux d'Hb (g/dl) entre l'inclusion et la période d'évaluation.

dans le groupe i.v. et de -0,28 g/dl [IC 95 % : -0,42 ; -0,15] dans le groupe s.c.

Lors de la période d'évaluation, des modifications ont été observées quant à la répartition des patients selon la dose unitaire de darbepoetin alfa administrée (Fig. 3) : uti-

lisation moindre de doses unitaires  $\geq 20$  µg (55 patients de moins vs à l'inclusion) par rapport à celle des faibles doses inférieures à 20 µg (46 patients de plus vs à l'inclusion). La posologie hebdomadaire moyenne de darbepoetin alfa en fonction de la voie d'administration est présentée sur la





**Figure 6** Posologie hebdomadaire moyenne (IC 95 %) de darbepoétin alfa en fonction de la voie d'administration.

**Fig. 6.** À l'inclusion, le rapport des doses de darbepoétin alfa i.v./s.c. était de 1,19 [IC 95 % : 1,09 ; 1,30], reflétant le besoin d'une dose supérieure en r-HuEPO chez les patients traités par voie i.v. lors de la substitution par la darbepoétin alfa. Au cours de la période d'évaluation, le ratio était de 0,96 [IC 95 % : 0,86 ; 1,06], indiquant que les doses de darbepoétin alfa sont identiques quelle que soit la voie d'administration, i.v. ou s.c. ; cela est dû à une réduction statistiquement significative de la dose moyenne rapportée au poids de darbepoétin alfa i.v. (-17,4 %, [IC 95 % : -22,4 ; -12,1;]), alors que la posologie de darbepoétin alfa s.c. est restée stable (0,35 µg/kg par semaine).

Chez les patients dont le taux d'hémoglobine à l'inclusion était d'au moins 11,0 g/dl, la variation moyenne ajustée était de -0,23 g/dl [IC 95 % : -0,32 ; -0,15]. Chez les patients dont le taux d'hémoglobine à l'inclusion était inférieur à 11,0 g/dl, la variation moyenne ajustée était de 0,47 g/dl [IC 95 % : 0,36 ; 0,59]. Cette augmentation était logiquement associée à une majoration des doses hebdomadaires moyennes nécessaires de darbepoétin alfa (Tableau 2).

Vingt-deux pour cent des patients [IC 95 % : 19 % ; 24 %] avaient des taux d'hémoglobine instables. Cette instabilité n'était liée ni au dosage, ni à la fréquence d'administration de darbepoétin alfa, pas plus qu'au taux initial d'hémoglobine.

Soixante-sept pour cent des patients ( $n = 673$ ) n'ont pas nécessité de modification de leur dosage de darbepoétin alfa pendant la période d'adaptation posologique, et 86 % ( $n = 789$ ) pendant la phase d'évaluation. Pendant cette der-

nière phase, 98 % des patients ont été maintenus, avec succès, à une fréquence d'administration hebdomadaire ou toutes les deux semaines, et ce, quel que soit le rythme initial d'administration de la r-HuEPO.

Le taux moyen ( $\pm$  DS) de ferritinémie, le coefficient moyen ( $\pm$  DS) de saturation de la transferrine, ainsi que le taux moyen ( $\pm$  DS) d'albuminémie, sont demeurés stables au cours de l'étude ; ils étaient respectivement de 445 µg/l (307), 29 % (12) et de 37,8 g/l (5,1) lors de la période d'évaluation.

Seulement 4 % des patients ont nécessité une transfusion érythrocytaire pendant la durée de l'étude.

## Tolérance

Le profil de tolérance était cohérent avec ce qui était attendu dans une population de patients dialysés. Globalement, 63 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus souvent notifiés sont répertoriés dans le Tableau 3. Chez 125 patients (12 %), les événements indésirables ont été rapportés comme possiblement liés à la darbepoétin alfa. Les évé-

**Tableau 3** Événements indésirables chez les patients traités ( $n = 1004$ )

	Nombre (pourcentage)
<i>Patients rapportant des événements indésirables</i>	631 (63)
<i>Sorties d'étude dues à des événements indésirables</i>	10 <sup>a</sup>
<i>Événements indésirables rapportés avec une fréquence <math>\geq 4</math> % (nombre de patients)</i>	
Douleur au site d'injection	87 (9)
Bronchite	50 (5)
Thrombose vasculaire au point d'accès	47 (5)
Hypertension	42 (4)

Un patient peut sortir de l'étude en raison de plusieurs événements indésirables.

<sup>a</sup> Hypertension : 3, douleur au site d'injection : 2, réaction allergique : 2, malaise : 1, occlusion intestinale : 1, douleur abdominale : 1, anémie : 1, hépatite : 1, infarctus du myocarde : 1, ischémie périphérique : 1.

**Tableau 2** Posologies hebdomadaires moyennes (IC 95 %) de darbepoétin alfa à l'inclusion et pendant la période d'évaluation (semaines 21-24) en fonction du taux d'Hb à l'inclusion

Hb inclusion (g/dl)	Inclusion <sup>a</sup> (µg/semaine)	Évaluation <sup>a</sup> (µg/semaine)
Hb < 11 ( $n = 340$ )	24,66 (23,04 ; 26,41)	28,09 (25,97 ; 30,38)
Hb $\geq 11$ ( $n = 668$ )	23,37 (22,33 ; 24,44)	20,99 (19,95 ; 22,80)

<sup>a</sup> Moyenne géométrique.

nements indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez dix patients (1 %). Aucun des 28 décès n'a été considéré comme lié au médicament à l'étude. Il n'y a pas eu de modification des paramètres biologiques associée à la prise de darbepoétin alfa et aucune formation anticorps n'a été décelée. Le taux moyen du coefficient de saturation de la transferrine était de 32 % à l'inclusion, il est demeuré au-dessus de 29 % pendant la durée de l'étude. Le taux de ferritine médian était de 444 µg/l à l'inclusion, il est resté stable tout au long de l'étude (445 µg/l à la semaine 24). Les pressions artérielles systoliques et diastoliques sont restées stables pendant toute l'étude.

## Discussion

Les résultats de cette étude montrent que l'administration de darbepoétin alfa à une fréquence réduite (une fois par semaine ou une semaine sur deux) permet de maintenir, de façon efficace et bien tolérée, les taux d'hémoglobine dans les limites recommandées chez des patients dialysés. Les taux moyens d'hémoglobine ont été maintenus tout au long de la période d'évaluation au-dessus de 11,0 g/dl, quelle que soit la voie ou la fréquence d'administration. Par voie i.v., une augmentation statistiquement significative du taux d'hémoglobine de 0,3 g/dl par rapport au taux initial a été observée, et ce malgré une diminution de la posologie de darbepoétin alfa administrée (-17,4 %). Ce résultat est en accord avec ceux de l'étude randomisée conduite par Nissensson et al. [20]. Par voie s.c., le taux d'hémoglobine ainsi que la dose de darbepoétin alfa sont restés stables tout au long de l'étude.

Quatre-vingt-six pour cent des patients n'ont pas nécessité de modification de leur dosage de darbepoétin alfa pendant la phase d'évaluation. Le fait que les doses nécessaires de darbepoétin alfa, à la période d'évaluation, ne diffèrent pas selon la voie d'administration suggère la comparabilité de l'efficacité de la darbepoétin alfa par les voies i.v. et s.c., déjà relatée lors des études précédentes [14,15,17,18]. Toutefois, la méthodologie de notre étude ne permet pas stricto sensu de conclure à une équivalence d'efficacité entre les deux voies d'administration. Seul un schéma intégrant une randomisation des deux voies d'administration permet de conclure à leur équivalence. Deux équipes, celle de Cervelli et al. et celle d'Aarup et al., ont mené ce type d'étude en cross-over [21,22]. Cervelli et al. [21] ont conclu à l'équivalence des voies i.v. et s.c. de la darbepoétin alfa. Récemment, Aarup et al. [22] ont rapporté, avec un effectif plus important de patients, une stabilité du taux d'hémoglobine quelle que soit la voie utilisée, mais avec une réduction significative de la dose de darbepoétin alfa par voie i.v. versus s.c. ( $p = 0,036$ ) et ont conclu à une supériorité d'efficacité de la darbepoétin alfa administrée par voie i.v. par rapport à la voie s.c. À ce jour l'ensemble de ces résultats permet de choisir la voie d'administration la plus adéquate pour la prise en charge de l'anémie liée à l'IRC. Ils contrastent avec ceux obtenus avec la r-HuEPO : les doses de r-HuEPO nécessaires pour maintenir un taux similaire d'hémoglobine sont environ un tiers plus élevées lors d'une administration par voie i.v. que par voie s.c. [9]. Dans la présente étude, la dose médiane de r-HuEPO à l'inclusion était environ supérieure de 50 %

chez les patients traités par voie i.v. par rapport à la voie s.c. Pendant la période d'évaluation, aucune différence de ce type n'a été mise en évidence avec la darbepoétin alfa. Cela peut être dû à la demi-vie plus longue de la darbepoétin alfa par rapport à celle de la r-HuEPO. Avec une dose initiale déterminée en utilisant, comme stipulé dans l'AMM européenne, le facteur de conversion de 200 UI de r-HuEPO pour 1 µg de darbepoétin alfa, les ratios r-HuEPO/darbepoétin alfa au sixième mois étaient respectivement de 244 pour la voie i.v. et de 200 pour la voie s.c.

Le profil de tolérance de la darbepoétin alfa a été comparable à celui de la r-HuEPO, en termes de types et fréquence des événements indésirables, de modification des paramètres biologiques, des signes vitaux et de besoins transfusionnels. Les événements indésirables rapportés étaient cohérents avec ceux observés dans une population dialysée. Aucune formation d'anticorps antidarbepoétin alfa n'a été décelée chez les patients participant à l'étude

## Conclusion

Une dose unitaire de darbepoétin alfa administrée à une fréquence réduite est efficace et bien tolérée pour traiter l'anémie liée à l'IRC chez les patients dialysés. La similitude des posologies administrées par voie i.v. ou s.c. permet de choisir la voie d'administration souhaitée par les patients hémodialysés.

## Remerciements

En plus des auteurs, le groupe d'étude NESP 20000117 comprenait les membres et institutions suivantes (par ordre alphabétique) : A. Barthelemy (Maison Laffite), P. Bataille (Boulogne-sur-Mer), P. Benas (Manosque), S. Benichou (Bayonne), A. Benmoussa (Vannes), O. Benoit (Lille), Y. Berland (Marseille), C. Bernard (Montbelliard), J.-M. Bertheau (Nancy), A.-M. Bertheau (Essey-lès-Nancy), F. Berthou (Saint-Priest-en-Jarez), M. Beruard (Villeurbanne), G. Bobrie (Tremblay en France), P. Bories (Toulouse), J.-L. Bouchet (Bordeaux), L. Boudier (Paris), F. Bourdon (Bethune), J. Bracco (Nice), M. Brahimi (Abbeville), B. Branger (Nîmes), J. Brasseur (Bois Bernard), E. Brevet (Rodez), A. Caillet-Beaudoin (Irgny), F. Calaud (Nevers), B. Canaud (Montpellier), E. Canivet (Reims), P.-L. Caraman (Thionville), A. Cattaneo (Rouen), V. Caudwell (Evry), J. Chanard (Reims), J. Chanliau (Nancy), K. Chedid (Aulnay-sous-Bois), J. Cledes (Brest), F. Cogny (Angers), M.-A. Colomina (Cahors), D. Daubresse (Le Port-Marly), F. De Cornelissen (Narbonne), V. De Precigout (Bordeaux), E. Delawari (Lyon), G. Deray (Paris), M. Dragon (Lille), P. Dumazer (Toulouse), C. Dupommereulle (Sarcelles), P. Dupuy (Saint-Jean-de-Verges), M. Foret (Montélimar), A. Fournier (Amiens), G. Fournier (Chartres), R. Frayssinet (Aix-en-Provence), J. Gaultier (Gap), S. Geffroy (Harfleur), F. Giacardy (Tarbes), G. Gravot (Nogent sur Marne), P. Hiernaux (Bezons), D. Jacq (Lagny-sur-Marne), F. Khazine (Rueil Malmaison), F. Kuentz (Grenoble), M. Labeeuw (Lyon), G. Lambrey (Beauvais), H. Le Monies De Sagazan (Roubaix), P. Le Pogamp (Rennes), J. Lebleu (Haumont), P. Lebon (Le Mans), V. Lemaître (Valenciennes), T. Lobbedez (Hérouville-Saint-Clair), M.-H. Loirat (Brest), G. London (Fleury-Mérogis), C. Lorriaux (Haute-



ville), G. Maakaroun (Mulhouse), G. Majdalani (Evreux), J.-M. Marc (Annonay), L. Marty (Carcassonne), F. Maurice (Montpellier), F. Mignon (Paris), L. Monjot (Pau-Aressy), B. Perrone (Pontoise), N. Peyrussie (Epinay-sur-Seine), D. Picaud (Niort), J. Pollini (Avignon), J. Potier (Cherbourg), E. Prenat (Vittel), I. Reach (Paris), J.-P. Rechke (Melun), J. Rossert (Paris), G. Rostoker (Quincy-sous-Senart), F. Rouleau (Muret), J.-P. Ryckelynck (Caen), M. Saint-Georges (Saint-Maurice), P. Senuita (Bordeaux), O. Soltani (Creil), M. Souid (Poissy), A. Taquet (Loos), D. Teboulle (Mont-de-Marsan), A. Testa (Nantes), G. Thoumazou (Bayonne), C. Turcbaron (Annecy), H. Van Der Pijl (Hyères), T. Vanel (Tassin-la-Demi-Lune), D. Verdier (Albi), P. Vigeral (La Garenne-Colombes), C. Wolf (Toulon).

Nous remercions les co-investigateurs et les infirmières pour leur dévouement et leur expertise, dans la prise en charge clinique des patients ayant participé à l'étude.

Cette étude a été réalisée avec le soutien d'Amgen Inc. (Thousand Oaks, Californie, États-Unis).

## Références

- [1] Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989;35:134-48.
- [2] Sundal E, Kaeser U. Correction of anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: safety and efficacy of one year's treatment in a European multicentre study of 150 haemodialysis-dependent patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:979-87.
- [3] Evans RW, Rader B, Manninen DL. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 1990;263:825-30.
- [4] Moreno F, Sanz-Guajardo D, Lopez-Gomez JM, Jofre R, Valderabano F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:335-42.
- [5] Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25:548-54.
- [6] Halstenon CE, Macres M, Katz SA, Schnieders JR, Watanabe M, Sobota JT, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:702-12.
- [7] Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2392-5.
- [8] Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2) (ii1-47).
- [9] Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 1998;339:578-83.
- [10] Lai PH, Everett R, Wang FF, Arakawa T, Goldwasser E. Structural characterization of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1986;261:3116-21.
- [11] Egrie JC, Grant JR, Gillies DK, Aoki KH, Strickland TW. The role of carbohydrate on the biological activity of erythropoietin. *Glycoconjugate J* 1993;10:263.
- [12] Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl. 3):3-13.
- [13] Singlas E. Pharmacologie clinique de la darbepoétine alfa, une nouvelle protéine stimulant l'érythropoïèse (NESP). *Lett Pharmacol* 2003;17:1-8.
- [14] Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEPO). *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:362-9.
- [15] Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JFE, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:2167-75.
- [16] Martinez Castela A, Reyes A, Valdés F, Otero A, Lopez de Novales E, Pallardo L, et al. Estudio multicéntrico de darbepoetin alfa en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica en diálisis. *Nefrología* 2003;23:114-24.
- [17] Brunkhorst R, Bommer J, Braun J, Haag-Weber M, Gill C, Wagner T. Darbepoetin alfa effectively maintains haemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1224-30.
- [18] Bristoyiannis G, Germanos N, Grekas D, Hatzidimitriou C, Iatrou C, Memmos D, et al. Unit dosing of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with end-stage renal disease being switched from recombinant human erythropoietin: result of a phase IIIb, 27-week, multicenter, open-label study in Greek patients. *Curr Ther Res* 2005;66:195-211.
- [19] Aljama P, Bommer J, Canaud B, Carrera F, Eckardt K-U, Hörl WH, et al. Practical guidelines for the use of NESP in treating renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 3):23-8.
- [20] Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, Soroka SD, Beatey R, Wang C, et al. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:110-8.
- [21] Cervelli MJ, Gray N, McDonald S, Gentgall MG, Disney APS. Randomized cross-over comparison of intravenous and subcutaneous darbepoetin dosing efficiency in haemodialysis patients. *Nephrol* 2005;10:129-35.
- [22] Aarup M, Bryndum J, Dieperink H, Joffe P. Clinical implications of converting stable haemodialysis patients from subcutaneous to intravenous administration of darbepoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1312-6.