

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS

Arrêté du 13 février 2009 modifiant la fiche d'information thérapeutique annexée à l'arrêté du 5 février 2009 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et établie en application de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale

NOR : SASS0903912A

La ministre de la santé et des sports et le ministre du budget, des comptes publics et de la fonction publique,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale ;

Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application des articles R. 163-2 et R. 165-1 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 dudit code ;

Vu l'arrêté du 5 février 2009 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et relatif aux spécialités Aranesp,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – L'annexe II (Fiche d'information thérapeutique) de l'arrêté du 5 février 2009 susvisé et relatif aux spécialités Aranesp est supprimée et remplacée par l'annexe jointe au présent arrêté.

Art. 2. – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que son annexe au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 13 février 2009.

La ministre de la santé et des sports,

Pour la ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,
J.-P. VINQUANT*

*La sous-directrice
de la politique des pratiques
et des produits de santé,
C. LEFRANC*

*Le ministre du budget, des comptes publics
et de la fonction publique,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,
J.-P. VINQUANT*

A N N E X E

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

Darbepoetin alfa

ARANESP

ARANESP 10 µg, 40 µg, 80 µg solution injectable (0,4 ml) (voie IV et SC), seringues préremplies (boîte de 1 et 4).

ARANESP 15 µg, solution injectable (0,375 ml) (voie IV et SC), seringues préremplies (boîte de 1 et 4).
ARANESP 20 µg, 50 µg, 100 µg solution injectable (0,5 ml) (voie IV et SC), seringues préremplies (boîte de 1 et 4).

ARANESP 30 µg, 60 µg, 150 µg solution injectable (0,3 ml) (voie IV et SC), seringues préremplies (boîte de 1 et 4).

ARANESP 130 µg, solution injectable (0,65 ml) (voie IV et SC), seringues préremplies (boîte de 1 et 4).

ARANESP 300 µg, solution injectable (0,6 ml) (voie IV et SC), seringues préremplies (boîte de 1 et 4).

ARANESP 500 µg, solution injectable (1 ml) (voie IV et SC), seringues préremplies (boîte de 1 et 4).

ARANESP 10 µg, 40 µg, 80 µg, solution injectable en stylo prérempli, stylo prérempli (verre) (SureClick) (0,4 ml), boîte de 1 stylo prérempli.

ARANESP 15 µg, solution injectable en stylo prérempli, stylo prérempli (verre) (SureClick) (0,375 ml), boîte de 1 stylo prérempli.

ARANESP 20 µg, 50 µg, 100 µg solution injectable en stylo prérempli, stylo prérempli (verre) (SureClick) (0,5 ml), boîte de 1 stylo prérempli.

ARANESP 130 µg, solution injectable en stylo prérempli, stylo prérempli (verre) (SureClick) (0,65 ml), boîte de 1 stylo prérempli.

ARANESP 130 µg, solution injectable en stylo prérempli, stylo prérempli (verre) (SureClick) (0,65 ml), boîte de 4 stylos préremplis.

ARANESP 30 µg, 60 µg, 150 µg solution injectable en stylo prérempli, stylo prérempli (verre) (SureClick) (0,3 ml), boîte de 1 stylo prérempli.

ARANESP 300 µg, solution injectable en stylo prérempli, stylo prérempli (verre) (SureClick) (0,6 ml), boîte de 1 stylo prérempli.

ARANESP 500 µg, solution injectable en stylo prérempli, stylo prérempli (verre) (SureClick) (1 ml), boîte de 1 stylo prérempli.

La darbepoétin alfa est une érythropoïétine humaine recombinante glycosylée.

L'érythropoïétine est un facteur de croissance érythrocytaire qui stimule la formation d'hématies à partir des cellules souches de la moelle osseuse.

Médicament d'exception.

Liste I.

Prescription initiale hospitalière d'une durée de un an.

La prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile est également autorisée.

I. – Indications thérapeutiques prises en charge

Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.

Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

II. – Posologie et mode d'administration

Le traitement par ARANESP doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.

a) Traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes et les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique

Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution. ARANESP peut être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse afin d'augmenter l'hémoglobine à la valeur maximale de 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous cutanée est à privilégier chez les patients qui ne sont pas hémodialysés, afin de préserver les veines périphériques.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie, par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l) sont détaillées ci-après. Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines. Si cela survient, la posologie doit être ajustée.

Le traitement avec ARANESP est divisé en deux phases : phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié.

Adultes insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice.

La dose initiale est de 0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25 %. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25 % par rapport à la dose précédente en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25 %. Si, après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25 % inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs.

Phase d'entretien

Pendant la phase d'entretien, ARANESP peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection d'ARANESP toutes les deux semaines devront recevoir une dose initiale d'ARANESP équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, ARANESP peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines. Pour la suite du traitement, la dose administrée doit être évaluée de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25 % par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25 % en fonction de l'importance de cette augmentation.

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25 %. Si, après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25 % inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate d'ARANESP est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de schéma posologique, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

Les essais cliniques ont démontré que les patients adultes recevant de la r-HuEPO une, deux ou trois fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration d'ARANESP une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire d'ARANESP ($\mu\text{g}/\text{semaine}$) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. La dose initiale d'ARANESP administrée toutes les deux semaines ($\mu\text{g}/2$ semaines) peut être calculée en divisant par 200 la dose totale de r-HuEPO administrée sur une période de deux semaines. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par ARANESP, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

Enfants insuffisants rénaux chroniques

Phase correctrice.

Chez les enfants à partir de 11 ans, la dose initiale est de 0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Chez les patients non dialysés, une dose initiale de 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peut être administrée par voie sous-cutanée, en une injection unique une fois toutes les deux semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25 %. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25 % par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25 %. Si,

après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25 % inférieure à la dose précédente.

Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants.

Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Phase d'entretien.

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, ARANESP peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection d'ARANESP toutes les deux semaines devront recevoir une dose initiale d'ARANESP équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, ARANESP peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Chez les patients âgés de 1 à 18 ans, les données cliniques disponibles chez l'enfant ont démontré que les patients recevant de la r-HuEPO deux ou trois fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration d'ARANESP une fois par semaine, et que ceux recevant de la r-HuEPO une fois par semaine pouvaient bénéficier d'une administration d'ARANESP une fois toutes les deux semaines. La dose initiale hebdomadaire d'ARANESP ($\mu\text{g}/\text{semaine}$) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par ARANESP, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

La dose administrée doit être évaluée périodiquement de façon à maintenir le taux d'hémoglobine cible.

Si une adaptation de dose est nécessaire pour maintenir l'hémoglobine au taux souhaité, il est recommandé d'augmenter ou de diminuer la dose d'environ 25 % par rapport à la dose précédente.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en quatre semaines, réduire la dose d'environ 25 % en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25 %. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25 % inférieure à la dose précédente.

Les patients devront être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose minimale adéquate d'ARANESP est utilisée pour contrôler les symptômes de l'anémie.

Après chaque adaptation de dose ou de rythme d'administration, le taux d'hémoglobine doit être contrôlé une fois par semaine ou toutes les deux semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les deux semaines.

Lorsque la voie d'administration est modifiée, il faut utiliser la même dose et contrôler le taux d'hémoglobine une fois par semaine ou toutes les deux semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux d'hémoglobine souhaité.

b) Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux

ARANESP doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]) afin d'atteindre un taux d'hémoglobine ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les symptômes et les conséquences de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et de l'ensemble du tableau clinique ; il est nécessaire qu'un médecin procède à une évaluation de la maladie et de son évolution.

En raison des variabilités intra-individuelles, on peut observer des concentrations ponctuelles d'hémoglobine en dessous et au-dessus des valeurs recherchées. La variabilité du taux d'hémoglobine devra être contrôlée en ajustant la posologie par rapport au taux cible d'hémoglobine compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité ; des recommandations pour l'ajustement posologique lorsque le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl sont détaillées ci-après.

La dose initiale recommandée est de 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel), administrée une fois toutes les trois semaines ou de 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel, administrée une fois par semaine. Si la réponse clinique (fatigue, taux d'hémoglobine) n'est pas satisfaisante après neuf semaines de traitement, la poursuite du traitement peut s'avérer inefficace.

Le traitement par ARANESP doit être interrompu environ quatre semaines après la fin de la chimio-thérapie.

Une fois l'objectif thérapeutique individuel atteint, la dose doit être réduite de 25 % à 50 % afin de s'assurer que la dose minimale adéquate d'ARANESP est utilisée pour maintenir le taux d'hémoglobine permettant de contrôler les symptômes de l'anémie. Le choix d'une dose de 500 μg , 300 μg ou 150 μg doit être envisagé.

Les patients doivent être étroitement surveillés. Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose devra être réduite d'environ 25 à 50 %. Le traitement par ARANESP devra être temporairement arrêté si

le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l). Le traitement sera repris à une dose d'environ 25 % inférieure à la dose précédente, lorsque le taux d'hémoglobine sera redescendu à 12 g/dl (7,5 mmol/l) ou moins.

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50 %.

III. – *Evaluation de l'intérêt thérapeutique*

a) Efficacité :

Dans l'extension d'indication « traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant » avec la levée de la restriction d'utilisation chez les enfants de moins de 11 ans.

Une étude de non-infériorité, randomisée en ouvert a comparé l'efficacité d'ARANESP *versus* r-HuEPO (époétine alpha) dans le traitement de l'anémie chez des patients âgés de 1 à 18 ans, atteints d'insuffisance rénale chronique dialysés ou non.

Etude 20000100 :

Etude de phase III ayant inclus 124 patients randomisés en ratio 2/1 :

- soit pour recevoir de la darbepoétin alfa, une fois par semaine s'ils étaient traités précédemment par de la r-HuEPO à la fréquence de deux à trois injections par semaine, ou une fois toutes les deux semaines s'ils recevaient la r-HuEPO une fois par semaine (n = 82) ;
- soit pour continuer leur traitement par r-HuEPO aux mêmes posologies, fréquence et voie d'administration (n = 42).

La randomisation a été stratifiée sur l'âge des patients en trois groupes (1 à 5 ans, 6 à 11 ans et 12 à 18 ans) et par centre investigateur. Les posologies du produit à l'étude ont été ajustées afin de maintenir les taux d'hémoglobine entre 10,0 à 12,5g/dl durant les vingt-huit semaines de suivi.

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de la darbepoétin alfa (ARANESP) *versus* la r-HuEPO en termes de maintien de la concentration d'hémoglobine à 10-12,5 g/dl chez des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique dialysés ou non.

L'analyse statistique se basait sur l'hypothèse suivante : la non-infériorité est établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (95 %) de la différence entre le taux d'hémoglobine de la r-HuEPO et de la darbepoétin alfa était supérieure à (- 1,0 g/dl).

L'objectif secondaire a été d'évaluer la tolérance de la darbepoétin alfa dans la population pédiatrique.

Résultats.

Pour le critère principal, la variation moyenne du taux d'hémoglobine entre la période d'inclusion et la période d'évaluation a été de 0,15 g/dl dans le groupe traité par darbepoétin alfa et de - 0,16 g/dl dans le groupe traité par r-HuEPO.

La différence des variations moyennes du taux d'hémoglobine entre les deux groupes a été de 0,31 (IC à 95 % : [- 0,45 ; 1,07]) g/dl. Avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % supérieure à la limite fixée au protocole (- 1,0g/dl), la non-infériorité de la darbepoétin alfa par rapport à la r-HuEPO a été établie.

Les résultats en ITT ont été concordants avec ceux en per protocole (différence des variations moyennes de Hb de 0,22 avec un IC à 95 % : [- 0,47, 0,92]).

Pour l'ensemble des critères secondaires, aucune différence significative entre la darbepoétin alfa et la r-HuEPO n'a été observée en termes d'efficacité et/ou de tolérance. Des événements indésirables ont été observés chez 86 % des patients dans le groupe ARANESP et 83 % dans le groupe r-HuEPO (différence non significative). Les effets indésirables les plus fréquents ont été : fièvre, maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures et aggravation de l'hypertension artérielle. Deux patients dans chaque groupe de traitement ont eu un événement indésirable grave considéré comme lié au traitement. Les arrêts de traitement liés à des événements indésirables ont été observés chez 4 patients parmi ceux recevant de la darbepoétin alfa, et uniquement dans ce groupe.

Conclusion.

Les résultats de cette étude ont démontré la non-infériorité de la darbepoétin alfa (ARANESP) par rapport à la r-HuEPO dans le maintien des concentrations d'hémoglobine (10-12,5 g/dl) chez les enfants (de 1 à 18 ans) présentant une insuffisance rénale chronique.

De plus, le profil de tolérance a été comparable chez les enfants présentant une insuffisance rénale chronique, qu'ils aient été traités par r-HuEPO ou par darbepoétin alfa.

Traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique

Deux études (NESP 970200 en ouvert et NESP 980117 en double aveugle) ont évalué la capacité d'ARANESP à maintenir les concentrations en hémoglobine obtenues par administration de r-HuEPO chez des insuffisants rénaux dialysés. Les patients inclus étaient stables (anémie corrigée) sous r-HuEPO et avaient atteint les taux cibles en hémoglobine.

Ils ont été randomisés et ont reçu soit la darbepoétin, une injection par semaine, soit la r-HuEPO, une à trois injections par semaine.

Après cinquante-deux semaines, sur 344 patients ayant reçu de la darbepoétin, 175 patients sont restés sous r-HuEPO dans l'étude NESP 970200.

Après vingt-huit semaines, sur 338 patients ayant reçu de la darbepoétin, 169 patients sont restés sous r-HuEPO dans l'étude NESP 980117.

Une étude (étude 990151) non comparative prospective, ayant évalué l'efficacité d'ARANESP à la posologie de 0,75 µg/kg une fois toutes les deux semaines en dose initiale chez les patients adultes anémiques atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et non préalablement traités par r-HuEPO, a montré que 85 % (64 parmi 75 patients inclus) ont atteint un taux d'hémoglobine compris entre 11,0 et 13,0 g/dl au cours de la phase correctrice de l'anémie.

Une étude non comparative a évalué l'efficacité d'ARANESP administré une fois par mois par voie SC chez 97 patients insuffisants rénaux chroniques non dialysés déjà traités par ARANESP une fois toutes les deux semaines. La durée du traitement était de vingt-quatre semaines. Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de patients ayant maintenu un taux d'hémoglobine entre 10,0 et 12,0 g/dl pendant la phase d'évaluation (de la semaine 21 à la semaine 29).

Résultats : 79 % (77 parmi 97 patients inclus) ont eu un taux d'hémoglobine maintenu entre 10,0 et 12,0 g/dl.

Conclusion.

Chez les patients dialysés en insuffisance rénale chronique stabilisés sous r-HuEPO, ARANESP, une fois par semaine, a maintenu un taux d'hémoglobine identique à celui obtenu par r-HuEPO administrée une à trois fois par semaine. Chez les patients en insuffisance rénale chronique non dialysés, les résultats des études ont montré qu'ARANESP peut être administré par voie SC à la dose initiale de 0,75 µg/kg une fois toutes les deux semaines en phase correctrice puis une fois le taux cible d'hémoglobine atteint, une injection par mois en traitement d'entretien en utilisant le double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

Traitement de l'anémie symptomatique chez les patients cancéreux

Etude comparative ouverte ayant inclus 81 patients atteints de pathologies malignes et randomisés en ratio 1:1 pour recevoir une administration de la darbepoétin alfa à la posologie 6,75 µg/kg une fois toutes les trois semaines soit à J15 par rapport au cycle précédent de chimiothérapie (schéma 1), soit à J1 une administration le même jour que la chimiothérapie (schéma 2). La dose initiale du schéma d'administration « une fois toutes les trois semaines » est équivalente à trois fois la dose utilisée dans le schéma posologique « une fois par semaine ». La durée de l'étude a été de seize semaines.

Résultats.

Le pourcentage de patients répondeurs, caractérisés par l'atteinte d'un taux d'hémoglobine $\geq 12,0$ g/dl ou une augmentation $\geq 2,0$ g/dl par rapport à l'inclusion (critère principal) a été de 69 % pour le schéma 1 et de 81 % selon le schéma 2.

Le pourcentage de patients ayant reçu une transfusion de la cinquième semaine à la fin de l'étude a été d'environ 18 % dans chacun des deux groupes.

Traitement de l'anémie chez les patients adultes atteints de tumeurs solides (pathologies malignes non hématologiques) et recevant une chimiothérapie

Etude randomisée, en double aveugle, *versus* placebo conduite chez des patients atteints de cancer du poumon traités par chimiothérapie et ayant un taux d'hémoglobine ≤ 11 g/dl :

- N = 314 ;
- 2 bras : 158 (placebo) ; 156 (ARANESP) ;
- posologie : 2,25 µg/kg/semaine par voie sous-cutanée pendant douze semaines au maximum (la dose était doublée à la sixième semaine si l'augmentation du taux d'hémoglobine était ≤ 1 g/dl).

Critères de jugement.

Critère principal : pourcentage de patients ayant reçu une transfusion entre la cinquième semaine (S5) et la fin du traitement par chimiothérapie.

Critères secondaires :

- pourcentage de patients ayant présenté une augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl (par rapport à la valeur de base et en absence de transfusion dans les vingt-huit jours précédents) ;
- pourcentage de patients ayant présenté une hémoglobine ≥ 12 g/dl en absence de transfusion dans les vingt-huit jours précédents.

Conclusion.

Le pourcentage de patients ayant reçu une transfusion entre la cinquième semaine (S5) et la fin du traitement par chimiothérapie a été de 21 % sous ARANESP et de 51 % sous placebo. L'administration par voie sous-cutanée de darbepoétin alfa à des patients atteints de cancer du poumon traités par chimiothérapie a réduit le risque absolu du recours à la transfusion de 30 %.

Traitement de l'anémie chez des patients adultes atteints d'hémopathies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie

Etude de phase III ayant inclus 349 patients anémiques atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes et traités par chimiothérapie. Les patients ont été randomisés en ratio 1:1 recevant soit la darbepoétin alfa à des doses de 2,25 µg/kg (n = 176), soit le placebo (n = 173) une fois par semaine pendant douze semaines. Le traitement par ARANESP débutait le premier jour de la chimiothérapie.

Objectif.

Comparer l'efficacité et la tolérance de la darbepoétin *versus* placebo chez des patients anémiques présentant une hémopathie maligne (lymphomes non hodgkiniens, maladie de Hodgkin, maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique et myélome multiple) traitée par chimiothérapie.

Critère de jugement principal.

Pourcentage de patients répondeurs, caractérisés par une variation du taux d'hémoglobine > 2 g/dl par rapport à l'inclusion. Cette augmentation devait être maintenue jusqu'à la fin du traitement par chimiothérapie, en absence de toute transfusion pendant cette période ou durant les vingt-huit jours précédant cette période.

Critères de jugement secondaires.

- pourcentage de patients ayant reçu une transfusion de la cinquième semaine à la fin de l'étude ;
- amélioration de la qualité de vie mesurée par le « FACT Fatigue Scale ».

Résultats.

L'analyse en ITT a porté sur 344 patients (darbepoétin : $n = 174$, placebo : $n = 170$).

173 patients (50 %) présentaient un lymphome (lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique) et 171 présentaient un myélome. Les cytotoxiques utilisés dans les protocoles de chimiothérapie étaient répartis de façon identique entre les deux groupes.

Pour le critère principal, l'analyse en ITT a montré que 58 % des patients du groupe ARANESP avaient présenté une variation du taux d'hémoglobine > 2 g/dl par rapport à l'inclusion *versus* 16 % pour le groupe placebo ($p < 0,001$).

Concernant les critères secondaires :

- 29 % des patients du groupe ARANESP ont reçu une transfusion sanguine de la cinquième semaine à la fin de l'étude *versus* 50 % pour le groupe placebo ($p < 0,001$) ;
- par rapport au placebo, une amélioration statistiquement significative de la fatigue a été notée ($p = 0,032$), mesurée par l'échelle FACT Fatigue.

b) Sécurité et tolérance

Généralités. Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoétin alfa.

Expérience issue des essais cliniques.

Patients insuffisants rénaux chroniques. Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1 357 patients, 766 traités par ARANESP et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par ARANESP, 83 % ont été dialysés et 17 % n'ont pas été dialysés. Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où ARANESP a été administré par voie sous-cutanée. Cette observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection. L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par ARANESP dans les études cliniques contrôlées est :

CLASSIFICATION MEDDRA par système organe	INCIDENCE CHEZ LES PATIENTS	EFFETS INDÉSIRABLES
Troubles cardiaques.	Très fréquent ($\geq 1/10$).	Hypertension artérielle.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané.	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).	Rash/érythème.
Troubles vasculaires.	Peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$).	Événements thromboemboliques.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration.	Fréquent ($\geq 1/100$ à $\leq 1/10$).	Douleur au point d'injection.

Patients cancéreux. Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo avec un total de 2 112 patients (1 200 sous ARANESP et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du colon ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques. L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par ARANESP dans les études cliniques contrôlées est :

CLASSIFICATION MEDDRA par système organe	INCIDENCE	EFFETS INDÉSIRABLES
Affections de la peau et du tissu sous-cutané.	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).	Rash/érythème.
Affections vasculaires.	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).	Evénements thromboemboliques, y compris embolie pulmonaire.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration.	Très fréquent ($\geq 1/10$).	Œdème.
	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).	Douleur au point d'injection.

Expérience après commercialisation. Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation d'ARANESP :

- érythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique. En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par ARANESP doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP) ;
- réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, rash cutané et urticaire ;
- convulsions.

IV. – *Stratégie thérapeutique*

a) *Néphrologie*

L'instauration du traitement par darbepoétin alfa peut être envisagée à partir d'un taux de Hb < 11 g/dl (hématocrite < 33 %) vérifié à plusieurs reprises.

Le taux d'hémoglobine cible est compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Pour les patients atteints d'une maladie cardio-vasculaire ou de diabète, ce taux se situe entre 11 et 12 g/dl. Chez les patients présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement.

En cas de drépanocytose homozygote, la somme HbF + HbS doit être maintenue entre 7 et 9 g/dl.

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à la valeur cible, la posologie doit être réduite de 25 à 50 %.

Le taux d'Hb doit être mesuré toutes les une à deux semaines lors de l'instauration du traitement ou d'un ajustement de dose.

Lorsque le taux d'Hb cible est atteint, il doit être réévalué toutes les quatre à six semaines chez les patients dialysés.

La vitesse de correction de l'anémie doit être de 1 g/dl/mois sans dépasser 2 g/dl/mois.

La prise en charge de l'anémie se justifie quel que soit l'âge. Il n'existe pas de recommandations pour la correction du taux d'hémoglobine chez l'enfant de 1 à 10 ans.

Les bénéfices attendus de la prescription d'un ASE (agent stimulant de l'érythropoïèse) sont :

- une diminution des transfusions et de l'hyperimmunisation HLA, sans bénéfice net en termes de transplantation rénale ;
- une amélioration de la qualité de vie.

Les traitements complémentaires sont : la supplémentation en fer (systématique dans le cas des patients hémodialysés), en vitamines (C, B12, acide folique) et L carnitine.

Les transfusions doivent être évitées autant que possible chez les malades rénaux chroniques et chez les patients en attente de transplantation (risque d'allo-immunisation).

b) *Cancérologie*

L'administration de darbepoétin alfa s'adresse à des patients présentant une anémie modérée (Hb < 10 g/dl).

Il faut prendre en compte une anémie préexistante à la chimiothérapie, une chute marquée ($> 1,5$ g/dl) de l'hémoglobine durant la cure, l'état général et cardio-vasculaire du patient.

Le taux d'hémoglobine cible chez ces patients est compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Un taux d'hémoglobine > 13 g/dl doit faire interrompre le traitement jusqu'à ce qu'une valeur ≤ 12 g/dl soit atteinte.

L'intérêt de la prescription doit être réévalué à chaque nouvelle cure.

Les érythropoïétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules

tumorales. Comme tout facteur de croissance, les érythropoïétines seraient susceptibles de stimuler la croissance des tumeurs. Dans plusieurs études contrôlées au cours desquelles des érythropoïétines ont été administrées, il n'a pas été observé une amélioration de la survie globale ou une diminution du risque de progression tumorale chez les patients atteints d'une anémie associée à un cancer.

Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation d'ARANESP et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré :

- un raccourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients ;
- une diminution de la survie globale et une augmentation du nombre de décès à 4 mois, attribuées à la progression de la maladie, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique recevant une chimiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine compris entre 12 et 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l) ;
- une augmentation du risque de décès lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre un taux cible d'hémoglobine de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez des patients atteints d'une tumeur maligne active ne recevant ni chimiothérapie ni radiothérapie. Les ASEs ne sont pas indiqués pour une utilisation dans cette population de patients.

Une augmentation du risque relatif d'événements thromboemboliques (RR : 1,67 [IC 95 % :1,35 ; 2,06], 35 essais et 6 769 patients) a été observée chez les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante. Il existe par conséquent des arguments suggérant que le traitement par érythropoïétine recombinante humaine peut avoir un effet délétère chez les patients atteints d'un cancer. Les conséquences de ces résultats, quant à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie, afin d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dl, sont mal définies, car peu de patients répondant à ces caractéristiques ont été inclus dans les données analysées.

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. L'EMA a récemment recommandé (1) de restreindre l'utilisation des érythropoïétines chez certains patients cancéreux ayant une anémie induite par leur chimiothérapie. En effet, chez les patients cancéreux présentant « une espérance de vie raisonnablement longue », le rapport bénéfice-risque des EPO est désormais considéré comme négatif. L'anémie de ces patients devrait donc être corrigée par des transfusions sanguines.

Pour les deux indications de l'AMM, les modalités de traitement et de suivi sont les mêmes.

(1) European Medicines Agency. Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). Press release : EMA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients ; 26 juin 2008.

1. Mise sous traitement

Avant d'instaurer le traitement par ARANESP, toutes les autres causes d'anémie (déficit en fer, hémolyse, pertes sanguines, déficit en vitamine B 12 ou en folate) doivent être prises en compte et traitées.

La mise sous traitement par ARANESP concerne les malades ayant une anémie modérée. Le taux cible d'hémoglobine est variable selon l'indication visée.

Avant d'envisager un traitement par ARANESP, il faut exclure une éventuelle contre-indication :

- a) Hypertension mal contrôlée.
- b) Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit.
- c) Survenue d'une érythroblastopénie suite à un traitement par une érythropoïétine.

ARANESP n'est pas recommandé chez la femme enceinte ou allaitante. ARANESP ne doit être utilisé en cas de grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel pour le fœtus.

ARANESP doit être utilisé avec précaution en présence d'épilepsie.

ARANESP doit être utilisé avec prudence en cas d'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation.

En raison de réactions anaphylactoïdes observées dans des cas isolés, il est recommandé d'administrer la première dose du produit sous surveillance médicale.

2. Suivi du traitement

Efficacité.

Chez tous patients, le taux d'hémoglobine, la pression artérielle, les éléments figurés, y compris les plaquettes sanguines, doivent être surveillés régulièrement. Il faut également effectuer une surveillance régulière du taux de fer sérique, qui conditionne l'efficacité du traitement.

L'augmentation du taux d'hémoglobine apparaît suite à l'administration d'ARANESP, avec un délai de deux à trois semaines.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques ou cancéreux, les taux d'hémoglobine doivent être régulièrement mesurés jusqu'à ce qu'un taux stable soit atteint, et périodiquement par la suite.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, il est recommandé d'effectuer régulièrement une numération des réticulocytes afin de détecter la survenue éventuelle d'une perte d'efficacité du traitement.

Tolérance.

Une augmentation modérée du nombre de plaquettes, dans les limites de la normale, peut être observée.

Les patients insuffisants rénaux chroniques doivent être bien informés de l'importance du traitement antihypertenseur.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, le taux d'hémoglobine doit augmenter d'environ 1 g/dl par mois et ne pas dépasser 2 g/dl/mois afin de minimiser les risques d'hypertension.

3. Arrêt du traitement

Le taux d'hémoglobine motivant un arrêt de traitement est variable en fonction de l'indication.

En cas de perte d'efficacité due à une érythroblastopénie, le traitement par ARANESP doit être immédiatement arrêté.

Si la pression artérielle ne peut être contrôlée, le traitement par ARANESP doit être interrompu.

En cas d'hyperkaliémie, l'arrêt d'ARANESP jusqu'à correction de l'hyperkaliémie peut être envisagé.

La survenue d'un effet indésirable grave ou inattendu doit être obligatoirement notifiée par les professionnels de santé au centre régional de pharmacovigilance.

V. – *Spécifications économiques et médico-sociales*

Laboratoire titulaire de l'AMM : AMGEN SAS.

Coût du traitement

N° CIP	PRÉSENTATION	PPTTC (en euros)
34009 356 781 3 3	ARANESP 10 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,4 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires AMGEN SAS).	23,29
34009 356 783 6 2	ARANESP 10 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,4 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires AMGEN SAS).	82,83
34009 365 880 0 4	ARANESP 10 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,4 ml en stylo prérempli (SureClick) B/1 (laboratoires AMGEN SAS).	23,29
34009 356 784 2 3	ARANESP 15 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,375 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires AMGEN SAS).	34,33
34009 356 785 9 1	ARANESP 15 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,375 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires AMGEN SAS).	121,63
34009 365 881 7 2	ARANESP 15 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,375 ml en stylo prérempli (SureClick) B/1 (laboratoires AMGEN SAS).	34,33
34009 356 786 5 2	ARANESP 20 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires AMGEN SAS).	44,03
34009 356 787 1 3	ARANESP 20 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires AMGEN SAS).	160,43
34009 365 882 3 3	ARANESP 20 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,5 ml en stylo prérempli (SureClick) B/1 (laboratoires AMGEN SAS).	44,03
34009 356 788 8 1	ARANESP 30 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires AMGEN SAS).	63,43
34009 356 789 4 2	ARANESP 30 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires AMGEN SAS).	234,22
34009 365 884 6 2	ARANESP 30 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,3 ml en stylo prérempli (SureClick) B/1 (laboratoires AMGEN SAS).	63,43
34009 356 790 2 4	ARANESP 40 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,4 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires AMGEN SAS).	82,83
34009 356 791 9 2	ARANESP 40 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,4 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires AMGEN SAS).	306,47
34009 365 885 2 3	ARANESP 40 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,4 ml en stylo prérempli (SureClick) B/1 (laboratoires AMGEN SAS).	82,83
34009 365 886 9 1	ARANESP 50 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,5 ml, en stylo prérempli (SureClick) B/1 (laboratoires AMGEN SAS).	102,23
34009 356 792 5 3	ARANESP 50 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires AMGEN SAS).	102,23
34009 356 793 1 4	ARANESP 50 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires AMGEN SAS).	378,72

N° CIP	PRÉSENTATION	PPTC (en euros)
34009 356 794 8 2	ARANESP 60 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires AMGEN SAS).	121,63
34009 356 795 4 3	ARANESP 60 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires AMGEN SAS).	450,97
34009 365 887 5 2	ARANESP 60 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,3 ml en stylo prérempli (SureClick) B/1 (laboratoires AMGEN SAS).	121,63
34009 356 796 0 4	ARANESP 80 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,4 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires AMGEN SAS).	160,43
34009 356 797 7 2	ARANESP 80 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,4 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires AMGEN SAS).	592,94
34009 365 931 4 5	ARANESP 80 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,4 ml en stylo prérempli (SureClick) B/1 (laboratoires AMGEN SAS).	160,43
34009 356 798 3 3	ARANESP 100 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires AMGEN SAS).	198,10
34009 356 800 8 2	ARANESP 100 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires AMGEN SAS).	734,77
34009 365 932 0 6	ARANESP 100 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,5 ml en stylo prérempli (SureClick) B/1 (laboratoires AMGEN SAS).	198,10
34009 380 539 4 4	ARANESP 130 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,65 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires AMGEN SAS).	252,29
34009 380 540 2 6	ARANESP 130 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,65 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires AMGEN SAS).	947,50
34009 380 546 0 6	ARANESP 130 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,65 ml en stylo prérempli (B/1) (laboratoires AMGEN SAS).	252,29
34009 380 547 7 4	ARANESP 130 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,65 ml en stylo prérempli (B/4) (laboratoires AMGEN SAS).	947,50
34009 356 801 4 3	ARANESP 150 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires AMGEN SAS).	288,41
34009 356 802 0 4	ARANESP 150 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires AMGEN SAS).	1 089,33
34009 365 933 7 4	ARANESP 150 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,3 ml en stylo prérempli (SureClick) B/1 (laboratoires AMGEN SAS).	288,41
34009 356 803 7 2	ARANESP 300 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires AMGEN SAS).	557,49
34009 356 804 3 3	ARANESP 300 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires AMGEN SAS).	2 153,01
34009 365 934 3 5	ARANESP 300 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 0,6 ml en stylo prérempli (SureClick) B/1 (laboratoires AMGEN SAS).	557,49
34009 360 511 7 1	ARANESP 500 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 1 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires AMGEN SAS).	912,05
34009 360 512 3 2	ARANESP 500 microgrammes (darbepoétin alfa), solution injectable, 1 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires AMGEN SAS).	3 571,26

N° CIP	PRÉSENTATION	PPTC (en euros)
34009 365 936 6 4	ARANESP 500 microgrammes (darbepoetin alfa), solution injectable, 1 ml en stylo prérempli (SureClick) B/1 (laboratoires AMGEN SAS).	912,05

Conservation

A conserver entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).

Ne pas congeler.

Conserver le produit dans son emballage extérieur pour le protéger de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, ARANESP peut être sorti de ces conditions de conservation une seule fois, pendant une période unique maximale de sept jours à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C). Lorsque la seringue ou le stylo ont été sortis du réfrigérateur et ont atteint la température ambiante (jusqu'à 25 °C), ils doivent être utilisés dans les sept jours ou jetés.

Conditions de prescriptions et de délivrance

Liste I.

Prescription initiale hospitalière d'une durée d'un an.

La prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile est également autorisée.

Conditions de prise en charge

Taux de remboursement : 65 %.

La prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception. Elle doit être conforme aux indications mentionnées dans cette fiche.

Toute remarque ou demande d'information complémentaire doit être adressée à HAS-DEMESP, 2, avenue du Stade-de-France, 93285 Saint-Denis-La Plaine Cedex.