

AVIS DE LA COMMISSION

5 septembre 2001

ARANESP 15 µg, solution injectable (1 ml) (voie I.V. et S.C.) (Boîtes de 1 et 4)
ARANESP 25 µg, solution injectable (1 ml) (voie I.V. et S.C.) (Boîtes de 1 et 4)
ARANESP 40 µg, solution injectable (1 ml) (voie I.V. et S.C.) (Boîtes de 1 et 4)
ARANESP 60 µg, solution injectable (1 ml) (voie I.V. et S.C.) (Boîtes de 1 et 4)
ARANESP 10 µg, solution injectable (0,4 ml) (voie I.V. et S.C.) seringues
préremplies (Boîte de 1 et 4)
ARANESP 15 µg, solution injectable (0,375 ml)(voie I.V. et S.C.) seringues
préremplies (Boîte de 1 et 4)
ARANESP 20 µg, solution injectable (0,5 ml) (voie I.V. et S.C.) seringues
préremplies (Boîte de 1 et 4)
ARANESP 30 µg, solution injectable (0,3 ml) (voie I.V. et S.C.), seringues
préremplies (Boîte de 1 et 4)
ARANESP 40 µg, solution injectable (0,4 ml) (voie I.V. et S.C.) seringues
préremplies (Boîte de 1 et 4)
ARANESP 50 µg, solution injectable (0,5 ml) (voie I.V. et S.C.) seringues
préremplies (Boîte de 1 et 4)
ARANESP 60 µg, solution injectable (0,3 ml) (voie I.V. et S.C.) seringues
préremplies (Boîte de 1 et 4)
ARANESP 80 µg, solution injectable (0,4 ml) (voie I.V. et S.C.) seringues
préremplies (Boîte de 1 et 4)
ARANESP 100 µg, solution injectable (0,5 ml) (voie I.V. et S.C.) seringues
préremplies (Boîte de 1 et 4)
ARANESP 150 µg, solution injectable (0,3 ml) (voie I.V. et S.C.) seringues
préremplies (Boîte de 1 et 4)
ARANESP 300 µg, solution injectable (0,6 ml) (voie I.V. et S.C.) seringues
préremplies (Boîte de 1 et 4)

Laboratoires AMGEN EUROPE B.V.

Darbepoetin alfa

Liste I

Médicament d'exception

Prescription initiale hospitalière d'une durée de 1 an, réservée aux spécialistes en néphrologie, hématologie et médecine interne.

Date de l'AMM européenne centralisée : 8 juin 2001

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et collectivités

I -CARACTERISTIQUES ACTUELLES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif

Darbepoetin alfa

Originalité

En raison d'une augmentation du nombre de résidus glucidiques de la darbepoetin alfa par rapport à l'érythropoïétine endogène, la demi-vie de la darbepoetin alfa est plus longue.

Cette propriété pharmacocinétique permet d'administrer la darbepoetin alfa une fois par semaine ou tous les 15 jours.

Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans.

Posologie

Le traitement d'ARANESP doit être instauré par des médecins ayant l'expérience de l'indication mentionnée ci-dessus.

ARANESP peut être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une seule injection une fois par semaine. Certains patients ont été traités avec succès avec une dose administrée toutes les deux semaines. Le mode d'administration sous-cutanée est préférable chez les patients qui ne sont pas en hémodialyse afin de préserver les veines périphériques. Le but du traitement est d'augmenter le taux d'hémoglobine au-dessus de 11 g/dl (6,8mmol/l). La valeur précise du taux d'hémoglobine à atteindre au-dessus de 11 g/dl (6,8mmol/l) doit être établie pour chaque patient. Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2,0 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines ou un taux d'hémoglobine supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l). Les études cliniques ont montré que les réponses au traitement sont variables pour chaque patient. Dans tous les cas, pour débiter le traitement, il est recommandé de suivre les indications données ci-dessous chez l'adulte et l'enfant, puis de les adapter en fonction des circonstances cliniques.

Le traitement avec ARANESP est divisé en 2 phases – phase correctrice et phase d'entretien

Phase correctrice

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl (0,6 mmol/l) en 4 semaines),

la dose peut être augmentée d'environ 25 %. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les 4 semaines.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2,5 g/dl (1,6mmol/l) au cours des 4 semaines, réduire la dose de 25% à 50 % en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieure à 14 g/dl (8,7 mmol/l), interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende en dessous de 13 g/dl (8,1 mmol/l) et reprendre ensuite le traitement à une dose inférieure d'environ 25% par rapport à la dose précédente. Le taux d'hémoglobine doit être mesuré 1 fois par semaine ou toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré périodiquement.

Phase d'entretien

La valeur précise du taux d'hémoglobine à atteindre au-dessus de 11 g/dl (6,8mmol/l) doit être établie pour chaque patient. 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%. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l), interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende en dessous de 13 g/dl (8,1 mmol/l) et reprendre ensuite le traitement à une dose inférieure d'environ 25% par rapport à la dose précédente.

Après chaque adaptation de dose, le taux d'hémoglobine doit être mesuré 1 fois par semaine ou toutes les 2 semaines. Pendant la phase d'entretien, la posologie ne doit pas être modifiée plus d'une fois toutes les 2 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 2 semaines, de façon à adapter la dose pour maintenir le taux souhaité.

L'expérience clinique a montré que les patients recevant de la r-HuEPO 2 ou 3 fois par semaine peuvent bénéficier d'une administration d'ARANESP 1 fois par semaine et que ceux recevant de r-HuEPO une fois par semaine peuvent être traités par ARANESP une semaine sur 2. La dose initiale d'ARANESP ($\mu\text{g}/\text{semaine}$) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. 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 2 semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2001)

Ce principe actif n'est pas répertorié dans l'ATC, il peut être rattaché à

- B : Sang et organes hématopoïétiques
- 03 : Préparations antianémiques
- X : Autres préparations antianémiques
- A : Autres préparations antianémiques

Classement dans la nomenclature ACP

B : Sang, organes hématopoïétiques
C5 : Autres pathologies hématopoïétiques
P2 : Facteurs de croissance érythropoïétiques

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

NEORECORMON (inscrit sur la liste Collectivités)

EPREX (inscrit sur la liste Collectivités)

III –CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

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 sont stables (anémie corrigée) sous r-HuEPO et ont atteint les taux cibles en hémoglobine. Ils sont randomisés et reçoivent soit la darbepoïétin, 1 injection par semaine, soit r-HuEPO, 1 à 3 injections par semaine.

Efficacité :

	NESP 970200	NESP 980117
Nombre de patients ayant reçu De la darbepoïétin	344	169
Nombre de patients restant sous r-HuEPO	175	338
Durée du traitement :	52 semaines	28 semaines

Chez les patients dialysés en insuffisance rénale chronique stabilisés sous r-HuEPO, ARANESP, 1 fois par semaine maintient un taux d'hémoglobine identique à celui obtenu par r-HuEPO administré 1 à 3 fois par semaine.

Tolérance :

NESP 980117

On observe un même pourcentage de sujets sous darbepoétin alfa (2%) et sous r-HuEPO (1%) ayant eu un ou plusieurs effets indésirables sévères.

Principaux effets indésirables

- Hypertension
- Thrombose vasculaire au point d'accès

L'incidence de ces effets indésirables est $> 1\%$ et $\leq 10\%$

Service médical rendu

En stimulant l'érythropoïèse, ARANESP :

- corrige l'anémie et ses complications (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, diminution des performances intellectuelles et des défenses immunitaires, troubles endocriniens et sexuels).
- évite ou diminue le recours aux transfusions sanguines.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans ces indications est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par les spécialités ARANESP est important.

Amélioration du service médical rendu

ARANESP partage le même niveau d'amélioration du service médical rendu que les autres érythropoétines (avis du 13 décembre 2000 et 24 janvier 2001) dans le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans.

Stratégie thérapeutique recommandée

Les autres causes d'anémie (déficit en fer, en vitamine B12, en folate ; hémolyse ; pertes sanguines) doivent être recherchées et chaque fois que possible corrigées. Afin d'obtenir une réponse optimale, il faut s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes.

Au cours du traitement par érythropoïétine, une surveillance étroite est nécessaire :

- suivi du taux d'hémoglobine : une augmentation supérieure à 2 g/dl par mois nécessite de diminuer la posologie de 25 à 50 %,
- suivi de la pression artérielle,
- suivi des éléments figurés y compris des plaquettes sanguines.

Néphrologie

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

Le taux d'hémoglobine cible est d'environ 12 g/dl. Pour les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou de diabète, ce taux se situe entre 11 et 12 g/dl. En cas

de drépanocytose 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 1 à 2 semaines lors de l'initiation du traitement ou d'un ajustement de dose.

Lorsque le taux d'Hb cible est atteint, il doit être réévalué toutes les 4 à 6 semaines chez les patients dialysés.

L'équivalence des doses utilisées par voie intraveineuse et par voie sous cutanée permet l'utilisation de la voie intraveineuse dans le circuit d'hémodialyse sans perte d'efficacité.

Population cible

Insuffisance rénale chronique

La population cible d'ARANESP dans cette indication est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- 25 000 à 30 000 insuffisants rénaux dialysés parmi lesquels 75% à 85% présentent une anémie
- 6 500 à 7 500 insuffisants rénaux au stade de pré-dialyse parmi lesquels 35% à 50% présentent une anémie.

Sur ces bases, la population cible d'ARANESP dans cette indication serait au total **21 000 à 29 250 patients** dont 18 750 à 25 500 patients dialysés et 2 275 à 3 750 patients en pré-dialyse.

Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur les listes des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %

Comme les autres érythropoétine, ARANESP aura le statut de médicament d'exception et fera l'objet de la rédaction d'une fiche d'intérêt thérapeutique.

La Commission de la Transparence propose la mise en place d'une étude sur les conditions d'utilisation des érythropoïétines, en collaboration avec l'Observatoire national des prescriptions et consommation des médicaments.