



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 octobre 2010

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 27 mai 2005 (JO du 1<sup>er</sup> juin 2005)

### **ARANESP, solution injectable**

**Voir les présentations concernées en annexe 1.**

### **Laboratoires AMGEN S.A.S.**

Darbépoétine alpha

Code ATC : B03XA02

Liste I

Médicament d'exception

Date de l'A.M.M. initiale : 08/06/2001 (procédure centralisée)

Modification du 22/08/2002 : extension d'indication dans le traitement de l'anémie chez les patients adultes atteints de tumeurs solides (pathologies malignes non hématologiques) et recevant une chimiothérapie.

Modification du 11/08/2003 : modification du libellé de l'indication oncologie/hématologie.

Modification du 09/09/2004 : ajout de nouveaux schémas posologiques.

Modification du 30/08/2007 : extension de l'indication en néphrologie à la population pédiatrique.

Modification du 26/06/2008 : modification du RCP suite à la réévaluation des agents stimulant l'érythropoïèse par l'EMA, notamment les valeurs d'hémoglobine cible.

Motif de la demande : renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Darbépoétine alpha

## 1.2. Indications

« 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. »

## 1.3. Posologie

Le traitement par ARANESP doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus. ARANESP est présenté en seringue pré remplie prête à l'injection et en stylo pré rempli prêt à l'injection (SureClick™). ARANESP présenté en stylo pré rempli doit être administré uniquement par voie sous cutanée (SC). Les instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination sont données au paragraphe «Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination».

### • **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 SC 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 (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 dans le RCP. Il faut éviter une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de 4 semaines. Si cela survient, la posologie doit être ajustée. Le traitement avec ARANESP est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien.

Voir les précisions sur les modalités de traitement chez les adultes et les enfants en phase correctrice et en phase d'entretien dans le RCP.

### • **Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux**

ARANESP doit être administré par voie SC à des patients présentant une anémie (par ex. taux d'hémoglobine  $\leq$  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 (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 dans le RCP.

Voir les précisions sur les modalités de traitement dans chacune des indications dans le RCP.

## **2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION**

### Avis de la Commission du 5 septembre 2001

Indication initiale en néphrologie :

#### 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 érythropoïétines (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.

Médicament d'exception.

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.

### Avis de la Commission du 18 décembre 2002

Extension d'indication en oncologie (tumeurs solides) :

#### 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 est important.

Il s'agit d'un traitement à visée curative.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par ARANESP est important.

### Amélioration du service médical rendu

Dans cette extension d'indication, ARANESP confirme son niveau d'amélioration du service médical rendu de niveau I (cf avis du 5 septembre 2001).

### Avis de la Commission du 2 février 2005

Modification du libellé des indications en oncologie/hématologie : « Traitement de l'anémie chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie. »

### Service médical rendu

L'anémie chez les patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes sous chimiothérapie engage le pronostic vital ;

ARANESP diminue les besoins ultérieurs en transfusions de globules rouges et permet une augmentation importante du taux d'hémoglobine, chez les malades modérément anémiés sous chimiothérapie,

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans le traitement de l'anémie de ces patients est important ;

Ces spécialités sont des médicaments de première intention ;

Il existe des alternatives médicamenteuses [époétine alfa (EPREX), époétine beta (NEORECORMON)] et une alternative non médicamenteuse (transfusion) ;

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'anémie chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie est modéré.

Le besoin thérapeutique est couvert par les facteurs de croissance érythropoïétiques déjà disponibles. Ces derniers ont un intérêt de santé publique dans la mesure où ils diminuent notamment les besoins transfusionnels chez les malades sous chimiothérapie.

Cependant, on ne dispose pas de données permettant de quantifier, par rapport aux autres érythropoïétines, l'apport d'ARANESP en termes de morbi-mortalité et/ou de qualité de vie.

En conséquence, cette spécialité n'a pas d'impact de santé publique attendu spécifique par rapport aux autres facteurs de croissance érythropoïétiques déjà disponibles.

Le service médical rendu par les spécialités ARANESP est important.

### Amélioration du service médical rendu

ARANESP partage l'ASMR de niveau I accordée aux autres érythropoïétines dans cette extension d'indication.

La Commission demande à disposer des résultats d'une étude observationnelle sur les conditions d'utilisation en cancérologie d'ARANESP afin de documenter notamment le profil des patients traités, le taux d'Hb et son évolution, la vérification de l'absence de carence martiale ou vitaminique.

La Commission souhaite qu'une étude similaire soit réalisée pour l'ensemble des érythropoïétines.

### Avis de la Commission du 20 juillet 2005

Inscription de présentations dites stylos SureClick :

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à ARANESP, aux différents dosages commercialisés en solution injectable en seringue pré remplie.

### Avis de la Commission du 29 octobre 2008

Modification de l'indication en néphrologie (levée de la restriction pédiatrique) :

### Service médical rendu

L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution permanente et présente depuis au moins 3 mois du débit de filtration glomérulaire qui reflète la capacité de filtration

des reins. L'insuffisance rénale chronique est responsable d'une anémie dont l'importance augmente avec la sévérité de l'insuffisance rénale. L'anémie est associée à une augmentation du risque de mortalité (risque cardiaque), de morbidité, d'hospitalisation et à une altération de la qualité de vie des patients.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (transfusions).

Le service médical rendu par les spécialités ARANESP est important.

#### Amélioration du service médical rendu

ARANESP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres érythropoïétines dans cette extension d'indication.

#### Avis de la Commission du 7 janvier 2009

Radiation des présentations en flacon.

Avis favorable à la radiation.

#### Avis de la Commission du 7 octobre 2009

Demande d'inscription des présentations en seringues pré-remplies sécurisées.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

### **3 MEDICAMENTS COMPARABLES**

#### **3.1. Classement ATC (2010)**

B : Sang et organes hématopoïétiques  
B03 : Préparations antianémiques  
B03XA : Autres préparations antianémiques  
B03XA02 : darbepoétin alfa

#### **3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

Cf. tableau des médicaments de la même classe pharmaco thérapeutique (B03XA) en annexe 2.

#### **3.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Transfusions de concentrés de globules rouges.

## 4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1. Efficacité

#### Anémie symptomatique liée à une insuffisance rénale chronique : patients non dialysés

##### **Toto (2004)<sup>1</sup> : étude non comparative**

Dans cette étude non comparative ayant inclus 608 patients insuffisants rénaux chroniques non dialysés naïfs de traitement par agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) dont la concentration en Hb était < 11g/dl (moyenne  $9,8 \pm 0,8$  g/dl), le pourcentage de patients traités par darbépoétine alpha ( $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  en SC 1 fois toutes les 2 semaines) ayant atteint, après 25 semaines de traitement, une concentration en Hb cible  $\geq 11$  g/dl (critère de jugement principal) a été de 95% ( $\text{IC}_{95\%} = [93 ; 97]$ ). La posologie moyenne de darbépoétine alpha lors de l'atteinte de la concentration cible d'Hb  $\geq 11$  g/dl était de  $63,9 \pm 16,9 \mu\text{g}$  toutes les 2 semaines (critère principal de jugement de l'étude). La posologie était ajustée pour atteindre un taux cible entre 11 et 13 g/dl.

##### **Hertel (2006)<sup>2</sup> : étude non comparative**

Dans cette étude non comparative, 911 patients insuffisants rénaux chroniques non dialysés naïfs de traitement par agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) dont la concentration en Hb était < 11g/dl (moyenne  $9,9 \pm 1,0$  g/dl) ont été traités avec la darbépoétine alpha à raison de  $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}$  en SC 1 fois toutes les 2 semaines pour atteindre une valeur cible de concentration en Hb  $\geq 11$  g/dl. La posologie était ajustée pour maintenir un taux cible entre 11 et 12 g/dl. La concentration d'Hb moyenne au cours des 52 semaines de traitement a été de 11,54 g/dl. La posologie moyenne de darbépoétine alpha à 52 semaines a été de  $44,5 \pm 41,3 \mu\text{g}$  toutes les 2 semaines (critère principal de jugement de l'étude).

##### **Agarwal (2006)<sup>3</sup> : étude non comparative**

Cette étude non comparative a inclus 152 patients insuffisants rénaux chroniques non dialysés et ayant une concentration en Hb stable comprise entre 11 et 13 g/dl (moyenne  $11,9 \pm 0,6$  g/dl) sous traitement par darbépoétine alpha en SC (1 injection toutes les 2 semaines). Au cours de l'étude d'une durée de 33 semaines, les patients ont poursuivi un traitement par darbépoétine alpha à raison d'1 injection SC par mois avec pour objectif de maintenir une concentration en Hb  $\geq 11$  g/dl. Les patients étant évalués durant les 8 dernières semaines de l'étude. A l'issue de cette période d'évaluation, une concentration en Hb  $\geq 11$  g/dl a été maintenue chez 76% des patients ( $\text{IC}_{95\%} = [68 ; 83]$ , critère de jugement principal) et la concentration moyenne observée a été de  $11,71 \pm 0,92$  g/dl.

<sup>1</sup> Toto RD et al. Darbepoetin alfa effectively treats anemia in patients with chronic kidney disease with de novo every-other-week administration. Am J Nephrol 2004;24:453-60

<sup>2</sup> Hertel JE et al. Darbepoetin alfa administration to achieve and maintain target haemoglobin levels for 1 year in patients with chronic kidney disease. Mayo Clin Proc 2006;81:1188-94

<sup>3</sup> Agarwal AK et al. An open-label study of darbepoetin alfa administered once monthly for the maintenance of haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. J Intern Med 2006;260:577-85

## Anémie symptomatique liée à une insuffisance rénale chronique : patients dialysés

### **Tolman (2005)<sup>4</sup> : darbépoétine alpha versus époétine bêta**

Etude ouverte, randomisée, ayant comparé pendant 9 mois la darbépoétine alpha à l'époétine bêta, à la posologie d'1 injection SC par semaine, en relais d'un traitement par époétine bêta administré 3 fois par semaine en SC, chez 217 patients insuffisants rénaux chroniques dialysés (pas de critère sélectif sur la concentration en Hb). Leur anémie était contrôlée à l'aide d'un système informatisé d'aide à la décision permettant d'adapter les doses d'ASE pour maintenir une concentration en Hb stable comprise entre 11 et 12 g/dl.

A l'inclusion, la concentration moyenne en Hb était de  $11,86 \pm 1,4$  g/dl avec la darbépoétine alpha et de  $11,73 \pm 1,7$  g/dl avec l'époétine bêta.

Après 9 mois de traitement, la concentration moyenne en Hb a été de  $11,9 \pm 1,5$  g/dl avec la darbépoétine alpha et de  $11,5 \pm 1,4$  g/dl avec l'époétine bêta (différence non significative).

La dose d'ASE a varié de 0,44 à 0,37  $\mu\text{g}/\text{kg}$  avec la darbépoétine alpha et de 92 à 116  $\mu\text{g}/\text{kg}$  avec l'époétine bêta. Après conversion des doses en dose-équivalent époétine, les résultats ont montré que la dose moyenne nécessaire pour maintenir une concentration en Hb comprise entre 11 et 12 g/dl était plus faible avec la darbépoétine alpha qu'avec l'époétine bêta (92 UI/kg versus 133 UI/kg,  $p < 0,001$ , critère principal de jugement).

### **Carrera (2006)<sup>5</sup> : étude non comparative**

Etude non comparative ayant évalué l'efficacité de la darbépoétine alpha selon un schéma d'une injection IV toutes les 2 semaines (6 mois) en relais d'un traitement par darbépoétine alpha administré selon un schéma d'une injection par semaine (6 mois), chez 105 patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés. Les doses étaient ajustées pour maintenir une concentration en Hb comprise entre 11 et 13 g/dl avec une variation comprise entre -1,0 et +1,5 g/dl par rapport à la concentration initiale.

Sur les 105 patients inclus, 25 ont arrêté prématurément l'étude : 15 décès non liés au traitement et 10 pour besoins de prise en charge par transfusion suite à des hémorragies intestinales ( $n = 2$ ) et des interventions majeures ( $n = 8$ ).

Le maintien de la concentration en Hb au cours de la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude (1 injection toutes les 2 semaines) dans l'intervalle des valeurs cibles a été obtenu chez 81% des patients. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 2 schémas posologiques sur la concentration moyenne en Hb (critère principal de jugement) :  $11,75 \pm 1,61$  g/dl à M0,  $11,79 \pm 1,57$  g/dl à M6 et  $11,70 \pm 1,30$  g/dl à M12 (population PP).

### **Kessler (2006)<sup>6</sup> : étude non comparative**

Etude de cohorte, prospective, ayant évalué l'efficacité de la darbépoétine alpha en relais d'un traitement par r-HuEPO (IV ou SC) chez 1008 patients insuffisants rénaux chroniques dialysés en termes de pourcentage de patients atteignant une concentration en Hb comprise entre 10 et 13 g/dl.

Les patients devaient recevoir la darbépoétine alpha en 1 injection 1 fois par semaine si le patient était traité précédemment par r-HuEPO 2-3 fois par semaine (75% des patients) ou la darbépoétine alpha en 1 injection toutes les 2 semaines si le patient était traité précédemment par r-HuEPO 1 fois par semaine (25% des patients). La même voie d'administration (SC ou IV) était conservée en changeant de traitement. La dose était ajustée pour maintenir une concentration en Hb comprise entre 10 et 13 g/dl.

<sup>4</sup> Tolman C et al. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1463-70

<sup>5</sup> Carrera F et al. The efficacy of intravenous darbepoetin alfa administered once every 2 weeks in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2846-50

<sup>6</sup> Kesler M et al. Traitement par la darbepoetin alfa de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez les patients dialysés : résultats d'une étude multicentrique française. *Nephrol Ther* 2006;2:191-9

Sur les 1008 patients, 1004 ont été effectivement traités et 899 ont effectivement terminé l'étude.

Après 24 semaines de traitement, 98% des patients traités par darbépoétine alpha ont eu une concentration en Hb comprise entre les valeurs cibles.

**Remarque :** dans les études Carrera (2006) et Kessler (2006), les doses étaient ajustées pour maintenir la concentration en hémoglobine entre 11 et 13 g/dl et entre 10 et 13 g/dl ce qui n'est pas conforme aux recommandations actuelles.

### **Anémie symptomatique du patient atteint de pathologies malignes non myéloïdes recevant une chimiothérapie**

Dans cette indication, le laboratoire a fourni 6 études publiées depuis 2005 ayant évalué :

- l'efficacité de la darbépoétine alpha sur l'anémie en association à une supplémentation en fer en IV : Pedrazzoli (2008)<sup>7</sup> et Bastit (2008)<sup>8</sup> (ces études ne seront pas détaillées dans la mesure où les patients inclus n'avaient pas de carence martiale) ;
- l'efficacité de la darbépoétine alpha sur l'anémie en fonction de la concentration en Hb initiale : Vansteenkiste (2009)<sup>9</sup>
- la relation entre augmentation de l'hémoglobine et amélioration de l'asthénie (Littlewood, 2006<sup>10</sup>) : analyse exploratoire de l'étude de Hedenus (2003)<sup>11</sup> précédemment examinée par la Commission de la transparence (avis du 2 février 2005)
- l'effet sur l'asthénie de médicaments de différentes classes thérapeutiques dont les ASE, notamment la darbépoétine alpha par rapport au placebo chez des patients cancéreux (Minton, 2008<sup>12</sup>).

#### **Vansteenkiste (2009) : analyse exploratoire de l'étude Canon (2006)<sup>13</sup> en fonction de la concentration en Hb initiale**

L'étude initiale avait pour objectif de montrer, chez des patients cancéreux ayant une anémie liée à leur chimiothérapie, la non-infériorité du schéma d'administration d'une injection toutes les 3 semaines par rapport à celui d'une injection par semaine en termes d'incidence des transfusions à partir de la 5<sup>ème</sup> semaine de traitement jusqu'à la fin du traitement soit jusqu'à la 15<sup>ème</sup> semaine de traitement.

L'étude de Vansteenkiste a été mise en place consécutivement aux nouvelles recommandations européennes et américaines relatives à l'utilisation des ASE, notamment en termes de seuil de concentration en Hb nécessitant une prise en charge du patient par ASE. Dans cette étude, les résultats en termes d'incidence des transfusions ont été analysés en fonction de la concentration en Hb lors de la mise sous traitement : <10 g/dl ou ≥ 10 g/dl.

Dans l'étude initiale de Canon (2006), un total de 705 patients atteints de tumeurs non myéloïde et ayant une anémie induite par leur chimiothérapie ont été inclus et répartis dans

<sup>7</sup> Pedrazzoli P et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alfa. J Clin Oncol 2008;26:1619-25.

<sup>8</sup> Bastit L et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol 2008;26:1611-18.

<sup>9</sup> Vansteenkiste J et al. Darbepoetin alfa for treating chemotherapy-induced anemia in patients with a baseline hemoglobin level < 10 g/dl versus ≥ 10 g/dl: an exploratory analysis from a randomized, double-blind, active-controlled trial. BMC Cancer 2009;9:311.

<sup>10</sup> Littlewood TJ et al. Efficacy of darbepoetin alfa in alleviating fatigue and the effect of fatigue on quality of life in anemic patients with lymphoproliferative malignancies. J Pain Symptom Manag. 2006;31:317-25.

<sup>11</sup> Hedenus M et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Haematol 2003;122:394-403.

<sup>12</sup> Minton O. et al. Drug therapy for the management of cancer related fatigue. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art.: CD 006704.DOI: 10.1002/14651858.CD006704.pub2.

<sup>13</sup> Canon JL et al. Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. J Natl Cancer Inst 2006;98:273-84.



les deux groupes de traitement par darbépoéline alpha : 353 patients ont reçu la dose de 500 µg toutes les 3 semaines et 352 patients la dose de 2,25 µg/kg 1 fois par semaine. A la fin de la période d'évaluation, les résultats ont montré la non-infériorité d'une administration toutes les 3 semaines par rapport à une administration par semaine en termes de pourcentage de patients ayant eu au moins une transfusion.

Un total de 705 patients a été inclus dans l'analyse exploratoire dont 351 patients avaient une concentration d'Hb initiale < 10 g/dl et 354 une concentration d'Hb initiale ≥ 10 g/dl. Quelle que soit la concentration d'Hb initiale, les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les deux schémas posologiques sur le pourcentage de patients ayant eu au moins une transfusion entre la 5<sup>ème</sup> et la 15<sup>ème</sup> semaine de traitement.

### **Minton (2008) : évaluation de l'effet des ASE, notamment de la darbépoéline alpha, sur l'asthénie**

Dans cette méta-analyse, 4 études randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'effet de la darbépoéline alpha sur l'asthénie des patients cancéreux par rapport au placebo ont été incluses. Une étude avait inclus des patients traités par chimiothérapie pour une pathologie maligne lymphoproliférative (Hedenus, 2003), une étude pour des tumeurs pulmonaires (Kotasek 2003), et pour tout type de cancer (Smith, 2003). La dernière étude (Vansteenkiste, 2002) avait inclus des patients cancéreux non traités par chimiothérapie. Les quatre études ont utilisé des doses différentes qui ont varié de 2,25 à 15 µg/kg 3 fois par semaine.

L'analyse des résultats a montré une différence statistiquement significative, quoique considérée comme faible par les auteurs, en faveur de la darbépoéline alpha pour diminuer l'asthénie ( $z = 1,96$ ,  $p = 0,05$ ,  $IC_{95\%} = [-0,27 ; 0,00]$ ). Selon les auteurs, d'autres études ayant comme critère de jugement principal l'effet sur l'asthénie et en utilisant des schémas posologiques simplifiés ou fixes seraient nécessaires pour confirmer ce résultat.

## **4.2. Effets indésirables/Sécurité**

### **4.2.1. Tolérance de la darbépoéline alpha chez les insuffisants rénaux**

- **Effet de la correction complète de la concentration en hémoglobine sur le risque cardiovasculaire**

Le laboratoire a réalisé une étude (TREAT<sup>14</sup>) entre août 2004 et décembre 2007, dont l'objectif était d'évaluer l'effet de la darbépoéline alpha sur la mortalité et les événements cardiovasculaires dans une population spécifique de patients diabétiques de type II ayant une insuffisance rénale.

Le choix de cette population était justifié par le fait que l'anémie est associée à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires chez ces patients.

Il s'est agi d'une étude de phase III versus placebo, prospective, randomisée, en double aveugle ayant inclus 4038 patients adultes insuffisants rénaux chroniques non dialysés, diabétiques de type II et ayant une anémie modérée (Hb <11 g/dl).

La dose de darbépoéline alpha était ajustée pour atteindre ou maintenir une concentration en hémoglobine cible de 13,0 g/dl. Cette valeur cible est supérieure à la valeur cible actuellement recommandée comprise entre 10 et 12 g/dl. Les patients ont été traités pendant 48 semaines.

Les patients du groupe témoins ont reçu du placebo tant que leur concentration en Hb était ≥ 9 g/dl. Si la concentration en Hb était < 9 g/dl, un traitement de secours par darbépoéline alpha était donné jusqu'au retour à une valeur ≥ 9 g/dl.

<sup>14</sup> Pfeffer MA et al. Baseline characteristics in the Trial to Reduce Cardiovascular Events with ARANESP Therapy (TREAT). Am J Kidney Dis 2009;54:59-69.

Deux critères principaux composites ont été évalués :

- survenue de décès toutes causes confondues ou de complications cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation pour angor instable) ;
- survenue de décès toutes causes confondues ou le passage en épuration extra-rénale.

**Résultats :**

Aucune différence significative entre la darbépoétine alpha et le placebo n'a été observée sur le critère de jugement cardiovasculaire composite, ni sur le critère de jugement rénal (décès ou passage en épuration extra-rénale) (voir tableau 1).

A noter cependant, qu'il n'a pas été observé de différence statistiquement significative pour aucune des composantes du critère cardiovasculaire excepté pour les accidents vasculaires cérébraux (HR = 1,92 ; IC<sub>95%</sub> = [1,38 ; 2,68]).

**Tableau 1 : Résultats de l'étude TREAT**

	<b>Darbépoétine alpha N = 2012</b>	<b>Placebo N = 2026</b>	<b>Hazard Ratio IC95%</b>	<b>p</b>
	N (%)			
<b>Critère de jugement composite cardiovasculaire</b>	<b>632 (31,4)</b>	<b>602 (29,7)</b>	<b>1,05 [0,94 ; 1,17]</b>	<b>0,41</b>
Décès toutes causes confondues	412 (20,5)	395 (19,5)	1,05 [0,92 ; 1,21]	0,48
Infarctus du myocarde	124 (6,2)	129 (6,4)	0,96 [0,75 ; 1,22]	0,73
Accident vasculaire cérébral	101 (5,0)	53 (2,6)	1,92 [1,38 ; 2,68]	<0,001
Insuffisance cardiaque	205 (10,2)	229 (11,3)	0,89 [0,74 ; 1,08]	0,24
hospitalisation pour angor instable	41 (2,0)	49 (2,4)	0,84 [0,55 ; 1,27]	0,40
<b>Décès ou passage en épuration extra-rénale</b>	<b>652 (32,4)</b>	<b>618 (30,5)</b>	<b>1,06 [0,95 ; 1,19]</b>	<b>0,29</b>
Passage en épuration extra-rénale	338 (16,8)	330 (16,3)	1,02 [0,87 ; 1,18]	0,83

**4.2.2. Tolérance de la darbépoétine alpha chez les patients cancéreux**

**• Résumé des caractéristiques du produit (dernière version du 26 juin 2008)**

Dans les études chez les patients cancéreux, les effets indésirables les plus fréquents ont été un œdème ( $\geq 1/10$ ), un rash ou un érythème ( $\geq 1/100$  à  $\leq 1/10$ ), des événements thromboemboliques y compris l'embolie pulmonaire ( $\geq 1/100$  à  $\leq 1/10$ ) et une douleur au point d'injection ( $\geq 1/100$  à  $\leq 1/10$ ).

Suite à une réévaluation de l'EMA du rapport bénéfice/risque de la classe des agents stimulant l'érythropoïèse, il a été précisé les mentions suivantes :

« L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine seraient exprimés à la surface de différents types de cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans 5 essais contrôlés incluant 2833 patients. Quatre de ces essais étaient des études conduites en double aveugle, contrôlées versus placebo, et la cinquième était une étude conduite en ouvert. Deux de ces études ont inclus des patients traités par chimiothérapie. Le taux cible d'hémoglobine dans deux études était supérieur à 13 g/dl ; dans les 3 autres études, ce taux cible était de 12-14 g/dl. Dans l'étude conduite en ouvert, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les patients traités par érythropoïétine humaine recombinante et le groupe

contrôle. Dans les 4 études contrôlées versus placebo, les risques relatifs de survie globale se sont échelonnés de 1,25 à 2,47 en faveur des groupes contrôles. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée et constante, statistiquement significative, chez les patients atteints d'anémie associée à différents types de cancers fréquents, traités par érythropoïétine humaine recombinante, par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats sur la survie globale n'ont pas pu être expliqués de façon satisfaisante par des différences d'incidence de survenue de thromboses et de leurs complications associées, entre les patients recevant une érythropoïétine humaine recombinante et ceux des groupes contrôles.

Une revue systématique a également été conduite, incluant plus de 9.000 patients ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a estimé le risque relatif à 1,08 en faveur des groupes contrôles ([IC<sub>95%</sub> : 0,99 ; 1,18], 42 essais et 8167 patients).

Une augmentation du risque relatif d'évènements thromboemboliques (RR : 1,67 ; [IC<sub>95%</sub> : 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. »

#### **Etude de Ludwig (2009) : effet de la darbépoétine alpha sur la mortalité des patients cancéreux pour traiter leur anémie chimio-induite.**

Une étude publiée par Ludwig<sup>15</sup> en 2009 a eu pour objectif d'étudier l'impact de la darbépoétine alpha sur la mortalité, la survie et la tolérance des patients cancéreux traités pour leur anémie à partir de l'analyse combinée de 6 études versus placebo, randomisées, en double aveugle, regroupant les données individuelles de 2.122 patients ayant une anémie induite par la chimiothérapie avec une hémoglobine initiale  $\leq 11$  g/dl.

Dans les 6 études<sup>8-14</sup>, les patients inclus avaient des tumeurs non myéloïdes et, excepté pour l'étude ayant inclus des patients avec un cancer du poumon à petite cellules, avaient reçu un ou plusieurs cycles de chimiothérapie, avaient une hémoglobine  $\leq 11$  g/dl et devaient être à nouveau traités par chimiothérapie. Dans l'étude ayant inclus des patients avec un cancer du poumon à petites cellules, les patients avaient une concentration en hémoglobine  $\geq 9$  g/dl et  $\leq 13$  g/dl et ont été traités par chimiothérapie et darbépoétine en même temps.

15 Ludwig H et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009;27:2838-47.

<sup>8</sup> Kotasek D et al. Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy: Results of a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Cancer* 2003;39:2026-2034.

<sup>9</sup> Kotasek D et al. Once per cycle dosing of darbepoetin alfa is feasible in anemic cancer patients receiving chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13(abstr 626PD).

<sup>10</sup> Hedenus M et al. Randomized, dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies. *Br J Haematol* 2002;119:79-86.

<sup>11</sup> Vansteenkiste J et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1211-1220.

<sup>12</sup> Hedenus M et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003;122:394-403.

<sup>13</sup> Taylor K et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of darbepoetin alfa every 3 weeks for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *Blood* 2005; 106 (abstr 3556).

<sup>14</sup> Pirker R et al. A phase 3 randomized, double blind, placebo-controlled study of patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer (SCLC) treated with platinum plus etoposide chemotherapy with or without darbepoetin alfa. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (abstr PD6-3-6).

Les patients étaient âgés en moyenne de 62 ans. Les cancers les plus représentés étaient les cancers du poumon (49%), hématologiques (22%), du sein (10%) et gastro-intestinaux (8%). Dans 86% des cas, il s'agissait d'un cancer à un stade avancé (stade III ou plus élevé/invasif). La valeur basale de la concentration en hémoglobine était de  $10,5 \pm 1,4$  g/dl.

Parmi les 2122 patients inclus dans cette analyse, 1200 avaient été traités par darbépoéine et 912 avaient reçu un placebo. La posologie de darbépoéine alpha administrée en injection sous-cutanée et la durée de traitement ont été variables d'une étude à l'autre (voir tableau 2).

**Tableau 2 :** Schéma récapitulatif de l'étude Ludwig (2009)

Etude	Total (N = 2112)	Durée du traitement (semaines)	Médiane de suivi (mois)	Schéma d'administration	Dose de Darbépoéine $\alpha$
Tumeurs solides <sup>8, 9</sup>	405	12	2,8	Toutes les 3 et 4 sem.	4,5 -18 $\mu$ g/kg
Tumeurs lymphoprolifératives <sup>10</sup>	66	12	3,5	1 fois/semaine	1 – 4,5 $\mu$ g/kg
Cancer du poumon, chimiothérapie au platine <sup>11</sup>	314	12	7,5	1 fois/semaine	2,25 $\mu$ g/kg
Tumeurs lymphoprolifératives <sup>12</sup>	344	12	29,4	1 fois/semaine	2,25 $\mu$ g/kg
Tumeurs non myéloïdes <sup>13</sup>	386	15	4,2	Toutes les 3 semaines	300 $\mu$ g
Cancer du poumon à petites cellules, chimiothérapie au platine <sup>14</sup>	597	18	8,6	1 fois/sem. pendant 4 semaines puis toutes les 3 semaines	300 $\mu$ g puis 300 $\mu$ g

#### Principaux résultats :

Comparativement au placebo, l'administration de darbépoéine n'a pas eu d'impact négatif sur la survie globale (HR = 0,97 ; IC<sub>95%</sub> = [0,85 ; 1,10]), ni sur la survie sans progression (HR = 0,93 ; IC<sub>95%</sub> = [0,84 ; 1,04]), ni sur la progression de la maladie (HR = 0,92 ; IC<sub>95%</sub> = [0,82 ; 1,03]).

Le pourcentage de patients ayant eu un événement thromboembolique (critère de jugement secondaire) a été plus élevé dans le groupe darbépoéine alpha que dans le groupe placebo (8% versus 5% avec HR = 1,57 et IC<sub>95%</sub> = [1,10 ; 2,26]).

***Remarque : les résultats de cette étude sont à interpréter avec prudence dans la mesure où sur les 6 études incluses dans l'analyse, 3 ont été publiées sous forme de résumé.***

#### 4.2.3. Pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance du dernier PSUR (1<sup>er</sup> novembre 2005 au 31 octobre 2008) ayant porté sur 4,82 millions de patients ont conduit à la modification du RCP concernant :

- le risque d'érythroblastopénie liée à la formation d'anticorps neutralisant dirigés contre l'érythropoïétine
- le risque de convulsions chez les patients épileptiques
- le risque d'allergie due au caoutchouc naturel (dérivé du latex) contenu dans le capuchon de protection de la seringue pré-remplie et du stylo pré-rempli

### 4.3. Conclusion

#### Néphrologie

Dans le traitement de l'anémie symptomatique liée à une insuffisance rénale chronique chez des patients non dialysés naïfs de traitement ou non, trois études non comparatives ont été fournies. Une étude a montré l'atteinte d'une valeur cible de concentration en hémoglobine  $\geq 11$  g/dl chez 95 % des patients. Dans les deux autres études, il a été montré que la concentration moyenne en hémoglobine au cours de l'étude avait été de 11,54 et 11,71 g/dl avec l'atteinte d'une concentration en hémoglobine  $\geq 11$  g/dl chez 76 % des patients dans cette dernière étude. Ces résultats, bien qu'obtenus dans des études non comparatives, ne remettent pas en cause les résultats précédemment obtenus.

Dans le traitement de l'anémie symptomatique liée à une insuffisance rénale chronique chez des patients dialysés, une étude a montré une absence de différence significative entre la darbépoétine alpha et l'époétine en termes de concentration moyenne en hémoglobine avec des valeurs de  $11,86 \pm 1,4$  g/dl avec la darbépoétine alpha et de  $11,73 \pm 1,7$  g/dl avec l'époétine bêta. Cependant, la dose administrée en équivalent époétine pour maintenir une concentration en hémoglobine comprise entre 11 et 12 g/dl a été inférieure avec la darbépoétine alpha à celle nécessaire pour l'époétine bêta (92 UI/kg versus 133 UI/kg,  $p < 0,001$ , critère principal de jugement).

La tolérance cardiovasculaire a été évaluée chez 4.038 patients insuffisants rénaux chroniques non dialysés, diabétiques de type II et ayant une anémie modérée (Hb  $< 11$  g/dl) dans une étude de phase III versus placebo, randomisée, en double aveugle. La dose de darbépoétine alpha était ajustée pour atteindre ou maintenir une concentration en hémoglobine cible de 13,0 g/dl (valeur supérieure aux recommandations actuelles).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée par rapport au placebo sur un critère de jugement cardiovasculaire composite (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation pour angor instable). Parmi les composantes du critère composite, seuls les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents avec la darbépoétine alpha (HR = 1,92 ; IC<sub>95%</sub> = [1,38 ; 2,68]). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le critère de jugement rénal (décès ou passage en épuration extra-rénale).

#### Oncologie

Dans le traitement de l'anémie symptomatique du patient atteint de pathologies malignes non myéloïdes recevant une chimiothérapie, une analyse a posteriori d'une étude précédemment évaluée par la Commission a été réalisée pour tenir compte des nouvelles recommandations du seuil de concentration en Hb nécessitant une prise en charge du patient par ASE. Dans cette étude, les résultats ont été analysés en fonction de la concentration en Hb lors de la mise sous traitement :  $< 10$  g/dl ou  $\geq 10$  g/dl. Il a été montré que quelle que soit la concentration d'Hb initiale, les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les deux schémas posologiques, 500  $\mu$ g toutes les 3 semaines et 2,25  $\mu$ g/kg 1 fois par semaine sur le pourcentage de patients ayant eu au moins une transfusion entre la 5<sup>ème</sup> et la 15<sup>ème</sup> semaine de traitement.

Une méta-analyse ayant évalué l'effet de différentes thérapeutiques sur l'asthénie des patients cancéreux traités ou non par chimiothérapie, dont la darbépoétine alpha (4 études randomisée en double aveugle), a montré un effet statistiquement significatif, quoique faible, en faveur de la darbépoétine alpha par rapport au placebo. Ce résultat est à confirmer dans

des études incluant des patients traités par chimiothérapie, utilisant un schéma posologique de la darbépoétine alpha simplifié ou fixe et ayant comme critère principal de jugement l'effet sur l'asthénie.

Une étude a eu pour objectif d'étudier l'impact de la darbépoétine alpha sur la mortalité, la survie et la tolérance chez 2122 patients cancéreux traités pour leur anémie à partir de l'analyse combinée de 6 études versus placebo, randomisées, en double aveugle.

Comparativement au placebo, l'administration de darbépoétine n'a pas eu d'impact négatif sur la survie globale (HR = 0,97 ; IC<sub>95%</sub> = [0,85 ; 1,10]), ni sur la survie sans progression (HR = 0,93 ; IC<sub>95%</sub> = [0,84 ; 1,04]), ni sur la progression de la maladie (HR = 0,92 ; IC<sub>95%</sub> = [0,82 ; 1,03]).

Le risque thromboembolique a été augmenté chez les patients sous darbépoétine alpha comparativement au placebo (8% versus 5% avec HR = 1,57 et IC<sub>95%</sub> = [1,10 ; 2,26]).

Suite à la réévaluation de l'ensemble des érythropoïétines par l'EMA en 2008 consécutivement à la publication de données cliniques d'utilisation des ASE en dehors des conditions de l'AMM, une mise en garde contre le risque de progression tumorale chez les patients cancéreux traités par érythropoïétine a été introduite dans le RCP.

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

### 5.1.1. Néphrologie

Le laboratoire a fourni les résultats de deux observatoires chez le patient non dialysé (EXTENT) et chez le patient dialysé (ALTERNATE). Ces résultats ne seront pas décrits dans cet avis dans la mesure où il s'agit d'études internationales ne pouvant être le reflet des pratiques cliniques françaises et du système de soin français.

### 5.1.2. Cancérologie

La Commission de la transparence a émis un avis favorable à l'inscription d'ARANESP pour l'ensemble de ses indications, en demandant dans son dernier avis (02/02/2005) la réalisation d'une étude post-inscription<sup>16</sup> sur les conditions d'utilisation d'ARANESP en cancérologie afin de documenter notamment le profil des patients traités, le taux d'hémoglobine et son évolution, et la vérification de l'absence de carence martiale ou vitaminique.

Suite à cette demande, le laboratoire a proposé de répondre à la demande de la Commission par l'utilisation de 3 études observationnelles déjà en place : ATHENA II, EPOCANCERO et OSCAAR.

Les éléments méthodologiques et les résultats soumis étant succincts, le groupe ISP avait conclu en 2007 que le dossier présenté ne permettait pas de répondre de manière satisfaisante à la demande de la Commission, notamment en l'absence d'éléments garantissant la représentativité des centres participant à ces études.

Sans répondre précisément à ce courrier, le laboratoire a soumis un dossier de renouvellement d'inscription à la Commission de la transparence en novembre 2009, présentant notamment les résultats des études OSCAAR et ATHENA II (un autre observatoire international – CHOICE – étant en cours) et a fourni, en complément à la demande de la Commission, des éléments complémentaires sur la représentativité des études ATHENA II et OSCAAR.

Par rapport à la demande d'étude (résultats détaillés en annexe) :

- le profil des patients traités a été correctement décrit ;
- sur le taux d'Hb et son évolution :
  - o les résultats présentés en termes de concentration d'Hb inférieure ou supérieure à 11g/dl ne sont disponibles que pour l'étude OSCAAR et CHOICE ;
  - o dans ces études, la concentration d'Hb ( $\leq 11$  g/dl conditionnant la mise en place du traitement est globalement respectée;
  - o lors du traitement, une augmentation de la concentration d'Hb a été observée dans les études OSCAAR, ATHENA II et CHOICE ;
  - o cette augmentation ne peut être attribuée à ARANESP seul, du fait d'une supplémentation ferrique chez près de la moitié des patients dans OSCAAR et ATHENA II et du recours à des transfusions (12% des cas sur 24 semaines de suivi dans l'étude OSCAAR, 16 % des cas dans ATHENA II et 26 % des cas à la date de l'analyse intermédiaire dans CHOICE)
- la vérification de l'absence de carence martiale ou vitaminique n'a été étudiée que dans l'étude OSCAAR : le bilan martial n'a été réalisé que chez 27,7 % des patients à l'initiation du traitement, chez 13,1 % à la 9<sup>ème</sup> semaine et 5,9 % à la fin du suivi. Et parmi les patients ayant eu un bilan martial, moins de la moitié (47,9 %) avait un déficit ferrique.
- le laboratoire n'a fourni aucune donnée sur le statut vitaminique des patients traités par ARANESP.

<sup>16</sup> En 2001, la Commission de la transparence avait déjà souhaité la réalisation d'une étude sur les conditions d'utilisation des érythropoïétines, en collaboration avec l'Observatoire National des Prescriptions et Consommation des Médicaments.

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

#### Néphrologie :

L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution permanente et présente depuis au moins 3 mois du débit de filtration glomérulaire qui reflète la capacité de filtration des reins. L'insuffisance rénale chronique est responsable d'une anémie dont l'importance augmente avec la sévérité de l'insuffisance rénale. L'anémie est associée à une augmentation du risque de mortalité (risque cardiaque), de morbidité, d'hospitalisation et à une altération de la qualité de vie des patients.

ARANESP est un traitement à visée curative.

Dans cette indication, l'efficacité de la darbépoétine alpha est importante en termes d'augmentation des concentrations en hémoglobine et de réduction des transfusions sanguines. Malgré les effets indésirables cardiovasculaires et thromboemboliques pouvant engager le pronostic vital des patients, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste important.

Cette spécialité est un traitement de première intention. L'administration d'ARANESP, et des autres agents stimulant l'érythropoïèse, s'adresse à des patients ayant une anémie modérée (Hb < 11 g/dl), cependant, les recommandations actuelles sont susceptibles d'être modifiées.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses et une alternative non médicamenteuse (transfusions).

Le service médical rendu par ARANESP est important dans cette indication.

#### Oncologie

L'anémie affecte environ 40 % des patients atteints de tumeurs solides, et 80 % des patients atteints d'hémopathies malignes. Elle est aggravée par la chimiothérapie du fait de son action indiscriminée sur les cellules en voie de multiplication, donc sur l'hématopoïèse. Elle altère la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

ARANESP est un traitement à visée curative.

#### Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'anémie chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie est modéré.

L'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie des personnes atteintes de cancers est un besoin de santé publique inscrit dans les objectifs du GTNDO 2003 et dans le Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011.

L'impact d'ARANESP sur le taux d'hémoglobine et les besoins transfusionnels est modéré. Au vu des données disponibles, l'impact d'ARANESP sur la morbi-mortalité pourrait être négatif du fait d'un risque thromboembolique augmenté et d'un risque de progression tumorale. Son impact sur la qualité de vie reste encore à démontrer.

Aussi, cette spécialité ne répond que partiellement au besoin de santé publique identifié mais participe à la couverture du besoin thérapeutique, au même titre que les autres EPO disponibles et les autres traitements indiqués dans l'anémie (supplémentation ferrique notamment).

En conclusion, ARANESP ne présente pas d'intérêt de santé publique dans le traitement de l'anémie induite par chimiothérapie.



Cette spécialité diminue les besoins ultérieurs en transfusions de globules rouges et permet une augmentation importante de la concentration d'hémoglobine chez les malades modérément anémiés sous chimiothérapie. Aucun effet favorable sur la survie des patients, la survie sans progression ou la qualité de vie n'a été démontré. Les principaux risques avérés du traitement par la darbépoéine alpha, comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse (ASE), sont les troubles cardiovasculaires, notamment l'hypertension artérielle et les événements thromboemboliques. Le risque de progression tumorale sous traitement par ASE n'est pas écarté bien que les données cliniques obtenues dans les conditions de l'AMM (en termes de posologie, de concentrations d'Hb à l'instauration du traitement et de valeurs cibles en Hb) n'aient pas conforté les résultats des premières méta-analyses ayant évalué l'effet des ASE sur la survie globale ou la survie sans progression qui avaient inclus des études réalisées dans des conditions non conformes à l'AMM et chez des patients traités ou non par chimiothérapie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans le traitement de l'anémie de ces patients est moyen.

La transfusion sanguine est le traitement de référence de l'anémie des patients cancéreux recevant une chimiothérapie. Les ASE peuvent être utilisés alternativement ou en complément aux transfusions chez certains patients. L'administration d'ARANESP et des autres ASE s'adresse à des patients ayant une anémie modérée (Hb < 11 g/dl), cependant, les recommandations actuelles sont susceptibles d'être modifiées. Ils ne sont pas indiqués chez les patients cancéreux ayant une espérance de vie « raisonnablement » longue.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses et une alternative non médicamenteuse (transfusion).

Le service médical rendu par ARANESP dans cette indication est modéré dans l'attente de la révision des recommandations.

## 6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

### ➤ Traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique<sup>17</sup>

Le but du traitement est d'améliorer la survie, la qualité de vie des patients et de ralentir les complications, notamment cardiaques.

Chez tout patient ayant une maladie rénale chronique et une hémoglobinémie inférieure à 11 g/dl, il est recommandé de :

- rechercher une cause extra-rénale de l'anémie, la première des causes étant la carence en fer ;
- traiter la carence en fer, si elle existe ;
- proposer un traitement par un ASE (époéine alpha, bêta ou delta, ou darbépoéine alpha), après s'être assuré de l'absence d'une cause curable de l'anémie autre que l'insuffisance rénale.

Les bénéfices cliniques des ASE ne sont démontrés que chez les patients atteignant une valeur d'hémoglobinémie supérieure à 11 g/dl.

Les bénéfices attendus de la prescription d'un ASE sont :

- une amélioration de la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche obtenue dès qu'une cible supérieure à 10 g/dl est atteinte,
- une amélioration de la qualité de vie,
- une diminution des transfusions et de l'hyper immunisation HLA, sans bénéfice net en termes de transplantation rénale.

17 Ellis F. Unger, M.D., Aliza M. Thompson, M.D., Melanie J. Blank, M.D., and Robert Temple, M.D. Erythropoiesis-Stimulating Agents — Time for a Reevaluation. NEJM 2010;362(3):189-92.  
Ellis F. Unger, M.D., Aliza M. Thompson, M.D., Melanie J. Blank, M.D., and Robert Temple, M.D.

La dose administrée doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dl.

Les traitements complémentaires sont : supplémentation en fer, en vitamines (C, B12, acide folique) et en L-Carnitine.

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

- Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels lors d'une chimiothérapie

Suite à une mise en garde de l'EMA<sup>18</sup>, l'utilisation des érythropoïétines chez certains patients cancéreux ayant une anémie induite par la chimiothérapie et dont l'espérance de vie est « raisonnablement longue » n'est plus indiquée. L'anémie de ces patients devrait être corrigée par des transfusions sanguines.

Dans les autres cas, l'administration d'érythropoïétine s'adresse à des patients ayant une anémie modérée (Hb < 11 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 cardiovasculaire du patient. Le taux d'hémoglobine cible chez ces patients est d'environ 12 g/dl. Un taux d'hémoglobine > 13 g/dl doit faire interrompre le traitement jusqu'à ce qu'une valeur ≤ 12 g/dl soit atteinte.

Les recommandations américaines (ASCO/ASH, 2008<sup>19</sup>) sont plus contraignantes en préconisant une valeur d'hémoglobine proche de ou inférieure à 10 g/dl pour instaurer le traitement par ASE dans le but d'augmenter l'hémoglobine et de diminuer les transfusions. Il est précisé, par ailleurs, qu'il n'y a pas de preuves décisives qu'en l'absence de circonstances nécessitant un traitement plus précoce, administrer les ASE à des taux >10g/dl évite à davantage de patients d'être transfusés ou améliore leur qualité de vie.

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

Dans l'insuffisance rénale chronique comme dans les indications en oncologie, la stratégie thérapeutique concernant l'utilisation des ASE dans le traitement de l'anémie est encore discutée et les recommandations actuelles sont susceptibles d'être modifiées.

### **6.3. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

#### 6.3.1. Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

#### 6.3.2. Taux de remboursement

65 %

#### 6.3.3. Médicament d'exception

La Fiche d'information thérapeutique sera actualisée.

<sup>18</sup> 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

<sup>19</sup> ASCO/ASH. Blood. 2008;111:25-41

**ANNEXE 1 : Liste des présentations d'ARANESP concernées par le renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.**

<b>Code CIP</b>	<b>Dosage</b>	<b>Forme pharmaceutique</b>	<b>Conditionnement</b>
356 781-3	10 µg	solution injectable	0,4 ml en seringue préremplie Boite de 1
356 783-6	10 µg	solution injectable	0,4 ml en seringue préremplie Boite de 4
365 880-0	10 µg	solution injectable	0,4 ml en stylo prérempli (SureClick) Boite de 1
356 784-2	15 µg	solution injectable	0,375 ml en seringue préremplie Boite de 1
356 785-9	15 µg	solution injectable	0,375 ml en seringue préremplie Boite de 4
365 881-7	15 µg	solution injectable	0,375 ml en stylo prérempli (SureClick) Boite de 1
356 786-5	20 µg	solution injectable	0,5 ml en seringue préremplie Boite de 1
356 787-1	20 µg	solution injectable	0,5 ml en seringue préremplie Boite de 4
365 882-3	20 µg	solution injectable	0,5 ml en stylo prérempli (SureClick) Boite de 1
356 788-8	30 µg	solution injectable	0,3 ml en seringue préremplie Boite de 1
356 789-4	30 µg	solution injectable	0,3 ml en seringue préremplie Boite de 4
365 884-6	30 µg	solution injectable	0,3 ml en stylo prérempli (SureClick) Boite de 1
356 790-2	40 µg	solution injectable	0,4 ml en seringue préremplie Boite de 1
356 791-9	40 µg	solution injectable	0,4 ml en seringue préremplie Boite de 4
365 885-2	40 µg	solution injectable	0,4 ml en stylo prérempli (SureClick) Boite de 1
356 792-5	50 µg	solution injectable	0,5 ml en seringue préremplie Boite de 1
356 793-1	50 µg	solution injectable	0,5 ml en seringue préremplie Boite de 4
365 886-9	50 µg	solution injectable	0,5 ml en stylo prérempli (SureClick) Boite de 1
356 794-8	60 µg	solution injectable	0,3 ml en seringue préremplie Boite de 1
356 795-4	60 µg	solution injectable	0,3 ml en seringue préremplie Boite de 4
365 887-5	60 µg	solution injectable	0,3 ml en stylo prérempli (SureClick) Boite de 1
356 796-0	80 µg	solution injectable	0,4 ml en seringue préremplie Boite de 1
356 797-7	80 µg	solution injectable	0,4 ml en seringue préremplie Boite de 4
365 931-4	80 µg	solution injectable	0,4 ml en stylo prérempli (SureClick) Boite de 1
356 798-3	100 µg	solution injectable	0,5 ml en seringue préremplie Boite de 1
356 800-8	100 µg	solution injectable	0,5 ml en seringue préremplie Boite de 4

365 932-0	100 µg	solution injectable	0,5 ml en stylo prérempli (SureClick) Boîte de 1
380 539-4	130 µg	solution injectable	0,65 ml en seringue préremplie Boîte de 1
380 540-2	130 µg	solution injectable	0,65 ml en seringue préremplie Boîte de 4
380 546-0	130 µg	solution injectable	0,65 ml en stylo prérempli (SureClick) Boîte de 1
380 547-7	130 µg	solution injectable	0,65 ml en stylo prérempli (SureClick) Boîte de 4
356 801-4	150 µg	solution injectable	0,3 ml en seringue préremplie Boîte de 1
356 802-0	150 µg	solution injectable	0,3 ml en seringue préremplie Boîte de 4
395 934-1	150 µg	solution injectable	0,3 ml en seringue préremplie sécurisée Boîte de 4
365 933-7	150 µg	solution injectable	0,3 ml en stylo prérempli (SureClick) Boîte de 1
356 803-7	300 µg	solution injectable	0,6 ml en seringue préremplie Boîte de 1
356 804-3	300 µg	solution injectable	0,6 ml en seringue préremplie Boîte de 4
365 934-3	300 µg	solution injectable	0,6 ml en stylo prérempli (SureClick) Boîte de 1
360 511-7	500 µg	solution injectable	1 ml en seringue préremplie Boîte de 1
360 512-3	500 µg	solution injectable	1 ml en seringue préremplie Boîte de 4
365 936-6	500 µg	solution injectable	1 ml en stylo prérempli (SureClick) Boîte de 1
395 911-1	10 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 1
395 912-8	10 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 4
395 913-4	15 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 1
395 914-0	15 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 4
395 915-7	20 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 1
395 916-3	20 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 4
395 918-6	30 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 1
395 919-2	30 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 4
395 920-0	40 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 1
395 921-7	40 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 4
395 922-3	50 µg	solution injectable en seringue pré-remplie	Boîte de 1

		(verre) sécurisée	
395 924-6	50 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 4
395 925-2	60 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 1
395 926-9	60 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 4
395 927-5	80 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 1
395 928-1	80 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 4
395 929-8	100 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 1
395 930-6	100 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 4
395 931-2	130 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 1
395 932-9	130 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 4
395 933-5	150 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 1
395 934-1	150 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 4
395 935-8	300 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 1
395 936-4	300 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 4
395 937.0	500 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 1
395 938-7	500 µg	solution injectable en seringue pré-remplie (verre) sécurisée	Boîte de 4

## ANNEXE 2 : Médicaments de la classe pharmaco-thérapeutique B03XA

(i) : avis initial

(EI) : Extension d'indication

Spécialité	Conclusion de l'avis de transparence			
	SMR	Rapport Eff/EI	Date de l'avis	ASMR
<b>NEPHROLOGIE</b>				
Traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant : - Traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale. - Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés				
<b>EPREX</b> (Epoétine alpha) 2000UI/ml, 4000UI/ml, 10000UI/ml, 40000UI/ml	Important	Important	(i) 24/01/01	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'ASMR (niveau I)
<b>BINOCRIT</b> (Epoétine alpha) (Biosimilaire d'EPREX) 1000UI/0,5ml, 2000UI/1ml, 3000UI/0,3ml, 4000UI/0,4ml, 5000UI/0,5ml, 6000UI/0,6ml, 8000UI/0,8ml, 10000UI/1ml, 20000UI/0,5ml, 30000UI/0,75ml, 40000UI/1ml	Important	Important	(i) 20/02/08	BINOCRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)
<b>RETACRIT</b> (Epoétine zêta) (Biosimilaire d'EPREX) 1000UI/0,3 ml, 2000UI/0,6 ml, 3000UI/0,9 ml, 4000 UI/0,4 ml, 5000UI/0,5 ml, 6000UI/0,6 ml, 8000 UI/0,8 ml, 10000UI/1,0 ml, 20000UI/0,5 ml, 30000UI/0,75 ml, 40000UI/1,0 ml	Important	Important	(i) 03/09/08	RETACRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)
<b>ABSEAMED</b> (Epoétine alpha) (Biosimilaire d'EPREX) 1000UI/0,5 ml, 2000UI/1,0 ml, 3000UI/0,3 ml 4000 UI/0,4 ml, 5000 UI/0,5 ml, 6000UI/0,6 ml, 8000UI/0,8 ml, 10000UI/1,0 ml	Important	Important	(i) 03/09/08	ABSEAMED, spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)
Traitement de l'anémie des insuffisant rénaux dialysés (2001) puis Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant (2008).				
<b>NEORECORMON</b> (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000UI (multidose)	Important	Important	(i) 24/01/01	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (niveau I).
			29/04/09	Dont acte
Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant (2008).				
<b>ARANESP</b> (Darbépoétine alpha) 10µg, 20µg, 30µg, 40µg, 50µg, 60µg, 80µg, 100 µg, 130µg, 150µg, 300µg, 500µg	Important	Important	(i) 05/09/01	ARANESP partage le même niveau d'ASMR que les autres érythropoïétines (avis du 13/12/00 et 24/01/01) dans le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans.
			(EI > 11 ans) 29/10/08	ARANESP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres érythropoïétines dans cette extension d'indication.
Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).				

<b>MIRCERA</b> (Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) 50 µg/0,3 ml, 75 µg/0,3 ml, 100 µg/0,3 ml, 150 µg/0,3 ml, 200 µg/0,3 ml, 250 µg/0,3 ml	Important	Important	(i) 19/12/07	MIRCERA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres agents stimulant l'érythropoïèse indiqués dans la correction de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique.
Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.				
<b>EPORATIO</b> (Epoétine thêta) 1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/0,5 ml, 3000 UI/0,5 ml, 4000 UI/0,5 ml, 5000 UI/0,5 ml, 10.000 UI/1,0 ml, 20.000 UI/1,0 ml, 30.000 UI/1,0 ml	Important	Important	(i) 10/02/10	EPORATIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASO) indiqués dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique

HEMATOLOGIE/CANCEROLOGIE				
Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple état cardiovasculaire, anémie préexistante au début de la chimiothérapie).				
<b>EPREX</b> (Epoétine alpha) 2000UI/ml, 4000UI/ml, 10000UI/ml, 40000UI/ml	Modéré	Moyen	(i) 24/01/01	L'extension d'indication en hématologie et cancérologie ne modifie pas le niveau d'ASMR (niveau I)
	Important	Important	01/02/06	
<b>BINOCRIT</b> (Epoétine alpha) (Biosimilaire d'EPREX) 1000UI/0,5ml, 2000UI/1ml, 3000UI/0,3ml, 4000UI/0,4ml, 5000UI/0,5ml, 6000UI/0,6ml, 8000UI/0,8ml, 10000UI/1ml, 20000 UI/0,5ml, 30000UI/0,75ml, 40000 UI/1ml	Modéré	Moyen	(i) 20/02/08	BINOCRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)
<b>RETACRIT</b> (Epoétine zêta) (Biosimilaire d'EPREX) 1000 UI/0,3 ml, 2000 UI/0,6 ml, 3000 UI/0,9 ml, 4000 UI/0,4 ml, 5000 UI/0,5 ml, 6000 UI/0,6 ml, 8000 UI/0,8 ml, 10000 UI/1,0 ml, 20000 UI/0,5 ml, 30000 UI/0,75 ml, 40000 UI/1,0 ml	Modéré	Moyen	(i) 03/09/08	RETACRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)
<b>ABSEAMED</b> (Epoétine alpha) (Biosimilaire d'EPREX) 1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/1,0 ml, 3000 UI/0,3 ml 4000 UI/0,4 ml, 5000 UI/0,5 ml , 6000UI/0,6 ml, 8000 UI/0,8 ml , 10000 UI/1,0 ml	Modéré	Moyen	(i) 03/09/08	ABSEAMED, spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).
Prévention et traitement de l'anémie des adultes atteints de tumeurs solides et traités par chimiothérapie à base de platine susceptible d'entraîner une anémie (cisplatine : 75 mg/m <sup>2</sup> /cycle ; carboplatine : 350 mg/m <sup>2</sup> /cycle). (indication remplacée au 06/02/02)				
<b>NEORECORMON</b> (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000 UI (multidose)	Modéré	Moyen	(i) 24/01/01	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (niveau I).
Traitement de l'anémie des adultes atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique, qui ont un déficit relatif en érythropoïétine et sont sous thérapie anti-tumorale. Le déficit est défini par un taux d'érythropoïétine anormalement bas par rapport au degré de l'anémie. (indication remplacée au 4/01/07)				

<b>NEORECORMON</b> (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI,10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000 UI (multidose)	Important	Important	(i) 06/02/02	Les données cliniques dans ces nouvelles indications confirment le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (avis du 24 janvier 2001).
Traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie (Depuis le 4/01/07)				
<b>NEORECORMON</b> (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000 UI (multidose)	Important	Important	29/04/09	
Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.				
<b>ARANESP</b> (Darbépoétine alpha) 10µg, 20µg, 30µg, 40µg, 50µg, 60µg, 80µg, 100 µg, 130µg, 150µg, 300µg, 500µg	Important	Important	(i – tumeurs solides) 18/12/02	Dans cette extension d'indication, ARANESP confirme son niveau d'amélioration du service médical rendu de niveau I (avis du 5 septembre 2001)
			(Ei – pathologies malignes non myeloides) 02/02/05	ARANESP partage l'ASMR de niveau I accordée aux autres érythropoïétines dans cette extension d'indication.
Traitement de l'anémie symptomatique des patients cancéreux adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.				
<b>EPORATIO</b> (Epoétine thêta) 1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/0,5 ml, 3000 UI/0,5 ml, 4000 UI/0,5 ml, 5000 UI/0,5 ml, 10.000 UI/1,0 ml, 20.000 UI/1,0 ml, 30.000 UI/1,0 ml	modéré	moyen	(i) 10/02/10	EPORATIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres agents stimulants l'érythropoïèse (ASO) indiqués chez certains patients cancéreux traités par chimiothérapie

#### NEONATOLOGIE

Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré, de poids de naissance compris entre 750 et 1500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines.

<b>NEORECORMON</b> Epoétine bêta 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI,	Important	Important	(i) 24/01/01	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (niveau I)
---	-----------	-----------	--------------	---



**PROGRAMME DE TRANSFUSION AUTOLOGUE DIFFERE**

Peut être utilisé pour augmenter les dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées. L'utilisation dans cette indication doit tenir compte du risque accru d'accidents thromboemboliques. Le traitement est indiqué chez les malades présentant une anémie modérée (Hb : 10 à 13 g/dl, soit 6,21 à 8,07 mmol/l) et sans carence martiale, s'il n'existe pas ou peu de méthodes d'épargne du sang lorsqu'une intervention chirurgicale programmée importante nécessite de grandes quantités de sang (4 unités de sang ou plus chez les femmes et 5 unités de sang ou plus chez les hommes).

<b>EPREX</b> (Epoétine alpha) 2000UI/ml, 4000UI/ml, 10000UI/ml, 40000UI/ml	Important	Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par EPREX.	(i) 24/01/01	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'ASMR (niveau I)
<b>RETACRIT</b> (Epoétine zêta) (Biosimilaire d'EPREX) 1000 UI/0,3 ml, 2000 UI/0,6 ml, 3000 UI/0,9 ml, 4000 UI/0,4 ml, 5000 UI/0,5 ml, 6000 UI/0,6 ml, 8000 UI/0,8 ml, 10000 UI/1,0 ml, 20000 UI/0,5 ml, 30000 UI/0,75 ml, 40000 UI/1,0 ml	Important	Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par RETACRIT.	(i) 03/09/08	RETACRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)
<b>NEORECORMON</b> (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000 UI (multidose)	Important	Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par NEORECORMON.	(i) 24/01/01	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (niveau I)

**CHIRURGIE**

Peut être utilisé pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple Hb : 10 à 13 g/dl), qui n'ont pas accès à un programme de prélèvement autologue différé et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1 800 ml). Les bonnes pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le contexte chirurgical.

<b>EPREX</b> (Epoétine alpha) 2000UI/ml, 4000UI/ml, 10000UI/ml, 40000UI/ml	Important	Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par EPREX.	(i) 24/01/01	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'ASMR (niveau I)
<b>BINOCRIT</b> (Epoétine alpha) (Biosimilaire d'EPREX) 1000UI/0,5ml, 2000UI/1ml, 3000UI/0,3ml, 4000UI/0,4ml, 5000UI/0,5ml, 6000UI/0,6ml, 8000UI/0,8ml, 10000UI/1ml, 20000 UI/0,5ml, 30000UI/0,75ml, 40000 UI/1ml	Important	Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par BINOCRIT.	(i) 20/02/08	BINOCRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)
<b>ABSEAMED</b> (Epoétine alpha) (Biosimilaire d'EPREX) 1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/1,0 ml, 3000 UI/0,3 ml 4000 UI/0,4 ml, 5000 UI/0,5 ml, 6000 UI/0,6 ml, 8000 UI/0,8 ml, 10000 UI/1,0 ml	Important	Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par ABSEAMED.	(i) 03/09/08	ABSEAMED, spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)

## **ANNEXE 3 : Etudes post-inscription**

### **1. Rappel du contexte et de la demande d'étude**

La spécialité ARANESP (darbépoétine alpha) a obtenu une AMM européenne le 08 juin 2001 dans le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans. Par la suite, une extension d'indication a été octroyée, le 22 août 2002, dans le traitement de l'anémie chez les patients adultes atteints de tumeurs solides (pathologies malignes non hématologiques) et recevant une chimiothérapie, indication modifiée le 11 août 2003 devenant « traitement de l'anémie chez les patients adultes atteints d'hémopathies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie ».

La Commission de la transparence a émis un avis favorable à l'inscription d'ARANESP dans ces indications (05/09/2001, 18/12/2002 et 02/02/2005), en demandant dans son dernier avis la réalisation d'une étude post-inscription<sup>20</sup> (cette demande n'a pas été reprise dans la convention CEPS).

Le libellé de cette étude est :

« La Commission demande à disposer des résultats d'une étude observationnelle sur les conditions d'utilisation en oncologie d'ARANESP afin de documenter notamment le profil des patients traités, le taux d'Hb et son évolution, la vérification de l'absence de carence martiale ou vitaminique.

La Commission souhaite qu'une étude similaire soit réalisée pour l'ensemble des érythropoïétines. »

Suite à cette demande, après relance fin 2006, le laboratoire a proposé de répondre à la demande de la Commission par l'utilisation de 3 études observationnelles déjà en place : ATHENA II, EPOCANCERO et OSCAAR. Les éléments méthodologiques et les résultats soumis étant succincts, le groupe ISP avait conclu en 2007 que le dossier présenté ne permettait pas de répondre de manière satisfaisante à la demande de la Commission, notamment en l'absence d'éléments garantissant la représentativité des centres participant à ces études.

Sans répondre précisément à ce courrier, le laboratoire a soumis un dossier de renouvellement d'inscription à la Commission de la transparence en novembre 2009, présentant notamment les résultats des études OSCAAR et ATHENA II (un autre observatoire international – CHOICE – étant en cours).

### **2. Commentaires méthodologiques**

De manière générale, les résultats présentés sont assez succincts et ne correspondent pas à un rapport de résultats.

En particulier, pour l'étude ATHENA II, le pourcentage de patients dont l'Hb est < 11 g/dl n'est pas présenté et les données manquantes sur ce critère sont très importantes à la fin du suivi (900/1865 patients non renseignés, soit 48,3%).

<sup>20</sup> En 2001, la Commission de la transparence avait déjà souhaité la réalisation d'une étude sur les conditions d'utilisation des érythropoïétines, en collaboration avec l'Observatoire National des Prescriptions et Consommation des Médicaments.

Par ailleurs, la représentativité des deux études OSCAAR et ATHENA II n'est pas totalement garantie :

- les centres implantés en Ile de France (autour de 21 % des centres dans ATHENA II et OSCAAR versus 15 % selon les données PMSI 2008) et en PACA (entre 12 % et 14 % des centres dans ATHENA II et OSCAAR versus 9%) sont légèrement sur-représentés dans ces études ;
- les Centres Hospitalo-universitaires (CHU) et les Centres Hospitaliers (CH) sont sur-représentés au détriment notamment des cliniques et des établissements privés et des Centres de Lutte contre le Cancer (CLCC). En effet, les CHU représentent respectivement 37 % et 28 % des structures (23 % à l'échelle nationale<sup>21</sup>), les CH 30% et 38% (27% à l'échelle nationale), les cliniques et établissements privés 21 % et 23 % (31 % à l'échelle nationale) et les CLCC 11 % et 3 % dans ATHENA II et OSCAAR (15 % à l'échelle nationale).
- en termes de localisation de la tumeur primitive, les patients inclus dans l'étude ATHENA II ont plus souvent un lymphome/myélome, un cancer colorectal, un cancer du tractus respiratoire et moins souvent un cancer du sein, gynéco-urinaire, digestif et les patients inclus dans l'étude OSCAAR ont eu plus souvent un cancer gynéco-urinaire, colorectal, respiratoire et moins souvent un lymphome/myélome, un cancer du sein, digestif (source PMSI 2008).

Le laboratoire précise notamment qu'il s'est intéressé pour ces deux études à inclure des centres prenant en charge des patients par chimiothérapie en cohérence avec l'indication d'ARANESP au titre de son AMM ; les résultats sur le « bon usage » de cette spécialité sont donc certainement surestimés et doivent être interprétés avec prudence.

L'étude CHOICE, en phase d'inclusion, est présentée pour la première fois.

Enfin, les résultats d'une étude de marché nationale (CANCEPO) ont été fournis par le laboratoire.

Les éléments méthodologiques sur ces deux dernières études sont trop succincts pour pouvoir conclure quant à leur pertinence au regard de la question posée.

### **3. Principaux résultats**

#### **3.1. Observatoire OSCAAR**

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective menée entre août 2006 et février 2007 dans 291 centres en France et dont l'objectif principal était de décrire les patients recevant ARANESP à la dose de 6,75 µg/kg toutes les 3 semaines, en termes de caractéristiques à l'inclusion (dont statut martial et vitaminique). La durée de suivi était de 24 semaines.

Au total, 3039 patients ont été inclus dans cette étude et 2912 ont été analysés : 486 patients (16,9 %) sont décédés en cours de suivi, 79 (2,7 %) ont été perdus de vue et 37 (1,2 %) n'ont pas été analysés pour d'autres raisons non précisées.

Près d'un quart des patients avait un cancer pulmonaire (24,1 %), 19,9 % un lymphome ou un myélome, 16,2 % un cancer du sein, 15,9 % un cancer gynéco-urinaire, 11,0 % un cancer colorectal.

L'administration d'ARANESP a été débutée lors de la première cure de chimiothérapie chez 32,5 % des patients.

Le bilan martial n'a été réalisé que chez 27,7 % des patients à l'initiation du traitement, chez 13,1 % à la 9<sup>ème</sup> semaine et 5,9 % à la fin du suivi. Parmi les patients ayant eu un bilan martial, moins de la moitié (47,9 %) avait un déficit ferrique.

<sup>21</sup> Situation de la chimiothérapie des cancers en 2007 – Rapport et Synthèse INCA – décembre 2008

Le laboratoire affirme que les résultats sur le statut vitaminique sont identiques à ceux du statut ferrique, sans autre précision.

La supplémentation ferrique des patients a consisté en une supplémentation orale dans 90 % des cas et a concerné 43,9 % des patients entre l'initiation d'ARANESP et la 9<sup>ème</sup> semaine, et 12,7 % au delà.

A l'instauration du traitement, 12,2 % des patients avaient une Hb  $\geq$  11g/dl. Ce pourcentage est passé à 62,3 % à la 9<sup>ème</sup> semaine et à 71,6 % au-delà.

Les patients avaient une anémie symptomatique dans 74,6 % des cas (recherche par le clinicien d'une tachycardie, de dyspnée, de fatigue, d'une pâleur cutanéomuqueuse). Ce pourcentage est passé à 21,5 % après 24 semaines.

Par ailleurs, 12,4 % des patients ont reçu une transfusion au cours des 24 semaines de suivi.

Concernant les événements indésirables imputables à ARANESP le laboratoire fait part de 24 patients ayant eu un événement indésirable entre le début du traitement et la 9<sup>ème</sup> semaine et 19 patients au-delà, dont 6 événements graves.

A la fin de l'étude, 486 patients (16,9 %) étaient décédés, le plus souvent suite à une progression de la tumeur (369 cas, 86,2%) ou à un événement thromboembolique (9 cas, 2,1 %)

### 3.2. Etude ATHENA II

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective menée entre septembre 2004 et mai 2005 dans 239 centres en France et dont l'objectif principal était de décrire les patients cancéreux atteints d'une pathologie maligne non myéloïde, traités par chimiothérapie et recevant ARANESP et les modalités de prise en charge.

Au total, 2017 patients ont été inclus dans cette étude et 1865 ont été analysés (patients ayant eu une mesure de l'Hb à la semaine 6 ou 8).

L'administration d'ARANESP a été débutée lors de la première cure de chimiothérapie chez 40,3 % des patients. La dose moyenne pondérée a été de 2,48  $\mu$ g/kg/semaine à l'instauration du traitement (dose préconisée de 2,25  $\mu$ g/kg/semaine dans la FIT).

La concentration en Hb a varié de 10,01 g/dl à l'inclusion à 11,29 aux semaines 6 et 8. Le pourcentage de patients ayant une hémoglobinémie  $\geq$  12 g/dl est passé de 4,6 % à l'instauration du traitement à 33,7 % aux semaines 6 et 8. Les patients avec données manquantes ont été trop nombreux à la fin du suivi (48,3%) pour que les résultats soient présentés.

Par ailleurs, 15,9 % des patients ont été transfusés et 47 % ont reçu un traitement martial pendant l'étude.

Aucune donnée de tolérance n'a été rapportée dans cette étude.

### 3.3. Etude CHOICE

Cette étude, observationnelle, prospective, multicentrique, européenne (11 pays prévus dont la France) est en phase d'inclusion. Son objectif principal est de décrire en pratique courante les caractéristiques des patients cancéreux, traités par chimiothérapie et recevant ARANESP et les modalités de prise en charge par darbépoéтинé alpha, notamment le respect des

recommandations des concentrations cibles d'Hb chez les patients âgés de moins de 65 ans ou de 65 ans et plus. Le suivi des patients prévu est de 3 mois au maximum.

A fin octobre 2009, 590 patients français ont été inclus et 336 patients ont été analysés : 189 âgés de moins de 65 ans et 147 âgés de 65 ans ou plus.

A l'instauration du traitement, 94 % des patients < 65 ans et 90 % des patients ≥ 65 ans avaient une concentration en Hb < 11 g/dl. La concentration moyenne d'Hb avant traitement était de  $9,8 \pm 0,8$  g/dl.

La posologie médiane à l'instauration du traitement par ARANESP était de 500 µg toutes les 3 semaines.

Les valeurs d'Hb étaient évaluables à la semaine 9 pour 72 % des patients. A la fin de la période de traitement, la concentration moyenne d'Hb était de  $10,8 \pm 1,6$  g/dl.

A la date de l'analyse intermédiaire, 26 % des patients ont reçu une transfusion.

Aucune donnée de tolérance n'a été rapportée dans cette étude.

### 3.4. Etude de marché nationale : CANCEPO

CANCEPO est un observatoire de la prescription d'ASE chez les patients présentant une anémie chimio-induite, mis en place auprès de 62 médecins (oncologues, hématologues, onco-hématologues, pneumologues, internistes et gastro-entérologues), qui ont complété des questionnaires pour leurs 15 derniers patients dont le traitement par ASE était terminé : 974 cas-patients ont été renseignés.

Les éléments méthodologiques fournis par le laboratoire ne permettent pas de conclure quant à la représentativité des résultats présentés.

## 4. Conclusion

La représentativité des centres et des patients ayant participé aux études OSCAAR et ATHENA II n'est pas totalement garantie. Et aucun élément méthodologique ne permet d'apprécier la pertinence des études CHOICE et CANCEPO au regard de la question posée. De plus, les résultats présentés sont assez succincts et ne correspondent pas à de réels rapports de résultats et les données manquantes sont fréquentes même sur le critère principal. Par ailleurs, il est fortement regrettable qu'aucune donnée de tolérance ne soit disponible pour les études ATHENA II et CHOICE.

Par rapport à la demande d'étude (résultats détaillés en annexe) :

- le profil des patients traités a été correctement décrit ;
- sur la concentration en Hb et son évolution :
  - o les résultats présentés en termes concentration en Hb inférieure ou supérieure à 11g/dl ne sont disponibles que pour les études OSCAAR et CHOICE ;
  - o dans ces études, la concentration en Hb ( $\leq 11$  g/dl) conditionnant la mise en place du traitement est globalement respectée ;
  - o lors du traitement, une augmentation du taux d'Hb a été observée dans les études OSCAAR, ATHENA II et CHOICE ;
  - o l'augmentation de cette concentration ne peut être attribuée à ARANESP seul, du fait d'une supplémentation ferrique chez près de la moitié des patients dans OSCAAR et ATHENA II et du recours à des transfusions (12 % des cas sur 24 semaines de suivi dans l'étude OSCAAR, 16 % des cas dans

ATHENA II et 26 % des cas à la date de l'analyse intermédiaire dans CHOICE)

- la vérification de l'absence de carence martiale ou vitaminique n'a été étudiée que dans l'étude OSCAAR : le bilan martial n'a été réalisé que chez 27,7 % des patients à l'initiation du traitement, chez 13,1 % à la 9<sup>ème</sup> semaine et 5,9 % à la fin du suivi. Et parmi les patients ayant eu un bilan martial, moins de la moitié (47,9 %) avait un déficit ferrique.
- le laboratoire n'a fourni aucune donnée sur le statut vitaminique des patients traités par ARANESP.

Au total, les études présentées par le laboratoire AMGEN, au-delà de leur qualité non optimale, n'ont répondu que de manière partielle à la demande de la Commission.