

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 octobre 2008

ARANESP 10 microgrammes, solution injectable

1 seringue préremplie de 0,4 ml (356 781-3)

4 seringues préremplies de 0,4 ml (356 783-6)

1 stylo prérempli (SureClick) de 0,4 ml (365 880-0)

ARANESP 15 microgrammes, solution injectable

1 flacon en verre de 1 ml (356 806-6)

4 flacons en verre de 1 ml (356 807-2)

1 seringue préremplie de 0,375 ml (356 784-2)

4 seringues préremplies de 0,375 ml (356 785-9)

1 stylo prérempli (SureClick) de 0,375 ml (365 881-7)

ARANESP 20 microgrammes, solution injectable

1 seringue préremplie de 0,5 ml (356 786-5)

4 seringues préremplies de 0,5 ml (356 787-1)

1 stylo prérempli (SureClick) de 0,5 ml (365 882-3)

ARANESP 25 microgrammes, solution injectable

1 flacon en verre de 1 ml (356 808-9)

4 flacons en verre de 1 ml (356 809-5)

ARANESP 30 microgrammes, solution injectable

1 seringue préremplie de 0,3 ml avec aiguille (356 788-8)

4 seringues préremplies de 0,3 ml (356 789-4)

1 stylo prérempli (SureClick) de 0,3 ml (365 884-6)

ARANESP 40 microgrammes, solution injectable

1 flacon en verre de 1 ml (356 810-3)

4 flacons en verre de 1 ml (356 812-6)

1 seringue préremplie de 0,4 ml (356 790-2)

4 seringues préremplies de 0,4 ml (356 791-9)

1 stylo prérempli (SureClick) de 0,4 ml (365 885-2)

ARANESP 50 microgrammes, solution injectable

1 seringue préremplie de 0,5 ml (356 792-5)

4 seringues préremplies de 0,5 ml (356 793-1)

1 stylo prérempli (SureClick) de 0,5 ml (365 886-9)

ARANESP 60 microgrammes, solution injectable

1 flacon en verre de 1 ml (356 813-2)

4 flacons en verre de 1 ml (356 814-9)

1 seringue préremplie de 0,3 ml (356 794-8)

4 seringues préremplies de 0,3 ml (356 795-4)

1 stylo prérempli (SureClick) de 0,3 ml (365 887-5)

ARANESP 80 microgrammes, solution injectable

1 seringue préremplie de 0,4 ml (356 796-0)

4 seringues préremplies de 0,4 ml (356 797-7)

1 stylo prérempli (SureClick) de 0,4 ml (365 931-4)

ARANESP 100 microgrammes, solution injectable
1 seringue préremplie de 0,5 ml (356 798-3)
4 seringues préremplies de 0,5 ml (356 800-8)
1 stylo prérempli (SureClick) de 0,5 ml (365 932-0)

ARANESP 130 microgrammes, solution injectable
1 seringue préremplie de 0,65 ml (380 539-4)
4 seringues préremplies de 0,65 ml (380 540-2)
1 stylo prérempli (SureClick) de 0,65 ml (380 546-0)
4 stylos préremplis (SureClick) de 0,65 ml (380 547-7)

ARANESP 150 microgrammes, solution injectable
1 seringue préremplie de 0,3 ml (356 801-4)
4 seringues préremplies de 0,3 ml (356 802-0)
1 stylo prérempli (SureClick) de 0,3 ml (365 933-7)

ARANESP 300 microgrammes, solution injectable
1 seringue préremplie de 0,6 ml (356 803-7)
4 seringues préremplies de 0,6 ml (356 804-3)
1 stylo prérempli (SureClick) de 0,6 ml (365 934-3)

ARANESP 500 microgrammes, solution injectable
1 seringue préremplie de 1 ml (360 511-7)
4 seringues préremplies de 1 ml (360 512-3)
1 stylo prérempli (SureClick) de 1 ml (365 936-6)

AMGEN S.A.S.

darbepoetin alfa

Code ATC : B03XA02

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

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

Taux de remboursement : 65%

Médicament d'exception

Date de l'A.M.M. (procédure centralisée) : 30 août 2007

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication en néphrologie dans le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique **chez l'enfant** avec la levée de la restriction d'utilisation chez les enfants de moins de 11 ans.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

darbepoetin alfa

1.2. Indications

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

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

1.3. Posologie

cf. R.C.P.

Dans l'extension d'indication concernée :

« Enfants insuffisants rénaux chroniques »

Phase correctrice

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

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

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

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

Phase d'entretien

Chez les enfants à partir de 11 ans, pendant la phase d'entretien, ARANESP peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection d'ARANESP toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale d'ARANESP équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée.

Chez les patients non dialysés, dès que le taux d'hémoglobine cible est atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, ARANESP peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

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

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

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

Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en 4 semaines, réduire la dose d'environ 25% en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

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

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

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

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables

Autres érythropoïétines ayant l'indication « traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique (chez l'adulte et l'enfant) »

- ABSEAMED, BINOCRIT, EPREX (époétine alpha)
- DYNEPO (époétine delta)
- NEORECORMON (époétine bêta)
- RETACRIT (époétine zêta)
- MIRCERA (Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) indiqué uniquement chez l'adulte

2.2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique non strictement comparables

Néant

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

3.1. Efficacité

Une étude de **non-infériorité**, randomisée **en ouvert** a comparé l'efficacité d'ARANESP versus rHuEPO (Epoétine alpha¹) dans le traitement de l'anémie chez des patients âgés de 1 à 18 ans, atteints d'insuffisance rénale chronique dialysés ou non.

Etude 20000100² :

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

- soit pour recevoir de la darbepoetin alfa, une fois par semaine s'ils étaient traités précédemment par la rHuEPO à la fréquence de 2 à 3 injections par semaine, ou une fois toutes les 2 semaines s'ils recevaient la rHuEPO une fois par semaine (n = 82)
- soit pour continuer leur traitement par rHuEPO aux mêmes posologies, fréquence et voie d'administration (n = 42)

La randomisation a été stratifiée sur l'âge des patients en 3 groupes (1 à 5 ans, 6 à 11 ans et 12 à 18 ans) et par centre investigateur. Les posologies du produit à l'étude ont été ajustées afin de maintenir les taux d'hémoglobine entre 10,0 à 12,5g/dL durant les **28 semaines** de suivi.

¹ L'époétine alpha utilisée dans ces études était d'origine américaine, de nom commercial EPOGEN

² Bradley A. Warady et Al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in pediatric patients with chronic kidney disease, *Pediatr Nephrol* (2006) 21 : 1144-1152

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de la darbepoétin alfa (ARANESP) versus la rHuEPO en termes de maintien de la concentration d'hémoglobine à 10-12,5 g/dl chez des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique dialysés ou non. L'analyse statistique se basait sur l'hypothèse suivante : la non infériorité est établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (95%) de la différence entre le taux d'hémoglobine de la rHuEPO et de la darbepoétin alfa était supérieure à (-1,0 g/dL).

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

Critères d'inclusion :

- Enfant âgé de 1 à 18 ans,
- Insuffisant rénal chronique dialysé ou non (débit de filtration glomérulaire < 30mL/minute),
- Cliniquement stable,
- Taux d'hémoglobine moyen compris entre 9,5 et 12,5g/dL,
- Saturation de la transferrine \geq 20% au moment de la randomisation,
- Taux d'albumine sérique \geq 3g/dL,
- Traitement par rHuEPO stable depuis au moins 8 semaines avant la 1^{ère} administration du produit à l'étude,
- Consentement éclairé signé par les parents ou le représentant légal.

Critère de jugement principal :

- Evolution du taux d'hémoglobine entre la période d'inclusion et la période d'évaluation.

Critères de jugement secondaires :

- Posologie de la darbepoétin alfa pendant la période d'évaluation
- Pourcentage de patients ayant un taux d'hémoglobine dans la fourchette cible (10,0 à 12,5 g/dl) pendant la période d'évaluation de 8 semaines
- Evènements indésirables : nature, fréquence, lien causal avec le traitement et devenir du patient
- Examens biologiques et signes cliniques
- Vitesse d'augmentation du taux d'hémoglobine
- Taux d'hémoglobine dépassant le seuil (hémoglobine > 14 g/dL)
- Formation d'anticorps anti-darbepoétin alfa
- Transfusions de culots globulaires

Résultats :

- Pour le critère principal, la variation moyenne du taux d'hémoglobine entre la période d'inclusion et la période d'évaluation a été de 0,15 g/dL dans le groupe traité par darbepoétin alfa et de - 0,16 g/dL dans le groupe traité par rHuEPO. La différence des variations moyennes du taux d'hémoglobine entre les deux groupes a été de 0,31 (IC à 95% : [-0,45 ; 1,07]) g/dL. Avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% supérieure à la limite fixée au protocole (-1,0g/dl), la non-infériorité de la darbepoétin alfa par rapport à la rHuEPO a été établie. Les résultats en ITT ont été concordants avec ceux en *per protocole* (différence des variations moyennes d'hb de 0,22 avec un IC à 95% : [-0,47, 0,92]).
- Pour l'ensemble des critères secondaires, aucune différence significative entre la darbepoétin alfa et la rHuEPO n'a été observée en termes d'efficacité et/ou de tolérance.

Conclusion :

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

3.2. Tolérance

Dans l'étude 20000100, des évènements indésirables ont été observés chez 86% des patients dans le groupe ARANESP et 83 % dans le groupe rHuEPO (différence non significative). Les effets indésirables les plus fréquents ont été : fièvre, maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures et aggravation de l'hypertension artérielle.

Deux patients dans chaque groupe de traitement ont eu un évènement indésirable grave considéré comme lié au traitement.

Les arrêts de traitement liés à des évènements indésirables ont été observés chez 4 patients parmi ceux recevant de la darbepoetin alfa et uniquement dans ce groupe.

Conclusion

Les résultats de cette étude montrent que le profil de tolérance a été comparable chez les enfants présentant une insuffisance rénale chronique qu'ils aient été traités par rHuEPO ou par darbepoetin alfa.

3.3. Conclusion

L'étude 20000100 de non-infériorité, randomisée, en ouvert a démontré la non-infériorité de la darbepoetin alfa (ARANESP) versus rHuEPO dans le traitement de maintien de l'hémoglobine chez des enfants (âgés de 1 à 18 ans) présentant une insuffisance rénale chronique dialysés ou non, avec un profil de tolérance comparable.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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*.

4.2. 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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le but du traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique 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 (agent stimulant l'érythropoïèse ; époétine alpha, bêta ou delta, ou darbepoétin alfa), 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 cible d'hémoglobinémie supérieure à 11 g/dL.

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.

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

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

- une diminution des transfusions et de l'hyper immunisation HLA, sans bénéfice net en termes de transplantation rénale,
- une amélioration de la qualité de vie,
- une réduction de la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

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

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

4.4. Population cible

D'après les données du rapport REIN 2006³, la population cible dans cette extension d'indication peut être estimée à **environ 60 enfants**.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

4.5.1 Taux de remboursement : 65%.

Statut de médicament d'exception.

4.5.2 Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription

³ Rapport annuel du registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique, Réseau Epidémiologie Information Néphrologie. Agence de la biomédecine. 2006.