

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mai 2015

ARANESP 10 µg (darbepoétin alfa), solution injectable

B/1 seringue préremplie de 0,4 ml (CIP : 34009 356 781 3 3)

B/1 seringue préremplie sécurisée de 0,4 ml (CIP : 34009 395 911 1 7)

ARANESP 20 µg (darbepoétin alfa), solution injectable

B/1 seringue préremplie sécurisée de 0,5 ml (CIP : 34009 395 915 7 5)

ARANESP 30 µg (darbepoétin alfa), solution injectable

B/1 seringue préremplie sécurisée de 0,3 ml (CIP : 34009 395 918 6 5)

ARANESP 40 µg (darbepoétin alfa), solution injectable

B/1 seringue préremplie sécurisée de 0,4 ml (CIP : 34009 395 920 0 8)

B/1 stylo prérempli (SureClick) de 0,4 ml (CIP : 34009 365 885 2 3)

ARANESP 50 µg (darbepoétin alfa), solution injectable

B/1 seringue préremplie sécurisée de 0,5 ml (CIP : 34009 395 922 3 7)

ARANESP 60 µg (darbepoétin alfa), solution injectable

B/1 seringue préremplie sécurisée de 0,3 ml (CIP : 34009 395 925 2 7)

B/1 stylo prérempli (SureClick) de 0,3 ml (CIP : 34009 365 887 5 2)

ARANESP 80 µg (darbepoétin alfa), solution injectable

B/1 seringue préremplie sécurisée de 0,4 ml (CIP : 34009 395 927 5 6)

B/1 stylo prérempli (SureClick) de 0,4 ml (CIP : 34009 365 931 4 5)

ARANESP 100 µg (darbepoétin alfa), solution injectable

B/1 seringue préremplie sécurisée de 0,5 ml (CIP : 34009 395 929 8 5)

B/1 stylo prérempli (SureClick) de 0,5 ml (CIP : 34009 365 932 0 6)

ARANESP 130 µg (darbepoétin alfa), solution injectable

B/1 seringue préremplie sécurisée de 0,65 ml (CIP : 34009 395 931 2 8)

ARANESP 150 µg (darbepoétin alfa), solution injectable

B/1 seringue préremplie sécurisée de 0,3 ml (CIP : 34009 395 933 5 7)

B/1 stylo prérempli (SureClick) de 0,3 ml (CIP : 34009 365 933 7 4)

ARANESP 300 µg (darbepoétin alfa), solution injectable

B/1 seringue préremplie sécurisée 0,6 ml (CIP : 34009 395 935 8 6)

B/1 stylo prérempli (SureClick) 0,6 ml (CIP : 34009 365 934 3 5)

ARANESP 500 µg (darbepoétin alfa), solution injectable

B/1 seringue préremplie sécurisée de 1 ml (CIP : 34009 395 937 0 8)

B/1 stylo prérempli (SureClick) de 1 ml (CIP : 34009 365 936 6 4)

Laboratoire AMGEN S.A.S.

DCI	Darbepoetin alfa
Code ATC (2013)	B03XA02 (autres préparations antianémiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.</p> <p>Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 08/06/2001 Dernier rectificatif : 19/02/2014 (cf Annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile. Médicament d'exception.
Classement ATC	2014 B Sang et organes hématopoïétiques B03 Préparations antianémiques B03X Autres préparations antianémiques B03XA Autres préparations antianémiques B03XA02 Darbepoetin alfa

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 1^{er} juin 2010 (JO du 22 décembre 2010).

La Commission de la transparence avait émis, lors du 1^{er} renouvellement d'inscription le 6 octobre 2010, un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux des spécialités ARANESP dans les indications de l'AMM. Le service médical rendu était :

- important dans l'indication « Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant. »,
- modéré dans l'indication « Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie. », dans l'attente de la révision des recommandations. Les recommandations concernant l'utilisation des érythropoïétines chez les patients cancéreux ayant une anémie induite par la chimiothérapie ont depuis été révisées par l'EMA¹.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant (voir RCP). »
- Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie. »

03.2 Posologie

Cf RCP.

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

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

► Roger et al, 2014² (patients non dialysés)

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, randomisée en double-aveugle ayant évalué la non-infériorité de la darbepoétin alfa administrée une fois par mois par voie sous-cutanée (SC) par rapport à la darbepoétin alfa administrée toutes les deux semaines en SC pour corriger l'anémie chez des patients atteints d'IRC non dialysés naïfs de traitement par agent stimulant l'érythropoïèse (ASE). La non-infériorité ayant été démontrée, cette étude a conduit à une modification du RCP en 2013 des spécialités ARANESP³ qui mentionne, dès la phase de correction de l'anémie symptomatique liée à l'IRC des patients adultes non dialysés, la possibilité d'utiliser le schéma mensuel d'administration en sous-cutanée, schéma déjà autorisé en phase de maintenance pour ces mêmes patients.

Eu égard au statut de médicament d'exception, la fiche d'information thérapeutique (FIT) d'ARANESP a été modifiée⁴.

► Silver et al, 2009⁵ (patients dialysés)

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la darbepoétin alfa administrée toutes les 2 semaines pour traiter l'anémie chez des patients atteints d'IRC non dialysés naïfs de traitement par ASE. Cette étude non comparative, ouverte, et réalisée avant la publication des recommandations européennes d'utilisation des ASE de 2008 ne sera pas décrite.

► Etudes de substitution

Le laboratoire a présenté trois essais qui étudient la substitution d'ARANESP par une autre EPO.

- Etude Chazot et al⁶ : substitution d'une r-HuEPO (érythropoïétine recombinante humaine) par ARANESP

Il s'agit d'une étude prospective randomisée en ouvert menée en France, dont l'objectif était d'établir l'équivalence, en termes de pourcentage de patients ayant un taux d'Hb stable au 6^{ème} mois, entre un relais direct d'une r-HuEPO (érythropoïétine recombinante humaine) SC par la ARANESP IV, par rapport à un relais d'une r-HuEPO SC par ARANESP IV après 2 mois de traitement par la ARANESP SC. La borne d'équivalence était +/- 20%. Après une période de pré-inclusion de 3 mois, les patients éligibles recevant une r-HuEPO SC ont été randomisés (1/1) dans l'un des deux groupes de traitement :

- changement direct pour ARANESP IV pendant 6 mois (groupe 1, n=77),
- changement pour ARANESP SC pendant 2 mois puis pour ARANESP IV pendant les 4 autres mois de l'étude (groupe 2, n=77).

Des patients recevant la r-HuEPO IV ont été inclus sans randomisation dans un troisième groupe témoin (n=70) et sont passés à ARANESP IV afin de refléter les variations possibles des taux d'Hb dues au changement d'un type d'ASE à l'autre.

Dans l'analyse de la population per protocole, les pourcentages de patients ayant un taux d'hémoglobine stable au 6^{ème} mois a été de 82,1 % dans le groupe 1 et 81,6 % dans le groupe 2,

²Roger SD et al. Darbepoetin alfa once monthly corrects anaemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephrology* 2014;19:266-274.

³ Avis de la Commission de la transparence du 19/02/2014 relatif à ARANESP.

⁴ Fiche d'Information Thérapeutique (FIT) Aranesp®. Journal Officiel de la République Française du 9 octobre 2014.

⁵ Silver MR et al. Anemia treatment with Q2W darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease naïve to erythropoiesis-stimulating agents. *Curr Med Res Opin* 2009;25:123-131.

⁶ Chazot C et al. Randomized Equivalence Study Evaluating the Possibility of Switching Hemodialysis Patients Receiving Subcutaneous Human Erythropoietin Directly to Intravenous Darbepoetin Alfa. *Ann Pharmacother* 2009;43:228-234

soit une différence de -0,5 % (IC_{90%} [-12,8 ; 11,8]). Cette étude a montré une efficacité équivalente en termes de stabilité de l'hémoglobine entre les patients passés directement de la r-HuEPO SC à ARANESP IV par rapport au relais en deux étapes (passage de la r-HuEPO SC à ARANESP SC pendant deux mois puis relais par ARANESP IV).

○ Etudes observationnelles :

Le laboratoire a présenté l'étude AFFIRM⁷ qui s'intéresse à la substitution d'ARANESP par MIRCERA, et l'étude TRANSFORM (non publiée) qui concerne la substitution de MIRCERA par ARANESP. Ces deux études ne seront pas décrites dans la mesure où elles n'apportent pas de nouvelles données d'efficacité d'ARANESP *versus* les autres EPO.

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

► Canon et al, 2012⁸

Il s'agit d'une analyse exploratoire rétrospective post-hoc de l'étude Canon et al, 2006⁹, visant à évaluer l'effet des taux initiaux d'hémoglobine (Hb) lors de l'instauration de la darbepoétin alfa sur l'incidence des transfusions de globules rouges et sur la tolérance chez les patients présentant une anémie chimio-induite. L'étude de 2006 était une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, à double placebo, dont l'objectif était de comparer l'efficacité (schéma de non-infériorité avec comme critère principal l'incidence des transfusions) de la darbepoétin alfa administrée selon les schémas « toutes les 3 semaines » et « toutes les semaines » pendant 15 semaines. Dans l'analyse exploratoire de 2012, les données des groupes « toutes les 3 semaines » et « toutes les semaines » ont été combinées (la non-infériorité entre ces deux schémas posologiques est démontrée) et de nouveau analysées en fonction des groupes de taux d'Hb initial, répartis comme suit : < 9 g/dl (n = 126), 9 à < 10 g/dl (n = 225) et ≥ 10 g/dl (n = 354). L'analyse montre que de la semaine 5 à la fin de la période de traitement, le nombre de transfusions de globules rouges a été plus élevé (en moyenne 4,10 transfusions) dans le groupe qui avait un taux d'Hb initial < 9 g/dl, intermédiaire (2,10) dans le groupe avec un taux initial d'Hb de 9 à < 10 g/dl, et plus faible (0,90) dans celui qui avait un taux initial d'Hb ≥ 10 g/dl. Ces résultats sont à considérer avec prudence, notamment pour les raisons suivantes :

- la randomisation de l'étude publiée en 2006 n'a pas été stratifiée sur les valeurs initiales d'Hb définissant les sous-groupes de l'analyse de 2012, ce qui expose à un biais de sélection ;
- aucun test statistique n'a été utilisé, il s'agit uniquement de statistiques descriptives qui ne permettent pas de déduire un lien de causalité.

Les résultats de cette étude sont purement exploratoires et ne permettent pas de tirer de conclusion.

⁷ Choi P et al. Dose Conversion Ratio in Hemodialysis Patients Switched from Darbepoetin Alfa to PEG-Epoetin Beta: AFFIRM Study. *Adv Ther* 2013;30:1007-1017.

⁸ Canon JL et al. Transfusion risk in cancer patients with chemotherapy-induced anemia when initiating darbepoetin alfa therapy at a baseline hemoglobin level of <9 g/dL versus 9 to <10 g/dL versus ≥10 g/dL: an exploratory analysis of a phase 3 trial. *Med Oncol* 2012;29:2291-2299.

⁹ 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 I* 2006;98:273-284.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

4.2.1 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les risques identifiés importants associés au traitement par ARANESP et présentés dans le plan de gestion du risque sont les suivants :

- l'hypertension (y compris les crises hypertensives),
- les événements thromboemboliques (veineux uniquement pour l'indication néphrologie),
- les convulsions,
- les réactions allergiques (hypersensibilité),
- l'érythroblastopénie (« antibody-mediated PRCA ») (indication néphrologie uniquement),
- les états vasculaires cérébraux hémorragiques et ischémiques (indication néphrologie uniquement),
- la thrombose de l'abord vasculaire (en dialyse).

Les risques potentiels importants sont les suivants :

- la cardiopathie ischémique (y compris l'infarctus du myocarde) (indication néphrologie uniquement),
- l'insuffisance cardiaque (indication néphrologie uniquement),
- la mortalité et/ou la progression tumorale ou la rechute chez les sujets cancéreux ou ayant des antécédents de cancer,
- l'érythroblastopénie (« antibody-mediated PRCA ») (indication cancérologie uniquement),
- les troubles vasculaires cérébraux (indication cancérologie uniquement).

Les informations considérées comme manquantes, nécessaires pour mieux appréhender le profil de sécurité d'emploi du médicament, sont les suivantes :

- la grossesse,
- l'allaitement,
- l'utilisation en pédiatrie,
- les hyporépondeurs,
- la tolérance pour des doses plus élevées administrées chez des patients avec une insuffisance rénale chronique (indication néphrologie uniquement).

4.2.2 Tolérance de la darbépoétine alfadarbepoetin alfa chez les insuffisants rénaux

Le laboratoire a présenté des données de tolérance issues des études cliniques mentionnées dans le chapitre efficacité^{2,5}.^{Erreur ! Signet non défini.} Les effets indésirables observés étaient ceux déjà mentionnés dans le RCP des spécialités ARANESP.

4.2.3 Tolérance de la darbépoétine alfadarbepoetin alfa chez les patients cancéreux

Effet de la darbépoétine alfa sur la mortalité des patients cancéreux pour traiter leur anémie chimio-induite :

Pour rappel, en 2007-2008, tous les produits de la classe des ASE ont été réévalués par les autorités sanitaires américaines et européennes consécutivement à la publication de résultats d'essais cliniques menés en dehors du cadre de l'AMM (anémie du cancer) et des recommandations sur les taux cibles d'Hb, et dont les résultats cliniques tendaient à démontrer que les ASE pouvaient être associés à une augmentation de la morbi-mortalité des patients cancéreux de tous types. L'EMA a conclu que dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux et a également recommandé de restreindre l'utilisation des érythropoïétines à certains patients dans le cadre de leur anémie chimio-induite.

Dans ce cadre, le laboratoire a présenté les résultats d'une étude de phase III prospective multicentrique (Nitz et al. 2014¹⁰) visant à évaluer l'effet de la darbepoetin alfa en association à

¹⁰ Nitz U. Final results from the prospective phase III WSG-ARA trial: impact of adjuvant darbepoetin alfa on event-free survival in early breast cancer. Ann Onco 2014;25:75-80.

une chimiothérapie adjuvante conventionnelle sur les résultats de survie chez des patientes adultes présentant un cancer du sein avec atteinte ganglionnaire. Au total, 1 234 patientes ont été randomisées pour recevoir une chimiothérapie avec soutien par darbepoétin alfa (500 µg toutes les 3 semaines ; n=615) ou sans darbepoétin alfa (n=619). Le critère d'efficacité principal était la survie sans événement et les critères secondaires comprenaient notamment la toxicité et la survie globale. Le traitement par darbepoétin alfa débutait lorsque le taux d'hémoglobine était < 13,0 g/dl (< 12 g/dl après un amendement approuvé) et arrêté si le taux augmentait à ≥ 14,0 g/dl (≥ 12 g/dl après un amendement approuvé). A 39 mois, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le traitement avec darbepoétin alfa et le traitement sans darbepoétin alfa sur la survie sans événement (darbepoétin alfa : 89,3 %, sans darbepoétin alfa : 87,5 % ; RR = 0,85 ; IC_{95 %} [0,62 ; 1,16] ; P_{log-rank} = 0,55) et sur la survie globale (darbepoétin alfa : 95,5 %, sans darbepoétin alfa : 95,4 % ; RR = 1,0 ; P_{log-rank} = 0,77). Une autre étude fournie par le laboratoire uniquement sous forme de résumé (Delarue et al, 2011¹¹) n'a pu être correctement analysée et ne sera pas décrite.

Autre étude :

Le laboratoire a présenté des données de tolérance issues de l'étude Canon et al, 2012⁸ ; ces données ne montrent pas de nouveau signal par rapport au profil de tolérance connu d'ARANESP.

4.2.4 Pharmacovigilance

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, les données de pharmacovigilance des PSUR ont conduit à des modifications du RCP (cf Annexe). Celles-ci concernent notamment le risque d'hypertension artérielle sévère. Les dernières données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/05/2013 au 31/10/2013) ne montrent pas de nouveau signal.

► Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation et de prescription

4.3.1 Données de prescription

Ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrites en ville pour disposer d'informations pertinentes concernant leur prescription.

4.3.2 Données d'utilisation

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

Dans son avis initial du 5 septembre 2001 relatif à l'inscription des spécialités ARANESP dans le « Traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans » (libellé de l'époque), la Commission avait demandé la mise en place d'études de suivi post-inscription des patients traités par les spécialités ARANESP en conditions réelles de prescription. Lors du 1^{er} renouvellement d'inscription le 6 octobre 2010, deux études observationnelles, dont l'objectif était d'évaluer les conditions d'utilisation, l'efficacité et la tolérance d'ARANESP dans le traitement de l'anémie symptomatique des patients atteints d'IRC, avaient été présentées :

- l'étude EXTEND chez l'insuffisant rénal non dialysé ;
- l'étude ALTERNATE chez le patient dialysé.

La Commission n'avait pas repris les résultats de ces deux études dans son avis rendu car il s'agissait d'études internationales ne pouvant être le reflet des pratiques cliniques françaises et du système de soin français. Depuis, le protocole EXTEND a bénéficié d'un amendement pour

¹¹ Survival effect of darbepoetin alpha in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. 2011 ASCO annual meeting. J Clin Oncol 29:2011 (supl;abstr 9048).

permettre le suivi des patients inclus dans EXTEND jusqu'en 2012, y compris la sous-analyse des patients français. Les résultats dans la population française de l'observatoire ALTERNATE sont également disponibles. Ces données non publiées sont détaillées ci-après.

► Etude observationnelle : Etude EXTEND (patients non dialysés)

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle menée en Europe (dont la France) et l'Australie afin d'évaluer l'efficacité de la darbepoétin alfa administrée à intervalles espacés (toutes les 2 semaines ou une fois par mois) chez des patients atteints d'IRC non dialysés présentant une anémie. Un total de 5723 patients a été inclus dans la population ITT, dont 1405 patients français. Seulement 20% des patients français inclus relevaient d'une indication au traitement par un ASE selon les dernières recommandations (taux d'hémoglobine < 10g/dL). Ces données ne seront donc pas décrites.

► Etude observationnelle : Etude ALTERNATE (patients dialysés)

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique longitudinale, menée en Europe (dont la France) et en Australie, afin d'évaluer l'efficacité de la darbepoétin alfa administrée toutes les 2 semaines (par voie IV ou SC) chez des patients atteints d'IRC dialysés présentant une anémie. Un total de 6104 patients a été inclus dans la population ITT, dont 2980 patients français. Ces patients français avaient un taux d'hémoglobine > à 10 g/dL, ce qui ne répond pas aux recommandations. Pour cette raison, cette étude ne sera pas décrite.

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

Dans son avis du 2 février 2005 relatif à l'extension d'indication des spécialités ARANESP dans le «Traitement de l'anémie chez les patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie», la Commission avait demandé à disposer, pour l'ensemble des érythropoïétines, 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, et la vérification de l'absence de carence martiale ou vitaminique.

Pour répondre à cette demande, trois études observationnelles avaient été présentées par le laboratoire lors du 1^{er} renouvellement d'inscription le 6 octobre 2010 : ATHENA II, OSCAAR et CHOICE (en cours de réalisation à l'époque). La Commission avait jugé que ces données, de qualité non optimale, ne répondaient que de manière partielle à la demande de la Commission (représentativité des centres et des patients non garantie, données manquantes notamment).

Depuis, des données supplémentaires sont disponibles:

- l'analyse finale de l'étude observationnelle CHOICE^{12,13} ainsi que l'analyse des patients français ;
- une étude observationnelle (étude e-AQUA, non publiée) évaluant la qualité de vie de patients présentant une anémie chimio-induite traitée par la darbepoétin alfa ; cette étude fait suite à l'avis de la Commission du 6 juin 2010 qui stipule que l'impact d'ARANESP sur la qualité de vie reste à démontrer.

Ces données sont détaillées ci-après.

► Etude observationnelle : Etude CHOICE

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, multicentrique, menée dans 11 pays européens, dont la France, chez des patients présentant un cancer (sein, ovaire, poumon, colorectal) traités par la darbepoétin alfa pour une anémie chimio-induite. L'objectif était de déterminer le pourcentage de patients obtenant un taux cible d'Hb entre 10 g/dl et 12 g/dl après 9 semaines de traitement. Au total, 1887 patients cancéreux ont été inclus dans l'étude, dont 895 patients

¹² Aerts JG et al. Use of darbepoetin alfa in European clinical practice for the management of chemotherapy induced anaemia in four tumour types: final data from the CHOICE study. Curr Med Res Opin 2012;28:1089-1099.

¹³ Van Belle S et al. Final analysis from the CHOICE study examining darbepoetin alfa use for chemotherapy-induced anaemia in current European clinical practice. Curr Med Res Opin 2012;28:1089-1099

français. 51% des patients français avaient un taux d'hémoglobine initial > 10 g/dL ce qui n'est pas conforme aux recommandations pour instaurer un traitement par un ASE.

► Etude observationnelle : Etude e-AQUA

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, longitudinale, multicentrique, menée chez des patients recevant une chimiothérapie systémique pour des tumeurs solides et qui recevaient également la darbepoétin alfa pour traiter une anémie chimio-induite symptomatique. L'objectif était d'évaluer le pourcentage de patients traités par la darbepoétin alfa présentant une amélioration de la fatigue perçue par le patient (FPP) (critère composite déterminé par l'association des scores de la sous-échelle FACT-F et de l'EVA du niveau de fatigue) et une augmentation du taux d'Hb (≥ 1 g/dl) à la semaine 9 par rapport aux valeurs initiales.

Au total, 424 patients français ont été inclus dans l'étude. Près d'un quart des patients (23,8%) recevaient une chimiothérapie à visée curative, ce qui laisse à penser qu'ils possédaient une espérance de vie « raisonnablement longue » et donc qu'ils n'auraient pas dû être traités par un ASE, selon les dernières recommandations. De plus, à la semaine 9, les données concernant le taux d'hémoglobine étaient disponibles pour seulement 21 % des patients de la population ITT (n=76/365), et pour seulement 15% des patients de la population ITT (n=56/365) en ce qui concerne les scores FACT-F. Au total, ces données ne sont pas analysables.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Stratégie thérapeutique de référence

- **Traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique¹⁴**

Chez un patient atteint d'insuffisance rénale chronique, un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) peut être prescrit devant une anémie, sous trois conditions :

- le taux d'hémoglobine est ≤ 10 g/dL deux fois à 15 jours d'intervalle ;
- cette anémie est responsable de symptômes gênants ;
- elle est exclusivement secondaire à l'IRC (liée à un déficit de production d'érythropoïétine).

L'hémoglobinémie ne doit pas dépasser 12 g/dL sous traitement. En effet, une hémoglobinémie >13 g/dL sous ASE est associée à des risques accrus d'infarctus du myocarde, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose de la fistule artérioveineuse d'hémodialyse, sans apporter de bénéfice symptomatique supplémentaire.

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

Suite à la mise en garde de l'EMA¹, 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 recommandée. 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 associée à un taux Hb ≤ 10 g/dL. Il faut prendre en compte une anémie préexistante à la chimiothérapie, une chute marquée (> 1,5 g/dL) de l'hémoglobine durant la cure, l'état général et cardiovasculaire du patient. La marge d'hémoglobine cible chez ces patients est de 10 à 12 g/dL.

Tout taux d'hémoglobine durablement supérieure à 12 g/dL doit être évité.

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

4.4.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 6 octobre 2010, la place d'ARANESP dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée : ARANESP, en tant qu'un agent stimulant l'érythropoïèse, est un traitement de première intention dans ses deux indications.

¹⁴ HAS. Bon usage du médicament - Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse. Juin 2013.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 octobre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

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

- ▮ 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 elle altère 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.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (transfusions).
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ARANESP reste important dans l'indication « Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant ».

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

- ▮ L'anémie du patient cancéreux peut être consécutive au cancer ou résulter du traitement par chimiothérapie. Sa fréquence est variable en fonction du type de tumeur (10 à 20 % pour le cancer du sein, 50 % à 60 % pour les cancers du poumon et de l'ovaire) et de la nature et de la durée du protocole de chimiothérapie. L'anémie est associée à une augmentation du risque de mortalité (risque cardiaque), de morbidité, d'hospitalisation et elle altère la qualité de vie des patients. Elle peut avoir également des répercussions sur la qualité du traitement.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (transfusions).
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ARANESP reste modéré dans l'indication « Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie ».

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'ARANESP sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

▮ **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Maintien du statut de médicament d'exception.

Annexe : Comparatif du RCP actuel (19/02/2014) par rapport à la version du RCP en date du 30/11/2009.

Partie du RCP	RCP du 30/11/2009	RCP du 19/02/2014
4.2 Posologie et mode d'administration	<p>POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Le traitement par ARANESP® doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus. ARANESP® est présenté en seringue préremplie prête à l'injection et en stylo prérempli prêt à l'injection (SureClick™). ARANESP® présenté en stylo prérempli 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 ». <i>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.(...). Le traitement avec ARANESP® est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants. Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié :</i></p> <p>Adultes insuffisants rénaux chroniques. 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.</p> <p>Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl (0,6 mmol/l) en quatre semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25%. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les quatre semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25% par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25%. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25% inférieure à la dose précédente. Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les deux</p>	<p>POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Le traitement par Aranesp doit être instauré par des médecins ayant l'expérience des indications mentionnées ci-dessus.</p> <p>Posologie : 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. (...) Le traitement avec Aranesp est divisé en deux phases : phase correctrice et phase d'entretien. Les modalités de traitement sont présentées séparément pour les adultes et les enfants.</p> <p>Adultes insuffisants rénaux chroniques :</p> <p>Chez les patients non dialysés, les doses initiales suivantes peuvent aussi être administrées par voie sous-cutanée, en une injection unique : 0.75 µg/kg une fois toutes les 2 semaines ou 1.5 µg/kg une fois par mois. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en 4 semaines), la dose peut être augmentée d'environ 25 %. La posologie ne doit pas être augmentée plus d'une fois toutes les 4 semaines. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, réduire la dose d'environ 25 % par rapport à la dose précédente, en fonction de l'importance de cette augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l), une diminution de dose devra être envisagée. Si le taux d'hémoglobine continue à augmenter, la dose devra être réduite d'environ 25 %. Si après cette réduction de dose, le taux d'hémoglobine augmente toujours, l'administration devra être temporairement suspendue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer. Le traitement sera alors repris à une dose de 25 % inférieure à la dose précédente. Le taux d'hémoglobine doit être mesuré une fois par semaine ou toutes les 2 semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le</p>

semaines jusqu'à ce qu'il se soit stabilisé. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs. Phase d'entretien : ~~Pendant la phase d'entretien, ARANESP®~~ peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines. Les patients dialysés traités par une injection d'ARANESP toutes les 2 semaines devront recevoir une dose initiale d'ARANESP équivalente au double de la dose hebdomadaire préalablement administrée. Chez les patients non dialysés, une fois le taux d'hémoglobine cible atteint par l'administration d'une dose toutes les deux semaines, ARANESP® peut être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les deux semaines.

(...)

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. (...) 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® (µg/semaine) en~~

taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus longs. • Phase d'entretien : **Chez les patients dialysés, Aranesp** peut continuer à être administré en une injection unique hebdomadaire ou une injection une fois toutes les 2 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, **Aranesp peut continuer à être administré en une injection unique une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines ou une fois par mois. Chez les patients traités par Aranesp une fois toutes les deux semaines, et après que** le taux cible d'hémoglobine ait été atteint, Aranesp peut ensuite être administré par injection sous-cutanée une fois par mois en utilisant une dose initiale équivalente au double de la dose utilisée toutes les 2 semaines. (...)

Enfants insuffisants rénaux chroniques : Le traitement des enfants de moins de 1 an n'a pas été étudié. • 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. (...) Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être mesuré à des intervalles plus importants. **La correction de l'anémie chez les patients pédiatriques avec une fréquence d'administration mensuelle d'Aranesp n'a pas été étudiée.** 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 2 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 2 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 2 semaines.

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 2 semaines. La dose initiale hebdomadaire d'Aranesp (µg/semaine) en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose

	<p>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.</p> <p>(...)</p> <p>Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%. Coût du traitement journalier : Se reporter au prix du conditionnement unitaire.</p>	<p>totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 240. La dose initiale d'Aranesp (µg/semaine) à administrer toutes les 2 semaines en pédiatrie peut être calculée en divisant la dose totale de r-HuEPO (UI/semaine) sur 2 semaines par 240. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. (...)</p> <p>Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50 %. Mode d'administration : Aranesp est présenté soit en seringue préremplie prête à l'injection, soit en stylo prérempli prêt à l'injection. • Aranesp en seringue préremplie est administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse tel que décrit en Posologie. • Aranesp en stylo prérempli est destiné à l'administration sous-cutanée uniquement. Alternner les sites d'injection et injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection. Pour les instructions concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination des seringues et des stylos, cf Précautions particulières d'élimination et de manipulation.</p>
4.3 Contre-indications	<p>Hypersensibilité connue à la darbepoétin alfa, à la r-HuEPO ou à l'un des excipients. Hypertension artérielle mal contrôlée.</p>	<p>• Hypersensibilité au principe actif, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Excipients. • Hypertension artérielle mal contrôlée.</p>
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	<p><u>Précautions d'emploi</u> Généralités :</p> <p>Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement, une supplémentation en fer peut être nécessaire.</p> <p>L'absence de réponse au traitement par ARANESP® doit conduire rapidement</p>	<p><u>Précautions d'emploi</u> Généralités : Afin d'améliorer la traçabilité des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs), le nom commercial de l'ASE administré devrait être clairement inscrit dans le dossier du patient. La pression artérielle doit être surveillée chez tous les patients, en particulier pendant la phase d'initiation du traitement par Aranesp. Si la pression artérielle est difficile à contrôler après la mise en place de mesures appropriées, le taux d'hémoglobine peut être réduit en diminuant la posologie ou en espaçant les injections d'Aranesp (se reporter à la rubrique Posologie et Mode d'administration).</p> <p>Des cas d'hypertension sévère, y compris des crises hypertensives, encéphalopathie hypertensive, et convulsions ont été observés chez des patients IRC traités par Aranesp.</p> <p>Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients, avant et pendant le traitement ; une supplémentation en fer peut être nécessaire.</p> <p>L'absence de réponse au traitement par Aranesp doit conduire rapidement à</p>

à en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des agents stimulant l'érythropoïèse et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés avec des érythropoïétines recombinantes, incluant la darbepoétin-alfa. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par la darbepoétin-alfa ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (voir au paragraphe « Effets indésirables »).

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec ARANESP®. (...). Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès, des événements cardiovasculaires graves et de thrombose vasculaire au point d'accès a été observée lorsque des agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l). Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobine étaient augmentés au-delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines. Aranesp devra être utilisé avec précaution chez les patients

en rechercher les causes. Une carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminue l'efficacité des ASEs et doit alors être corrigée. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication grave par l'aluminium, une maladie hématologique sous-jacente ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément d'évaluation de l'activité médullaire. Si les causes habituelles d'une absence de réponse ont été exclues, et si le patient présente une réticulopénie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Si la biopsie de moelle osseuse est compatible avec une érythroblastopénie, une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine devra être effectuée.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine ont été rapportés avec les ASEs, incluant Aranesp. Cela a principalement été rapporté chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique et traités par voie sous-cutanée. Ces anticorps neutralisants présentent une réaction croisée avec les autres érythropoïétines et un traitement relais par Aranesp ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps neutralisants est suspectée ou confirmée (cf Effets indésirables). **Une diminution paradoxale de l'hémoglobine et le développement d'une anémie sévère associés à un nombre faible de réticulocytes doit inciter à interrompre rapidement le traitement par érythropoïétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C et traités par interféron et ribavirine, lorsque les érythropoïétines sont utilisées de façon concomitante. Les érythropoïétines ne sont pas indiquées dans le traitement de l'anémie associée à l'hépatite C.**

L'existence d'une pathologie hépatique évolutive était un critère d'exclusion de toutes les études avec Aranesp. (...). Au cours d'études cliniques, une augmentation du nombre de décès, des événements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires graves y compris des accidents vasculaires cérébraux (AVC), et de thromboses vasculaires au point d'accès a été observée lorsque des ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l). Des essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobine étaient augmentés au-delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines. Aranesp devra être utilisé avec

atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Aranesp.

Patients insuffisants rénaux chroniques : Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20%. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement. Chez ces patients une limite supérieure de 12 g/dl (7,5 mmol/l) est souhaitable, sauf si une symptomatologie sévère (ex. : angor) impose une autre approche. La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par ARANESP®.

Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par ARANESP®, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. (...). Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation d'ARANESP® et d'autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs) ont montré : - un raccourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). (...). Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite au paragraphe

précaution chez les patients atteints d'épilepsie. Des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Aranesp.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose (cf Formes et Présentations, Composition), c'est-à-dire qu'il est considéré essentiellement « sans sodium ». Patients insuffisants rénaux chroniques : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine durant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux cible d'hémoglobine recommandé à la rubrique Posologie et Mode d'administration. Au cours des études cliniques, une augmentation du nombre de décès, des événements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires graves, y compris des AVC, et de thromboses vasculaires au point d'accès a été observée lorsque des ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 12 g/dl (7,5 mmol/l). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas démontré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration des érythropoïétines, lorsque les taux d'hémoglobine étaient augmentés au-delà des valeurs permettant de contrôler les symptômes de l'anémie et d'éviter le recours aux transfusions sanguines. Une supplémentation en fer est recommandée chez tous les patients dont le taux de ferritine sérique est inférieur à 100 µg/l ou dont la saturation de la transferrine est inférieure à 20 %. La kaliémie devra être surveillée régulièrement durant le traitement par Aranesp.

Une élévation du taux de potassium a été rapportée chez quelques patients traités par Aranesp, bien que le lien de causalité n'ait pas été établi. (...). Au cours d'études cliniques contrôlées, l'utilisation d'Aranesp et d'autres ASEs ont montré : • un raccourcissement du temps jusqu'à progression tumorale chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou à un stade avancé et recevant une radiothérapie, lorsque les ASEs étaient administrés dans le but d'atteindre des taux cibles d'hémoglobine supérieurs à 14 g/dl (8,7 mmol/l). (...). Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients atteints de tumeurs solides ou de pathologies malignes lymphoprolifératives, respecter strictement l'adaptation posologique décrite dans la rubrique Posologie et Mode d'administration, afin de minimiser les

	«Posologie et mode d'administration», afin de minimiser les risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.	risques éventuels d'événements thromboemboliques. Le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine doivent également être surveillés à intervalles réguliers.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre ARANESP® et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les médicaments ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si la darbepoétin alfa est administrée en même temps que l'un de ces produits, leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.	INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : Interactions médicamenteuses : Les résultats cliniques disponibles à ce jour n'ont pas mis en évidence d'interaction entre la darbepoétin alfa et d'autres substances. Cependant, il y a un risque potentiel d'interaction médicamenteuse avec les substances ayant une forte affinité de liaison avec les globules rouges comme la ciclosporine et le tacrolimus. Si Aranesp est administré en même temps que l'un de ces traitements , leurs taux sanguins devront être surveillés et un ajustement de leur posologie devra être effectué en fonction de l'augmentation du taux d'hémoglobine.
4.6 Fécondité, grossesse et allaitement	GROSSESSE ET ALLAITEMENT Aucune donnée clinique n'est disponible chez la femme enceinte. Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal. Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte. Comme il n'y a pas d'expérience clinique chez la femme en période d'allaitement, il est recommandé de ne pas administrer ARANESP® chez la femme qui allaite. Quand le traitement par ARANESP® est absolument indiqué, l'allaitement devra être interrompu.	FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Grossesse : Il n'existe pas d'études pertinentes et bien conduites concernant l'utilisation d'Aranesp chez la femme enceinte. Les études animales n'ont pas montré d'effet délétère sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal. Aucune altération de la fécondité n'a été détectée. Des mesures de prudence sont requises en cas de prescription chez la femme enceinte. Les femmes dont la grossesse survient au cours du traitement par Aranesp doivent être incitées à s'inscrire dans le Programme de Surveillance des Grossesses d'Amgen. Les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la notice. Allaitement : On ne sait pas si Aranesp est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Aranesp doit être prise au regard du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.
Section 4.8 Effets indésirables	EFFETS INDESIRABLES : Généralités : Des cas de réactions allergiques graves comprenant réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, dyspnée, rash cutané et urticaire ont été rapportés avec la darbepoétin alfa. Expérience issue des essais cliniques : Patients insuffisants rénaux chroniques : Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Aranesp et 591 traités par la r HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Aranesp, 83% ont été dialysés et 17% n'ont pas été dialysés. Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où ARANESP® a été administré par voie sous-cutanée. Cette	EFFETS INDÉSIRABLES : Résumé du profil de tolérance : Les effets indésirables identifiés associés à Aranesp sont l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux, les événements thromboemboliques, les convulsions, les réactions allergiques, un rash/érythème et une érythroblastopénie : cf Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi. Une douleur au point d'injection a été rapportée comme attribuable au traitement dans les études où Aranesp a été administré par voie sous-cutanée. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection.

observation a été plus fréquente qu'avec la r-HuEPO. La gêne au point d'injection était généralement légère et transitoire et survenait le plus souvent après la première injection. L'incidence des effets indésirables considérés comme étant reliés au traitement par ARANESP® dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	Incidence chez les patients	Effets indésirables
Troubles-Cardiaques	Très Fréquent ($\geq 1/10$)	Hypertension artérielle
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Rash/ Erythème
Troubles-vasculaires	Peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$)	Évènements thrombo-emboliques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent ($\geq 1/100$ à $\leq 1/10$)	Douleur au point d'injection

Liste tabulée des effets indésirables : Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence non connue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les données sont présentées séparément pour les patients atteints d'IRC et pour les patients cancéreux en raison des profils d'effets indésirables différents dans ces populations.
Patients insuffisants rénaux chroniques : Les données sont issues d'études contrôlées incluant 1357 patients, 766 traités par Aranesp et 591 traités par la r-HuEPO. Dans le groupe de patients traités par Aranesp, 83 % ont été dialysés et 17 % n'ont pas été dialysés. Les accidents vasculaires cérébraux ont été identifiés comme effets indésirables dans une étude clinique supplémentaire (TREAT, cf Propriétés pharmacodynamiques). L'incidence des effets indésirables au travers des études cliniques contrôlées et de l'expérience après commercialisation est :

Classification MedDRA par système organe	Incidence chez les patients	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Très fréquent*	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Peu fréquent*	Convulsions
Affections cardiaques	Fréquent*	Hypertension artérielle
Affections vasculaires	Fréquent	Évènements thromboemboliques y compris embolie pulmonaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash/érythème

Patients cancéreux : Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de ~~sept~~ **7** études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Aranesp et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du ~~colon~~ **côlon** ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome, ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques. L'incidence des effets indésirables ~~considérés comme étant reliés au traitement par ARANESP®~~ **au travers** dans les études cliniques contrôlées est :

Classification MedDRA par système organe	Incidence	Effets indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Rash/Erythème
Affections vasculaires	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Évènements thrombo-emboliques y compris embolie pulmonaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent ($\geq 1/10$) Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Œdème Douleur au point d'injection

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fréquent	Œdème Douleur au point d'injection
---	--------------------------------------	--

*Cf Description de certains effets indésirables.

Patients cancéreux : Les effets indésirables ont été déterminés sur la base du regroupement des données de **7** études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo avec un total de 2112 patients (1200 sous Aranesp et 912 sous placebo). Les patients présentant une tumeur solide (par exemple cancer du poumon, du sein, du **côlon** ou des ovaires) ou des hémopathies malignes lymphoïdes (par exemple lymphome ou myélome multiple) ont été inclus dans ces études cliniques. L'incidence des effets indésirables **au travers des études cliniques contrôlées et de l'expérience après commercialisation** est :

Classification MedDRA par système organe	Incidence chez les patients	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence non connue*	Érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	Très fréquent*	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Fréquent Peu fréquent*	Accidents vasculaires cérébraux Convulsions
Affections cardiaques	Très fréquent	Hypertension artérielle
Affections vasculaires	Peu fréquent	Évènements thromboemboliques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash/ érythème
Troubles généraux	Très Fréquent	Œdème

	<p>Expérience après commercialisation : Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation d'Aranesp : • Erythroblastopénie. Des cas isolés d'érythroblastopénie dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients traités par voie sous-cutanée pour une insuffisance rénale chronique. En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Aranesp doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (se reporter au paragraphe « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). • Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, rash cutané et urticaire. • Convulsions.</p>	<p>et anomalies au site d'administration</p>	<p>Fréquent</p>	<p>Douleur au point d'injection</p>
<p>*Cf Description de certains effets indésirables. Description de certains effets indésirables : Patients insuffisants rénaux chroniques : Les accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés comme fréquents chez les patients atteints d'IRC dans l'étude TREAT (cf Propriétés pharmacodynamiques). Des cas isolés d'érythroblastopénie, dus à des anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine, ont été rapportés principalement chez les patients atteints d'IRC traités par Aranesp par voie sous-cutanée. En cas d'érythroblastopénie diagnostiquée, le traitement par Aranesp doit être interrompu et les patients ne doivent pas être traités par une autre érythropoïétine recombinante (cf Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi). La fréquence de toutes les réactions d'hypersensibilité a été estimée d'après les données des essais cliniques comme très fréquente chez les patients atteints d'IRC. Des cas de réactions allergiques graves ont été rapportés, y compris réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, bronchospasme allergique, rash cutané et urticaire, associés à la darbepoétin alfa. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant la darbepoétin alfa (cf Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi). La fréquence est estimée d'après les données des essais cliniques comme peu fréquente chez les patients atteints d'IRC. Patients cancéreux : Une hypertension artérielle a été observée chez les patients cancéreux lors de l'expérience après commercialisation (cf Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi). La fréquence est estimée d'après les données des essais cliniques comme fréquente chez les patients cancéreux et était également fréquente dans les groupes placebo. Des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez les patients cancéreux lors de l'expérience après commercialisation. La fréquence de toutes les réactions allergiques a été estimée d'après les données des essais cliniques comme très fréquente chez les patients cancéreux. Les réactions allergiques ont également été très fréquentes dans les groupes placebo. Des cas de réactions allergiques graves ont été rapportés, y compris réactions anaphylactiques, œdème de Quincke, bronchospasme allergique, rash cutané et urticaire, associés à la darbepoétin alfa. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant la darbepoétin alfa lors de l'expérience après commercialisation (cf Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi). La fréquence est estimée d'après les données des essais cliniques comme peu fréquente chez les patients cancéreux. Les convulsions ont été fréquentes</p>				

		<p>dans les groupes placebo. Population pédiatrique en insuffisance rénale chronique : Les données de tolérance concernant l'utilisation d'Aranesp dans la population pédiatrique sont limitées. La tolérance d'Aranesp a été évaluée dans une étude clinique chez des enfants (âgés de 1 à 18 ans) atteints d'IRC, dialysés ou non dialysés, stabilisés sous epoetin alfa puis convertis à Aranesp pour le maintien de leurs taux d'hémoglobine. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié chez les enfants par rapport à ceux rapportés précédemment chez les adultes.</p>
<p>Section 4.9: Surdosage</p>	<p>SURDOSAGE : La marge thérapeutique d'ARANESP® est très large. Même à des taux sériques très élevés aucun symptôme de surdosage n'a été observé. En cas de polyglobulie, le traitement par ARANESP® devra être temporairement interrompu (voir paragraphe «Posologie et mode d'administration»). Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.</p>	<p>SURDOSAGE : La quantité maximale d'Aranesp qui peut être administrée en toute sécurité à des doses uniques ou multiples n'a pas été déterminée. Le traitement par Aranesp peut entraîner une polyglobulie si le taux d'hémoglobine n'est pas étroitement surveillé et la dose correctement ajustée. Des cas d'hypertension artérielle sévère ont été observés après un surdosage avec Aranesp (cf Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi). En cas de polyglobulie, le traitement par Aranesp devra être temporairement interrompu (cf Posologie et Mode d'administration).Une saignée peut être réalisée en cas de nécessité clinique.</p>