

AVIS DE LA COMMISSION02 février 2005

ARANESP 10 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie  
1 seringue préremplie en verre de 0,4 ml avec aiguille (356 781-3)  
4 seringue préremplie en verre de 0,4 ml avec aiguille (356 783-6)

ARANESP 15 microgrammes, solution injectable en flacon  
1 flacon en verre de 1 ml (356 806-6)  
4 flacon en verre de 1 ml (356 807-2)

ARANESP 15 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie  
1 seringue préremplie en verre de 0,375 ml avec aiguille (356 784-2)  
4 seringue préremplie en verre de 0,375 ml avec aiguille (356 785-9)

ARANESP 20 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie  
1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille 356 786-5  
4 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille 356 787-1

ARANESP 25 microgrammes, solution injectable en flacon  
1 flacon en verre de 1 ml (356 808-9)  
4 flacon en verre de 1 ml (356 809-5)

ARANESP 30 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie  
1 seringue préremplie en verre de 0,3 ml avec aiguille 356 788-8  
4 seringue préremplie en verre de 0,3 ml avec aiguille 356 789-4

ARANESP 40 microgrammes, solution injectable en flacon  
1 flacon en verre de 1 ml (356 810-3)  
4 flacon en verre de 1 ml (356 812-6)

ARANESP 40 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie  
1 seringue préremplie en verre de 0,4 ml avec aiguille (356 790-2)  
4 seringue préremplie en verre de 0,4 ml avec aiguille (356 791-9)

ARANESP 50 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie  
1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (356 792-5)  
4 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (356 793-1)

ARANESP 60 microgrammes, solution injectable en flacon  
1 flacon en verre de 1 ml (356 813-2)  
4 flacon en verre de 1 ml (356 814-9)

ARANESP 60 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie  
1 seringue préremplie en verre de 0,3 ml avec aiguille (356 794-8)  
4 seringue préremplie en verre de 0,3 ml avec aiguille (356 795-4)

ARANESP 80 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie  
1 seringue préremplie en verre de 0,4 ml avec aiguille (356 796-0)  
4 seringue préremplie en verre de 0,4 ml avec aiguille (356 797-7)

ARANESP 100 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie  
1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (356 798-3)  
4 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (356 800-8)

**ARANESP 150 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie**  
**1 seringue préremplie en verre de 0,3 ml avec aiguille (356 801-4)**  
**4 seringue préremplie en verre de 0,3 ml avec aiguille (356 802-0)**

**ARANESP 300 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie**  
**1 seringue préremplie en verre de 0,6 ml avec aiguille (356 803-7)**  
**4 seringue préremplie en verre de 0,6 ml avec aiguille (356 804-3)**

**ARANESP 500 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie**  
**1 seringue préremplie en verre de 1 ml avec aiguille (360 511-7)**  
**4 seringue préremplie en verre de 1 ml avec aiguille (360 512-3)**

## **Laboratoires AMGEN**

darbepoetin alfa

Liste I

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 08 juin 2001

Rectificatif d'AMM :

- 22 août 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.
- 11 août 2003 : extension d'indication dans le traitement de l'anémie chez les patients adultes atteints d'hémopathies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication aux hémopathies malignes avec modification du libellé de l'indication comme suit :

« Traitement de l'anémie chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie » remplace « traitement de l'anémie chez les patients adultes atteints de tumeurs solides (pathologies malignes non hématologiques) et recevant une chimiothérapie »

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

darbepoetin alpha

### 1.2. Indications

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

Traitement de l'anémie 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 préremplie prête à l'injection.

#### ***Traitement de l'anémie chez les patients insuffisants rénaux chroniques***

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

Le traitement par Aranesp est divisé en deux phases – phase correctrice et phase d'entretien :

#### ***Phase correctrice***

La dose initiale est de 0,45 µg/kg de poids corporel, administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, en une injection unique hebdomadaire. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl [0,6 mmol/l] en 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 2,5 g/dl (1,6 mmol/l) au cours des quatre semaines, réduire la dose de 25% à 50% par rapport à la dose précédente, en fonction du niveau d'augmentation. Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l), interrompre le traitement jusqu'à ce que l'hémoglobine redescende en dessous de 13 g/dl (8,1 mmol/l) et reprendre ensuite le traitement à une dose inférieure d'environ 25% par rapport à la dose précédente. Le taux d'hémoglobine doit être déterminé une fois par

semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à stabilisation. Ensuite, le taux d'hémoglobine peut être contrôlé périodiquement.

### ***Phase d'entretien***

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

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

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

L'expérience clinique a montré 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 être traités par Aranesp une semaine sur deux. La dose initiale d'Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{semaine}$ ) peut être calculée en divisant la dose totale hebdomadaire de r-HuEPO (UI/semaine) par 200. En raison des variabilités individuelles, la recherche de la dose thérapeutique optimale doit être effectuée pour chaque patient. Lors de la substitution de la r-HuEPO par Aranesp, le taux d'hémoglobine doit être surveillé une fois par semaine ou toutes les deux semaines et la même voie d'administration doit être utilisée.

### ***Traitement de l'anémie chez les patients cancéreux***

Aranesp doit être administré par voie sous-cutanée à des patients présentant une anémie (taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dl (6,8 mmol/l)). Le but du traitement est d'augmenter le taux d'hémoglobine au-dessus de 12 g/dl (7,5 mmol/l) et de réduire les besoins transfusionnels.

La dose initiale recommandée est de 2,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de poids corporel, administrée une fois par semaine. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est insuffisante (moins de 1 g/dl (0,6 mmol/l) après 4 semaines), la dose doit être doublée. Le traitement doit être continué pendant environ quatre semaines après la fin de la chimiothérapie. La poursuite du traitement peut s'avérer inefficace si l'augmentation du taux d'hémoglobine demeure insuffisante 4 semaines après le doublement de la posologie.

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l), l'administration de darbepoétin alfa doit être interrompue jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende à 13 g/dl (8,1 mmol/l) puis le traitement doit être repris à une dose inférieure d'environ 50% par rapport à la dose précédente.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2003

B :	sang et organes hématopoï étiques
B03 :	Préparations antianémiques
B03XA :	Autres préparations antianémiques
B03XA02 :	darbepoetin alfa

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1 Médicaments de comparaison

- epoetin alfa (EPREX)
- epoetin bêta (NEORECORMON)

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans l'extension d'indication «Traitement de l'anémie chez des patients adultes atteints d'hémopathies malignes non myéloï des et recevant une chimiothérapie »

### 3.1. Efficacité

Deux études cliniques randomisées en double aveugle ont comparé l'efficacité et la tolérance d'ARANESP versus placebo chez des patients anémiques atteints d'hémopathies malignes lymphoprolifératives et traités par chimiothérapie.

#### 3.1.1 Etude 990114 :

Etude de phase II ayant inclus 66 patients randomisés en ratio 1 : 2 : 2 : 1 recevant soit la darbepoetin alfa à des doses de 1,0 µg/kg (n = 11) ou 2,25 µg/kg (n = 22) ou 4,5 µg/kg (n = 22) soit un placebo (n = 11) une fois par semaine pendant 12 semaines.

Objectif :

L'objectif de cette étude était d'évaluer la relation dose-effet.

Critères d'inclusion :

- hémopathie maligne lymphoproliférative traitée par chimiothérapie
- anémie Hb  $\leq$  11g/dL

Critères de non inclusion :

- transfusion de culots globulaires dans les 2 semaines avant la randomisation ou de plus de 1 culot globulaire dans les 4 semaines avant la randomisation

Critère de jugement principal :

- Pourcentage de patients répondeurs, caractérisés par une variation du taux d'hémoglobine  $\geq$  2g/dl par rapport à l'inclusion. Cette augmentation devait être maintenue pendant au moins 28 jours ou jusqu'à la fin du traitement par chimiothérapie, en l'absence de toute transfusion pendant cette période et durant les 28 jours précédant cette période.

Critères de jugement secondaires :

- Pourcentage de patients ayant reçu une transfusion de la 5<sup>ème</sup> semaine à la fin de l'étude.
- Pourcentage de patients présentant une correction de l'anémie (taux d'hémoglobine  $\geq 12\text{g/dl}$ ). Cette augmentation devait être maintenue pendant au moins 28 jours ou jusqu'à la fin du traitement par chimiothérapie, en l'absence de toute transfusion pendant cette période et durant les 28 jours précédant cette période.

Résultats :

- Pour le critère principal, le pourcentage des patients ayant présenté une variation du taux d'hémoglobine  $\geq 2\text{g/dl}$  par rapport à l'inclusion a été de :
  - 45% des patients ayant reçu ARANESP à la dose de 1,0  $\mu\text{g/kg}$
  - 55% des patients ayant reçu ARANESP à la dose de 2,25  $\mu\text{g/kg}$
  - 62% des patients ayant reçu ARANESP à la dose de 4,5  $\mu\text{g/kg}$
  - 10% des patients ayant reçu le placeboAu total, une différence statistiquement significative a été montrée en faveur d'ARANESP ( $p=0,003$ ).
- Critères secondaires : le pourcentage de sujets ayant reçu une transfusion entre la 5<sup>ème</sup> semaine et la fin de l'étude a été significativement inférieur dans le groupe ARANESP versus placebo ( $p=0,029$ ).

Conclusion :

Sur la base de ces résultats, la dose retenue a été de 2,25  $\mu\text{g/kg}$ .

### 3.1.2 Etude 20000161 :

Etude de phase III ayant inclus 349 patients anémiques atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes et traités par chimiothérapie. Les patients ont été randomisés en ratio 1 : 1 recevant soit la darbepoétin alfa à des doses de 2.25  $\mu\text{g/kg}$  ( $n = 176$ ) soit le placebo ( $n = 173$ ) une fois par semaine pendant 12 semaines. Le traitement par ARANESP débutait le premier jour de la chimiothérapie.

Objectifs :

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

Critères d'inclusion :

- hémopathie maligne lymphoproliférative traitée par chimiothérapie
- anémie Hb  $\leq 11\text{g/dL}$

Critères de non inclusion :

- transfusion de culots globulaires dans les 2 semaines avant la randomisation ou de plus de 1 culot globulaire dans les 4 semaines avant la randomisation.

Critère de jugement principal :

- Pourcentage de patients répondeurs, caractérisés par une variation du taux d'hémoglobine  $\geq 2\text{g/dl}$  par rapport à l'inclusion. Cette augmentation devait être maintenue jusqu'à la fin du traitement par chimiothérapie, en absence de toute transfusion pendant cette période ou durant les 28 jours précédant cette période.

Critères de jugement secondaires :

- Pourcentage de patients ayant reçu une transfusion de la 5<sup>ème</sup> semaine à la fin de l'étude.
- Amélioration de la qualité de vie mesurée par le « FACT Fatigue Scale ».

### Résultats :

L'analyse en ITT a porté sur 344 patients (darbepoetin : n = 174, placebo : n = 170). 173 patients (50%) présentaient un lymphome (lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, maladie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique) et 171 présentaient un myélome.

Les cytotoxiques utilisés dans les protocoles de chimiothérapies était répartis de façon identique entre les deux groupes.

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

Concernant les critères secondaires :

- 29% des patients du groupe ARANESP ont reçu une transfusion sanguine de la 5<sup>ème</sup> semaine à la fin de l'étude versus 50% pour le groupe placebo ( $p < 0,001$ ).
- Par rapport au placebo, une amélioration statistiquement significative de la fatigue a été notée ( $p = 0,032$ ), mesurée par l'échelle FACT-fatigue.

### **3.2. Effets indésirables**

Dans les 2 études, il n'a pas été montré de différence significative entre les groupes ARANESP/Placebo pour la survenue d'événements indésirables.

Dans l'étude de phase II, 95% des patients (n = 55) du groupe ARANESP et 91% des patients (n = 10) du groupe placebo ont eu au moins un effet indésirable, jugé dans la plupart des cas non lié à l'administration du produit. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : nausée, asthénie, fièvre et vomissements.

Dans l'étude de phase III, des effets indésirables graves ont été rapportés chez 51 patients dans le groupe ARANESP et 63 dans le groupe placebo. Ces effets indésirables ont été déclarés liés à l'administration du produit chez 3 patients pour chacun des groupes. 10 décès (6%) sont survenus dans le groupe ARANESP et 4 (2%) dans le groupe placebo, dans les 30 jours après la dernière injection du traitement. Aucun décès n'a été attribué à la prise du traitement.

### **3.3. Conclusion**

L'étude de phase III a montré que 58% des patients du groupe ARANESP ont présenté une augmentation du taux d'hémoglobine  $>$  2g/dl par rapport à l'inclusion, versus 16% pour les patients du groupe placebo ( $p < 0,001$ ).

Il n'existe cependant pas d'études comparatives versus comparateurs actifs.

### **3.4. Données complémentaires de tolérance**

En 2004, le RCP d'ARANESP a été modifié suite au dépôt du PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> mai au 31 octobre 2003. Un rajout du texte suivant a été effectué dans la rubrique effets indésirables :

« Les études cliniques ont montré une fréquence plus élevée d'événements thrombotiques chez les patients cancéreux traités par ARANESP comparativement aux patients recevant le placebo.

Chez les patients ayant des antécédents d'événements thrombotiques, une évaluation médicale approfondie du rapport bénéfice/risque doit être réalisée avant d'envisager un traitement par ARANESP. ».

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

L'anémie chez les patients adultes atteints d'hémopathies 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 érythropoïétiques, 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.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

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

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Devant une anémie chez un patient atteint d'hémopathie maligne non myéloïde et traité par chimiothérapie, les autres causes d'anémie (déficit en fer, en vitamine B12, en folate ; hémolyse ; pertes sanguines) doivent être recherchées et, chaque fois que possible, corrigées.

Afin d'obtenir une réponse optimale, il est nécessaire de s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes.

Au cours du traitement, une surveillance étroite est nécessaire : suivi du taux d'hémoglobine, suivi de la pression artérielle, suivi des éléments figurés, y compris des plaquettes sanguines.

L'administration d'ARANESP concerne des patients ayant un taux d'hémoglobine < 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 cardio-vasculaire du patient. Le taux d'hémoglobine cible chez ces patients est d'environ 12 g/dl. Un taux d'hémoglobine > 14 g/dl doit faire interrompre le traitement jusqu'à une valeur < 13 g/dl. Le traitement peut alors être repris en diminuant la posologie de 50%. L'intérêt de la prescription doit être réévalué à chaque nouvelle cure.

#### 4.4. Population cible

La population cible correspondant à l'extension d'indication peut-être décomposée en 2 sous-populations de patients recevant une chimiothérapie et pour lesquels un traitement de l'anémie est indiqué :

- sous-population 1 : adultes atteints de tumeurs solides (pathologies malignes non hématologiques)
- sous-population 2 : adultes atteints d'hémopathies malignes non myéloïdes.

La darbepoétin ayant déjà l'inscription sécurité sociale et collectivités dans l'indication du traitement de l'anémie chez les patients adultes atteints de tumeurs solides (pathologies malignes non hématologiques) et recevant une chimiothérapie (avis du 18 décembre 2002), le calcul de la population cible ci-après donne qu'une estimation de la population cible supplémentaire, celle des patients avec hémopathies malignes non myéloïdes (sous-population 2).

Selon les données françaises disponibles, 38 600 patients recevraient une chimiothérapie pour hémopathies malignes (Louis Harris 2003).

70% à 80% de ces patients (27 000 à 31 000) seraient susceptibles de recevoir des facteurs de croissance érythropoïétiques, ce nombre comprenant les leucémies aiguës myéloïdes, les syndromes myélodysplasiques et les leucémies myéloïdes chroniques qui ne sont pas comprises dans l'extension indication.

Selon les données internationales de prévalence et d'incidence, le nombre de patients atteints d'hémopathies malignes myéloïdes (leucémies aiguës myéloïdes, syndromes myélodysplasiques et leucémies myéloïdes chroniques) dans cette population peut être estimé à 7 000 sujets.

On estime donc entre 20 000 et 24 000 le nombre de patients recevant une chimiothérapie pour hémopathies malignes non myéloïdes et susceptibles de recevoir des facteurs de croissance érythropoïétiques.

Sur ces bases, la population cible **supplémentaire** d'ARANESP dans l'extension d'indication serait de l'ordre de **20 000 à 24 000 patients**.

#### **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.

La Commission demande à disposer des résultats d'une étude observationnelle sur les conditions d'utilisations 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.

4.5.1 Taux de remboursement : 65%.