

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

#### Arrêté du 25 mai 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : AFSS1611674A

Le ministre des finances et des comptes publics et la ministre des affaires sociales et de la santé,  
Vu le code de la santé publique ;  
Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17 et R. 163-2 à R. 163-14 ;  
Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application des articles R. 163-2 et R. 165-1 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 dudit code ;  
Vu l'arrêté du 18 avril 2008 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;  
Vu l'avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – La fiche d'information thérapeutique relative à EPREX qui figurait en annexe II de l'arrêté du 18 avril 2008 susvisé est supprimée et remplacée par l'annexe jointe au présent arrêté.

**Art. 2.** – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que son annexe au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 25 mai 2016.

*La ministre des affaires sociales  
et de la santé,*

Pour la ministre et par délégation :

*La sous-directrice de la politique  
des produits de santé et de la qualité  
des pratiques et des soins,  
C. CHOMA*

*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,  
T. WANECQ*

*Le ministre des finances  
et des comptes publics,  
Pour le ministre et par délégation :  
Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,  
T. WANECQ*

## A N N E X E I

### FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

#### **EPREX (époétine alpha)**

(Laboratoire JANSSEN-CILAG)

#### **Médicament d'exception**

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. article R. 163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception ([www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/formulaires/S3326.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf)) sur laquelle le prescripteur s'engage à

respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

EPREX 2 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie.  
B/6 seringues préremplies de 0,5 mL (CIP : 34009 364 666 5 4).  
EPREX 4 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie.  
B/6 seringues préremplies de 0,5 mL (CIP : 34009 364 667 1 5).  
EPREX 10 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie.  
B/6 seringues préremplies de 0,3 mL (CIP : 34009 364 668 8 3).  
EPREX 10 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie.  
B/6 seringues préremplies de 0,4 mL (CIP : 34009 364 669 4 4).  
EPREX 10 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie.  
B/6 seringues préremplies de 0,5 mL (CIP : 34009 354 970 3 1).  
EPREX 10 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie.  
B/6 seringues préremplies de 0,6 mL (CIP : 34009 354 972 6 0).  
EPREX 10 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie.  
B/6 seringues préremplies de 0,8 mL (CIP : 34009 354 974 9 9).  
EPREX 10 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie.  
B/6 seringues préremplies de 1 mL (CIP : 34009 349 312 1 5).  
EPREX 40 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie.  
B/1 seringue préremplie de 0,5 mL (CIP : 34009 369 919 9 6).  
EPREX 40 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie.  
B/1 seringue préremplie de 0,75 mL (CIP : 34009 383 276 4 9).  
EPREX 40 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie.  
B/1 seringue préremplie de 1 mL (CIP : 34009 369 923 6 8).

### 1. Indications remboursables (\*)

Traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique (IRC) :

- chez les adultes et les enfants âgés de 1 à 18 ans hémodialysés et chez les patients adultes en dialyse péritonéale ;
- chez les adultes insuffisants rénaux non encore dialysés pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients.

Traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels chez les adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, un lymphome malin ou un myélome multiple, et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple, état cardiovasculaire, anémie pré-existante au début de la chimiothérapie).

Augmentation des dons de sang autologue chez les adultes participant à un programme de transfusions autologues différées. Le traitement doit être uniquement administré aux patients présentant une anémie modérée (concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dl [soit 6,2 - 8,1 mmol/l], sans carence martiale) s'il n'existe pas ou peu de méthodes d'épargne du sang lorsqu'une intervention chirurgicale majeure programmée nécessite de grandes quantités de sang (4 unités de sang ou plus chez les femmes et 5 unités de sang ou plus chez les hommes).

Réduction de l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les adultes, sans carence martiale, devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dl) qui n'ont pas accès à un programme de transfusions autologues différées et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1 800 ml).

### 2. Conditions de prescription et de délivrance (\*\*)

Liste I.

Prescription initiale hospitalière d'une durée de 1 an.

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

### 3. Modalités d'utilisation (\*\*)

Voir RCP en vigueur.

### 4. Stratégie thérapeutique (\*)

*Traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique*

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

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

- rechercher une cause extrarénale 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 (époétine alpha, bêta ou delta, ou darbépoétine alpha), après s'être assuré de l'absence d'une cause curable de l'anémie autre que l'insuffisance rénale.

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

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

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

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 chez l'adulte et 9,5 à 11 g/dL chez l'enfant (RCP européen des érythropoïétines).

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

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

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

Suite à la mise en garde de l'EMA (1), 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  $\leq$  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.

#### *Réduction de l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients devant subir une chirurgie orthopédique majeure programmée*

L'administration d'érythropoïétine s'adresse à des patients ayant une anémie modérée (taux Hb : 10 à 13 g/dL), qui n'ont pas accès à un programme de prélèvement autologue différé et chez lesquels on s'attend à un risque présumé important de complications transfusionnelles et à des pertes de sang modérées (900 à 1 800 mL) lors de la chirurgie orthopédique majeure programmée.

#### *Transfusion autologue programmée chez les patients adultes devant subir une intervention chirurgicale*

L'administration d'érythropoïétine pour augmenter les dons de sang autologues chez les malades participant à un programme de transfusion autologues différées, s'adresse exclusivement à des patients présentant une anémie modérée (taux Hb : 10 à 13 g/dL, sans carence en fer), si les procédures d'épargne sanguine ne sont pas disponibles ou pas suffisantes lorsque l'intervention majeure non urgente prévue nécessite un volume important de sang (4 unités sanguines ou plus chez la femme, 5 unités ou plus chez l'homme). Dans cette indication, les bénéfices doivent être évalués au regard des risques d'événements thromboemboliques signalés.

### 5. SMR/ASMR (\*)

La CT a évalué ce médicament le 06/04/2016 et le 20/04/2016. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

#### Service médical rendu

##### *Anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique*

Le service médical rendu par EPREX 40 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie, est important dans le traitement d'entretien des adultes insuffisants rénaux non encore dialysés pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients.

Pour les autres spécialités EPREX :

Le service médical rendu par EPREX reste important dans le traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique :

- chez les adultes et les enfants âgés de 1 à 18 ans hémodialysés et chez les patients adultes en dialyse péritonéale ;
- chez les adultes insuffisants rénaux non encore dialysés pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients.

#### *Oncologie*

Le service médical rendu par les spécialités EPREX reste modéré chez les adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, un lymphome malin ou un myélome multiple, et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple, état cardiovasculaire, anémie pré-existante au début de la chimiothérapie) pour le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels.

#### *Transfusions autologues différées et chirurgie orthopédique majeure programmée*

Le service médical rendu par les spécialités EPREX reste important :

- chez les adultes participant à un programme de transfusions autologues différées pour augmenter les dons de sang autologue : le traitement doit être uniquement administré aux patients présentant une anémie modérée (concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dl [soit 6,2 - 8,1 mmol/l], sans carence martiale) s'il n'existe pas ou peu de méthodes d'épargne du sang lorsqu'une intervention chirurgicale majeure programmée nécessite de grandes quantités de sang (4 unités de sang ou plus chez les femmes et 5 unités de sang ou plus chez les hommes) ;
- chez les adultes, sans carence martiale, devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologue : l'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dl) qui n'ont pas accès à un programme de transfusions autologues différées et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1 800 ml).

#### Amélioration du service médical rendu

EPREX 40 000 UI/ml, solution injectable en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres ASE dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique (IRC) :

- chez les adultes et les enfants âgés de 1 à 18 ans hémodialysés et chez les patients adultes en dialyse péritonéale ;
- chez les adultes insuffisants rénaux non encore dialysés pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients.

## 6. Prix et remboursement des présentations disponibles

Coût de traitement :

N° CIP	PRÉSENTATION	PPTTC en euros
34009 364 666 5 4	EPREX 2 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/6)	45,70
34009 364 667 1 5	EPREX 4 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/6)	87,93
34009 364 668 8 3	EPREX 10 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6)	130,16
34009 364 669 4 4	EPREX 10 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,4 ml en seringue préremplie (B/6)	172,37
34009 354 970 3 1	EPREX 10 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/6)	213,86
34009 354 972 6 0	EPREX 10 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie (B/6)	255,15
34009 354 974 9 9	EPREX 10 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,8 ml en seringue préremplie (B/6)	337,79
34009 349 312 1 5	EPREX 10 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 1 ml en seringue préremplie (B/6)	420,39
34009 369 919 9 6	EPREX 40 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,5 ml en seringue préremplie (B/1)	144,23
34009 383 276 4 9	EPREX 40 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 0,75 ml en seringue préremplie (B/1)	213,86
34009 369 923 6 8	EPREX 40 000 UI/ml (époétine alfa), solution injectable, 1 ml en seringue préremplie (B/1)	282,69

Taux de remboursement : 65 %.

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...).

(\*) Cf. avis de la CT consultables sur le site de la HAS :

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c\\_5267](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c_5267).

(\*\*) Cf. RCP :

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

consultables sur la base de données publique des médicaments : <http://www.medicaments.gouv.fr>.

(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.

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à : Haute Autorité de santé, DEMESP, 5, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex.