



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 avril 2016

époétine alpha

EPREX 2 000 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6 seringues pré-remplies de 0,5 mL (CIP : 34009 364 666 5 4)

EPREX 4 000 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6 seringues pré-remplies de 0,5 mL (CIP : 34009 364 667 1 5)

EPREX 10 000 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6 seringues pré-remplies de 0,3 mL (CIP : 34009 364 668 8 3)

EPREX 10 000 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6 seringues pré-remplies de 0,4 mL (CIP : 34009 364 669 4 4)

EPREX 10 000 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6 seringues pré-remplies de 0,5 mL (CIP : 34009 354 970 3 1)

EPREX 10 000 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6 seringues pré-remplies de 0,6 mL (CIP : 34009 354 972 6 0)

EPREX 10 000 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6 seringues pré-remplies de 0,8 mL (CIP : 34009 354 974 9 9)

EPREX 10 000 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6 seringues pré-remplies de 1 mL (CIP : 34009 349 312 1 5)

EPREX 40 000 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue pré-remplie de 0,5 mL (CIP : 34009 369 919 9 6)

EPREX 40 000 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringues pré-remplies de 0,75 mL (CIP : 34009 383 276 4 9)

EPREX 40 000 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 seringue pré-remplie de 1 mL (CIP : 34009 369 923 6 8)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	B03XA01 (agent stimulant l'érythropoïèse)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)

Indications concernées	« EPREX est indiqué 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. EPREX est indiqué 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. EPREX est indiqué 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). EPREX est indiqué 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 homologues. 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 1800 ml). »
-----------------------------------	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Procédure de reconnaissance mutuelle : EPREX 2 000 UI/ml, 4 000 UI/ml et 10 000 UI/ml : 09/02/1994 EPREX 40 000 UI/ml : 06/10/2005 28/10/2014 : modification du libellé des indications, modification de la posologie permettant l'utilisation du dosage 40 000 UI/ml dans l'insuffisance rénale chronique et révision de l'ensemble du RCP.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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. Médicament d'exception	
Classement ATC	B	Sang et organes hématopoïétiques
	B03	Préparations antianémiques
	B03X	Autres préparations antianémiques
	B03XA	Autres préparations antianémiques
	B03XA01	Erythropoïétine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 27/05/2010 (JO du 22/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 06/10/2010, la Commission a considéré que le SMR d'EPREX était :

- important dans le traitement de l'anémie associée à une insuffisance rénale chronique (chez les adultes et les enfants âgés de 1 à 18 ans hémodialysés et chez les patients adultes en dialyse péritonéale et 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) ;
- important pour augmenter les dons de sang autologues lors d'un programme de transfusions autologues différées et réduire l'exposition aux transfusions de sang homologue lors d'une chirurgie orthopédique majeure programmée ;
- 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.

Cet avis ne concerne pas l'extension d'indication à l'insuffisance rénale chronique des spécialités EPREX dosées à 40 000 UI/ml qui fait l'objet d'un avis séparé.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« EPREX est indiqué 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.

EPREX est indiqué 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.

EPREX est indiqué 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).

EPREX est indiqué 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 homologues. 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 1800 ml). »

Voir le tableau joint en annexe mettant en évidence les modifications du RCP concernant la rubrique « Indications thérapeutiques » depuis le précédent avis du 06/10/2010.

03.2 Posologie

Voir le tableau joint en annexe mettant en évidence les modifications du RCP concernant la rubrique « Posologie et mode d'administration » depuis le précédent avis du 06/10/2010.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Néphrologie

Le laboratoire a fourni deux nouvelles études cliniques ayant montré la non-infériorité d'une injection sous-cutanée par semaine ou d'une injection toutes les 2 semaines par rapport à 3 injections sous-cutanées par semaine chez des patients adultes en insuffisance rénale chronique non encore dialysés en phase correctrice ou d'entretien. Ces données ont conduit à l'extension d'indication d'EPREX 40 000 UI/mL dans le traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique. Ces études sont décrites dans un avis séparé concernant cette extension d'indication (avis du 6 avril 2016).

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie avec le schéma d'administration de 3 injections par semaine.

4.1.2 Oncologie

Le laboratoire a fourni 6 études cliniques issues de la littérature :

- 2 études randomisées^{1,2} *versus* un traitement standard sans ASE chez des patientes ayant un cancer du sein traité par chimiothérapie ;
- 1 étude randomisée ouverte *versus* l'absence de traitement chez des patientes ayant un cancer du col de l'utérus traité par chimiothérapie puis par radiothérapie³ ;
- 2 études randomisées, l'une ouverte⁴, l'autre en double aveugle⁵, *versus* placebo ou traitement sans ASE chez des patientes ayant un lymphome (hodgkinien ou non hodgkinien) traités par chimiothérapie ;
- 1 analyse d'un registre ayant comparé l'efficacité de l'époétine alpha à celle de la darbépoétine alpha sur les anémies liées à la chimiothérapie chez des patients ayant différents types de cancer⁶.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission du 6 octobre 2010.

4.1.3 Transfusions autologues différées et chirurgie orthopédique majeure programmée

Aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité n'a été fournie dans cette indication.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données pharmacovigilance (PSUR couvrant les périodes du 04/08/2009 au 03/08/2010, du 04/08/2010 au 03/08/2011, du 04/08/2011 au 03/08/2012) et du 4 août 2012 au 31 août 2015.

Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Le laboratoire a fourni les résultats de deux études de tolérance :

- Une analyse *post-hoc* des données de l'étude CHOIR, étude randomisée ouverte ayant comparé l'impact de l'atteinte de 2 objectifs différents du taux d'Hb (11,5 g/dL et 13,5 g/dL) chez 1224 patients insuffisant rénaux chroniques traités par époétine alpha⁷. Cette analyse a montré que quel que soit le taux d'Hb atteint, le risque d'événement cardiovasculaire était significativement augmenté lorsque l'exposition à l'époétine augmentait (environ d'un facteur 2 avec une dose modérée et d'un facteur 3 avec une dose forte).
- Une étude de non-infériorité randomisée, ouverte ayant comparé l'époétine alpha associée au traitement standard au traitement standard seul sans ASE chez 680 patients

¹ Pronzato P, Cortesi E, van der Rijt CC et al. Epoetin alfa improves anemia and anemia-related, patient-reported outcomes in patients with breast cancer receiving myelotoxic chemotherapy : results of a European, multicenter, randomized, controlled trial. *Oncologist*. 2010;15:935-43

² Moebus V, Jackisch C, Schneeweiss A et al. Adding Epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. *J Nat Cancer Inst*. 2013;105:1018-26

³ Blohmer JU, Paepke S, Sehoul J et al. Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy with or without erythropoietin alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study/ *J Clin Oncol*. 2011;29:3791-7

⁴ Cabanillas ME, Kantarjian H, Thomas DA et al. Epoetins alfa decreases the number of erythrocyte transfusions in patients with acute lymphoblastic lymphoma, and Burkitt leukemia/lymphoma: results of a randomized clinical trial. *Cancer*. 2012;118:848-55

⁵ Engert A, Josting A, Haverkamp H et al. Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:2239-45

⁶ Pashos CL, Larholt K, Fraser KA et al. Outcomes of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients with chemotherapy-induced anemia. *Support Care Cancer*. 2012;20:159-65

⁷ Singh AK et al. Correction of anemia with epoetin alpha in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98

programmés pour une chirurgie vertébrale dont l'objectif principal était l'évaluation de la fréquence de survenue des thromboses veineuses profondes et des événements thrombotiques vasculaires⁸. Les résultats de l'étude n'ont pas permis de conclure à la non-infériorité du traitement comportant l'époétine alpha par rapport au traitement sans ASE sur ce critère de jugement.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission du 6 octobre 2010.

■ Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), EPREX a fait l'objet de 3 316 prescriptions. Ces spécialités ont été trop peu prescrites pour permettre l'analyse qualitative des données de prescription.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 octobre 2010, la place d'EPREX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Les spécialités de la gamme EPREX restent des traitements de 1^{ère} intention dans toutes leurs indications, sauf chez les patients atteints d'un cancer traités par chimiothérapie à visée curative pour lesquels il s'agit d'un traitement de recours pour les patients les plus à risque. Les ASE ne sont pas indiqués chez les patients cancéreux ayant une espérance de vie « raisonnablement » longue.

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 Néphrologie

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

■ EPREX est un traitement à visée curative.

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

⁸ Stowell CP, De Samblanx H, Roila F et al. Erythropoiesis-stimulating agents in treatment of anemia in cancer patients :ESMO Clinical Practice Guidelines for use. Ann Oncol. 2010 May;21:v244-7

▮ Cette spécialité est un traitement de première intention. L'administration d'EPREX, et des autres agents stimulant l'érythropoïèse, s'adresse à des patients ayant une anémie modérée (Hb < 11 g/dl).

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités 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.

5.1.2 Oncologie

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

▮ EPREX est un traitement à visée curative.

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

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

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que 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.

5.1.3 Transfusions autologues différées et chirurgie orthopédique majeure programmée

▮ EPREX permet d'éviter, chez les patients ayant une anémie modérée devant subir une chirurgie orthopédique majeure programmée ou participant à un programme de transfusions autologues différées, le recours aux transfusions de sang homologue.

▮ Dans ces indications, EPREX est un traitement à visée préventive et curative.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par EPREX.

▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que 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 1800 ml).

05.2 Conclusion

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

Pour EPREX 40000 UI/ml dans le traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique, voir l'avis du 6 avril 2016.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► 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

Médicament d'exception.