

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**7 février 2018**

*Date d'examen par la Commission : 6 décembre 2017*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 13 décembre 2017  
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 7 février 2018.*

**époétine alfa****EPREX 2 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie**

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

**EPREX 4 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie**

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

**EPREX 10 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie**

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

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

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

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

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

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

**EPREX 40 000 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie**

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

B/1 seringue de 0,75 mL (CIP : 34009 383 276 4 9)

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

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	<b>B03XA01 (agent stimulant l'érythropoïèse)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	« EPREX est indiqué pour le traitement de l'anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine $\leq 10$ g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible ( $< 200$ mU/mL). »

<b>SMR</b>	<b>Important dans l'extension d'indication du traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes atteints de SMD de risque faible ou intermédiaire 1.</b>
<b>ASMR</b>	<p><b>Prenant en compte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de EPREX (époétine alfa) uniquement en termes de réponse érythroïde par rapport au placebo dans une population sélectionnée ne requérant que peu ou pas de transfusions,</li> <li>- de l'absence de démonstration de la supériorité de EPREX (époétine alfa) par rapport au placebo sur des critères cliniques pertinents tels que la normalisation de l'anémie et/ou de réduction du besoin transfusionnel,</li> <li>- l'absence de démonstration d'un gain sur l'amélioration de la qualité de vie,</li> <li>- le profil de tolérance des EPO exposant les patients à des effets indésirables rares mais graves (thrombose artérielle, toxicité cutanée sévère et érythroblastopénie notamment),</li> </ul> <p>la Commission considère que EPREX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, ayant une anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine <math>\leq 10</math> g/dL) et un taux sérique d'érythropoïétine faible (<math>&lt; 200</math> mU/mL).</p>
<b>ISP</b>	<b>Pas d'ISP.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Traitement de 1<sup>ère</sup> intention.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Procédure de reconnaissance mutuelle : <ul style="list-style-type: none"><li>- EPREX 2 000 UI/mL, 4 000 UI/mL et 10 000 UI/mL : 09/02/1994.</li><li>- EPREX 40 000 UI/mL : 06/10/2005.</li></ul> Rectificatif AMM du 27/04/2017 (extension d'indication dans le « traitement de l'anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine ≤ 10 g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible (< 200 mU/mL) »).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Prescription initiale hospitalière d'une durée de 1 an. Prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile. Médicament d'exception
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B03 Préparations antianémiques B03X Autres préparations antianémiques B03XA Autres préparations antianémiques B03XA01 Erythropoïétine

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités de EPREX (epoétine alfa) dans le traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1.

EPREX est la première érythropoïétine recombinante à obtenir l'AMM.

L'utilisation d'érythropoïétine recombinante pour réduire le besoin transfusionnel chez ces patients était préconisée par plusieurs recommandations d'experts ainsi que par la HAS. En France, plusieurs médicaments à base d'EPO (EPREX, ARANESP, NEORECORMON) ont fait l'objet d'une mise à disposition dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« - EPREX est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique (IRC) :

- o chez les adultes et les enfants âgés de 1 à 18 ans hémodialysés et chez les patients adultes en dialyse péritonéale,
  - o 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 préexistante 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).
- **EPREX est indiqué pour le traitement de l'anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine  $\leq$  10 g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible ( $<$  200 mU/mL). »**

## 04 POSOLOGIE

« Pour garantir une réponse optimale à l'époétine alfa, des réserves en fer suffisantes doivent être assurées et une supplémentation en fer doit être administrée si besoin.

### Traitement des patients adultes atteint d'un SMD de risque faible ou intermédiaire 1

EPREX doit être administré aux patients présentant une anémie symptomatique (i.e. concentration d'hémoglobine  $\leq$ 10 g/dL (6.2 mmol/L)). La dose initiale recommandée d'EPREX est de 450 UI/kg (la dose totale maximale est de 40 000 UI) administrée par voie sous-cutanée 1 fois chaque semaine, avec un espacement des doses d'au moins 5 jours.

Des ajustements appropriés de doses doivent être appliqués afin de maintenir des concentrations d'hémoglobine comprises dans l'intervalle cible de 10 g/dL à 12 g/dL (6,2 à 7,5 mmol/L). Il est recommandé d'évaluer la réponse érythroïde 8 à 12 semaines suivant l'initiation du traitement. Les augmentations et diminutions de dose doivent être faites par paliers de dose successifs (voir diagramme ci-dessous). Une concentration en hémoglobine supérieure à 12 g/dL (7.5 mmol/L) doit être évitée.

*Augmentation de dose* : la dose ne doit pas être augmentée au-delà de 1 050 UI/kg (dose totale de 80 000 UI) par semaine. Si le patient perd la réponse ou que la concentration en hémoglobine chute de  $\geq$  1 g/dL après la réduction de dose, celle-ci doit être augmentée d'un palier de dose. Un délai minimum de 4 semaines doit être respecté entre les augmentations de dose.

*Suspension et diminution de dose* : l'époétine alfa doit être suspendue lorsque la concentration d'hémoglobine dépasse 12 g/dL (7,5 mmol/L). Une fois que le taux d'hémoglobine est  $<$  11 g/dL, la dose peut être redémarrée sur le même palier de dose ou sur un palier inférieur selon l'évaluation du médecin. Une diminution de dose en une seule étape peut être envisagée s'il y a une augmentation rapide du taux d'hémoglobine ( $>$  2 g/dL sur 4 semaines).

Les symptômes et les séquelles de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et des comorbidités. Une évaluation individuelle de l'état du patient et du traitement par le médecin est nécessaire. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche (insuffisance médullaire qualitative avec avortement intramédullaire).

Les SMD prédominent chez le sujet âgé, avec une médiane d'âge au diagnostic de l'ordre de 70 ans. Leur incidence est globalement de 4 à 5 pour 100 000 personnes et par an. Leur cause est le plus souvent inconnue. Ils sont secondaires à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie dans 15 à 20 % des cas.

Les SMD évoluent vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM) dans 30 à 40 % des cas<sup>1</sup>.

Une classification pronostique internationale (IPSS, *International Prognosis Scoring System*), proposée en 1997, a été établie pour évaluer la gravité et orienter la prise en charge des SMD. L'IPSS classe et associe aux différents types de SMD une approximation de la médiane de survie et du risque de progression en LAM, en fonction du nombre des cytopénies, du pourcentage de blastes et des anomalies cytogénétiques. Selon cette classification, les SMD sont divisés, selon leur gravité, en :

- SMD dits de bas risque (BR) :
  - o groupe dit de risque **faible** : survie médiane de 5,7 ans ;
  - o groupe dit **intermédiaire 1** : survie médiane de 3,5 ans.
- SMD dits de haut risque (HR) :
  - o groupe dit intermédiaire 2 : survie médiane de 1,2 ans
  - o groupe dit de risque élevé : survie médiane de 0,4 ans

L'identification du besoin transfusionnel comme facteur de risque de progression et de réduction de la survie a conduit à réviser en 2012 les critères d'évaluation du score pronostique IPSS qui prend désormais en compte la profondeur de l'anémie notamment (score IPSS-R).

La prise en charge des SMD de bas risque vise à corriger les cytopénies, l'anémie majoritairement<sup>1</sup> :

- « abstention thérapeutique lorsque les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques ;
- traitement par l'érythropoïétine recombinante ou ses dérivés (hors AMM) lorsque l'anémie devient symptomatique. » En France, des spécialités à base l'érythropoïétine recombinante sont déjà utilisées dans le cadre d'un protocole utilisation thérapeutique (PUT).
- transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) après échec de l'EPO et en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques. Elle est associée à une dégradation de la qualité de vie, des complications graves (notamment cardio-vasculaires) et une toxicité due à la surcharge en fer.
- lénalidomide (REVLIMID) : indiqué lorsqu'il existe une délétion chromosomique 5q et en deuxième intention.

La greffe allogénique est actuellement le seul traitement curatif des SMD : elle est réservée aux patients atteints de SMD de haut risque et de moins de 65-70 ans, ce qui est rare.

Le besoin thérapeutique n'est donc que partiellement couvert.

---

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé. Guide Affection de Longue Durée. « Insuffisances médullaires et autre cytopénies chroniques. Syndromes myélodysplasiques. Janvier 2008. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guidem\\_syndrome\\_myelo\\_version\\_web\\_2008\\_05\\_20\\_8\\_32\\_46\\_696.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guidem_syndrome_myelo_version_web_2008_05_20_8_32_46_696.pdf)

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

En France, comme EPREX, ARANESP (darbépoïétin) et NEORECORMON ont fait l'objet d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) dans le traitement des anémies associées aux SMD. Ils n'ont pas d'AMM dans cette indication.

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

- Transfusion de concentrés de globules rouges.

Les allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont un traitement curatif réservé aux SMD de haut risque.

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents d'EPREX dans cette indication sont les transfusions de concentrés de globules rouges, NEORECORMON et ARANESP (hors AMM pour ces 2 spécialités).**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

EPREX est pris en charge dans les pays suivants :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Espagne	Oui	Celle de l'AMM
Italie	Oui	Celle de l'AMM
Royaume-Uni	Oui	Celle de l'AMM

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la demande d'inscription de EPREX (époétine alfa) « pour le traitement de l'anémie symptomatique (hémoglobémie  $\leq 10$  g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible ( $< 200$  mU/mL) », le laboratoire a fourni les données cliniques suivantes :

- une étude de phase III (étude EPOANE3021), contrôlée, randomisée, double aveugle, dont l'objectif était de d'évaluer, par rapport au placebo, l'efficacité de l'époétine alfa sur le contrôle de l'anémie, la qualité de vie et les effets indésirables chez des patients atteints d'un SMD primitif de bas risque selon la classification IPSS après 24 semaines de traitement. Les patients répondeurs (ceux ayant une réponse érythroïde selon les critères IWG 2006) pouvaient entrer dans une phase d'extension en double-aveugle de 24 semaines supplémentaires pour mesurer la durée de la réponse.
- des données observationnelles d'efficacité (contrôle de l'anémie et survie globale) provenant de trois registres nationaux de patients atteints de SMD (France, Italie, Espagne). Compte tenu de leur méthodologie (notamment analyses rétrospectives), ces données, de faible niveau de preuve, ne seront présentées qu'à titre indicatif.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etude comparative versus placebo EPOANE3021

#### Méthodologie :

	Etude EPOANE3021
Objectif principal de l'étude	Démontrer que l'époétine alfa est plus efficace qu'un placebo pour corriger l'anémie, évaluée par la réponse érythroïde définie selon les critères IWG 2006 (définis ci-après), chez des patients ayant un syndrome myélodysplasique (SMD) de bas risque selon l'index IPSS. La tolérance et l'impact sur l'état de santé déclaré par les patients et sur la qualité de vie ont également été évalués.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée, double aveugle, multicentrique, d'une durée maximale de 55 semaines. Après les 24 premières semaines, une phase d'extension en double-aveugle de 24 semaines supplémentaires était proposée aux patients ayant eu une réponse érythroïde (critères IWG 2006).
Population étudiée	Patients de plus de 18 ans anémiés atteints de SMD de risque faible ou intermédiaire 1.
Critères d'inclusion	- SMD de bas risque (risque faible ou intermédiaire 1 selon l'IPSS) chez des patients requérant pas ou peu de transfusions ( $\leq 4$ unités de GR administrés au cours des 8 semaines précédant la randomisation), - Hémoglobinémie $\leq 10$ g/dL ; érythropoïétine sérique $< 500$ mU/mL, - Statut de performance ECOG $\leq 2$ .
Parmi les critères de non inclusion	- Anémie d'autres étiologies (hémolyse, insuffisance rénale chronique, hépatite, hémorragie digestive), - SMD secondaire (après chimiothérapie, immunothérapie ou exposition à des radiations ionisantes), - Antécédent de tumeurs (à l'exception des carcinomes basocellulaires, du col de l'utérus ou du sein traités), - Traitement antérieur par un agent stimulant l'érythropoïèse au cours des 8 semaines précédant la randomisation.
Groupes de traitement	<b>Placebo</b> <b>Epoétine alfa</b> voie SC : $450$ UI/kg <sup>2</sup> x1/semaine pendant 8 semaines. Ajustement possible selon l'hémoglobinémie (Hb) : <ul style="list-style-type: none"><li>- Hb <math>\leq 11</math> g/dL : <math>1\ 050</math> UI/kg 1x/sem.</li><li>- Hb <math>&gt; 11</math> g/dL : <math>787,5</math> UI/kg 1 x/sem.</li><li>- Hb <math>&gt; 12</math> g/dL : interruption du traitement.</li></ul>
Déroulement de l'étude	L'étude s'est déroulée entre le 29/09/2011 et le 23/09/2015. La durée maximale de l'étude pour un patient était de 31 semaines ou de 54 semaines. Au cours de la phase d'extension, si les patients ne présentaient aucune réponse érythroïde après l'administration du traitement pendant au moins 4 semaines à la dose maximale autorisée, ils devaient interrompre leur participation à l'étude.
Traitements associés	Les traitements suivants étaient autorisés au cours de l'étude : transfusion de GR, supplémentation ferrique, chélateur de fer, G-CSF ou GM-CSF, transfusion de plaquettes, antibiotiques, traitement des comorbidités.
Critère de jugement principal	Réponse érythroïde au cours des 24 premières semaines de l'étude ; elle a été évaluée à la 8 <sup>ème</sup> semaine puis toutes les 4 semaines. La réponse érythroïde a été définie selon les critères IWG 2006 par une augmentation de l'hémoglobinémie $\geq 1,5$ g/dL par rapport à l'inclusion ou par une réduction du nombre absolu d'unités de GR transfusés $\geq 4$ au cours des 8 dernières semaines par rapport aux 8 semaines précédant l'inclusion.
Parmi les critères de jugement secondaires	Réponse à la semaine 24. Durée de la réponse jusqu'à la semaine 48 chez les patients répondeurs à la semaine 24. Proportion de patients répondeurs à la semaine 24, chez qui cette réponse a été maintenue jusqu'à la semaine 48, Nombre d'unités de GR transfusés après 24 semaines Temps jusqu'à la première transfusion de GR (jours). Nombre de jours sans transfusion <sup>3</sup> . Variation par rapport à l'inclusion des scores de qualité de vie <sup>4</sup> (questionnaires FACT-An <sup>5</sup> et EQ-5D <sup>6</sup> ) après 24 semaines

<sup>2</sup> L'utilisation d'un schéma posologique en fonction du poids corporel du patient plutôt que l'administration de doses fixes, telle que préconisée par différentes recommandations, a été intégrée au protocole de l'étude après recommandations de l'ANSM.

<sup>3</sup> Le nombre de jours sans transfusion a été calculé comme suit : (date de la dernière visite de l'étude) - (date d'inclusion + 1) - (nombre de jours avec transfusion).

Calcul du nombre de sujets nécessaires	L'hypothèse initiale était que la proportion de patients répondeurs à la semaine 24 serait de 35% dans le groupe EPREX et de 10% dans le groupe Placebo. Le calcul de la taille de l'échantillon a été basé sur un ratio de randomisation 2:1, le test exact de Fisher avec un risque alpha bilatéral de 5% et un taux d'abandon de l'étude de 10%. Le nombre de patients à inclure était compris entre 125 et 159 afin d'obtenir une puissance statistique comprise entre 80% et 90%.
Analyse statistique	La randomisation a été stratifiée en fonction : . du besoin en transfusion au cours des 8 semaines précédant l'inclusion (oui versus non), . de la concentration en érythropoïétine sérique au moment du screening (pré-inclusion) ( $\geq 200$ mU/mL versus $< 200$ mU/mL). L'analyse principale a été faite dans la population en intention de traiter (ITT). Les analyses de survie ont inclus l'estimation des courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier, le test du Logrank et le modèle à risque proportionnel de Cox. Les comparaisons entre les groupes de traitement ont fait appel au test exact de Fisher ou au test de Wilcoxon. Le test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé pour analyser les variations de scores par rapport à l'inclusion.

## **Résultats de la phase initiale**

### **Déroulement et effectifs de l'étude**

Les patients ont été inclus par des centres répartis dans 6 pays dont 7 centres en France. Sur 186 patients pré-inclus, 130 ont été randomisés, 85 dans le groupe époétine alfa et 45 dans le groupe placebo.

Il y a eu davantage de patients qui ont arrêté l'étude avant la 24<sup>ème</sup> de semaine dans le groupe placebo (N=11, 24,4%) que dans le groupe époétine alfa (N=15, 17,6%).

Déviations au protocole :

- une déviation majeure au protocole au cours des 24 premières semaines de l'étude a été observée pour 77 des 130 patients (59,2%) inclus : 53 (62,4%) dans le groupe époétine alfa et 24 (53,3%) dans le groupe placebo.
- elles sont principalement dues à l'utilisation de schémas posologiques différents.

### **Caractéristiques des patients inclus :**

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 75 ans, 54,6% des patients étaient de sexe masculin et l'indice de masse corporelle médian était de 26,67 kg/m<sup>2</sup>.

Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée en termes de catégorie de risque IPSS ;

Selon la classification de l'OMS, 43,8% des patients inclus étaient atteints de cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (époétine alfa : 42,4% ; placebo : 46,7%), 13,8% d'anémie réfractaire (époétine alfa : 8,2% ; placebo : 24,4%) et 13,1% de cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée et sidéroblastes en couronne (époétine alfa : 14,1% ; placebo : 11,1%). La moitié des patients avaient un score ECOG de 1.

L'hémoglobiniémie (groupe époétine alfa : 9,3 g/dL ; groupe placebo : 9,4 g/dL), la proportion de patients ayant reçu une transfusion de GR (groupe époétine alfa : 51,8% ; groupe placebo : 48,9%) et le nombre d'unités de GR transfusés par patient au cours des 8 semaines précédant l'inclusion (groupe époétine alfa : 2,6 ; groupe placebo : 2,4) étaient similaires entre les deux groupes de traitement.

<sup>4</sup> Les deux questionnaires de vie devaient être remplis dans les 3 jours précédant l'administration du traitement de l'étude.

<sup>5</sup> FACT-An (version 4) : auto-questionnaire validé permettant d'évaluer les conséquences de l'anémie sur la qualité de vie des patients atteints de cancer. Ce questionnaire se compose des questions issues de l'échelle générique FACT-G et de vingt questions supplémentaires axées sur l'anémie et la fatigue. Pour chaque question, le patient a le choix entre 5 possibilités de réponses fermées, scorées de 0 à 4 (pas du tout, un peu, moyennement, beaucoup, énormément). Un sous-score est calculé pour chaque sous dimension en faisant la somme algébrique des scores des questions de la sous dimension. Les notes élevées traduisent une bonne qualité de vie.

<sup>6</sup> EQ-5Q : auto-questionnaire validé de mesure de l'état de santé couramment utilisé. Il comprend cinq questions explorant les dimensions suivantes : mobilité, capacité à se laver et s'habiller, activités quotidiennes, gêne et douleur, anxiété. Chaque dimension propose trois niveaux de réponse (aucun problème, quelques problèmes, problèmes sévères). Ce questionnaire est accompagné d'un score de perception de son état de santé.

### Résultats du critère de jugement principal

Une réponse érythroïde<sup>7</sup> au cours des 24 premières semaines de l'étude dans la population ITT (critère de jugement principal) a été obtenue chez 31,8% (27/85) des patients du groupe recevant l'époétine alfa et chez 4,4% (2/45) de ceux recevant le placebo, ( $p < 0,001$ ). Tous les sujets répondeurs avaient un taux d'EPO sérique  $< 200$  mU/mL au moment de l'inclusion.

Les résultats ont été similaires dans la population per protocole (PP) avec une réponse érythroïde chez 34,4% versus 0%,  $p = 0,002$ , pour respectivement le groupe époétine alfa et le groupe placebo. Les analyses en fonction des facteurs de stratification et de la catégorie de risque IPSS ont confirmé ces résultats.

### Résultats des critères de jugement secondaires

#### - **Réponse érythroïde à la 24<sup>ème</sup> semaine**

Le pourcentage de patients ayant une réponse érythroïde à la 24<sup>ème</sup> semaine a été plus élevé dans le groupe époétine alfa (27,1% ; 23/85 patients) que dans le groupe placebo (2,2% ; 1/45 patients) dans le groupe placebo,  $p < 0,001$ .

Suite à des difficultés d'interprétation des critères de réponse IWG 2006 chez certains patients, une analyse a été faite pour déterminer la distribution des patients répondeurs indépendamment des critères de réponse IWG 2006. Les répondeurs ont été redéfinis comme suit:

- patients ayant répondu tardivement et pour qui la durée de la réponse était inférieure à 8 semaines avant la 24<sup>ème</sup> semaine,
- patients ayant une hémoglobinémie à l'inclusion influencée par la réalisation de transfusions avant l'inclusion et répondant bien au traitement,
- patients ayant eu une interruption du traitement ou une réduction de la dose en raison d'un taux d'hémoglobine excessif. Ces derniers étaient alors incapables d'atteindre et de maintenir un taux d'hémoglobine pendant au moins 8 semaines, tel que requis pour une réponse IWG 2006.

Selon cette analyse post-hoc, 45,9% des patients (39/85 patients) du groupe époétine alfa et 4,4% des patients du groupe placebo (2/45 patients) ont été considérés comme répondeurs au traitement quelle que soit leur statut vis-à-vis du critère de réponse IWG 2006 ( $p < 0,001$ ). Tous ces patients avaient une concentration en érythropoïétine sérique  $< 200$  mU/mL avec des valeurs plus importantes chez ceux n'ayant pas nécessité de transfusion au cours des 8 semaines précédant l'inclusion et chez ceux ayant un score IPSS faible.

#### - **Temps médian jusqu'à la première transfusion de GR**

Le temps médian jusqu'à la 1<sup>ère</sup> transfusion de GR a été plus long (49,0 jours) dans le groupe époétine alfa que dans le groupe placebo (37,0 jours), test du Logrank :  $p = 0,046$ ) dans la population ITT.

NB. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes dans la population per protocole<sup>8</sup> (29,0 jours dans le groupe époétine alfa, 24,0 jours dans le groupe placebo, test du log Rank ;  $p = 0,321$ ).

### Phase d'extension après la 24<sup>ème</sup> semaine :

- l'étude a été poursuivie pour 1 patient (sur 45 inclus) dans le groupe placebo et 39 patients (sur 85 inclus) dans le groupe époétine alfa.
- aucun patient du groupe placebo et 11 patients du groupe époétine alfa l'ont terminé. Les motifs à l'origine des sorties d'étude ont été principalement la survenue d'événements indésirables et le retrait du consentement.

<sup>7</sup> Évaluée à la 8<sup>ème</sup> semaine puis toutes les 4 semaines et définie selon les critères de l'International Working Group (IWG) de 2006 comme une augmentation de l'hémoglobine  $\geq 1,5$  g/dL par rapport à l'état initial ou une réduction des unités CGR transfusées, en nombre absolu, d'au moins 4 unités toutes les 8 semaines par rapport aux 8 semaines précédant l'état initial et une durée de réponse d'au moins 8 semaines.

<sup>8</sup> La population per protocole (PP) est définie par les patients ayant terminé les 24 semaines de traitement ou ayant terminé l'étude avant la 24<sup>ème</sup> semaine, ayant reçu toutes les doses de traitement et n'ayant pas dévié au protocole au cours des 24 premières semaines d'étude, soit 21 patients (46,7%) dans le groupe placebo et 32 patients (37,6%) dans le groupe époétine alfa.

Compte tenu de la taille des effectifs, l'interprétation des critères suivants n'est pas possible :

- **Durée de la réponse jusqu'à la 48<sup>ème</sup> semaine chez les patients répondeurs à la semaine 24**
- **Proportion de patients répondeurs à la semaine 24 chez qui cette réponse est maintenue à la 48<sup>ème</sup> semaine de traitement.**

- **Nombre d'unités de GR transfusés**

A titre indicatif, entre l'inclusion et la 24<sup>ème</sup> semaine, le nombre d'unités de GR transfusés par patient a été similaire entre les deux groupes (époétine alfa : 7,5 : placebo : 7,4). Il y a eu 42,4% (36/85) de patients transfusés dans le groupe époétine alfa versus 57,8% (26/45) dans le groupe placebo (différence non significative).

- **Nombre de jours sans transfusion**

Le nombre moyen de jours sans transfusion n'a pas différé significativement entre les deux groupes (recouvrement des IC95%) : il a été de 212,4 j (IC95% [182,9 ; 241,9]) dans le groupe époétine alfa et 176,1 j (IC95% [156,9 ; 195,4]) dans le groupe placebo dans la population ITT.

- **Qualité de vie (questionnaires FACT-An et EQ-5D)**

Aucune amélioration significative n'a été mise évidence entre les deux groupes, quels que soient le moment de l'étude et la population prise en compte (ITT ou PP).

### 8.1.2 Données issues de registres nationaux de patients atteints de SMD

Trois registres sont pris en compte :

- Le registre français (Groupe Francophone des Myélodysplasies) a inclus, entre 2003 et 2014, 3 637 patients atteints de SMD. Parmi eux, 2 300 (70%) avaient une maladie de bas risque et 1 380 une hémoglobinémie à l'inclusion < 10 g/dL. A partir de ce registre, les données de 142 patients atteints de SMD de bas risque recevant époétine alfa ont été extraites.
- Le registre italien (FISM<sup>9</sup>) a inclus, entre 1999 et 2013, 2 487 patients atteints de SMD dont 1 411 de bas risque. A partir de ce registre, les données de 1 049 patients atteints de SMD de bas risque, dont 335 ont été traités par époétine alfa et 714 n'ayant jamais reçu d'EPO, ont été extraites.
- Le registre espagnol (RESMD<sup>10</sup>) a inclus, jusqu'en décembre 2011, 959 patients atteints de SMD de bas risque. A partir de ce registre, les données de 722 patients utilisateurs d'EPO, ont été rapportées, sachant que seulement 24 patients ont reçu de l'époétine alfa comme EPO.

Les données, de nature observationnelle en « conditions réelles d'utilisation » et rétrospective, recueillies sur une période d'environ 10 ans, ont concerné 501 patients recevant l'époétine alfa pour un SMD de bas risque avec une hémoglobinémie < 10 g/dL (soit 10% des patients du registre français, 42% des patients du registre italien et moins de 5% des patients du registre espagnol).

A partir de ces données, la réponse érythroïde<sup>11</sup> et la survie globale chez les patients ayant reçu l'époétine alfa ont été les suivantes :

- la proportion de réponse érythroïde sous époétine alfa a varié de 58% à 63%, avec une durée médiane de réponse comprise entre 20 mois et 25 mois.
- durée médiane de survie :
  - o dans le registre italien, chez les patients non transfusés et ayant une hémoglobinémie comprise entre 8 et 10 g/dL, elle a été de 64 mois chez ceux recevant l'époétine alfa et de 43 mois chez ceux n'en recevant pas.

<sup>9</sup> Registre FISM: Fondazione Italiana Sindromi Mielodisplastiche.

<sup>10</sup> Le registre RESMD (Spanish Registry of Myelodysplastic Syndromes) est tenu par le GESMD (Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos).

<sup>11</sup> La réponse érythroïde est définie de la même manière que dans l'étude EPOANE3021.

- dans le registre espagnol, elle a été de 6,7 ans chez les patients ayant reçu des EPO (donnée pour époétine alfa non fournie) et de 3,1 ans chez ceux ayant reçu des transfusions ( $p < 0,0001$ ).
- Les données du registre français pour l'évaluation de la survie ont pris en compte des patients atteints de SMD secondaires, hors AMM (15% des patients). A titre indicatif, la médiane de survie a été de 65,8 mois chez les patients répondeurs (67 patients restaient répondeurs après un suivi médian de 76,7 mois et 235 patients étaient décédés).

NB. La proportion de patients évoluant vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM) n'a pas différé entre les patients répondeurs à l'époétine alfa ou une autre EPO, les patients non répondeurs et ceux recevant des transfusions.

Le niveau de preuve de ces données est faible du fait la méthodologie employée : analyses rétrospectives, pas de démarche hypothético-déductive avec absence d'hypothèse(s) prédéfinie(s).

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1.1 Données issues des études cliniques

#### ▮ Donnée de l'étude comparative, randomisée EPOANE3021

- Dans l'étude EPOANE3021, 4 (4,7 %) patients ont eu des événements vasculaires thrombotiques (EVT : mort subite, accident vasculaire cérébral ischémique, embolie et phlébite). Tous les EVT se sont produits dans le groupe de l'époétine alfa et dans les 24 premières semaines de l'étude. Trois ont été confirmés en tant qu'EVT et pour le cas restant (mort subite), l'événement thromboembolique n'a pas été confirmé. Deux patients avaient des facteurs de risque (fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque et thrombophlébite).
- Les événements indésirables survenus chez au moins 5% des patients au cours des 24 premières semaines ont été : asthénie (14,1% dans le groupe EPREX versus 11,1% dans le groupe placebo), fatigue (9,4% versus 6,7%), rhinopharyngite (7,1% versus 4,4%), diarrhée et dyspnée (9,4% versus 2,2%), constipation (7,1% versus 0) et prurit (5,9% versus 0).

### 8.2.1.2 Données issues du RCP

Selon le RCP :

- l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par époétine alfa est une augmentation dose-dépendante de la pression artérielle ou une aggravation d'une hypertension pré-existante. Une surveillance de la pression artérielle doit être réalisée, en particulier en début de traitement.
- les effets indésirables survenant le plus fréquemment lors des études cliniques conduites avec l'époétine alfa sont diarrhées, nausées, vomissements, pyrexie et céphalée. Un syndrome grippal peut survenir, en particulier en début de traitement.
- Une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques (EVT) a été observée chez les patients recevant des EPO.
- Des cas d'érythroblastopénies avec anticorps ont été rapportés très rarement chez moins d'un cas pour 10 000 patients-années après des mois ou années de traitement par EPREX.

### 8.2.1.3 Données de pharmacovigilance

Depuis la dernière évaluation par la HAS en 2014, l'époétine alfa a fait l'objet d'un PSUR international couvrant la période du 04/08/2012 au 31/08/2015. Il y a eu 569 608 patients-années exposés en post marketing au cours de cette période. Durant la période couverte par ce rapport,

- une contre-indication de la voie d'administration sous-cutanée chez les patients insuffisants rénaux chroniques a été ajoutée aux RCP de deux pays d'Asie (Singapour, Vietnam).
- la FDA a adressé au laboratoire AMGEN une notification officielle le 29 mai 2015 d'un suivi d'un problème de sécurité concernant l'augmentation du risque de rechute tumorale et de

diminution de la survie sous époétine alfa pour une anémie chez les patientes recevant une chimiothérapie dans le cadre du traitement de leur cancer du sein (Etude EPOANE3021).

- En France, une lettre, adressée aux prescripteurs le 22/09/2017 par l'ANSM<sup>12</sup>, indique que « des réactions cutanées sévères (SCAR) ont été rapportées chez des patients traités par des époétines recombinantes humaines. Parmi ces réactions, des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de syndrome de Lyell (SL) (nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés dont certains ont été fatals. Les réactions cutanées sévères sont considérées comme un effet de classe de toutes les époétines recombinantes humaines. Ces réactions ont été plus sévères avec les époétines recombinantes humaines à longue durée d'action. [...] Les patients doivent être informés sur les signes évocateurs qui nécessitent une consultation en urgence et un arrêt définitif de ce traitement. »

Pour rappel, les risques importants identifiés pour l'époétine alfa selon la version 5.0 du PGR du 21/03/2017, sont :

- les événements thromboemboliques vasculaires ;
- l'érythroblastopénie ;
- l'hypertension.

Les risques potentiels importants identifiés sont :

- Progression tumorale ;
- Impact sur la survie ;
- Insuffisance cardiaque congestive.

## 08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'époétine alfa (EPREX) dans le traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de bas risque repose sur les résultats d'une étude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, multicentrique (étude EPOANE3021).

Les patients inclus avaient un SMD de bas risque (risque faible ou intermédiaire 1 selon l'IPSS) et requéraient pas ou peu de transfusions ( $\leq 4$  unités de GR administrés au cours des 8 semaines précédant la randomisation). L'hémoglobémie devait être  $\leq 10$  g/dL et l'érythropoïétine sérique  $< 500$  mU/mL. L'efficacité a été évaluée en termes de contrôle de l'anémie (critère de jugement principal), de besoin transfusionnel et de qualité de vie (critères secondaires de jugement).

Le critère principal de jugement a été la réponse érythroïde au cours de 24 semaines de traitement. Les patients ayant eu une réponse érythroïde à la 24<sup>ème</sup> semaine pouvait participer à une phase d'extension de 24 semaines supplémentaires.

Au total 130 patients ont été randomisés, 85 dans le groupe époétine alfa et 45 dans le groupe placebo. Une réponse érythroïde<sup>13</sup> au cours des 24 premières semaines de l'étude (critère de jugement principal) a été obtenue chez 31,8% (27/85) des patients du groupe recevant l'époétine alfa et chez 4,4% (2/45) de ceux recevant le placebo, ( $p < 0,001$ ). Tous les sujets répondeurs avaient un taux d'EPO sérique  $< 200$  mU/mL au moment de l'inclusion.

Pour ce qui concerne les critères de jugement secondaires :

La réponse érythroïde (pourcentage de patients ayant une réponse érythroïde) à la 24<sup>ème</sup> semaine a été supérieure dans le groupe époétine alfa par rapport au groupe placebo : 23/85 (27,1%) versus 1/45 patients (2,2%),  $p < 0,001$ .

<sup>12</sup> Epoétines recombinantes humaines : ARANESP (darbépoétine alfa), EPREX (époétine alfa), BINOCRIT (époétine alfa), NEORECORMON (époétine bêta), EPORATIO (époétine thêta), RETACRIT (époétine zêta), MIRCERA (méthoxypolyéthylène glycol-époétine bêta) – Nouvelles mises en garde sur des réactions cutanées sévères. Lettre aux professionnels de santé, Informations sécurité patients, ANSM, 26/09/2017.

<sup>13</sup> Evaluée à la 8<sup>ème</sup> semaine puis toutes les 4 semaines et définie selon les critères de l'International Working Group (IWG) de 2006 comme une augmentation de l'hémoglobine  $\geq 1,5$  g/dL par rapport à l'état initial ou une réduction des unités CGR transfusées, en nombre absolu, d'au moins 4 unités toutes les 8 semaines par rapport aux 8 semaines précédant l'état initial et une durée de réponse d'au moins 8 semaines.

Le temps médian jusqu'à la première transfusion de GR a été supérieur dans le groupe époétine alfa par rapport au groupe placebo : 49,0 versus 37,0 jours,  $p = 0,046$ .

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes pour les critères suivants :

- nombre de jours sans transfusion.
- qualité de vie (questionnaires FACT-An et EQ-5D).

Il y a eu davantage de patients qui ont arrêté l'étude avant la 24<sup>ème</sup> de semaine dans le groupe placebo (N=11, 24,4%) que dans le groupe époétine alfa (N=15, 17,6%).

La phase d'extension après la 24<sup>ème</sup> semaine a concerné un seul patient (sur 45) du groupe placebo et 39 patients (sur 85) du groupe époétine alfa. Aucun patient du groupe placebo et 11 patients du groupe époétine alfa l'ont terminé. Les motifs à l'origine des sorties d'étude ont été principalement la survenue d'événements indésirables et le retrait du consentement. Une déviation majeure au protocole au cours des 24 premières semaines de l'étude a été observée pour 77 des 130 patients (59,2%) inclus : 53 (62,4%) dans le groupe époétine alfa et 24 (53,3%) dans le groupe placebo, principalement en raison de l'utilisation par les centres de schémas posologiques différents de celui prévu par le protocole.

Compte tenu de la taille des effectifs, les données de la phase d'extension ne sont pas interprétables.

Effets indésirables : dans cette étude, 4 (4,7 %) patients ont eu des événements vasculaires thrombotiques (EVT), à titre de mort subite, accident vasculaire cérébral ischémique, embolie et phlébite). Tous ces événements se sont produits dans le groupe époétine alfa et dans les 24 premières semaines de l'étude. Trois ont été confirmés en tant qu'EVT et pour le cas restant (mort subite), l'EVT n'a pas été confirmé. Deux patients avaient des facteurs de risque (fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque et thrombophlébite).

Les événements indésirables survenus chez au moins 5% des patients au cours des 24 premières semaines ont été : asthénie (14,1% dans le groupe EPREX versus 11,1% dans le groupe placebo), fatigue (9,4% versus 6,7%), rhinopharyngite (7,1% versus 4,4%), diarrhée et dyspnée (9,4% versus 2,2%), constipation (7,1% versus 0) et prurit (5,9% versus 0).

### **Discussion sur les résultats de l'étude EPOANE3021**

- Le choix du placebo est discutable : le traitement de l'anémie chez ces patients repose sur les EPO et/ou les transfusions de concentrés de globules rouges.
- Les patients de l'étude ont été très sélectionnés, en particulier ils ne requéraient que peu ou pas de transfusions ; la transposabilité aux conditions réelles d'utilisation n'est pas assurée.
- Après 24 semaines de traitement, il y a eu davantage de patients ayant eu une réponse érythroïde sous époétine alfa que sous placebo. Ce résultat confirme donc l'intérêt de l'EPO pour prendre en charge l'anémie. Cependant, ce résultat n'a été obtenu que chez un tiers des patients. La proportion de patients dont l'anémie a été corrigée n'a pas été évaluée.
- L'effet de l'époétine alfa (EPREX) pour prévenir le recours aux transfusions de globules rouges n'a pas été établi.
- L'amélioration de la qualité de vie des patients n'a pas différé en comparaison au placebo après 24 semaines de traitement.

Compte tenu des données de tolérance et d'efficacité de l'époétine alfa par rapport au placebo en termes de réponse érythroïde, de l'absence de démonstration d'une réduction du besoin transfusionnel, de la proportion de répondeurs (environ 1/3 des patients) et de l'absence de comparaison directe aux autres érythropoïétines recombinantes recommandées et utilisées dans cette indication, il n'est pas attendu d'impact de EPREX sur la morbi-mortalité et la qualité de vie. En conséquence, EPREX n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

## **08.4 Programme d'études**

Aucune étude n'est annoncée par le laboratoire.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Selon les recommandations actuelles<sup>14,15</sup>, la prise en charge des SMD de risque faible ou intermédiaire-1 vise à corriger les cytopénies (l'anémie majoritairement) :

- abstention thérapeutique lorsque les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques ;
- traitement par EPO lorsque l'anémie devient symptomatique ;
- transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) après échec de l'EPO et en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques.

L'utilisation des EPO recombinantes pour traiter l'anémie symptomatique chez les patients atteints de SMD de risque faible ou intermédiaire 1 fait donc partie de la pratique clinique courante en 1<sup>ère</sup> intention de traitement depuis de nombreuses années, notamment en France.

Les transfusions exposent les patients à des effets indésirables hépatiques ou cardiaques par surcharge en fer et sont contraignantes pour les patients.

### Place d'EPREX dans la prise en charge :

EPREX (époétine alfa) est un traitement de l'anémie symptomatique (< 10 g/dL d'hémoglobine) de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients ayant un SMD primitif de bas risque (faible ou intermédiaire 1 selon l'IPSS) lorsque le taux sérique d'érythropoïétine est faible (< 200 mU/mL).

L'effet de l'époétine alfa pour prévenir les transfusions de globules rouges n'est pas clairement établi.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

▀ Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines. Ils évoluent en leucémie aiguë myéloïde (LAM) dans 30 à 40 % des cas et représentent les états pré-leucémiques les plus fréquents de l'adulte. La médiane de survie des patients atteints de SMD de risque faible ou intermédiaire-1 est estimée entre 3,5 et 5,7 ans.

▀ EPREX est un traitement de l'anémie à visée symptomatique.

▀ EPREX (époétine alfa) est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention de l'anémie symptomatique.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'époétine alfa (EPREX) pour le traitement de l'anémie symptomatique chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1 est important.

▀ L'utilisation d'EPO recombinante est utilisée et recommandée pour traiter une anémie symptomatique chez ces patients en 1<sup>ère</sup> intention. En France, ARANESP (darbépoétine alfa) et NEORECORMON (époétine bêta) comme EPREX (époétine alfa) ont ainsi fait l'objet d'une mise à disposition dans le cadre d'un protocole utilisation thérapeutique (PUT). Il existe des alternatives.

---

<sup>14</sup> Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C ; ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25 Suppl 3:iii57-69.

<sup>15</sup> Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) et la leucémie myélomonocytaire chronique : diagnostic, classification, traitement. Mise à jour 2015.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie (SMD de bas risque)
- sa faible prévalence,
- d'une réponse partielle au besoin identifié, avec une absence d'impact démontré sur la qualité de vie des patients et sur l'organisation des soins liée à une réduction du besoin transfusionnel et du nombre de jours d'hospitalisations associés.

EPREX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EPREX est important dans l'extension d'indication.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de l'anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine  $\leq 10$  g/dL) chez les adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, présentant un taux sérique d'érythropoïétine faible ( $< 200$  mU/mL) » et à la posologie de l'AMM.**

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

## **010.2** Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de EPREX (époétine alfa) uniquement en termes de réponse érythroïde par rapport au placebo dans une population sélectionnée ne requérant que peu ou pas de transfusions,
- de l'absence de démonstration de la supériorité de EPREX (époétine alfa) par rapport au placebo sur des critères cliniques pertinents tels que la normalisation de l'anémie et/ou de réduction du besoin transfusionnel,
- l'absence de démonstration d'un gain sur l'amélioration de la qualité de vie,
- le profil de tolérance des EPO exposant les patients à des effets indésirables rares mais graves (thrombose artérielle, toxicité cutanée sévère et érythroblastopénie notamment),

la Commission considère que EPREX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, ayant une anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine  $\leq 10$  g/dL) et un taux sérique d'érythropoïétine faible ( $< 200$  mU/mL).

## 010.3 Population cible

La population cible correspond aux adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) primitifs de risque faible ou intermédiaire 1, ayant une anémie symptomatique (concentration d'hémoglobine  $\leq 10$  g/dL) et un taux sérique d'érythropoïétine faible ( $< 200$  mU/mL).

### Estimation

En termes de prévalence :

- d'après les données de l'Assurance Maladie relatives à l'ensemble des bénéficiaires du dispositif des ALD, le nombre de personnes affiliées au régime général et prises en charge au titre de l'ALD 2 « syndromes myélodysplasiques » était de 16 020 en 2014<sup>16,17</sup>.
- parmi les patients atteints de SMD, 37 % seraient de risque faible et 40% de risque intermédiaire 1, soit 77 % des patients sont atteints de SMD de risque faible et intermédiaire 1<sup>18</sup>.
- le nombre de personnes ayant un SMD de risque faible ou intermédiaire 1 serait donc de l'ordre de 12 340.
- la proportion de ces patients qui auraient une anémie symptomatique serait de l'ordre de 80 %<sup>19</sup>, soit 9 870 individus.

En termes d'incidence :

- Selon l'Assurance Maladie, l'incidence des SMD était d'environ 4 400 cas en France en 2014<sup>20</sup>. Sur la base du même raisonnement (pourcentage de patients atteints de SMD de risque faible et intermédiaire 1 et pourcentage de patients présentant une anémie), environ 2 700 nouveaux patients par an pourraient être traités par époétine alfa dans cette indication.

**Conclusion** : sur la base des données de prévalence, la population cible d'EPREX peut être estimée à environ 10 000 patients/an.

Le nombre de nouveaux patients par an (incidence) serait de 2 700 patients.

## 011 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.

---

<sup>16</sup> Assurance Maladie. Statistiques et publications - Données statistiques - Affection de longue durée – Prévalence.

Lien : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2014.php>

<sup>17</sup> Assurance Maladie. Points de repère - Les bénéficiaires du dispositif des affections de longue durée en 2014 et les évolutions depuis 2005. Numéro 46, Juin 2016.

<sup>18</sup> Greenberg P et al. Revised International Scoring system for evaluating prognosis in Myelodysplastic syndromes. The American Society of Hematology, 2012.

<sup>19</sup> Santini V. Anemia as the Main Manifestation of Myelodysplastic Syndromes. Semin Hematol 2015;52:348-56.

<sup>20</sup> Assurance Maladie. Statistiques et publications - Données statistiques - Affection de longue durée – Incidence.

Lien : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/incidence/incidence-des-ald-en-2014.php>