



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 mai 2009

EPIPEN 0,15 mg/0,3 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

- B/1, plaquettes thermoformées (PP/Alu). Code CIP : 388 033-2
- B/2, plaquettes thermoformées (PP/Alu). Code CIP : 388 034-9

EPIPEN 0,30 mg/0,3 mL, solution injectable en seringue pré-remplie

- B/1, plaquettes thermoformées (PP/Alu). Code CIP : 388 030-3
- B/2, plaquettes thermoformées (PP/Alu). Code CIP : 388 032-6

Laboratoire MYLAN

Adrénaline

Liste I

Classe ATC : C01CA24

Date de l'AMM par procédure nationale : 3 septembre 2008.

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Adrénaline

1.2. Indication

« Traitement d'urgence des symptômes du choc anaphylactique provoqué par les cacahuètes ou par d'autres aliments, médicaments, morsure ou piqûre d'insectes, autres allergènes, ainsi que du choc anaphylactique idiopathique ou induit par un exercice physique ».

1.3. Posologie

« EPIPEN doit être administré par voie intramusculaire uniquement dans la face antérolatérale de la cuisse et non dans le muscle fessier. La zone d'injection peut être massée légèrement pendant 10 secondes après l'administration. L'auto-injecteur EPIPEN 0,15 mg/0,3 ml ou 0,30 mg/0,3 ml est destiné à l'auto-administration immédiate par une personne ayant un antécédent de réaction anaphylactique. Il est conçu pour délivrer une dose unique de 150 ou 300 microgrammes (0,3 ml) d'adrénaline. Pour des raisons de stabilité, un volume de 1,7 ml reste inutilisé dans la seringue après l'utilisation. Cependant le dispositif ne doit pas être réutilisé et doit être jeté avec les précautions de sécurité qui s'imposent.

La dose habituellement efficace se situe entre 0,005 à 0,01 mg/kg mais des doses supérieures peuvent être nécessaires dans certains cas.

Utilisation chez l'enfant

La dose appropriée est de 150 microgrammes (EPIPEN 0,15 mg/0,3 ml) ou 300 microgrammes (EPIPEN 0,30 mg/0,3 ml) d'adrénaline selon le poids corporel de l'enfant et la décision du médecin. Une injection supplémentaire peut être nécessaire chez les enfants dont le poids est élevé.

L'utilisation n'est pas recommandée chez des enfants pesant moins de 15 kg sauf en cas de risque vital ou de décision du médecin; une dose inférieure à 150 microgrammes d'adrénaline ne pouvant être administrée avec précision chez ces enfants.

Utilisation chez l'adulte

La dose usuelle est de 300 microgrammes. Une injection supplémentaire peut-être nécessaire chez les patients dont le poids est élevé.

Dans certaines circonstances, une dose unique d'adrénaline peut ne pas suffire à inverser les effets d'une réaction allergique aiguë. Chez ces patients, une nouvelle dose peut être injectée après un délai de 10 à 15 minutes.

Il est nécessaire que le patient dispose de deux seringues. EPIPEN existe en conditionnement de deux auto-injecteurs».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

C :	Système cardio-vasculaire
C01 :	Médicaments de cardiologie
C01C :	Stimulants cardiaques à l'exclusion des glycosides cardiotoniques
C01CA :	Agents adrénérgiques et dopaminérgiques
C01CA24 :	Epinéphrine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités à base d'adrénaline auto-injectable :

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 kg (environ 4 ans) :

- ANAPEN, solution injectable IM¹

Deux dosages : 0,15 mg/0,3 ml et 0,30 mg/0,3 ml

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans :

- ANAHELP 1 mg/1 ml, solution injectable SC et IM²

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Aucune étude clinique d'efficacité et/ou de tolérance ayant comparé EPIPEN aux autres médicaments à base d'adrénaline n'est disponible.

La comparaison d'EPIPEN aux autres médicaments disponibles se limite donc à l'analyse de leurs caractéristiques techniques (pour les auto-injecteurs notamment).

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables dépendent de la sensibilité individuelle du patient et de la dose administrée. Le profil de tolérance attendue d'EPIPEN est comparable à celui des autres spécialités à base d'adrénaline :

A faible dose, les effets indésirables fréquents sont : palpitations, tachycardie, sueurs, nausées, vomissements, difficultés respiratoires, pâleur, étourdissements, faiblesse, tremblements, céphalées, inquiétude, nervosité, anxiété, refroidissement des extrémités.

A forte dose ou chez les patients sensibles à l'adrénaline, les effets indésirables sont : arythmie cardiaque (fibrillation ventriculaire/arrêt cardiaque), accès d'hypertension artérielle (provoquant parfois une hémorragie cérébrale), voire une vasoconstriction (par exemple cutanée, des muqueuses et des reins).

¹ ANAPEN stylo se présente en seringue pré-remplie contenue dans un dispositif d'auto-injection) et peut être conservé à une température ambiante (ne dépassant pas + 25°C) dans le conditionnement primaire d'origine pour protéger le médicament de la lumière.

² ANAHELP se présente sous forme d'une trousse d'urgence pour la prévention et le traitement du choc anaphylactique :

- 1 seringue auto-injectable stérile

- 1 piston à quatre positions permettant de délivrer suivant le nombre d'ailettes cassées 0,25 ml, 0,50 ml, 0,75 ml ou 1 ml (ce piston n'est utilisable que vissé sur l'embout noir contenu dans la seringue).

ANAHELP doit être conservé entre +2°C et +8°C et peut être transporté à température ambiante².

EIPEN et ANAPEN contiennent du métabisulfite de sodium et peuvent provoquer des réactions de type allergique dont des symptômes anaphylactiques, voire un risque vital. Des crises d'asthme peu sévères chez certains patients sensibles au sulfite peuvent également se produire.

3.3. Conclusion

EIPEN est la deuxième spécialité commercialisée sous forme de seringue pré-remplie d'adrénaline dans un dispositif d'auto-injection pour usage intramusculaire dans le traitement d'urgence du choc anaphylactique.

Les données fournies ne montrent pas d'intérêt clinique supplémentaire d'EIPEN par rapport aux autres spécialités à base d'adrénaline auto-injectable.

ANAPEN et EIPEN ont un dispositif d'auto-injection différent.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le choc anaphylactique engage le pronostic vital. EIPEN est un traitement curatif de 1^{ère} intention dont le rapport efficacité/effets indésirables est important. Pour les enfants entre 4 et 6 ans, il n'existe qu'une seule alternative : ANAPEN.

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau induit par les chocs anaphylactiques, du fait de l'absence de facteurs de prédisposition et de la grande variabilité des réactions individuelles vis-à-vis des allergènes possibles, n'est pas évaluable. Le traitement des chocs anaphylactiques et la prévention de leurs conséquences constituent un besoin de santé publique. L'auto injection en intra musculaire d'adrénaline, en cas de choc anaphylactique, a un impact important sur la morbi-mortalité et permet de réduire le recours aux soins d'urgence. La spécialité EIPEN n'a pas d'impact supplémentaire par rapport aux auto-injecteurs d'adrénaline déjà commercialisés. La spécialité EIPEN constitue donc une nouvelle alternative thérapeutique. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité EIPEN.

Conclusion : le service médical rendu par EIPEN est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

EIPEN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à ANAPEN. EIPEN représente un moyen thérapeutique supplémentaire utile.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement du choc anaphylactique est une urgence thérapeutique.

Sa prise en charge peut nécessiter une hospitalisation en soins intensifs pour prodiguer les mesures de réanimation appropriées.

L'adrénaline, catécholamine naturellement sécrétée par la médullosurrénale en réponse à l'épuisement ou au stress, est une amine sympathomimétique. Elle est le médicament de choix³ pour combattre les réactions d'hypersensibilité allergiques ou idiopathiques et l'anaphylaxie induite par l'effort.

³ L'adrénaline a une action vasoconstrictrice par stimulation alpha-adrénergique importante. Elle permet de lutter contre la vasodilatation et l'excès de la perméabilité vasculaire responsables d'une perte liquidienne intravasculaire et d'une hypotension, symptômes pharmacotoxiques prépondérants du choc anaphylactique. Par son action stimulante des récepteurs bronchiaux bêta-adrénergiques, l'adrénaline provoque une puissante

Une des caractéristiques de cette affection est sa réversibilité rapide si le traitement est instauré précocement et aux bonnes doses. Toutes les personnes ayant un antécédent de choc anaphylactique ou un risque important sur terrain atopique devraient bénéficier d'un système auto-injecteur d'adrénaline.

L'auto-injecteur EPIPEN 0,15 mg/0,3 ml ou 0,30 mg/0,3 ml est destiné à l'auto-administration immédiate par une personne ayant un antécédent de réaction anaphylactique. Il est conçu pour délivrer une dose unique. L'injection d'EPIPEN doit être effectuée en intramusculaire, sans attendre, dès l'apparition des signes précurseurs et symptômes du choc anaphylactique. Ceux-ci peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'exposition à l'allergène. Ils se manifestent le plus souvent par une urticaire, des bouffées de chaleur ou un angio-œdème. Des réactions plus sévères peuvent toucher les systèmes circulatoire et pulmonaire.

Dans certaines circonstances, une dose unique d'adrénaline peut ne pas suffire à inverser les effets d'une réaction allergique aiguë. Chez ces patients, une nouvelle dose peut être injectée après un délai de 10 à 15 minutes. Il est donc nécessaire que le patient dispose de deux seringues.

EPIPEN représente un moyen thérapeutique supplémentaire utile (2^{ème} autre auto-injecteur permettant de réduire le risque d'une rupture de stock de ces médicaments de l'urgence).

4.4. Population cible

La population cible d'EPIPEN est définie par les patients ayant un antécédent de choc anaphylactique ou un risque important sur terrain atopique.

Estimation quantitative :

Leur nombre, en augmentation depuis une dizaine d'années, peut être estimé de manière peu précise à partir des hypothèses suivantes :

- les allergies alimentaires et par piqûre d'hyménoptère représentent la grande majorité des allergies pouvant justifier le recours à l'adrénaline (motif rencontré dans plus de 95% des demandes d'ATU d'ANAPEN).
- prévalence des allergies alimentaires : entre 2,1% et 3,8% dans la population générale (document AFSSA, janvier 2002) Parmi eux, 10% à 20% développent une forme sévère justifiant la présence, à proximité, d'un auto-injecteur d'adrénaline.
- prévalence des allergies aux piqûres d'hyménoptère : environ 1% dans la population générale. Parmi eux, la part pouvant développer une forme sévère n'est pas connue précisément (hypothèse d'un chiffre compris entre 10% et 20%)
- Les personnes avec antécédents de choc anaphylactique sont comptabilisées dans la population ainsi définie.

Selon ces considérations, la population cible est estimée comprise entre 180 000 à 580 000 personnes

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 les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription de l'AMM.

Il est nécessaire de disposer de deux seringues. Un conditionnement de deux auto-injecteurs est disponible.

Taux de remboursement : 65%.

bronchodilatation diminuant le sifflement respiratoire et la dyspnée. L'adrénaline diminue également le prurit, l'urticaire et l'angio-œdème associés au choc (RCP).