



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 février 2010

**EPORATIO 1 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie**

**- Boîte de 6 seringues, sans dispositif de sécurité (CIP : 397 458.2)**

**- Boîte de 6 seringues, avec dispositif de sécurité (CIP : 397 459.9)**

**EPORATIO 2 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie**

**- Boîte de 6 seringues, sans dispositif de sécurité (CIP : 397 460.7)**

**- Boîte de 6 seringues, avec dispositif de sécurité (CIP : 397 461.3)**

**EPORATIO 3 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie**

**- Boîte de 6 seringues, sans dispositif de sécurité (CIP : 397 463.6)**

**- Boîte de 6 seringues, avec dispositif de sécurité (CIP : 397 464.2)**

**EPORATIO 4 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie**

**- Boîte de 6 seringues, sans dispositif de sécurité (CIP : 397 465.9)**

**- Boîte de 6 seringues, avec dispositif de sécurité (CIP : 397 466.5)**

**EPORATIO 5 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie**

**- Boîte de 6 seringues, sans dispositif de sécurité (CIP : 397 467.1)**

**- Boîte de 6 seringues, avec dispositif de sécurité (CIP : 397 468.8)**

**EPORATIO 10 000 UI/1,0 ml, solution injectable en seringue préremplie**

**- Boîte de 1 seringue, sans dispositif de sécurité (CIP : 397 469.4)**

**- Boîte de 1 seringue, avec dispositif de sécurité (CIP : 397 470.2)**

**- Boîte de 6 seringues, sans dispositif de sécurité (CIP : 397 473.1)**

**- Boîte de 6 seringues, avec dispositif de sécurité (CIP : 397 474.8)**

**EPORATIO 20 000 UI/1,0 ml, solution injectable en seringue préremplie**

**- Boîte de 4 seringues, sans dispositif de sécurité (CIP : 397 477.7)**

**- Boîte de 4 seringues, avec dispositif de sécurité (CIP : 397 478.3)**

**EPORATIO 30 000 UI/1,0 ml, solution injectable en seringue préremplie**

**- Boîte de 4 seringues, sans dispositif de sécurité (CIP : 397 484.3)**

**- Boîte de 4 seringues, avec dispositif de sécurité (CIP : 397 486.6)**

**Laboratoire RATIOPHARM**

Epoétine théta

Liste I

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

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 29 octobre 2009

Note. Le médicament fait l'objet d'un plan de gestion de risque.

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Epoétine thêta<sup>1</sup>

### 1.2. Indications

« - Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.  
- Traitement de l'anémie symptomatique des patients cancéreux adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie. »

### 1.3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement par l'époétine thêta doit être commencé sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant les indications ci-dessus.

Voies d'administration

La solution peut être administrée par voie sous-cutanée (SC) ou par voie intraveineuse (IV). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques. Si l'époétine thêta est substituée à une autre époétine, la même voie d'administration doit être utilisée. L'époétine thêta doit être administrée par voie sous-cutanée chez les patients cancéreux atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.

Posologie

#### **Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique**

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. L'époétine thêta doit être administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l).

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée ; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 4 semaines ou si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite de 25 à 50%. Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à la stabilisation des taux, puis périodiquement ensuite. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée.

En présence d'une hypertension ou de pathologies cardiovasculaires, vasculaires cérébrales, ou vasculaires périphériques préexistantes, l'augmentation de l'hémoglobine

---

<sup>1</sup> L'époétine thêta (érythropoïétine humaine recombinante) est produite sur des cellules d'Ovaires de Hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinante. Sa séquence en acides aminés et sa composition en hydrates de carbone (glycosylation) sont identiques à celle de l'érythropoïétine humaine. Elle diffère des autres époétines par le type et le nombre de glycosylations sans conséquences en termes de profil toxicologique.

ainsi que la valeur de l'hémoglobine à atteindre doivent être déterminées individuellement selon le tableau clinique.

Le traitement par l'époétine thêta est divisé en deux phases.

#### Phase de correction

- Administration sous-cutanée : La posologie initiale est de 20 UI/kg de poids corporel, 3 fois par semaine. La dose peut être augmentée après 4 semaines à 40 UI/kg, 3 fois par semaine, si l'augmentation du taux d'hémoglobine n'est pas satisfaisante ( $< 1 \text{ g/dl}$  [ $0,62 \text{ mmol/l}$ ] au bout de 4 semaines). Des augmentations supplémentaires de 25% de la dose précédente peuvent être envisagées tous les mois jusqu'à l'obtention de la valeur ciblée d'hémoglobine.

- Administration intraveineuse : La posologie initiale est de 40 UI/kg de poids corporel, 3 fois par semaine. La dose peut être augmentée après 4 semaines à 80 UI/kg, 3 fois par semaine et par de nouvelles augmentations de 25% de la dose précédente à un mois d'intervalle, si nécessaire.

Pour les deux voies d'administration, la dose maximale ne doit pas dépasser 700 UI/kg de poids corporel par semaine.

Phase d'entretien : la posologie doit être adaptée pour maintenir, si nécessaire, le taux individuel cible d'hémoglobine entre  $10 \text{ g/dl}$  ( $6,21 \text{ mmol/l}$ ) et  $12 \text{ g/dl}$  ( $7,45 \text{ mmol/l}$ ), avec un taux maximum de  $12 \text{ g/dl}$  ( $7,45 \text{ mmol/l}$ ). Si une adaptation de la posologie est nécessaire pour maintenir le taux d'hémoglobine désiré, il est recommandé d'effectuer des adaptations posologiques par paliers d'environ 25% de la dose.

- Administration sous-cutanée : La dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou en 3 injections par semaine.

- Administration intraveineuse : Les patients stables avec une administration trois fois par semaine peuvent passer à une fréquence de deux fois par semaine.

Si la fréquence d'administration est modifiée, le taux d'hémoglobine doit être étroitement surveillé et des adaptations posologiques peuvent être nécessaires.

La dose maximale ne doit pas excéder 700 UI/kg de poids corporel par semaine.

Si l'époétine thêta est substituée à une autre époétine, le taux d'hémoglobine doit être étroitement surveillé et la même voie d'administration doit être utilisée.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de s'assurer qu'ils reçoivent la dose approuvée la plus faible d'époétine thêta permettant de maîtriser de façon appropriée les symptômes de l'anémie.

#### **Anémie symptomatique associée aux chimiothérapies administrées dans le cadre de cancers non myéloïdes**

L'époétine thêta doit être administrée par voie sous-cutanée chez les patients anémiques (par exemple, taux d'hémoglobine  $\leq 10 \text{ g/dl}$  [ $6,21 \text{ mmol/l}$ ]). Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie ; une évaluation soigneuse de l'évolution clinique et de l'état général du patient par un médecin est nécessaire.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre  $10 \text{ g/dl}$  ( $6,21 \text{ mmol/l}$ ) et  $12 \text{ g/dl}$  ( $7,45 \text{ mmol/l}$ ). Un taux d'hémoglobine supérieur à  $12 \text{ g/dl}$  ( $7,45 \text{ mmol/l}$ ) doit être évité ; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à  $12 \text{ g/dl}$  ( $7,45 \text{ mmol/l}$ ) sont décrites ci-dessous.

La dose initiale recommandée est de 20 000 UI, indépendamment du poids corporel, administrée une fois par semaine. Si, au bout de 4 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine a augmenté d'au moins  $1 \text{ g/dl}$  ( $0,62 \text{ mmol/l}$ ), la dose en cours doit être maintenue. Si le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins  $1 \text{ g/dl}$  ( $0,62 \text{ mmol/l}$ ), il convient d'envisager de doubler la dose à 40 000 UI par semaine. Si, au bout de 4 semaines

supplémentaires de traitement, l'augmentation du taux d'hémoglobine reste insuffisante, une augmentation de la dose à 60 000 UI par semaine doit être envisagée.

La dose maximale ne doit pas dépasser 60 000 UI par semaine.

Si, au bout de 12 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), une réponse est improbable et le traitement doit être arrêté.

Si la concentration d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) en 4 semaines ou si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite de 25 à 50%. Le traitement par l'époétine thêta doit être suspendu temporairement si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,07 mmol/l). Le traitement doit être réinstauré à une dose inférieure d'environ 25% de la dose antérieure dès que le taux d'hémoglobine devient inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à 4 semaines après la fin de la chimiothérapie.

Les patients doivent être étroitement surveillés pour s'assurer qu'ils reçoivent la dose approuvée la plus faible d'époétine thêta permettant de maîtriser de façon appropriée les symptômes de l'anémie.

### **Populations particulières**

Patients pédiatriques : on ne dispose d'aucune expérience chez l'enfant et l'adolescent. »

## **2. MÉDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1. Classement ATC (2009)**

B : Sang et organes hématopoïétiques  
B03 : Préparations antianémiques  
B03X : Autres préparations antianémiques  
B03XA : Autres préparations antianémiques  
B03XA01 : Erythropoïétine

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

**Cf. tableau des médicaments de la même classe pharmaco thérapeutique (B03XA) en annexe**

### **2.3. Traitements à même visée thérapeutique**

Transfusions de concentrés de globules rouges

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni cinq études cliniques de phase III à l'appui de sa demande (randomisées, en double-aveugle, groupes parallèles)<sup>2</sup> :

- deux études de non infériorité versus époétine bêta dans le cadre du traitement d'entretien de l'anémie chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse (XM01-07) ou non (XM01-06)
- trois études de supériorité versus placebo chez des patients cancéreux traités par chimiothérapie (XM01-21 ; XM01-22 et XM01-23). L'étude XM01-23 a été arrêtée prématurément ; elle a inclus des patients n'entrant pas dans le champ des indications des ASE actuellement validées par l'Agence européenne du médicament (EMA, ex-EMEA). Ses résultats ne sont pas présentés dans cet avis.

#### Résultats des deux études de non infériorité chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique

Ces deux études ont recruté des patients insuffisants rénaux traités par époétine bêta par voie SC et ayant des taux stables d'Hb depuis 8 semaines ( $\geq 9,5$  g/dL et  $< 12$  g/dL avec une différence entre les valeurs les plus hautes et les plus basses  $< 2$  g/dL). Pendant deux semaines, les patients ont été traités par époétine bêta aux mêmes doses et avec la même fréquence qu'avant l'entrée dans l'étude, puis les patients ont été randomisés selon une séquence 1:2 avec époétine bêta ou une dose équivalente d'époétine thêta, la période d'évaluation de l'efficacité étant comprise entre la semaine 15 et la semaine 26. Il était possible pendant la période de traitement randomisée d'ajuster la dose d'époétine. Il y a eu une phase de suivi jusqu'à 30 jours après la dernière dose du traitement d'étude.

Pour établir la non infériorité, une différence maximum de 1 g/dL d'Hémoglobine entre les 2 traitements (considérée comme cliniquement significative) était requise (limite de non-infériorité définie par une différence de -1,0 g/dL au maximum).

- Dans l'étude XM-01-06, 288 patients ont été randomisés et traités, 255 ont terminé l'étude (85,5%), 167 dans le groupe époétine thêta et 88 dans le groupe époétine bêta.

Les résultats obtenus sur le critère primaire d'efficacité ont montré que l'époétine thêta n'était pas inférieure à l'époétine bêta. L'analyse en ITT a confirmé ceux de l'analyse PP avec une différence entre traitements de 0,00 (ES de 0,10) g/dL (IC 95% : -0,20, 0,20),  $p=0,9983$ .

Etude XM01-06 : analyse de non infériorité-modifications des taux d'Hb de l'état de base à la fin du traitement (population per protocole)

Hb	Epoétine thêta (N=159)	Epoétine Bêta (N=81)	Total (N=240)
Etat de base (g/dL)			
Moyenne	10,88	10,92	10,90
DS	0,59	0,61	0,60
Extrêmes	9,50-12,00	9,50-11,90	9,50-12,00
Fin de Tt*			
Moyenne	11,07	11,08	11,08
DS	0,94	0,82	0,90
Extrêmes	8,29-14,06	9,34-13,79	8,29-14,06
Modification Etat de base-fin de Tt * (moy)	0,19	0,15	0,18
DS	0,80	0,73	0,78
Extrêmes	-1,59-2,86	-1,85-1,89	-1,85-2,86
Comparaison ANCOVA XM01- Epoétine bêta: Différence (ES)		0,01 (0,11)	
IC 95%		-0,20, 0,22	
<b>p</b>		<b>0,9207</b>	

\*période d'évaluation de l'efficacité

- Dans l'étude XM-01-07, 270 patients ont été randomisés et traités, 233 ont terminé l'étude (86,3%), 156 dans le groupe époétine thêta et 77 dans le groupe époétine bêta.

Les résultats obtenus sur le critère primaire d'efficacité ont montré qu'époétine thêta n'était pas inférieure à l'époétine bêta. L'analyse en ITT a confirmé ceux de l'analyse PP avec une différence entre traitements de 0,08 (ES de 0,11) g/dL (IC 95% : -0,30, 0,14), p=0,4636.

Etude XM01-07 : analyse de non infériorité-modifications des taux d'Hb de l'état de base à la fin du traitement (population per protocole)

Hb	Epoétine thêta (N=150)	Epoétine Bêta (N=74)	Total (N=224)
Etat de base (g/dL)			
Moyenne	10,86	10,83	10,85
DS	0,62	0,59	0,61
Extremes	9,70-11,90	9,60-11,90	9,60-11,90
Fin de Tt*			
Moyenne	10,66	10,66	10,66
DS	0,89	0,92	0,90
Extrêmes	8,53-13,20	8,36-14,50	8,36-14,50
Modification Etat de base-fin de Tt *			
(moy)	-0,21	-0,17	-0,19
DS	0,82	0,96	0,87
Extremes	-1,98-2,51	-2,31-4,30	-2,31-4,30
Comparaison ANCOVA XM01- Epoétine bêta :		0,01 (0,11)	
Différence (ES)		-0,24, 0,21	
IC 95%		0,9021	
p			

\*période d'évaluation de l'efficacité

La dose moyenne hebdomadaire d'époétine a été similaire dans les deux groupes traités.

### Résultats des deux études de phase III de supériorité versus placebo chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie

Ces deux études randomisées versus placebo double aveugle en groupes parallèles ont inclus 409 patients cancéreux sous chimiothérapie. L'étude XM01-22 a inclus 186 patients ayant des cancers non myéloïdes (55% atteints de cancers hématologiques et 45% de tumeurs solides) traités par une chimiothérapie non à base de platine. L'étude XM01-21 a concerné 223 patients ayant des tumeurs solides traités par une chimiothérapie à base de platine. Ces patients avaient un taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL à l'inclusion. Dans l'étude XM01-21, un bras a reçu un comparateur actif, l'époétine bêta. Les ajustements de doses n'ont pas été mis en œuvre dans le groupe époétine bêta. La durée de traitement a été de 12 semaines.

L'objectif principal était de démontrer la supériorité par rapport au placebo. Le critère principal d'efficacité était le nombre de patients ayant eu une réponse complète ; dans ces deux études, l'époétine thêta a permis d'obtenir une augmentation de l'hémoglobine de plus de 2 g/dL par rapport à l'état basal sans transfusion (p< 0,001) et une diminution des besoins transfusionnels (p<0,05) par rapport au placebo.

Nombre de patients randomisés et analysés pour les deux études

	XM01-21			XM01-22	
Nombre de patients	XM01	Placebo	Epoétine bêta	XM01	Placebo
Randomisés et analysés	76	74	73	95	91
Pourcentage de patients ayant terminé l'étude selon les termes du protocole	80,2%			86,6%	

Etude XM01-21 - Réponse complète sur le taux d'hémoglobine sans transfusion sanguine sur les 4 semaines précédentes (ITT)

Caractéristiques	Placebo (N=74)	Epoétine thêta (N=76)
Non-répondeurs	59 (79,7%)	26 (34,2%)
Répondeurs	15 (20,3%)	50 (65,8%)
Régression Logistique		
Traitement (Epoétine thêta vs placebo)		
p value	< 0.0001	
Odds ratio (95% CI)	8,063 (3,886, 17,626)	
Baseline Hb (1 unité de changement)		
p value	0,1408	
Odds ratio (95% CI)	0,802 (0,596, 1,074)	

Une amélioration des taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dL a été obtenue chez plus de 65% des patients traités par l'époétine thêta versus 20% dans le groupe placebo.

La différence en terme d'effet du traitement entre l'époétine thêta et l'époétine bêta n'a pas été statistiquement significative (p = 0,5004).

Etude XM01-22 - Réponse complète sur le taux d'hémoglobine sans transfusion sanguine sur les 4 semaines précédentes (ITT)

Caractéristiques	Placebo (N=91)	Epoétine thêta (N=95)
Non-répondeurs	68 (74,7%)	26 (27,4%)
Répondeurs	23 (25,3%)	69 (72,6%)
Régression Logistique		
Traitement (Epoétine thêta vs placebo)		
p value	< 0,0001	
Odds ratio (95% CI)	7,944 (4,182, 15,632)	
Type de cancers (héματο. vs solide)		
p value	0,7058	
Odds ratio (95% CI)	0,877 (0,443, 1,734)	
Baseline Hb (1 unité de changement)		
p value	0,3619	
Odds ratio (95% CI)	0,888 (0,684, 1,146)	

Une amélioration des taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dL a été obtenue chez plus de 72% des patients traités par l'époétine thêta versus 25% dans le groupe placebo.

#### Données de qualité de vie

- Dans l'étude XM01-21, tous les scores et sous-scores de l'échelle « Functional assessment of cancer therapy scale » (FACT) ont été améliorés par rapport à l'état de base dans le groupe époétine thêta et le groupe époétine bêta par rapport au placebo sans que les différences observées aient été statistiquement significatives. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude XM01-22.

#### **Autres données**

- Un total de 48/586 (8,2 %) patients sont morts dans les études contrôlées de phase III chez des patients atteints de cancer et recevant une chimiothérapie : 18/261 (6,9%) patients traités avec l'époétine thêta, 26/252 (10,3%) avec placebo, et 4/73 (5,5%) patients traités avec l'époétine bêta. Chez 1 patient traité avec l'époétine bêta dans l'étude XM01-21, le lien

causal entre décès et médicament étudié a été évalué comme inclassable par l'investigateur. Les autres décès ont été jugés comme étant non liés aux médicaments des études.

- Données pendant la phase de correction de l'anémie : les résultats de deux études randomisées double aveugle de phase II (284 patients en IRC) ayant évalué l'efficacité de l'époétine thêta sur l'augmentation moyenne du taux d'hémoglobine par semaine à dose fixe (de 1 à 4 semaines) et la tolérance de plusieurs doses croissantes d'époétine thêta à administrer chez des patients au cours de la phase de correction non encore dialysés (étude XM01-04 : 3 injections/semaine par voie SC) ou sous hémodialyse (étude XM01-05 ; 3 injections/semaine par voie IV). Les taux de réponse de l'hémoglobinémie (définie par une hémoglobinémie > 11 g/dL lors de deux mesures consécutives), le délai médian avant la réponse des patients du groupe époétine thêta ont été comparables à ceux du groupe époétine bêta. Cf. RCP.

- Une comparaison de deux schémas thérapeutiques d'administration de l'époétine thêta par voie SC a été réalisée dans l'étude XM01-08. Les patients traités par voie SC. au cours des études XM01-04 et 06 ont été inclus dans l'étude XM01-08 (289 patients non encore sous dialyse). L'objectif principal était de démontrer l'équivalence thérapeutique en termes d'efficacité, de sécurité et de tolérance d'une administration d'époétine thêta une fois par semaine ou 3 fois par semaine avec la même dose hebdomadaire pendant 36 semaines. Le critère primaire d'efficacité était l'aire sous la courbe ajustée en fonction du temps de l'Hb (AUC-Hb). Les taux d'hémoglobine sont restés dans la plage cible et l'époétine thêta a été bien tolérée. Cf. le RCP.

### **3.2. Données de tolérance**

Selon les données du RCP, « la tolérance de l'époétine thêta a été évaluée sur la base des résultats cliniques concernant 972 patients. Environ 8% des patients sont susceptibles d'avoir des effets indésirables. Les plus fréquents ont été une hypertension, des symptômes de type grippal et des céphalées ».

#### Immunogénicité, érythroblastopénie<sup>3</sup>

Des cas isolés d'érythroblastopénie due à la présence d'anticorps anti-érythropoïétine neutralisants ont été décrits chez des patients ayant une IRC et ayant reçus d'autres époétines. Dans les études de phase II/III disponibles, aucun cas imputable à l'époétine thêta n'a été rapporté.

#### Progression tumorale

Le RCP de la spécialité EPORATIO indique que : « L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules malignes.

- La survie et la progression tumorale ont été étudiées dans le cadre de cinq vastes essais cliniques contrôlés portant au total sur 2 833 patients au total. Parmi ces études, quatre étaient en double aveugle contrôlés versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était > 13 g/dl dans deux des études et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a eu aucune différence sur la survie globale entre les patients traités par l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif de décès était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications retrouvées chez des sujets ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

---

<sup>3</sup> Epoetins – risk of pure red cell aplasia. Monthly report pharmacovigilance working party. December 2009 plenary meeting. Information accessible sur le site de l'EMA, le 7 janvier 2010.



- Les données issues de trois études cliniques contrôlées contre placebo effectuées chez 586 patients cancéreux et anémiques n'ont pas montré d'effet négatif de l'époétine thêta sur la survie : la mortalité a été plus faible dans le groupe sous époétine thêta (6,9%) comparativement au groupe sous placebo (10,3%).
- Une revue systématique a été réalisée impliquant plus de 9 000 patients cancéreux ayant participé à 57 essais cliniques. Une méta-analyse des données de survie globale a généré un risque relatif estimé de 1,08 en faveur du groupe contrôle (IC à 95 % : 0,99-1,18 ; 42 études et 8 167 patients). Une augmentation du risque relatif lié aux événements thromboemboliques (RR = 1,67 ; IC à 95 % : 1,35-2,06 ; 35 études et 6 769 patients) a été observée chez les patients traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Par conséquent, de nombreuses données semblent suggérer l'existence d'un risque significatif lié à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients cancéreux. Toutefois, il n'est actuellement pas possible d'établir l'importance de ce risque en cas d'administration d'érythropoïétine humaine recombinante chez les patients cancéreux sous chimiothérapie pour atteindre des taux d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dL, en raison du trop faible nombre de patients ayant ces caractéristiques dans les données analysées. »

#### Risque cardiovasculaire

L'EMA a fait état d'une augmentation possible de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients traités par époétines et ayant une insuffisance rénale chronique<sup>4</sup>. Ce risque n'a pas été mis en évidence pour l'époétine thêta d'après les données disponibles.

### **3.3. Conclusion**

L'efficacité antianémique de l'époétine thêta a été essentiellement établie en comparaison au placebo chez les patients cancéreux.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, on dispose des résultats de deux études ayant comparé l'époétine thêta à un autre agent stimulant l'érythropoïétine, l'une chez 270 patients non encore dialysés (par voie IV), l'autre chez 288 patients hémodialysés (voie SC). Le comparateur actif était l'époétine bêta. Ces deux études (phase de traitement d'entretien) montrent que l'époétine thêta n'a pas été inférieure à l'époétine bêta en termes de contrôle du taux d'hémoglobine après 26 à 30 semaines de traitement chez des patients ayant une IRC et nécessitant ou non une dialyse.

Les données de tolérance chez 972 patients suggèrent que le profil de tolérance de l'époétine thêta n'est pas différent de celui attendu pour les autres époétines dans les indications validées par l'AMM. Les effets indésirables les plus fréquents ont été une augmentation de la pression artérielle, des symptômes de type grippal et des céphalées. D'après les données de deux études randomisées contre placebo faites chez 586 patients cancéreux traités pour une anémie, il n'a pas été observé d'effet négatif de l'époétine thêta sur la survie ; la mortalité a été plus basse dans le groupe époétine thêta en comparaison au groupe placebo. Néanmoins, plusieurs études cliniques indiquent un effet négatif sur la survie et la progression tumorale d'autres époétines chez les patients cancéreux. On ne peut exclure qu'il s'agisse d'un effet classe.

---

<sup>4</sup> Public statement: epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. EMA, 23 octobre 2007.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

#### 4.1.1 Traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique

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 sa sévérité. L'anémie est associée à une augmentation du risque de mortalité (risque cardiaque), de morbidité, d'hospitalisation et elle altère la qualité de vie des patients.

- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Ces spécialités sont des traitements de première intention.
- Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (transfusions de globules rouges).

Le service médical rendu par les spécialités EPORATIO dans cette indication est important.

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

L'étiologie de l'anémie du patient cancéreux est multifactorielle : elle peut être consécutive au cancer ou résulter du traitement par chimiothérapie. Sa fréquence est variable en fonction du type de tumeur (10 à 20% pour le cancer du sein, 50% à 60% pour les cancers du poumon et de l'ovaire) et de la nature et de la durée du protocole de chimiothérapie. L'anémie est associée à une augmentation du risque de mortalité (risque cardiaque), de morbidité, d'hospitalisation et elle altère la qualité de vie des patients. Elle peut avoir également des répercussions sur la qualité du traitement.

L'EMA a récemment recommandé<sup>5</sup> de restreindre l'utilisation des érythropoïétines chez certains patients cancéreux ayant une anémie induite par leur chimiothérapie. En effet, chez les patients cancéreux ayant « une espérance de vie raisonnablement longue », le rapport bénéfice-risque des EPOs est désormais considéré comme négatif. L'anémie de ces patients devrait donc être corrigée par des transfusions sanguines.

- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen.
- Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (transfusions sanguines).

Le service médical rendu par les spécialités EPORATIO dans cette indication est modéré.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

EPORATIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres agents stimulants l'érythropoïèse (ASO) indiqués dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique et chez certains patients cancéreux traités par chimiothérapie : les spécialités à base d'époétine (alfa, bêta, delta, zêta), à base de darbepoïétine alfa et à base de méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta.

<sup>5</sup> European Medicines Agency. Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). Press release: EMA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients; 26 juin 2008

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

#### 4.3.1 Stratégie thérapeutique de référence

##### ➤ Traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique<sup>6</sup>

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 extra-rénale 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.

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<sup>7</sup>, 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 indiquée. 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 modérée (Hb < 11 g/dL). Il faut prendre en compte une anémie préexistante à la chimiothérapie, une chute marquée (> 1,5 g/dL) de l'hémoglobine durant la cure, l'état général et cardiovasculaire du patient. Le taux d'hémoglobine cible chez ces patients est d'environ 12 g/dL. Un taux d'hémoglobine > 13 g/dL doit faire interrompre le traitement jusqu'à ce qu'une valeur ≤ 12 g/dL soit atteinte.

L'intérêt de la prescription doit être réévalué à chaque nouvelle cure.

#### 4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

EPORATIO est un agent stimulant l'érythropoïétine (ASE) supplémentaire. Dans ses deux indications, il est un traitement de première intention.

---

6 Ellis F. Unger, M.D., Aliza M. Thompson, M.D., Melanie J. Blank, M.D., and Robert Temple, M.D. Erythropoiesis-Stimulating Agents — Time for a Reevaluation. NEJM 2010;362(3):189-92.

Ellis F. Unger, M.D., Aliza M. Thompson, M.D., Melanie J. Blank, M.D., and Robert Temple, M.D.

7 European Medicines Agency. Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). Press release: EMA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients; 26 juin 2008

## 4.4. Population cible

### 4.4.1 Traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique

La population cible dans cette indication est définie par les patients en insuffisance rénale chronique ayant une anémie. Cette population comprend :

- les patients sous dialyse ;
- les patients non encore dialysés.

La population peut être estimée à partir des données suivantes<sup>8</sup> :

- En France, 30.000 patients<sup>9</sup> sont sous dialyse et 90% d'entre eux (avis d'expert) ont une anémie relevant d'un traitement par érythropoïétine.
- 6.500 et 7.500 patients<sup>10</sup> sont au stade de pré-dialyse, 42%<sup>11</sup> d'entre eux ont reçu de l'érythropoïétine avant leur première dialyse.

Sur la base de ces données, la population cible de EPORATIO dans cette indication est estimée à environ 30.000 patients par an, dont 27.000 sous dialyse et 2.700 à 3.150 en pré-dialyse.

### 4.4.2 Traitement de l'anémie symptomatique des patients cancéreux adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes traités par chimiothérapie

Le nombre de malades traités par chimiothérapie en établissement de santé était estimé à plus de 250 000 personnes en 2008<sup>12</sup> parmi lesquelles 70% à 80% seraient susceptibles de recevoir EPORATIO conformément au libellé de l'AMM. Sur ces bases, la population cible de EPORATIO dans cette indication serait de l'ordre de 175.000 à 200.000 patients.

Néanmoins, cette estimation surestime la population cible de EPORATIO car d'une part, l'EMA recommande que l'anémie symptomatique des patients cancéreux ayant « une espérance de vie raisonnablement longues » soit de préférence corrigée par des transfusions sanguines (« traitement à privilégier » selon le >RCP). Par ailleurs, les époétines ne doivent pas être prescrites en cas de tumeurs malignes myéloïdes peuvent a récemment restreint l'utilisation des érythropoïétines dans cette indication. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer le nombre de patients concernés par ces restrictions.

## 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 aux posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%.

4.5.3 Médicament d'exception

La commission recommande de donner à EPORATIO **un statut de médicament d'exception**. Une **fiche d'information thérapeutique** précisera le périmètre de remboursement et la posologie correspondante de même que les conditions de mise sous traitement, de suivi des patients et d'arrêt du traitement par EPORATIO.

---

8 BEH – L'insuffisance rénale chronique – 27 septembre 2005

9 La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse en France en 2003 : l'enquête nationale Sros-IRCT

10 Avis de la commission de la Transparence du 24 janvier 2001 relatifs aux spécialités EPREX et NEORECORMON, du 5 septembre 2001 relatif aux spécialités ARANESP

11 Incidence et évaluation des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique dans sept régions françaises en 2003

12 Situation de la chimiothérapie des cancers en 2009. Institut national du cancer (INCA), 2009. NB.

Ce document est téléchargeable sur le site : [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)