



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 avril 2011

JEXT 150 microgrammes, solution injectable en stylo pré-rempli
- B/1 stylo pré-rempli de 0,15 ml de solution (CIP : 498 549-3)

JEXT 300 microgrammes, solution injectable en stylo pré-rempli
- B/1 stylo pré-rempli de 0,30 ml de solution (CIP : 498 550-1)

Laboratoire ALK-ABELLO

Adrénaline

ATC : C01CA24 (Agents adrénérgiques et dopaminérgiques)

Liste I

Date de l'AMM (procédure décentralisée) : 31 janvier 2011

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Adrénaline

1.2. Indication

« Traitement d'urgence des réactions allergiques aiguës graves (chocs anaphylactiques) provoquées par des piqûres ou des morsures d'insectes, des aliments, des médicaments ou d'autres allergènes ainsi que du choc anaphylactique induit par un exercice physique ou idiopathique ».

1.3. Posologie et modalités d'administration

« Posologie

Population pédiatrique

Patients de 15 kg et 30 kg : La dose usuelle est de 150 microgrammes.

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 ne pouvant être administrée avec précision chez ces enfants.

Il est recommandé d'utiliser JEXT 300 microgrammes chez les enfants et les adolescents de plus de 30 kg.

Adultes de plus de 30 kg : La dose usuelle est de 300 microgrammes.

Chez les patients dont le poids est élevé, une injection supplémentaire peut être nécessaire pour inverser les effets de la réaction allergique.

Il est recommandé d'utiliser JEXT 150 microgrammes chez les patients de 15 à 30 kg.

Une première dose doit être administrée sans attendre dès l'apparition des premiers signes et symptômes du choc anaphylactique.

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

Une seconde injection avec un nouveau dispositif de JEXT peut être nécessaire 5-15 minutes après la première injection, dans le cas où les symptômes persistent ou s'aggravent.

Mode d'administration :

Voie intramusculaire.

A usage unique

L'injection de JEXT doit être effectuée en intramusculaire uniquement dans la partie antérolatérale de la cuisse.

Elle peut être pratiquée au travers des vêtements ou directement à travers la peau. La zone d'injection peut être massée afin d'accélérer l'absorption ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités à base d'adrénaline auto-injectable utilisable 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
- EPIPEN, 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 :

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

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

La comparaison de JEXT aux autres médicaments disponibles se limite donc à l'analyse de leurs caractéristiques techniques notamment au niveau des auto-injecteurs.

3.2. Effets indésirables (extrait du RCP)

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

Les effets indésirables associés à l'activation par l'adrénaline des récepteurs alpha et beta incluent des effets cardiovasculaires ainsi que des effets sur le système nerveux central. Le tableau suivant est fondé sur des données post-marketing de l'utilisation de l'adrénaline. La fréquence n'a pas pu être estimée à partir des données disponibles.

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

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie, hypokaliémie, acidose métabolique
Affections psychiatriques	Anxiété, hallucinations
Affections du système nerveux	Maux de tête, vertiges, tremblements, syncope
Affections cardiaques	Tachycardie, arythmie, palpitations, angine de poitrine, cardiomyopathie de stress
Affections vasculaires	Hypertension, vasoconstriction, ischémie périphérique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hyperhidrose, asthénie

Une ischémie périphérique a été rapportée après une injection accidentelle d'adrénaline dans la main ou le pied.

JEXT contient du bisulfite de sodium et peut provoquer des réactions sévères de type allergique dont des réactions anaphylactiques ou un bronchospasme ».

3.3. Conclusion

JEXT est la troisième spécialité autorisée 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 (caractéristiques techniques du produit) ne montrent pas d'intérêt clinique supplémentaire par rapport aux autres spécialités à base d'adrénaline auto-injectable.

JEXT, ANAPEN et EPIPEN ont un dispositif d'auto-injection différent.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le choc anaphylactique est une manifestation grave qui engage le pronostic vital. C'est une urgence médicale absolue ; le pronostic vital dépendant de la rapidité de l'instauration du traitement.

JEXT est un traitement curatif de 1^{ère} intention dont le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

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 JEXT n'a pas d'impact supplémentaire par rapport aux auto-injecteurs d'adrénaline déjà commercialisés. La spécialité JEXT constitue donc une nouvelle alternative thérapeutique.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité JEXT.

Le service médical rendu par la spécialité JEXT est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

JEXT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à ANAPEN et EPIPEN.

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 choix² pour combattre les réactions d'hypersensibilité allergiques ou idiopathiques et l'anaphylaxie induite par l'effort.

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.

En cas d'urgence, il est donc vital de savoir quand administrer l'adrénaline et comment l'administrer correctement.

Les seringues d'adrénaline prêtes à l'emploi autorisées en France, à utiliser par le patient lui-même ou par son entourage immédiat en cas de menace d'anaphylaxie, sont ANAPEN, EPIPEN et JEXT. Ces spécialités sont présentées sous la forme d'un stylo (seringue pré-

² 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 bronchodilatation diminuant le sifflement respiratoire et la dyspnée. L'adrénaline diminue également le prurit, l'urticaire et l'angio-oedème associés au choc (RCP).

remplie contenue dans un dispositif d'auto-injection) qui facilite l'utilisation. Ils sont indiqués chez les adultes et les enfants pesant plus de 15 kg (environ 4 ans). Ils peuvent être conservés à une température ambiante (ne dépassant pas + 25°C), permettant ainsi au patient d'avoir le traitement à proximité.

Ces auto-injecteurs sont différents de par leur utilisation. Le médecin prescripteur doit expliquer au patient comment utiliser correctement l'auto-injecteur prescrit. Malgré une indication et un principe actif identiques, ces auto-injecteurs ne sont donc fondamentalement pas interchangeables et le pharmacien doit délivrer au patient l'auto-injecteur prescrit par le médecin pour éviter les risques d'erreur d'utilisation.

Dans la plupart des cas une injection unique est suffisante. 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.

4.4. Population cible

La population cible de JEXT 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, mais il est nécessaire de disposer de deux seringues. Seul un conditionnement d'un auto-injecteur est proposé.

Taux de remboursement : 65%