



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 mai 2012

ANAPEN 0,50 mg/0,3mL, solution injectable en seringue pré-remplie

1 seringue pré-remplie (verre), boîte de 1 auto-injecteur (CIP : 34009 **217 493-9** 7)

Laboratoire BIOPROJECT PHARMA

Adrénaline

Code ATC : C01CA24

Liste I

Date de l'AMM européenne : 14 octobre 2011

(Procédure d'AMM abrégée, reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités (complément de gamme).

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Adrénaline

Excipients : métabisulfite de sodium (E223), chlorure de sodium

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

« 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'adulte : la dose usuelle est de 300 microgrammes.

Un adulte de poids élevé peut nécessiter une dose de 500 microgrammes d'ANAPEN pour inverser les effets d'une réaction allergique aiguë.

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.

Utilisation chez l'enfant :

L'utilisation d'ANAPEN 0,50 mg/0,3mL, solution injectable en seringue pré-remplie n'est pas recommandée pour les enfants.

Modalité et voie d'administration :

ANAPEN est constitué d'une seringue préremplie d'adrénaline contenue dans un dispositif d'auto-injection. Le tout constitue un auto-injecteur.

Voie intramusculaire uniquement.

L'auto-injecteur ANAPEN est destiné à l'auto administration immédiate par une personne présentant un antécédent de réaction anaphylactique. Il est conçu pour délivrer une dose unique de 500 microgrammes (0,3 mL) d'adrénaline. Pour des raisons de stabilité, un volume de 0,75 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.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

C	Système cardiovasculaire
C01	Thérapie cardiaque
C01C	Stimulants cardiaques à l'exclusion des glycosides cardiaques
C01CA	Agents adrénergiques et dopaminergiques
C01CA24	Epinéphrine (Adrénaline)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autres spécialités à base d'adrénaline auto-injectable (commercialisés) :

ANAPEN, solution injectable IM¹ (Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 kg soit environ 4 ans).

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

NB. ANAHELP 1 mg/1 ml, solution injectable SC et IM n'est plus commercialisé depuis septembre 2009².

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'AMM a été octroyé selon une procédure abrégée. Aucune étude clinique d'efficacité et/ou de tolérance n'a été faite spécifiquement avec ce nouveau dosage d'ANAPEN.

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 Arrêt de commercialisation de cette spécialité depuis le 1 avril 2009. AMM abrogée le 18 août 2010. Site internet de l'ANSM consulté le 22 mai 2012.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le choc anaphylactique engage le pronostic vital.

ANAPEN est un traitement curatif de 1ère intention dont le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Intérêt 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.

Ce nouveau dosage de la spécialité ANAPEN constitue un complément de gamme utile aux patients adultes de poids élevé. A ce titre, il n'est pas attendu pour ce dosage d'impact de morbi-mortalité supplémentaire dans la stratégie.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ce nouveau dosage de la spécialité ANAPEN.

Il n'existe pas d'autre auto-injecteur d'adrénaline actuellement commercialisé en France.

Le service médical rendu par ANAPEN 0,5 mg/0,3 mL est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Ce nouveau dosage d'ANAPEN est un complément de gamme ; sa prescription est adaptée aux patients adultes et de poids élevé. Il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) à ce titre.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement du choc anaphylactique est une urgence thérapeutique. L'adrénaline est le médicament de choix 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. L'injection d'ANAPEN doit être effectuée en intramusculaire, sans attendre, dès l'apparition des signes précurseurs et symptômes du choc anaphylactique.

La dose habituellement efficace se situe entre 0,005 à 0,01 mg/kg mais des doses supérieures peuvent être nécessaires dans certains cas. **ANAPEN 0,5 mg/30 ml est une présentation adapté au sujets adultes de poids élevé.** Son utilisation n'est pas recommandée pour les enfants et la dose usuelle chez l'adulte est de 300 microgrammes

4.4. Population cible

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

Leur nombre 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.
- 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.

La population cible est estimée comprise entre 180 000 à 580 000 personnes³.

En supposant que 80% des patients concernés ont un poids d'au moins 60 kg et sachant que la prescription d'ANAPEN 0,3 mg/0,3 mL représente près de 70% des prescriptions totales d'ANAPEN, la population cible pour ce nouveau dosage d'ANAPEN à 0,5 mg/0,3 mL serait comprise entre 100 000 et 325 000 personnes.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription d'ANAPEN 0,5 mg/0,3 mL, solution injectable en seringue pré-remplie (B/1) sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Cependant, ce nouveau conditionnement ne répond toujours pas à la demande initiale de la Commission dans la mesure où :

- **Il est nécessaire que le patient dispose de deux seringues.** « 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 » (RCP). Or, ANAPEN existe en conditionnement de deux auto-injecteurs. Dans son avis de réinscription en date du 18 mars 2009, La Commission avait recommandé la mise à disposition du conditionnement d'ANAPEN comprenant 2 auto-injecteurs.
- **La Commission avait aussi noté l'absence d'une présentation adéquate pour les enfants de moins de 15 Kg (environ 4 ans).** « Une forme permettant de délivrer 0,10 mg d'adrénaline serait utile pour couvrir cette tranche d'âge. »

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %.

³ Cf. Avis d'inscription d'EPIPEN en date du 27 mai 2009.