



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

28 février 2007

DYNEPO 1 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6 (CIP : 359 629-8)

DYNEPO 2 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6 (CIP : 359 630-6)

DYNEPO 3 000 UI/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6 (CIP : 359 631-2)

DYNEPO 4 000 UI/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6 (CIP : 359 632-9)

DYNEPO 10 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6 (CIP : 359 633-5)

DYNEPO 2 000 UI/ml, solution injectable en flacon

B/10 flacons (CIP : 359 634-1)

DYNEPO 3 000 UI/ml, solution injectable en flacon

B/10 flacons (CIP : 359 635-8)

DYNEPO 4 000 UI/ml, solution injectable en flacon

B/10 flacons (CIP : 359 636-4)

DYNEPO 10 000 UI/ml, solution injectable en flacon

B/10 flacons (CIP : 359 637-0)

Laboratoire SHIRE FRANCE S.A.

époïétine delta

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 1 an réservée aux spécialistes en néphrologie, hématologie et en médecine interne. Prescription autorisée aux médecins exerçant dans des services de dialyse à domicile.

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 18 mars 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

époïétine delta

1.2. Originalité

L'époïétine delta est une protéine recombinante synthétisée avec la technologie d'activation génique : « Gene Activated Erythropoietin » utilisant une lignée cellulaire humaine, contrairement aux autres Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) qui sont synthétisés sur lignée CHO.

1.3. Indication

DYNEPO est indiqué dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Il peut être utilisé chez les patients sous dialyse et chez les patients non encore dialysés.

1.4. Posologie

Le traitement avec DYNEPO devra être débuté par des praticiens expérimentés dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus.

La dose de DYNEPO doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dl.

La dose initiale est de 50 UI/kg trois fois par semaine en administration intraveineuse, de 50 UI/kg deux fois par semaine en administration sous-cutanée.

Il n'est pas utile d'utiliser l'érythropoïétine pendant les trois premiers mois suivant la mise en route d'une dialyse péritonéale, en raison de l'augmentation du taux d'hémoglobine qui survient souvent durant cette période.

Adaptation de la dose

La dose devra être diminuée de 25% si :

- Le taux d'hémoglobine atteint 12 g/dl
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2,5 g/dl par période de 4 semaines.

La dose devra être augmentée de 50% si :

- Le taux d'hémoglobine descend au-dessous de 10 g/dl
- L'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 0,7 g/dl par période de 4 semaines.

En raison du temps requis pour l'érythropoïèse, un intervalle d'environ 4 semaines peut être nécessaire entre le moment de l'ajustement de la dose (début de traitement, augmentation, diminution ou arrêt) et un changement significatif du taux d'hémoglobine. En conséquence, la fréquence de l'ajustement de la dose ne devra pas dépasser une fois par mois, sauf indication clinique contraire.

Populations spéciales

DYNEPO n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'anémie associée au cancer.

Aucun ajustement spécial de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Les patients présentant une pathologie à hématies falciformes homozygote et une

insuffisance rénale doivent être maintenus autant que possible à une concentration totale d'hémoglobine comprise entre 7 et 9 g/dl.

En raison d'une expérience clinique limitée, l'efficacité et la sécurité de DYNEPO n'ont pu être évaluées chez les enfants et les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Administration

DYNEPO peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Une auto-administration sous-cutanée est possible après formation par le personnel médical.

Chez les patients non dialysés, l'administration sous-cutanée est préférable.

La dose sous-cutanée hebdomadaire requise est inférieure à la dose requise en intraveineux.

Le site d'injection sous-cutané devra être changé à chaque nouvelle administration.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison : les Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE)

- EPREX (époétine alfa)
- NEORECORMON (époétine bêta)
- ARANESP (darbepoétin alfa)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Transfusion de concentré de globules rouges

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme a déposé les résultats de 4 études :

- deux études de phase II de recherche de dose
- une étude de phase III non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de DYNEPO administré en sous-cutanée
- une étude de phase III (HMR4396A/3001) de non infériorité versus époétine alpha.

Seuls les résultats de cette étude peuvent être pris en compte par la Commission de la transparence et seront détaillés dans le présent avis.

Etude de phase III (HMR4396A/3001)

Méthodologie de l'étude

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité et la tolérance de DYNEPO (époïétine delta, administrée par voie IV) à celles d'EPOGEN (époïétine alpha) dans le traitement de l'anémie de patients ayant une insuffisance rénale chronique et nécessitant une hémodialyse.

Cette étude de non infériorité, randomisée 3:1, en double aveugle, a inclus 748 patients (557 dans le groupe DYNEPO, 191 dans le groupe EPOGEN).

DYNEPO devait être considéré comme non inférieur à EPOGEN si la différence absolue des concentrations moyennes d'hémoglobine, évaluée entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaine de traitement entre les 2 groupes, était inférieure à un seuil de 1 g/dl.

La durée de cette étude a été de 24 semaines et a fait l'objet d'un suivi ouvert de 28 semaines.

Note : EPOGEN est une spécialité non commercialisée en France, mais à rapprocher d'EPREX, à la différence qu'EPREX ne contient pas d'albumine humaine.

Caractéristiques des patients à l'inclusion dans la population ITTm¹

Les caractéristiques des patients ont été similaires dans les 2 groupes de traitement.

Les patients inclus dans l'étude avaient tous une insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse. Ils avaient été pré-traités par époïétine, administrée par voie IV pendant au moins 90 jours et présentaient une hémoglobinémie entre 10,0 à 12,0 g/dl ($\pm 0,4$ g/dl).

Schéma d'administration

Les doses administrées ont variées de 41,0 à 58,0 UI/kg dans le groupe DYNEPO et de 42,0 à 56,0 UI/kg dans le groupe EPOGEN.

Les traitements ont été administrés par voie intraveineuse, 3 fois par semaine, environ 30 minutes avant la fin de la séance d'hémodialyse.

Critère principal de jugement : hémoglobinémie moyenne dans les 2 groupes de traitement entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaines

Critères secondaires de jugement :

- valeurs moyennes des taux d'hémoglobine
- valeurs moyennes des taux d'hématocrite
- taux de patients avec des valeurs d'hémoglobinémie au-dessus de 10 g/dl
- taux de patients avec des valeurs d'hématocrite au-dessus de 30%
- posologies moyennes du traitement entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaines de traitement

3.1. Résultats

L'âge moyen des patients dans les 2 groupes de traitement était de 56 ans.

A l'inclusion, les valeurs d'hémoglobinémie étaient identiques dans les 2 groupes de traitement (11,16 g/dl dans le groupe DYNEPO, 11,13 g/dl dans le groupe EPOGEN).

Population de l'étude :

	DYNEPO	EPOGEN
Randomisés n	557	191
Randomisés non traités	5	0
Population en intention de traiter (ITT) n (%)	557 (100)	191 (100)
Population en intention de traiter modifiée (MITT) n (%)	491 (88,2)	175 (91,6)
Population per protocole n (%)	296 (53,1)	111 (58,1)

¹ ITTm : patients randomisés ayant reçu les traitements de l'étude et ayant présenté des mesures d'hémoglobinémie à l'inclusion et entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaines de traitement

Résultat sur le critère principal de jugement (analyse per protocole)

Dans le groupe DYNEPO (n=296), l'hémoglobininémie moyenne a été de 11,65 g/dl (IC 95% [11,54 ; 11,77]).

Dans le groupe EPOGEN (n=111), l'hémoglobininémie moyenne a été de 11,61 g/dl (IC 95% [11,43 ; 11,78]).

La différence de l'hémoglobininémie entre DYNEPO et EPOGEN évaluée entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaines de traitement a été de 0,05 g/dl (IC 90% [-0,12 ; 0,21]).

L'analyse per protocole conclut à la non infériorité de DYNEPO par rapport à EPOGEN.

Les résultats dans la population en ITT et en ITTm ont confirmé ceux observés en per protocole.

Résultats sur les critères secondaires de jugement dans la population ITTm :

	DYNEPO (n=491)	EPOGEN (n=175)
Hémoglobininémie moyenne (g/dl)	11,57	11,56
Hématocrite moyen (%)	36,8	36,6
taux de patients avec hémoglobininémie >10 g/dl (%)	89,0	90,5
taux de patients avec hématocrite > 30% (%)	95,7	93,9
posologie moyenne (UI/kg)	63,6	62,9

Les résultats observés sur les critères secondaires n'ont pas différé entre les 2 groupes de traitement.

3.2. Données de tolérance

L'analyse de la tolérance a porté sur 552 patients dans le groupe DYNEPO et 191 patients dans le groupe EPOGEN.

Les effets indésirables observés ont été les suivants :

- hypotension : 26,8% des patients du groupe DYNEPO (148/552) versus 25,7% des patients du groupe EPOGEN (49/191)
- crampes musculaires : 22,3% des patients du groupe DYNEPO versus 21,5% des patients du groupe EPOGEN
- infections respiratoires hautes : 22,1% des patients du groupe DYNEPO versus 23,6% des patients du groupe EPOGEN
- maux de tête : 22,1% des patients du groupe DYNEPO versus 19,9% des patients du groupe EPOGEN
- infections : 17,6% des patients du groupe DYNEPO versus 14,7% des patients du groupe EPOGEN
- thrombose : 16,1% des patients du groupe DYNEPO versus 18,8% des patients du groupe EPOGEN
- diarrhée : 12,7% des patients du groupe DYNEPO versus 15,2% des patients du groupe EPOGEN
- hypertension : 11,1% des patients du groupe DYNEPO versus 9,9% des patients du groupe EPOGEN

Les effets indésirables liés aux traitements ont été la thrombose, les maux de tête, l'hypertension et l'anémie. Ils ont concerné 9,1% des patients du groupe DYNEPO (50/552) et 8,4% des patients du groupe EPOGEN (16/191).

Les arrêts de traitement liés à un effet indésirable ont été observés chez 8,3% des patients du groupe DYNEPO, 2,6% des patients du groupe EPOGEN.

On ne dispose pas de données sur l'apparition d'anticorps anti-érythropoïétine responsables d'érythroblastopénies.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de DYNEPO comparées à celles d'EPOGEN ont été évaluées dans une étude de non infériorité de phase III, randomisée 3:1, en double aveugle, réalisée chez 748 patients (557 dans le groupe DYNEPO, 191 dans le groupe EPOGEN) ayant une insuffisance rénale chronique et nécessitant une hémodialyse.

La différence de l'hémoglobinémie entre DYNEPO et EPOGEN, évaluée entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaines de traitement, a été de 0,05 g/dl (IC 90% [-0,12 ; 0,21], comprise dans l'intervalle de non infériorité préalablement défini [-1 g/dl à +1 g/dl]).

Les profils de tolérance de DYNEPO et EPOGEN sont comparables. L'hypotension, les infections respiratoires supérieures, les crampes musculaires et les maux de tête ont été les événements indésirables les plus fréquemment observés.

On ne dispose pas d'étude comparative entre DYNEPO et les autres érythropoïétines disponibles.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'anémie liée à une insuffisance rénale chronique entraîne des complications en particulier cardiaques.

DYNEPO est un traitement à visée curative.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique

Le fardeau représenté par l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) est modéré.

La prise en charge de ces patients s'inscrit dans le cadre de priorités de santé publique établies (GTNDO, loi de santé publique). Toutefois, le besoin thérapeutique peut être considéré comme déjà couvert par les agents stimulant l'érythropoïèse existants (ASE).

Compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu de DYNEPO d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie par rapport aux autres ASE.

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

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

DYNEPO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres érythropoïétines dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

La Commission note cependant le mode de synthèse original (utilisant une lignée cellulaire humaine) de cette érythropoïétine par rapport à celles disponibles.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique²

Prise en charge de l'anémie liée à une insuffisance rénale chronique

Le but du traitement est d'améliorer la survie, la qualité de vie des patients et de ralentir les complications, notamment cardiaques.

Devant tout patient ayant une maladie rénale chronique et une hémoglobinémie 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 Agent Stimulant de l'Erythropoïèse (ASE : érythropoïétine alpha ou bêta, ou darbepoétin alfa), 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 cible d'hémoglobinémie 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'hyperimmunisation HLA, sans bénéfice net en termes de transplantation rénale.

Les ASE peuvent être administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Pour les patients en hémodialyse, la voie intraveineuse peut être préférée pour le confort du patient.

Chez les patients non hémodialisés, l'ASE est administré préférentiellement par voie sous-cutanée.

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 : la supplémentation en fer, en vitamines (C, B12, acide folique) et L carnitine.

Les transfusions doivent être évitées autant que possible chez les malades rénaux chroniques et chez les patients en attente de transplantation (risque d'allo-immunisation).

Place de DYNEPO dans la stratégie thérapeutique

DYNEPO, époïétine delta, est un nouvel Agent Stimulant l'Erythropoïétine destiné à la prise en charge de l'anémie chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Son schéma d'administration est comparable aux autres EPO disponibles. Aucune amélioration en termes de commodités d'emploi ou de tolérance n'est attendue. Il s'agit d'un moyen thérapeutique supplémentaire.

² Recommandations de l'AFSSaPS – Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte. Mai 2005

4.4. Population cible

La population cible de DYNEPO est représentée 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 suivantes³ :

- En France, 30 000 patients⁴ 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 patients⁵ sont au stade de pré-dialyse, 42%⁶ d'entre eux ont reçu de l'érythropoïétine avant leur première dialyse.

Sur la base de ces données, la population cible de DYNEPO est estimée à environ 30 000 patients par an, dont 27 000 sous dialyse et 2 700 à 3 150 en pré-dialyse.

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 l'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65 %

Médicament d'exception

³ BEH – L'insuffisance rénale chronique – 27 septembre 2005

⁴ La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse en France en 2003 : l'enquête nationale Sros-IRCT

⁵ Avis de Commission de la transparence du 24 janvier 2001 relatifs aux spécialités EPREX et NEORECORMON, du 5 septembre 2001 relatif aux spécialités ARANESP

⁶ Incidence et évaluation des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique dans sept régions françaises en 2003