

AVIS DE LA COMMISSION

13 décembre 2000

24 janvier 2001

EPREX 40 000 UI/1 ml, solution injectable en flacon (Boîtes de 1, 4 et 6)

EPREX 1 000 UI/0,5 ml, solution injectable en flacon (Boîte de 6)

EPREX 2 000 UI/1 ml, solution injectable en flacon (Boîte de 6)

EPREX 4 000 UI/1 ml, solution injectable en flacon (Boîte de 6)

EPREX 10 000 UI/1 ml, solution injectable en flacon (Boîte de 6)

EPREX 1 000 UI/0,5 ml, seringues préremplies (Boîte de 6)

EPREX 2 000 UI/0,5 ml, seringues préremplies (Boîte de 6)

EPREX 3 000 UI/0,3 ml, seringues préremplies (Boîte de 6)

EPREX 4 000 UI/0,4 ml, seringues préremplies (Boîte de 6)

EPREX 10 000 UI/1 ml, seringues préremplies (Boîte de 6)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

Epoétine alfa

Liste I

Prescription initiale hospitalière d'une durée de 1 an.

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

Date de l'AMM :

Flacons : 2 000 UI/1 ml - 4 000 UI/1 ml - 10 000 UI/1 ml	20 novembre 1990
Flacon : 1 000 UI/0,5 ml	11 février 1993
Seringues préremplies : 1 000 UI/0,5 ml - 2 000 UI/0,5 ml - 3 000 UI/0,3 ml - 4 000 UI/0,4 ml - 10 000 UI/1 ml	9 février 1994
Flacon : 40 000 UI/1 ml	17 décembre 1997

Inscrites sur la liste Collectivités.

Caractéristiques de la demande :

- **inscription Sécurité Sociale**. Les spécialités EPREX sont sorties de la réserve hospitalière le 19 février 1999.
- **extension d'indication** le 22 mars 2000 au traitement de l'anémie et **réduction des besoins transfusionnels** chez les patients adultes traités **par chimiothérapie** pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple état cardiovasculaire, anémie pré-existante au début de la chimiothérapie).

I -CARACTERISTIQUES ACTUELLES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

Epoétine alfa

Indications thérapeutiques

- Traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale.
- Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés.
- EPREX peut être utilisé pour augmenter les dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées. L'utilisation dans cette indication doit tenir compte du risque accru d'accidents thromboemboliques.
Le traitement est indiqué chez les malades présentant une anémie modérée (Hb : 10-13 g/dl soit 6,21-8,07 mmol/l) et sans carence martiale, s'il n'existe pas ou peu de méthodes d'épargne du sang lorsqu'une intervention chirurgicale programmée importante nécessite de grandes quantités de sang (4 unités de sang ou plus chez les femmes et 5 unités de sang ou plus chez les hommes).
- EPREX peut être utilisé pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple Hb : 10-13 g/dl) qui n'ont pas accès à un programme de prélèvement autologue différé et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1800 ml).

Nouvelle indication :

- Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple état cardiovasculaire, anémie pré-existante au début de la chimiothérapie).

Les bonnes pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le contexte

Posologie

Se reporter au RCP.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2000)

B : Sang et organes hématopoïétiques
O3 : Préparations antianémiques
X : Autres préparations antianémiques
A : Autres préparations antianémiques
O1 : Erythropoïétine

Classement dans la nomenclature ACP

B : Sang, organes hématopoïétiques
C5 : Autres pathologies hématopoïétiques
P2 : Facteurs de croissance érythropoïétiques

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique :

NEORECORMON (inscrit sur la liste Collectivités)

III -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Extension d'indication en hématologie/cancérologie :

Deux études (EPO-INT-10 et EPO-INT-2) ont inclus 520 patients atteints de tumeur solide ou de myélome multiple et recevant une chimiothérapie sans platine.

Une troisième étude (EPO-INT-3) a inclus 201 patients atteints de lymphome malin ou de tumeur solide recevant une chimiothérapie avec ou sans platine (n = 130).

Critère d'inclusion : taux d'hémoglobine (Hb) :

EPO-INT-10 : < 10,5 g/dl ou chute du taux d'Hb > 1,5 g/dl pendant un cycle,

EPO-INT-2 : < 11 g/dl et taux de réticulocytes < 100 000/μl,

EPO-INT-3 : < 12 g/dl ou chute du taux d'Hb > 1,5 g/dl pendant un cycle.

Posologie d'EPREX : 150 à 300 UI/kg, 3 fois par semaine, pendant 12 à 24 semaines.

Critère de jugement : recours à une transfusion.

Efficacité :

Dans toutes ces études le traitement avec EPREX diminue la fréquence des transfusions :

	EPREX		PLACEBO	
	Nombre de patients	Nombre de patients transfusés	Nombre de patients	Nombre de patients transfusés
EPO-INT-10	251	62 (24,7 %)	124	49 (39,5 %)
EPO-INT-2	69	19 (27,5 %)	76	36 (47,4 %)
EPO-INT-3	136	21 (15,4 %)	65	23 (35,4 %)

Evaluation du nombre de patients à traiter pour éviter de transfuser un patient :

EPO-INT-10 : le traitement par EPREX a permis d'éviter 14,81 transfusions, ce qui implique que pour éviter de transfuser 1 patient il faut traiter 7 patients.

EPO-INT-2 : le traitement par EPREX a permis d'éviter 19,83 transfusions, ce qui implique que pour éviter de transfuser 1 patient il faut traiter 5 patients.

EPO-INT-3 : le traitement par EPREX a permis d'éviter 19,95 transfusions, ce qui implique que pour éviter de transfuser 1 patient il faut traiter 5 patients.

Sur la base des résultats de ces études, pour éviter de transfuser un patient il faut donc traiter 5 à 7 patients par EPREX.

Tolérance :

Elle est satisfaisante. Les effets indésirables sont essentiellement dus à une augmentation trop importante du taux d'Hb (cf mises en garde, précautions d'emploi).

Qualité de vie, survie :

Les données déposées ne permettent pas de conclure (une seule étude positive sur quatre en ce qui concerne la qualité de vie ; une seule étude, présentant de nombreux biais méthodologiques, positive en ce qui concerne la survie).

Service médical rendu

Néphrologie

En stimulant l'érythropoïèse, EPREX :

- corrige l'anémie et ses complications (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, diminution des performances intellectuelles et des défenses immunitaires, troubles endocriniens et sexuels).
- évite ou diminue le recours aux transfusions sanguines.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans ces indications est important. Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe une alternative médicamenteuse.

Le niveau de service médical rendu par les spécialités EPREX dans ces indications est important.

Cancérologie/hématologie

Chez les malades ayant une anémie modérée, EPREX diminue les besoins ultérieurs en transfusions de globules rouges et permet une augmentation plus rapide du taux d'hémoglobine en particulier lorsque l'on a assisté à une chute brutale de celui-ci du fait de la chimiothérapie. Les données disponibles sur la qualité de vie et la survie n'ont pas permis de conclure. Le rapport efficacité/effets indésirables dans le traitement de l'anémie des patients traités par une chimiothérapie est moyen.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe une alternative médicamenteuse.

Le niveau de service médical rendu par les spécialités EPREX dans ces indications est modéré.

Transfusions autologues différées et chirurgie orthopédique majeure programmée

EPREX permet d'éviter, chez les patients ayant une anémie modérée, le recours aux transfusions de sang homologue.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par EPREX.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe une alternative médicamenteuse pour les transfusions autologues différées.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse en chirurgie orthopédique majeure programmée.

Le niveau de service médical rendu par les spécialités EPREX dans ces indications est important.

Amélioration du service médical rendu

Le passage en ville et l'extension d'indication en hématologie et cancérologie ne modifient pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par EPREX (niveau I).

Stratégie thérapeutique recommandée

Les autres causes d'anémie (déficit en fer, en vitamine B12, en folate ; hémolyse ; pertes sanguines) doivent être recherchées et chaque fois que possible corrigées.

Afin d'obtenir une réponse optimale, il faut s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes.

Au cours du traitement par érythropoï étine, une surveillance étroite est nécessaire :

- suivi du taux d'hémoglobine : une augmentation supérieure à 2 g/dl par mois nécessite de diminuer la posologie de 25 à 50 %,
- suivi de la pression artérielle,
- suivi des éléments figurés y compris des plaquettes sanguines.

Néphrologie

L'initiation du traitement par époétine peut être envisagée à partir d'un taux d'Hb < 11 g/dl (hématocrite < 33 %) vérifié à plusieurs reprises.

Le taux d'hémoglobine cible est d'environ 12 g/dl. Pour les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou de diabète, ce taux se situe entre 11 et 12 g/dl. En cas de drépanocytose la somme HbF + HbS doit être maintenue entre 7 et 9 g/dl.

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à la valeur cible, la posologie doit être réduite de 25 à 50 %.

Le taux d'Hb doit être mesuré toutes les 1 à 2 semaines lors de l'initiation du traitement ou d'un ajustement de dose.

Lorsque le taux d'Hb cible est atteint, il doit être réévalué toutes les 4 à 6 semaines chez les patients dialysés.

Cancérologie/hématologie

L'administration d'érythropoï étine s'adresse à des patients présentant une anémie modérée (Hb < 10,5 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 cardio-vasculaire du patient.

Le taux d'hémoglobine cible chez ces patients est d'environ 12 g/dl.

Un taux d'hémoglobine > 14 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.

Transfusions autologues différées

L'administration d'érythropoï étine s'adresse à des patients présentant une anémie modérée, s'il n'existe pas ou peu de méthodes d'épargne du sang, lorsqu'une intervention chirurgicale programmée importante nécessite de grandes quantités de sang.

Le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement.

Si le taux d'Hb atteint 15 g/dl ou plus, l'administration d'EPREX doit être impérativement arrêtée.

Compte tenu des posologies élevées, la prise en compte des contre-indications est une nécessité absolue.

Chirurgie orthopédique majeure programmée

L'administration d'érythropoïétine s'adresse à des patients présentant une anémie modérée, qui n'ont pas accès à un programme de prélèvement autologue différé et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1800 ml).

Ces patients ne doivent pas présenter de pathologie vasculaire sévère, ni de contre-indication à une prophylaxie antithrombotique appropriée.

Si le taux d'Hb atteint 15 g/dl ou plus, l'administration d'EPREX doit être impérativement arrêtée.

Population cible

Insuffisance rénale chronique

La population cible d'EPREX dans cette indication est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- 25 000 à 30 000 insuffisants rénaux dialysés parmi lesquels 75% à 85% présentent une anémie
- 6 500 à 7 500 insuffisants rénaux au stade de pré-dialyse parmi lesquels 35% à 50% présentent une anémie.

Sur ces bases, la population cible d'EPREX dans cette indication serait au total **21 000 à 28 750 patients** dont 18 750 à 25 500 patients dialysés et 2 275 à 3 250 patients en pré-dialyse.

Cancérologie/hématologie

Selon les rares données françaises disponibles, 230 000 à 250 000 personnes recevraient en France une chimiothérapie pour leur cancer (Louis Harris 1999) parmi lesquelles 70% à 80% seraient susceptibles de recevoir EPREX conformément au libellé de l'AMM.

Sur ces bases, la population cible d'EPREX dans cette indication serait de l'ordre de **160 000 à 200 000 patients**.

Selon une étude Louis Harris (1999), environ 10% des patients traités par chimiothérapie seraient transfusés. Ce chiffre traduit les pratiques actuelles, lesquelles s'inscrivent dans un contexte d'autolimitation par les thérapeutes du recours à la transfusion.

Programmes de Transfusion Autologue Différé (TAD)

La population cible d'EPREX dans cette indication est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- 50 000 à 55 000 programmes de TAD en France chaque année
- 50% des programmes de TAD concernent des interventions pour lesquelles on s'attend à des pertes de sang importantes
- 5% à 10% des patients présentent une hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dl.

Sur ces bases, la population cible d'EPREX dans cette indication serait de l'ordre de **1 250 à 2 750 patients**.

Chirurgie orthopédique majeure programmée

Les données épidémiologiques ne permettent pas de quantifier de façon précise la population cible d'EPREX dans cette indication.

Cependant, compte tenu du caractère très restrictif de l'indication, le nombre de patients concernés devrait être limité et ne pas avoir d'impact sensible sur la population cible totale d'EPREX.

Au total, la population cible d'EPREX serait de l'ordre de **183 000 à 232 000 patients**.

Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %

La Commission de la Transparence recommande la mise en place d'un groupe de travail pour élaborer des recommandations de bonne pratique des érythropoïétines, et demande à revoir l'inscription de ces spécialités après les conclusions du groupe de travail.

La Commission de la Transparence propose la mise en place d'une étude sur les conditions d'utilisation des érythropoïétines, en collaboration avec l'Observatoire national des prescriptions et consommation des médicaments.