



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

03 septembre 2008

RETACRIT 1 000 UI/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/6, CIP 386 281-9
RETACRIT 2 000 UI/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/6, CIP 386 283-1
RETACRIT 3 000 UI/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/6, CIP 386 285-4
RETACRIT 4 000 UI/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/6, CIP 386 287-7
RETACRIT 5 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/6, CIP 386 290-8
RETACRIT 6 000 UI/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/6, CIP 386 292-0
RETACRIT 8 000 UI/0,8 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/6, CIP 386 294-3
RETACRIT 10 000 UI/1,0 ml, solution injectable en seringue pré-remplie :
B/1, CIP 386 296-6
B/6, CIP 386 297-2
RETACRIT 20 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 298-9
RETACRIT 30 000 UI/0,75 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 299-5
RETACRIT 40 000 UI/1,0 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 300-3

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

RETACRIT 1 000 UI/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 280-2
RETACRIT 2 000 UI/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 282-5
RETACRIT 3 000 UI/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 284-8
RETACRIT 4 000 UI/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 286-0
RETACRIT 5 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 288-3
RETACRIT 6 000 UI/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 291-4
RETACRIT 8 000 UI/0,8 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 293-7

Motif de la demande : Inscription Collectivités.

Laboratoire HOSPIRA FRANCE

Epoétine zêta

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) : 18 décembre 2007

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Epoétine zêta

RETACRIT est une spécialité « biosimilaire » de l'époétine alpha (EPREX).

1.2. Indications

« - Traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et chez les patients adultes sous dialyse péritonéale.

- Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés.

- Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes recevant une chimiothérapie pour des tumeurs solides, un lymphome malin ou un myélome multiple, et à risque de transfusion tel qu'évalué par l'état général du patient (par ex. statut cardiovasculaire, anémie préexistante au début de la chimiothérapie).

- RETACRIT peut être utilisé pour augmenter la production de sang autologue des patients inclus dans un programme pré-transfusion. Son utilisation pour cette indication doit être pesée contre le risque observé d'événements thromboemboliques. Le traitement ne doit être administré qu'aux patients souffrant d'anémie modérée (hémoglobine (Hb) 10-13 g/dl [6,2-8,1 mmol/l], absence de carence en fer), si les procédures d'économie de sang ne sont pas disponibles ou insuffisantes lorsque l'intervention chirurgicale majeure programmée requiert un volume élevé de sang (4 unités ou plus de sang pour les femmes et 5 unités ou plus pour les hommes).»

1.3. Posologie

« Le traitement par RETACRIT doit être débuté sous le contrôle de médecins expérimentés dans le traitement de malades avec les indications ci-dessus.

- Patients en insuffisance rénale chronique

RETACRIT doit être administré par voie intraveineuse chez les patients insuffisants rénaux chroniques. La concentration cible en hémoglobine est comprise entre 10 et 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l), sauf chez les patients pédiatriques dont la concentration en hémoglobine doit être comprise entre 9,5 et 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

La vitesse d'augmentation de l'hémoglobine doit être d'environ 1 g/dl (0,62 mmol/l) par mois et ne doit pas excéder 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois pour minimiser les risques d'augmentation de l'hypertension.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et présentant des signes cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, la concentration en hémoglobine pendant la phase d'entretien ne doit pas dépasser la limite supérieure de la concentration d'hémoglobine cible.

Patients adultes sous hémodialyse

Le traitement se divise en deux phases :

1. Phase de correction : 50 UI/kg 3 fois par semaine, par voie intraveineuse. Lorsqu'un ajustement de dose est nécessaire, il doit être effectué par étapes d'au moins quatre semaines. À chaque étape, l'augmentation ou la réduction de dose doit être de 25 UI/kg 3 fois par semaine.

2. Phase d'entretien : Un ajustement de dose est nécessaire pour maintenir les valeurs d'hémoglobine (Hb) au niveau souhaité : Hb comprise entre 10 et 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). La dose hebdomadaire totale recommandée est comprise entre 75 et 300 UI/kg, par voie intraveineuse. Les données cliniques disponibles suggèrent que les patients dont le taux d'hémoglobine est très faible (< 6 g/dl ou < 3,75 mmol/l) peuvent nécessiter des doses d'entretien plus élevées que ceux dont l'anémie initiale est moins sévère (Hb > 8 g/dl ou > 5 mmol/l).

Patients pédiatriques sous hémodialyse

Le traitement se divise en deux phases :

1. Phase de correction 50 UI/kg, 3 fois par semaine par voie intraveineuse. Lorsqu'un ajustement de dose est nécessaire, il doit s'effectuer par paliers de 25 UI/kg, 3 fois par semaine, à intervalles d'au moins 4 semaines jusqu'à obtention du taux souhaité.
2. Phase d'entretien : Un ajustement de dose est nécessaire pour maintenir les valeurs d'hémoglobine (Hb) au niveau souhaité : Hb comprise entre 9,5 et 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). En règle générale, les enfants et les adolescents de moins de 30 kg requièrent des doses d'entretien plus élevées que les enfants et les adolescents de plus de 30 kg et les adultes. Les doses d'entretien suivantes ont été observées dans des essais cliniques après 6 mois de traitement.

Dose (UI/kg 3 fois par semaine)		
Poids (kg)	Dose médiane	Dose d'entretien habituelle
< 10	100	75 – 150
10 – 30	75	60 – 150
> 30	33	30 – 100

Les données cliniques disponibles suggèrent que les patients dont le taux d'hémoglobine est très faible (< 6,8 g/dl ou < 4,25 mmol/l) peuvent nécessiter des doses d'entretien plus élevées que ceux dont le taux d'hémoglobine initial est plus élevé (Hb > 6,8 g/dl ou > 4,25 mmol/l).

Patients adultes sous dialyse péritonéale

Le traitement se divise en deux phases :

1. Phase de correction : Dose d'attaque de 50 UI/kg 2 fois par semaine, par voie intraveineuse.
2. Phase d'entretien : Un ajustement de dose est nécessaire pour maintenir les valeurs d'hémoglobine (Hb) au niveau souhaité : (Hb comprise entre 10 et 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dose d'entretien compris entre 25 et 50 UI/kg, 2 fois par semaine à raison de 2 injections égales.

– Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés

Le traitement se divise en deux phases :

1. Phase de correction : Dose d'attaque de 50 UI/kg 3 fois par semaine, par voie intraveineuse, suivie si nécessaire d'une augmentation de dose par tranches de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à obtention du taux souhaité (ceci doit être effectué par étapes d'au moins quatre semaines).
2. Phase d'entretien : Un ajustement de dose est nécessaire pour maintenir les valeurs d'hémoglobine (Hb) au niveau souhaité : Hb comprise entre 10 et 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dose d'entretien compris entre 17 et 33 UI/kg, 3 fois par semaine, par voie intraveineuse. La dose maximale ne doit pas excéder 200 UI/kg 3 fois par semaine.

– Patients cancéreux adultes présentant une anémie symptomatique et recevant une chimiothérapie

RETACRIT doit être administré par voie sous-cutanée.

Le traitement par RETACRIT doit être administré à des patients anémiés (par ex. Hb ≤11 g/dl [6,8 mmol/l]). La concentration d'hémoglobine cible est d'environ 12 g/dl (7,5 mmol/l). La concentration d'hémoglobine de 13 g/dl (8,1 mmol/l) ne doit pas être dépassée.

Le traitement par RETACRIT doit se poursuivre jusqu'à un mois après la chimiothérapie.

La dose initiale est de 150 UI/kg, administrée par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine. Sinon, RETACRIT peut être administré à raison d'une dose initiale de 450 UI/kg par voie sous-cutanée, une fois par semaine.

Si le taux d'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l) ou que le taux de réticulocytes a augmenté à ≥ 40 000 cellules/μl au-dessus des valeurs initiales au bout de 4

semaines de traitement, la dose doit rester de 150 UI/kg 3 fois par semaine ou de 450 UI/kg une fois par semaine. Si la hausse du taux d'hémoglobine est < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) et que le taux de réticulocytes a augmenté < 40 000 cellules/µl au-dessus des valeurs initiales, il convient d'augmenter la dose à 300 UI/kg 3 fois par semaine. Si après 4 semaines de traitement supplémentaires à raison de 300 UI/kg 3 fois par semaine, le taux d'hémoglobine a augmenté ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) ou que le taux de réticulocytes a augmenté à ≥ 40 000 cellules/µl, la dose doit rester de 300 UI/kg 3 fois par semaine. Cependant, si le taux d'hémoglobine a augmenté de < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) et que le taux de réticulocytes a augmenté < 40 000 cellules/µl au-dessus des valeurs initiales, la réponse est peu probable et le traitement doit être arrêté (schéma posologique recommandé : cf. RCP).

Ajustement de dose

À une vitesse d'augmentation du taux d'hémoglobine de > 2 g/dl (> 1,25 mmol/l) par mois, la dose de RETACRIT doit être réduite d'environ 25-50%. Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l), interrompre le traitement s'il passe à 12 g/dl (7,5 mmol/l) puis reprendre le traitement par RETACRIT à raison d'une dose de 25% inférieure à la dose précédente.

– Patients adultes chirurgicaux inclus dans des programmes de transfusion autologue

RETACRIT doit être administré par voie intraveineuse.

Dans le cas de transfusion sanguine, RETACRIT doit être administré après la fin du prélèvement de sang. Les patients légèrement anémiques (hématocrites de 33-39%) nécessitant un pré-dépôt de ≥ 4 unités de sang doivent être traités par une dose de RETACRIT de 600 UI/kg de poids 2 fois par semaine pendant 3 semaines avant l'intervention.

Tous les patients traités par RETACRIT doivent recevoir un apport adéquat en fer (par ex. 200 mg de fer élémentaire par voie orale chaque jour) pendant toute la durée du traitement. L'apport en fer doit être débuté dès que possible, y compris quelques semaines avant l'initiation de la transfusion autologue programmée, afin d'obtenir des réserves en fer élevées avant d'initier le traitement par RETACRIT. »

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

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

2.2.1. Médicaments strictement comparables

RETACRIT est une spécialité « biosimilaire » de l'époïétine alpha dont le nom commercial en France est EPREX et en Allemagne ERYPO.

En plus des indications de RETACRIT, EPREX possède une indication 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.

BINOCRIT, autre biosimilaire d'EPREX, a obtenu un avis favorable de la commission de la transparence le 20 février 2008 en vue d'une inscription Sécurité Sociale et Collectivité (J.O. du 22/05/2008).

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Il s'agit des autres agents stimulants l'érythropoïèse.

Spécialité	Principe actif	Indications
ARANESP	darbépoétine alpha	<ul style="list-style-type: none">• Traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans.• Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.
DYNEPO	époétine delta	<ul style="list-style-type: none">• 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.
NEORECORMON	époétine bêta	<p><i>Seringue préremplie, flacon multidose et cartouche :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Traitement de l'anémie des insuffisants rénaux chroniques dialysés.• Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chez les malades non encore dialysés.• Traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.• Augmentation du volume des dons de sang autologues 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 ne doit être administré qu'à des malades présentant une anémie modérée (Hb 10 à 13 g/dL, soit 6,21 à 8,07 mmol/L et sans carence martiale), s'il n'existe pas ou peu de méthodes de récupération 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). <p><i>Seringue préremplie :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré, de poids de naissance compris entre 750 et 1500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines.
MIRCERA	méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta	traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique

2.3. Thérapeutiques à même visée

Transfusion de concentrés de globules rouges.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 2 études de phase III randomisées, en double-aveugle (voie IV) :

- une étude d'équivalence versus ERYPO¹ chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale hémodialysés en phase de correction de l'anémie (étude 411-54-04-05-0000)
- une étude d'équivalence versus ERYPO en cross-over, chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale hémodialysés en phase de maintenance (étude 411-54-04-04-0000).

et une étude de tolérance (411-54-04-46-0000) de phase III non contrôlée, en ouvert, chez le patient cancéreux présentant une anémie induite par la chimiothérapie (voie SC).

¹ Nom commercial d'EPREX en Allemagne

3.1. Efficacité

Etude en phase de correction (411-54-04-05-0000) :

Les patients inclus étaient des adultes en insuffisance rénale chronique terminale, hémodialysés et devaient avoir un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL sous supplémentation ferrique optimale, qu'ils aient été ou non précédemment traités par de l'EPO.

Après une période d'évaluation de 6 semaines de leur anémie, les patients ont reçu, après randomisation, un traitement par époétine (1 000 ou 2 000 UI), RETACRIT ou ERYPO, en injection IV, 3 fois par semaine en fin de dialyse. Pour les patients dont la dose requise était inférieure à 3 fois 1 000 UI, les administrations étaient espacées.

Les doses d'époétine ont été ajustées toutes les 4 semaines conformément aux recommandations européennes².

La période de traitement en double aveugle était de 24 semaines. Une phase d'extension en ouvert de 28 semaines de traitement par RETACRIT était proposée ensuite aux patients.

Les deux critères de jugement étaient la dose hebdomadaire moyenne d'EPO par kilogramme de poids corporel et les taux moyens d'hémoglobine pendant les 4 dernières semaines de traitement de la phase en double-aveugle de l'essai.

RETACRIT pouvait être considéré équivalent à ERYPO si l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements était compris entre les bornes d'équivalence [-1,0 g/dL ; +1,0 g/dL] pour le taux d'hémoglobine et [-45 UI/kg/sem ; +45 UI/kg/sem] pour la dose hebdomadaire moyenne d'EPO.

Résultats :

Les patients randomisés étaient au nombre de 305 dans le groupe RETACRIT et de 304 dans le groupe ERYPO. La population *per protocole* comportait 273 patients dans le groupe RETACRIT et 268 patients dans le groupe ERYPO.

Dans la population *per protocole*, les taux moyens d'hémoglobine pendant les 4 dernières semaines de traitement étaient de 11,61±1,27 g/dL sous RETACRIT et de 11,63±1,37 g/dL sous ERYPO soit une différence de 0,02 g/dL avec un IC_{95%} = [-0,245 ; +0,201]. Celui-ci étant compris entre les bornes d'équivalence [-1,0 g/dL ; +1,0 g/dL], il pouvait être conclu à l'équivalence des traitements en termes d'efficacité sur l'augmentation du taux d'hémoglobine.

La dose hebdomadaire moyenne d'EPO/kg pendant les 4 dernières semaines de traitement était de 182,20±118,11 UI/kg/sem pour RETACRIT et 166,14±109,85 UI/kg/sem pour ERYPO. L'intervalle de confiance à 95% de la différence de posologie [-3,21 ; 35,34], est donc compris entre les bornes précédemment définies (±45 UI/kg/sem).

Note : dans un premier temps, la borne d'équivalence pour la dose moyenne/sem d'EPO avait été fixée à ±14 UI/kg/sem. Celle-ci fut modifiée à ±45 UI/kg/sem, en accord avec les autorités d'enregistrement (Cf. rapports EPAR^{3,4}).

Aucune différence sur les critères secondaires entre RETACRIT et ERYPO n'a été observée.

Etude en phase de maintenance (411-54-04-04-0000) :

Les patients inclus étaient des adultes en insuffisance rénale chronique terminale, traités par époétine et sous hémodialyse stable et adaptée, définie par l'absence de modifications cliniquement significatives de régime ou de dialyseur, pendant les 3 derniers mois.

² European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrology Dialysis Transplantation. 2004. 19(2).

³ European Medicines Agency. Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR). RETACRIT. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/RETACRIT/RETACRIT.html>

⁴ European Medicines Agency. Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR). Dynepo. EMEA/H/C/372. March 2007. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/dynepo/012102en1.pdf>

Après une période en ouvert (« *run-in* ») de 12 à 18 semaines de traitement par ERYPO (3 fois par semaine en IV), les patients étaient randomisés pour recevoir en double-aveugle l'une des 2 séquences suivantes : RETACRIT-ERYPO (chacune pendant 12 semaines) ou ERYPO-RETACRIT (chacune pendant 12 semaines).

La dose initiale était la même que celle administrée pendant les 4 dernières semaines de la période en ouvert sous ERYPO. Après 12 semaines de traitement en double-aveugle avec le premier produit, les patients ont été traités pendant 12 autres semaines avec le traitement alternatif. L'époétine était administrée 1 à 3 fois par semaine en IV et les doses étaient ajustées toutes les 4 semaines. La dose initiale du 2ème produit était la même que celle reçue pendant les 4 dernières semaines de traitement par la première époétine.

Une phase d'extension en ouvert de 28 semaines de traitement par RETACRIT était, par la suite, proposée aux patients.

Les deux critères de jugement étaient la modification intra-individuelle (test-référence) de dose hebdomadaire moyenne d'EPO par kg de poids corporel et de taux moyen d'hémoglobine pendant la phase en double aveugle dans chaque groupe de l'étude.

RETACRIT pouvait être considéré équivalent à ERYPO si l'intervalle de confiance à 95% des modifications intra-individuelles (test-référence) était compris entre les bornes d'équivalence [-14 UI/kg/sem ; +14 UI/kg/sem] pour la dose hebdomadaire moyenne d'EPO et [-0,6 g/dL ; +0,6 g/dL] pour le taux d'hémoglobine.

Résultats :

313 patients ont été randomisés dans l'étude, parmi lesquels 282 étaient évaluable (analyse complète) et 239 retenus dans la population *per protocole*.

Dans la population *per protocole*, les taux moyens d'hémoglobine étaient de 11,56±0,69 g/dl pendant la phase de « *run-in* », de 11,35±0,76 g/dl pour RETACRIT et de 11,54±0,65 g/dl pour ERYPO pendant la période en double-aveugle. L'intervalle de confiance à 95% de la différence intra-individuelle (test-référence) du taux moyen d'hémoglobine était compris entre 0,09g/dl et 0,28g/dl et donc inclus dans l'intervalle d'équivalence prédéfini (±0,6g/dl).

La dose moyenne d'EPO/kg/sem pendant la phase en double-aveugle était de 92,68±62,60 UI/kg/sem pour RETACRIT et de 92,58±64,31 UI/kg/sem pour ERYPO. L'intervalle de confiance à 95% de la différence intra-individuelle (test-référence) de dose moyenne d'EPO était [-4,67; 4,29] UI/kg/sem, compris entre les bornes précédemment définies (±14 UI/kg/sem).

Une différence statistiquement significative entre les taux moyens d'hématocrite (test-référence) a pu être observé entre RETACRIT (34,30±2,52%) et ERYPO (34,87±2,15%), mais la pertinence clinique de cette différence semble faible⁵ (IC_{95%} de [0,28- 0,85%]).

Sur les autres critères secondaires, aucune différence entre RETACRIT et ERYPO n'a été observée.

Conclusion : Dans 2 études randomisées, en double aveugle, RETACRIT s'est montré équivalent à ERYPO en termes de correction ou de maintien de la concentration en hémoglobine chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, au stade terminal, traités par hémodialyse.

3.2. Données de tolérance

Les données de tolérance ont été obtenues sur 922 patients adultes en hémodialyse au cours des études contrôlées de phase III, complétées par des données collectées sur 745 patients suivis en ouvert en hémodialyse, et 208 patients cancéreux suivis en ouvert avec la forme sous-cutanée (étude en cours, rapport intermédiaire à 12 semaines).

⁵ European Medicines Agency. Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR). RETACRIT.

Les profils de tolérance de RETACRIT et ERYPO ont été globalement comparables et conformes à ceux attendus dans les populations traitées.

Néanmoins, dans l'étude portant sur les patients hémodialysés en phase de correction (411-54-04-05-0000), il a été observé une fréquence plus élevée des cas d'hypertension artérielle liés à l'utilisation de RETACRIT (8,2% vs 5,5%). Aucune augmentation n'a été constatée, ni dans l'étude en phase de maintenance ni dans celle réalisée en oncologie.

Le plan de gestion de risque de RETACRIT prévoit une surveillance particulière des pressions artérielles des patients « naïfs » ou non à l'EPO, ainsi qu'un suivi des effets indésirables hématologiques, cardiaques et vasculaires, et des effets indésirables graves touchant le système nerveux central.

Aucune augmentation de l'immunogénicité n'a été observée. Cependant, ce risque ne peut être exclu notamment pour la voie sous-cutanée qui n'a pas été étudiée chez les patients ayant une anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique. Le plan de gestion des risques européen prévoit la réalisation d'une étude de tolérance visant notamment à évaluer le risque d'immunogénicité de la voie sous-cutanée. Dans l'attente de ces résultats, la voie sous-cutanée n'est pas recommandée chez les patients insuffisants rénaux chroniques.

3.3. Conclusion

Les profils d'efficacité et de sécurité de RETACRIT administré par voie IV ont été comparés à ceux d'ERYPO (=EPREX) (époétine alpha) dans 2 études de phase III (phase de correction et de maintenance) randomisées, en double aveugle. Ces études ont permis d'établir que RETACRIT et ERYPO étaient identiques en termes d'efficacité chez les patients insuffisants rénaux chroniques en hémodialyse traités par voie IV.

Les données de pharmacocinétique suggèrent une efficacité similaire des voies IV et SC. Les données obtenues lors de l'étude en oncologie (411-54-04-46-0000) sont en accord avec cette conclusion.

Les données de tolérance et de sécurité ne font pas apparaître de différences majeures entre les deux spécialités.

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 la sévérité de l'insuffisance rénale. 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).

Le service médical rendu par les spécialités RETACRIT est important.

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

L'anémie du patient cancéreux 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 cancer, 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 recommandé⁶ de restreindre l'utilisation des érythropoïétines chez certains patients cancéreux ayant une anémie induite par leur chimiothérapie. En effet, chez les patients cancéreux présentant "une espérance de vie raisonnablement longue", le rapport bénéfice-risque des EPO est désormais considéré comme négatif. L'anémie de ces patients devrait donc être corrigée grâce à 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.

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

4.1.3. Patients adultes chirurgicaux inclus dans des programmes de transfusion autologue

L'administration d'érythropoïétine s'adresse à des patients présentant une anémie modérée, (taux Hb : 11 à 13 g/dl), 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.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
Il existe une alternative médicamenteuse.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

RETACRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique de référence

➤ Traitement de l'anémie secondaire à l'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.

Chez tout patient ayant une maladie rénale chronique et une hémoglobininémie inférieure à 11 g/dL, il est recommandé de :

- rechercher une cause extra-rénale de l'anémie, la première des causes étant la carence

⁶ 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.

- en fer ;
- traiter la carence en fer, si elle existe ;
 - proposer un traitement par un ASE (époétine alpha, bêta ou delta, ou darbepoétine 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 cible 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.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, RETACRIT ne doit pas être administré par voie sous-cutanée. La voie veineuse doit être utilisée.

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).

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

Suite aux recommandations de l'EMEA⁷, l'utilisation des érythropoïétines chez certains patients cancéreux souffrant d'une anémie causée par leur chimiothérapie ayant "une espérance de vie raisonnablement longue", n'est plus indiquée. L'anémie de ces patients devrait donc être corrigée grâce à des transfusions sanguines.

Pour les autres patients, l'administration d'érythropoïétine s'adresse à ceux 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 cardio-vasculaire 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.

➤ Patients adultes chirurgicaux inclus dans des programmes de transfusion autologue

L'administration d'érythropoïétine s'adresse à des patients présentant une anémie modérée (taux Hb : 11 à 13 g/dL), 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 14 g/dl ou plus, l'administration de RETACRIT doit être impérativement arrêtée.

Indépendamment du traitement par érythropoïétine, des accidents vasculaires peuvent survenir du fait des prélèvements sanguins itératifs chez des patients ayant une maladie

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

cardiovasculaire sous-jacente et subissant une intervention chirurgicale. Pour cette raison, il est conseillé chez ces patients de compenser systématiquement le volume prélevé.

4.3.2. Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

RETACRIT est un agent stimulant de l'érythropoïèse supplémentaire, « biosimilaire » d'EPREX. Dans chacune de ses indications, RETACRIT est un traitement de première intention.

4.4. Population cible

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

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

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

En pratique et en raison du mode d'administration par voie intraveineuse de RETACRIT, l'estimation de la population cible est spécifique des patients hémodialysés ayant une anémie.

En France, 30.000 patients⁸ sont sous dialyse et 90% d'entre eux (avis d'expert) ont une anémie relevant d'un traitement par érythropoïétine soit 27 000 patients. La prise en charge se répartit à 92% en hémodialyse et 8% en dialyse péritonéale.

Sur la base de ces données, la population cible de RETACRIT dans cette indication est estimée à environ 24.800 patients par an.

4.4.2. Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels lors d'une chimiothérapie

On estime à 278.000 le nombre de nouveaux cas de cancers chaque année (données InVS 2000⁹). Entre 230.000 à 250.000 personnes recevraient en France une chimiothérapie pour leur cancer (Louis Harris 1999¹⁰) parmi lesquelles 70% à 80% seraient susceptibles de recevoir RETACRIT conformément au libellé de l'AMM.

Sur ces bases, la population cible de RETACRIT dans cette indication serait de l'ordre de 160.000 à 200.000 patients.

Suite aux récentes recommandations de l'EMA, qui restreignent l'utilisation des érythropoïétines aux patients cancéreux ne présentant pas "une espérance de vie raisonnablement longue", cette évaluation est donc surestimée et représente un maximum. La part des patients cancéreux anémiés ne relevant plus d'un traitement par érythropoïétines est difficilement quantifiable.

Par conséquent, il semble probable que l'estimation de la population cible dans cette indication soit plus proche de 160 000 patients.

4.4.3. Patients adultes chirurgicaux inclus dans des programmes de transfusion autologue

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

⁸ La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse en France en 2003 : l'enquête nationale Sros-IRCT. BEH : L'insuffisance rénale chronique. 2005, n°37/38.

⁹ Remontet L, Buéni M, Velten M et al. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Editions InVS, 2002 :217p

¹⁰ Avis de la commission de la Transparence du 24 janvier 2001 relatif à la spécialité EPREX

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 de RETACRIT.

Au total, la population cible de RETACRIT est estimée à environ 184 800 patients.

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 des spécialités suivantes :

RETACRIT 1 000 UI/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/6, CIP 386 281-9

RETACRIT 2 000 UI/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/6, CIP 386 283-8

RETACRIT 3 000 UI/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/6, CIP 386 285-4

RETACRIT 4 000 UI/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/6, CIP 386 287-7

RETACRIT 5 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/6, CIP 386 290-8

RETACRIT 6 000 UI/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/6, CIP 386 292-2

RETACRIT 8 000 UI/0,8 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/6, CIP 386 294-3

RETACRIT 10 000 UI/1,0 ml, solution injectable en seringue pré-remplie :

B/1, CIP 386 296-6

B/6, CIP 386 297-2

RETACRIT 20 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 298-9

RETACRIT 30 000 UI/0,75 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 299-5

RETACRIT 40 000 UI/1,0 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 300-3

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM des spécialités suivantes :

RETACRIT 1 000 UI/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 280-2

RETACRIT 2 000 UI/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 282-5

RETACRIT 3 000 UI/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 284-8

RETACRIT 4 000 UI/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 286-0

RETACRIT 5 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 288-3

RETACRIT 6 000 UI/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 291-4

RETACRIT 8 000 UI/0,8 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, B/1, CIP 386 293-7

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 RETACRIT 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 RETACRIT.