



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 avril 2011

RETACRIT 1 000 UI/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6, CIP 386 281-9

B/1, CIP 386 280-2

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

B/6, CIP 386 283-1

B/1, CIP 386 282-5

RETACRIT 3 000 UI/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6, CIP 386 285-4

B/1, CIP 386 284-8

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

B/6, CIP 386 287-7

B/1, CIP 386 286-0

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

B/6, CIP 386 290-8

B/1, CIP 386 288-3

RETACRIT 6 000 UI/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6, CIP 386 292-0

B/1, CIP 386 291-4

RETACRIT 8 000 UI/0,8 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

B/6, CIP 386 294-3

B/1, CIP 386 293-7

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

Laboratoire HOSPIRA France

Époétine zêta

(Érythropoïétine humaine recombinante)

Code ATC : B03XA01

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.

Statut actuel de l'inscription des spécialités RETACRIT sur les listes Sécurité sociale et collectivités : cf. annexe 1.

Ces spécialités sont déjà inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et avec les voies d'administration suivantes :

- **Par voie intraveineuse :**
 - Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique ;
 - Patients adultes chirurgicaux inclus dans des programmes de transfusion autologue.
- **Par voie sous-cutanée :**
 - Traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie.

Dates des AMM :

- 18 décembre 2007 (AMM initiale, obtenue en procédure centralisée) ;
- 6 avril 2010 (indication de la voie sous-cutanée pour le traitement de l'anémie symptomatique associée à une IRC, obtenue en procédure centralisée simplifiée).

Note : le médicament fait l'objet d'un plan de gestion de risque.

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et collectivités dans l'indication ci-dessous **en administration par voie sous-cutanée** :

« Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant :

- Traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et chez 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 ».

Les patients traités dans cette indication recevaient jusqu'alors RETACRIT uniquement par voie intraveineuse, ils peuvent désormais le recevoir par voie sous-cutanée.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Epoétine zêta¹

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

1.2. Indications

« -Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant :

- Traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et chez 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 ».

1.3. Posologie et mode d'administration

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

- Traitement de l'anémie symptomatique chez l'adulte et l'enfant en insuffisance rénale chronique

RETACRIT doit être administré soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse.

Le taux d'hémoglobine cible est de 10 à 12 g/dl (6,2 – 7,5 mmol/l) sauf pour les enfants, pour lesquels le taux d'hémoglobine doit être compris entre 9,5 et 11 g/dl (5,9 – 6,8 mmol/l). La limite supérieure de la concentration en hémoglobine ne doit pas être dépassée.

Les symptômes et séquelles de l'anémie peuvent varier selon l'âge, le sexe et l'impact global de la maladie ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique de chaque patient est nécessaire. RETACRIT doit être administré **soit par voie sous-cutanée**, soit par voie intraveineuse afin que le taux d'hémoglobine n'augmente pas au-delà de 12 g/dl (7,5 mmol/l). En raison de la variabilité intra-patient, il peut arriver occasionnellement que des taux d'hémoglobine supérieurs ou inférieurs au taux souhaité soient observés. Cette variabilité du taux d'hémoglobine doit être gérée en ajustant la dose de façon à le maintenir dans une marge cible de 10 g/dl (6,2 mmol/l) à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée ; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) sont décrites ci-dessous. Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de RETACRIT est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Chez les patients souffrant 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.

¹ L'époétine zêta est identique en termes de séquence d'acides aminés et similaire en termes de composition glucidique à l'érythropoïétine humaine endogène humaine isolée dans l'urine de patients anémiques.

Patients adultes sous hémodialyse

RETACRIT doit être administré soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse.

Le traitement se divise en deux phases :

1. Phase de correction : 50 UI/kg 3 fois par semaine. 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.

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.

Poids (kg)	Dose (UI/kg administrées 3 fois par semaine)	
	Moyenne	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

RETACRIT doit être administré soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse.

Le traitement se divise en deux phases :

1. Phase de correction : Dose d'attaque de 50 UI/kg 2 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). Dose d'entretien comprise entre 25 et 50 UI/kg, 2 fois par semaine à raison de 2 injections égales.

- Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés

RETACRIT doit être administré soit par voie sous-cutanée, soit par voie intraveineuse.

Le traitement se divise en deux phases :

1. Phase de correction : Dose d'attaque de 50 UI/kg 3 fois par semaine, 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 comprise entre 17 et 33 UI/kg, 3 fois par semaine.

La dose maximale ne doit pas excéder 200 UI/kg 3 fois par semaine.

Mode d'administration

a) Injection intraveineuse

La dose doit être administrée pendant au moins 1 à 5 minutes, selon la dose totale. Chez les patients sous hémodialyse, l'injection d'un bolus peut être pratiquée pendant la séance de dialyse via un port veineux adapté sur la ligne de dialyse. Sinon, l'injection peut être pratiquée à l'issue de la séance de dialyse via la tubulure d'une aiguille à fistule, suivie de 10 ml de solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) pour rincer la tubulure et garantir l'injection satisfaisante du produit dans le flux sanguin.

Une injection plus lente est préférable chez les patients qui réagissent au traitement en souffrant de symptômes grippaux.

RETACRIT ne doit pas être administré par perfusion intraveineuse.

RETACRIT ne doit jamais être mélangé avec d'autres médicaments/produits médicaux (voir rubrique 6.2).

b) Injection sous-cutanée

Un volume maximum de 1 ml ne doit généralement pas être dépassé à un site d'injection. En cas de volumes plus importants, il convient de choisir plus d'un site pour l'injection.

Les injections sont administrées dans les membres inférieurs ou la paroi abdominale antérieure ».

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

B :	Sang et organes hématopoïétiques
B03 :	Préparations antianémiques
B03X :	Autres préparations antianémiques
B03XA :	Autres préparations antianémiques
B03XA01 :	Érythropoïétine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Cf. tableau des médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique (B03XA) (cf. annexe 2).

RETACRIT (époétine zêta) est une spécialité « biosimilaire » de l'époétine alfa dont le nom commercial en France est EPREX et en Allemagne ERYPO. Il existe trois spécialités biosimilaires à EPREX : BINOCRIT (époétine alfa), ABSEAMED (époétine alfa) et RETACRIT (époétine zêta).

Les indications thérapeutiques d'EPREX et de ces trois biosimilaires :

EPREX, spécialité de référence pour ces trois biosimilaires, a quatre indications :

- Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'IRC ;
- Traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie ;
- Programme de transfusions autologues différées ;
- Réduction de l'exposition des transfusions de sang homologue avant chirurgie orthopédique.

RETACRIT a trois indications partagées avec EPREX :

- Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'IRC ;
- Traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie ;
- Programme de transfusions autologues différées.

RETACRIT n'a en revanche pas d'indication dans la réduction de l'exposition des transfusions de sang homologue avant chirurgie orthopédique.

ABSEAMED et BINOCRIT ont trois indications partagées avec EPREX :

- Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'IRC ;
- Traitement de l'anémie induite par la chimiothérapie ;
- Réduction de l'exposition des transfusions de sang homologue avant chirurgie orthopédique.

Ni ABSEAMED, ni BINOCRIT n'ont d'indication dans les programmes de transfusions autologues différées.

Les voies d'administration d'EPREX et de ces trois biosimilaires dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'IRC :

EPREX et RETACRIT : spécialités administrables par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

ABSEAMED et BINOCRIT : spécialités administrables par voie intraveineuse uniquement.

Note : EPORATIO (époétine théta), qui n'est pas un biosimilaire d'EPREX, est administrable par voie intraveineuse ou sous-cutanée dans l'indication traitement de l'anémie symptomatique associée à l'IRC.

RETACRIT a un seul comparateur strict (mêmes indications et mêmes voies d'administration) : il s'agit d'EPREX, son produit de référence.

2.3. Traitements à même visée thérapeutique

Transfusions de concentrés de globules rouges.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation clinique de RETACRIT (époétine zêta) dans le traitement d'entretien de l'anémie symptomatique associée à une IRC chez l'adulte hémodialysé par voie sous-cutanée a été effectuée sur la base d'une étude d'équivalence *versus* EPREX (époétine alfa) par voie sous-cutanée.

3.1. Efficacité

L'étude comparative 411-54-07-08-0000 randomisée, en groupes parallèles en double aveugle a inclus des patients adultes et s'est déroulée sur 28 semaines. La phase comparative de l'étude a duré 12 semaines.

Un total de 462 patients a été randomisé en deux groupes parallèles : 232 patients dans le groupe RETACRIT et 230 dans le groupe EPREX. Les critères principaux d'efficacité ont été le taux moyen d'hémoglobine (Hb) et la dose moyenne hebdomadaire d'époétine administrée pendant les 4 dernières semaines de traitement. En accord avec les recommandations de l'EMA, l'équivalence thérapeutique entre RETACRIT et EPREX pouvait être considérée comme établie si l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements était compris entre les bornes d'équivalence [-0,5 g/dL ; +0,5 g/dL] pour le taux d'Hb et [-45 UI/kg/sem ; +45 UI/kg/sem] pour la dose hebdomadaire moyenne d'époétine². La population *per protocole* (PP) analysée a été de 319 patients.

Résultats

Tableau n°1 : valeurs moyennes de l'Hb (g/dl).

Traitement	Patients (n)	Hémoglobine (g/dl)			
		Moyenne	DS	Minimum	Maximum
RETACRIT	154	10,94	0,84	8,45	13,10
EPREX	165	11,02	0,94	7,68	13,28

L'intervalle de confiance à 95% de la différence du taux moyen d'Hb pendant les 4 dernières semaines de traitement a été compris entre -0,28 g/dl et 0,12 g/dl (correspondant à la fourchette de référence prédéfinie de $\pm 0,5$ g/dl).

Tableau n°2 : doses moyennes d'époétine en UI/kg de poids corporel par semaine.

Traitement	Patients (n)	Hémoglobine (g/dl)			
		Moyenne	DS	Minimum	Maximum
RETACRIT	154	97,0	94,3	12,4	555,6
EPREX	165	86,0	78,0	8,5	482,5

L'intervalle de confiance à 95 % de la différence de la dose moyenne d'époétine hebdomadaire a été compris entre -8,06 UI/kg/semaine et 29,96 UI/kg/semaine (correspondant à la fourchette de référence prédéfinie de ± 45 UI/kg/semaine²).

Ces résultats ont été confirmés dans la population ITT.

² Avis de la Commission de la transparence de RETACRIT (3 septembre 2008).

3.2. Tolérance

Étude 411-54-07-08-0000

Phase comparative

La tolérance a été un critère secondaire d'évaluation. Durant la phase comparative, les profils de tolérance de RETACRIT et d'EPREX ont été globalement comparables et conformes à ceux attendus dans les populations traitées.

Phase de suivi en ouvert

Les 346 patients ayant pris part à cette phase de l'étude ont tous reçu RETACRIT, sachant qu'ils ont été 174 à avoir précédemment reçu EPREX lors de la phase comparative. Cette phase, toujours en cours, doit durer 54 semaines. Une analyse intermédiaire après 12 semaines de suivi pour 329 patients est disponible.

La majorité des événements indésirables graves (EIG) ont été des troubles gastro-intestinaux (33 EIG chez 12 patients), des infections (23 EIG chez 18 patients) et troubles cardiaques (22 EIG chez 16 patients). Pour 23 EIG, signalés chez 19 patients, des interventions médicales ou chirurgicales ont été nécessaires.

Immunogénicité

À ce jour, **aucun anticorps anti-érythropoïétine n'a été détecté et aucun signe clinique d'érythroblastopénie n'a été observé** chez les patients traités par RETACRIT inclus dans l'étude.

Données de tolérance concernant la voie sous-cutanée issues du RCP :

« Des cas d'érythroblastopénie avec anticorps anti-érythropoïétine ont très rarement été signalés chez les patients IRC recevant une érythropoïétine par voie sous-cutanée ». Les patients IRC recevant RETACRIT par voie sous-cutanée doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de « détecter une perte d'efficacité définie par une absence ou une diminution de la réponse ou une réponse réduite au traitement par RETACRIT chez des patients ayant préalablement répondu à un tel traitement. Cela se traduit par une diminution prolongée du taux d'hémoglobine malgré une augmentation de la dose de RETACRIT » pouvant suggérer chez le patient la survenue d'une érythroblastopénie avec anticorps anti-érythropoïétine.

« Chez les patients développant une perte soudaine d'efficacité se traduisant par une baisse de l'hémoglobine (1-2 g/dl par mois) avec un fort besoin transfusionnel, le taux de réticulocytes doit être déterminé et les causes typiques de non-réponse (par ex. carence en fer, acide folique ou vitamine B12, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, hémorragie et hémolyse) doivent être recherchées. Si aucune cause n'est identifiée, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé pour diagnostiquer l'érythroblastopénie ». Si le diagnostic d'érythroblastopénie est établi, « le traitement par RETACRIT doit être immédiatement arrêté et une analyse des anticorps anti-érythropoïétine doit être envisagée ».

3.3. Conclusion

L'efficacité de RETACRIT par voie sous-cutanée a été comparée pendant 12 semaines à celle d'EPREX par voie sous-cutanée dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle chez des patients adultes traités pour une anémie associée à une IRC. Cette étude a montré l'équivalence thérapeutique entre RETACRIT et EPREX en termes de maintien du taux d'hémoglobine entre 10,0 et 12,0 g/dl et de dose moyenne hebdomadaire d'époétine administrée chez des patients adultes insuffisants rénaux chroniques en hémodialyse traités par voie sous-cutanée. Aucune donnée clinique concernant les enfants recevant RETACRIT par voie sous-cutanée n'a été fournie. Aucune donnée concernant les patients insuffisants rénaux chroniques non encore dialysés n'a été versée au dossier.

Les profils de tolérance ont été comparables entre ces deux spécialités.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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 sa sévérité. 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.

Intérêt de santé publique

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'anémie chez des patients enfants et adultes atteints d'IRC est modéré.

La réduction du retentissement de l'IRC sur la qualité de vie des personnes atteintes, en particulier celles sous dialyse, constitue un des objectifs de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

Le besoin thérapeutique est couvert par les facteurs de croissance érythropoïétiques (EPO) déjà disponibles. D'après les données disponibles, l'impact de RETACRIT par voie sous-cutanée sur le taux d'hémoglobine est équivalent au comparateur, EPREX. Cependant, on ne dispose pas de données permettant de quantifier, par rapport aux autres érythropoïétines, l'apport de RETACRIT en termes de morbi-mortalité et/ou de qualité de vie. De plus, aucune donnée n'est disponible chez les patients pédiatriques.

En conséquence, cette spécialité n'a pas d'impact de santé publique attendu spécifique par rapport aux autres facteurs de croissance érythropoïétiques déjà disponibles.

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (transfusions de globules rouges).

Le service médical rendu par les spécialités RETACRIT administrées par voie sous-cutanée chez l'adulte et l'enfant dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique 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) par rapport à EPREX.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique de référence

Le but du traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique³ 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 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 l'érythropoïétine (ASE) (époétine alfa, bêta ou delta, ou darbépoétine alfa), après s'être assuré de l'absence d'une cause curable de l'anémie autre que l'insuffisance rénale.

³ Ellis F. Unger, M.D., Aliza M. Thompson, M.D., Melanie J. Blank, M.D., and Robert Temple, M.D. *Erythropoiesis-Stimulating Agents - Time for a Reevaluation*. NEJM 2010; 362(3): 189-92.

Les bénéfices cliniques des ASE ne sont démontrés que chez les patients atteignant une valeur 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 peut être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

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

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

4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

RETACRIT est un ASE supplémentaire. Dans cette indication, il est un traitement de première intention.

4.4. **Population cible**

La population cible est définie 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 suivantes⁴ :

- En France, 30.000 patients⁵ sont sous dialyse et 90% d'entre eux (avis d'expert) ont une anémie relevant d'un traitement par érythropoïétine ;
- 6.500 à 7.500 patients⁶ sont au stade de pré-dialyse, 42%⁷ d'entre eux ont reçu de l'érythropoïétine avant leur première dialyse.

Sur la base de ces données, la population cible de RETACRIT dans cette indication 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 les indications et aux posologies de l'AMM.

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.

⁴ BEH – L'insuffisance rénale chronique – 27 septembre 2005

⁵ La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse en France en 2003 : l'enquête nationale Sros-IRCT

⁶ Avis de la commission de la Transparence du 24 janvier 2001 relatifs aux spécialités EPREX et NEORECORMON, du 5 septembre 2001 relatif aux spécialités ARANESP

⁷ Incidence et évaluation des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique dans sept régions françaises en 2003

ANNEXES

Annexe 1 : statut actuel de l'inscription des spécialités RETACRIT sur les listes Sécurité sociale et collectivités

Spécialités	SS	Coll.
RETACRIT 1 000 UI/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie B/6 B/1	X	X X
RETACRIT 2 000 UI/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie B/6 B/1	X	X X
RETACRIT 3 000 UI/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie B/6 B/1	X	X X
RETACRIT 4 000 UI/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie B/6 B/1	X	X X
RETACRIT 5 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie B/6 B/1	X	X X
RETACRIT 6 000 UI/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie B/6 B/1	X	X X
RETACRIT 8 000 UI/0,8 ml, solution injectable en seringue pré-remplie B/6 B/1	X	X X
RETACRIT 10 000 UI/1,0 ml, solution injectable en seringue pré-remplie B/6 B/1	X X	X X
RETACRIT 20 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie B/1	X	X
RETACRIT 30 000 UI/0,75 ml, solution injectable en seringue pré-remplie B/1	X	X
RETACRIT 40 000 UI/1,0 ml, solution injectable en seringue pré-remplie B/1	X	X

Annexe 2 : médicaments de la classe pharmaco-thérapeutique (B03XA)

(i) : avis initial
(EI) : extension d'indication

Spécialité	Conclusion de l'avis de transparence			
	SMR	Rapport Eff/EI	Date de l'avis	ASMR
NÉPHROLOGIE				
Traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant : - 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 (Epoétine alfa) 2000UI/ml, 4000UI/ml, 10000UI/ml, 40000UI/ml	Important	Important	(i) 24/01/01	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'ASMR (niveau I)
	Important	Important	06/10/10	
BINOCRIT (Epoétine alfa) (Biosimilaire d'EPREX) 1000UI/0,5ml, 2000UI/1ml, 3000UI/0,3ml, 4000UI/0,4ml, 5000UI/0,5ml, 6000UI/0,6ml, 8000UI/0,8ml, 10000UI/1ml, 20000UI/0,5ml, 30000UI/0,75ml, 40000UI/1ml	Important	Important	(i) 20/02/08	BINOCRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)
ABSEAMED (Epoétine alfa) (Biosimilaire d'EPREX) 1000UI/0,5 ml, 2000UI/1,0 ml, 3000UI/0,3 ml 4000 UI/0,4 ml, 5000 UI/0,5 ml, 6000UI/0,6 ml, 8000UI/0,8 ml, 10000UI/1,0 ml	Important	Important	(i) 03/09/08	ABSEAMED, spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)
Traitement de l'anémie des insuffisant rénaux dialysés (2001) puis Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant (2008).				
NEORECORMON (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000UI (multidose)	Important	Important	(i) 24/01/01	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (niveau I).
			29/04/09	Dont acte.
	Important	Important	06/10/210	
Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant (2008).				
ARANESP (Darbépoétine alfa) 10µg, 20µg, 30µg, 40µg, 50µg, 60µg, 80µg, 100 µg, 130µg, 150µg, 300µg, 500µg	Important	Important	(i) 05/09/01	ARANESP partage le même niveau d'ASMR que les autres érythropoïétines (avis du 13/12/00 et 24/01/01) dans le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans.
			(EI > 11 ans) 29/10/08	ARANESP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres érythropoïétines dans cette extension d'indication.

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).				
MIRCERA (Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) 50 µg/0,3 ml, 75 µg/0,3 ml, 100 µg/0,3 ml, 150 µg/0,3 ml, 200 µg/0,3 ml, 250 µg/0,3 ml	Important	Important	(i) 19/12/07	MIRCERA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres agents stimulant l'érythropoïèse indiqués dans la correction de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique.
Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.				
EPORATIO (Epoétine thêta) 1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/0,5 ml, 3000 UI/0,5 ml, 4000 UI/0,5 ml, 5000 UI/0,5 ml, 10.000 UI/1,0 ml, 20.000 UI/1,0 ml, 30.000 UI/1,0 ml	Important	Important	(i) 10/02/10	EPORATIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres agents stimulant l'érythropoïèse (ASO) indiqués dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique

HÉMATOLOGIE/CANCÉROLOGIE				
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 préexistante au début de la chimiothérapie).				
EPREX (Epoétine alfa) 2000UI/ml, 4000UI/ml, 10000UI/ml, 40000UI/ml	Modéré	Moyen	(i) 24/01/01	L'extension d'indication en hématologie et cancérologie ne modifie pas le niveau d'ASMR (niveau I).
	Important	Important	01/02/06	
	Modéré	Moyen	06/10/10	
BINOCRIT (Epoétine alfa) (Biosimilaire d'EPREX) 1000UI/0,5ml, 2000UI/1ml, 3000UI/0,3ml, 4000UI/0,4ml, 5000UI/0,5ml, 6000UI/0,6ml, 8000UI/0,8ml, 10000UI/1ml, 20000 UI/0,5ml, 30000UI/0,75ml, 40000 UI/1ml	Modéré	Moyen	(i) 20/02/08	BINOCRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).
ABSEAMED (Epoétine alfa) (Biosimilaire d'EPREX) 1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/1,0 ml, 3000 UI/0,3 ml 4000 UI/0,4 ml, 5000 UI/0,5 ml, 6000UI/0,6 ml, 8000 UI/0,8 ml , 10000 UI/1,0 ml	Modéré	Moyen	(i) 03/09/08	ABSEAMED, spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).
Prévention et traitement de l'anémie des adultes atteints de tumeurs solides et traités par chimiothérapie à base de platine susceptible d'entraîner une anémie (cisplatine : 75 mg/m ² /cycle ; carboplatine : 350 mg/m ² /cycle). (indication remplacée au 06/02/02)				
NEORECORMON (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000 UI (multidose)	Modéré	Moyen	(i) 24/01/01	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (niveau I).

Traitement de l'anémie des adultes atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique, qui ont un déficit relatif en érythropoïétine et sont sous thérapie anti-tumorale. Le déficit est défini par un taux d'érythropoïétine anormalement bas par rapport au degré de l'anémie (indication remplacée au 4/01/07)				
NEORECORMON (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000 UI (multidose)	Important	Important	(i) 06/02/02	Les données cliniques dans ces nouvelles indications confirment le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (avis du 24 janvier 2001).
Traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie (Depuis le 4/01/07)				
NEORECORMON (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000 UI (multidose)	Important	Important	29/04/09	
	Important	Important	06/10/10	
Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.				
ARANESP (Darbépoétine alfa) 10µg, 20µg, 30µg, 40µg, 50µg, 60µg, 80µg, 100 µg, 130µg, 150µg, 300µg, 500µg	Important	Important	(i – tumeurs solides) 18/12/02	Dans cette extension d'indication, ARANESP confirme son niveau d'amélioration du service médical rendu de niveau I (avis du 5 septembre 2001).
			(Ei – pathologies malignes non myéloïdes) 02/02/05	ARANESP partage l'ASMR de niveau I accordée aux autres érythropoïétines dans cette extension d'indication.
Traitement de l'anémie symptomatique des patients cancéreux adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.				
EPORATIO (Epoétine thêta) 1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/0,5 ml, 3000 UI/0,5 ml, 4000 UI/0,5 ml, 5000UI/0,5 ml, 10.000UI/1,0 ml, 20.000UI/1,0 ml, 30.000UI/1,0ml	Modéré	Moyen	(i) 10/02/10	EPORATIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres agents stimulants l'érythropoïèse (ASO) indiqués chez certains patients cancéreux traités par chimiothérapie.

NÉONATOLOGIE

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.				
NEORECORMON Epoétine bêta 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI	Important	Important	(i) 24/01/01	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (niveau I).
	Important	Important	06/10/10	

PROGRAMME DE TRANSFUSION AUTOLOGUE DIFFÉRÉES

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 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 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 (Epoétine alfa) 2000UI/ml, 4000UI/ml, 10000UI/ml, 40000UI/ml	Important	Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par EPREX.	(i) 24/01/01	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'ASMR (niveau I).
		Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par EPREX.	06/10/10	
NEORECORMON (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000 UI (multidose)	Important	Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par NEORECORMON.	(i) 24/01/01	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (niveau I).

CHIRURGIE

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 à 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 1 800 ml). Les bonnes pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le contexte chirurgical.

EPREX (Epoétine alfa) 2000UI/ml, 4000UI/ml, 10000UI/ml, 40000UI/ml	Important	Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par EPREX.	(i) 24/01/01	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'ASMR (niveau I).
BINOCRIT (Epoétine alfa) (Biosimilaire d'EPREX) 1000UI/0,5ml, 2000UI/1ml, 3000UI/0,3ml, 4000UI/0,4ml, 5000UI/0,5ml, 6000UI/0,6ml, 8000UI/0,8ml, 10000UI/1ml, 20000 UI/0,5ml, 30000UI/0,75ml, 40000 UI/1ml	Important	Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par BINOCRIT.	(i) 20/02/08	BINOCRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).
ABSEAMED (Epoétine alfa) (Biosimilaire d'EPREX) 1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/1,0 ml, 3000 UI/0,3 ml 4000 UI/0,4 ml, 5000 UI/0,5 ml, 6000 UI/0,6 ml, 8000 UI/0,8 ml, 10000 UI/1,0 ml	Important	Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par ABSEAMED.	(i) 03/09/08	ABSEAMED, spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).