

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 septembre 2013

RETACRIT 1 000 UI/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
B/6 (CIP : 34009 386 281 9 7)

RETACRIT 2 000 UI/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
B/6 (CIP : 34009 386 283 1 9)

RETACRIT 3 000 UI/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
B/6 (CIP : 34009 386 285 4 8)

RETACRIT 4 000 UI/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
B/6 (CIP : 34009 386 287 7 7)

RETACRIT 5 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
B/6 (CIP : 34009 386 290 8 8)

RETACRIT 6 000 UI/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
B/6 (CIP : 34009 386 292 0 0)

RETACRIT 8 000 UI/0,8 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
B/6 (CIP : 34009 386 294 3 9)

RETACRIT 10 000 UI/1 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
B/1 (CIP : 34009 386 296 6 8)
B/6 (CIP : 34009 386 297 2 9)

RETACRIT 20 000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
B/1 (CIP : 34009 386 298 9 7)

RETACRIT 30 000 UI/0,75 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
B/1 (CIP : 34009 386 299 5 8)

RETACRIT 40 000 UI/1 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
B/1 (CIP : 34009 386 300 3 9)

Laboratoire HOSPIRA

| | |
|-----------------|---|
| DCI | Epoétine zéta |
| Code ATC (2012) | B03XA01 (agent stimulant l'érythropoïèse) |

| | |
|----------------------------|--|
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indication(s) concernée(s) | <p>« - Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <p>- 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).</p> <p>- 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 (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).</p> <p>- Retacrit 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 et présentant un risque présumé important de complications transfusionnelles. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par ex., Hb 10-13 g/dl) qui n'ont pas bénéficié d'une programmation de prélèvement autologue et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1 800 ml). »</p> |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM (procédure) | <ul style="list-style-type: none">- 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). |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | 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. <u>Médicament d'exception</u> |
| Classement ATC | 2012 B Sang et organes hématopoïétiques B03 Préparations antianémiques B03X Autres préparations antianémiques B03XA Autres préparations antianémiques B03XA01 Erythropoïétine. |

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 27 novembre 2008 (JO du 2 décembre 2008).

Les présentations de RETACRIT inscrites uniquement sur la liste des médicaments agréés aux Collectivités ne sont pas concernées par la demande.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« - 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

- 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 (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).

- Retacrit peut être utilisé pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologue chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et présentant un risque présumé important de complications transfusionnelles. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par ex., Hb 10-13 g/dl) qui n'ont pas bénéficié d'une programmation de prélèvement autologue et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1 800 ml). »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant les périodes du 19/12/2010 au 18/12/2011 et du 19/12/2011 au 18/12/2012).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

► Le plan de gestion des risques (PGR) a été mis à jour en décembre 2012 et la liste des risques identifiés, potentiels et informations manquantes a été actualisée :

Risques identifiés :

- anémie érythrocytaire pure
- événements thromboemboliques en particulier chez les patients cancéreux
- encéphalopathie hypertensive
- accidents cérébro-vasculaires
- réactions anaphylactiques
- angio-oedème
- infarctus du myocarde
- embolie pulmonaire
- obstruction du rein artificiel

Risques potentiels :

- convulsions
- hyperkaliémie
- impact sur le potentiel de croissance tumorale/excès de mortalité chez insuffisants rénaux anémiés
- mésusage

Informations manquantes :

- données de tolérance en cas d'insuffisance hépatique et cardiaque
- données de tolérance au cours de la grossesse et l'allaitement
- données de tolérance à long terme
- augmentation du risque d'anémie érythrocytaire pure en cas d'administration sous-cutanée chez les insuffisants rénaux
- formation d'anticorps neutralisants.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Ces spécialités sont trop peu prescrites pour figurer dans le panel de prescription IMS. Selon les données du laboratoire, 44.815 seringues ont été vendues en 2012.

04.4 Stratégie thérapeutique

► 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 hémoglobine 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 ASE (époétine alpha, bêta ou delta, ou darbépoétine 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 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.

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 chez l'adulte et 9,5 à 11 g/dL chez l'enfant (RCP européen des érythropoïétines).

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).

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

Suite à la mise en garde de l'EMA¹, l'utilisation des érythropoïétines chez certains patients cancéreux ayant une anémie induite par la chimiothérapie et dont l'espérance de vie est « raisonnablement longue » n'est plus recommandée. L'anémie de ces patients devrait être corrigée par des transfusions sanguines.

Dans les autres cas, l'administration d'érythropoïétine s'adresse à des patients ayant une anémie associée à un taux Hb \leq 10 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

¹ 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

cardiovasculaire du patient. La marge d'hémoglobine cible chez ces patients est de 10 à 12 g/dL. Tout taux d'hémoglobine durablement supérieure à 12 g/dL doit être évité. L'intérêt de la prescription doit être réévalué à chaque nouvelle cure.

▀ **Réduction de l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients devant subir une chirurgie orthopédique majeure programmée**

L'administration d'érythropoïétine s'adresse à des patients ayant une anémie modérée, (taux 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 un risque présumé important de complications transfusionnelles et à des pertes de sang modérées (900 à 1800 mL) lors de la chirurgie orthopédique majeure programmée.

▀ **Transfusion autologue programmée chez les patients adultes devant subir une intervention chirurgicale**

L'administration d'érythropoïétine pour augmenter les dons de sang autologues chez les malades participants à un programme de transfusion autologues différées, s'adresse exclusivement à des patients présentant une anémie modérée (taux Hb : 10 à 13 g/dL, sans carence en fer), si les procédures d'épargne sanguine ne sont pas disponibles ou pas suffisantes lorsque l'intervention majeure non urgente prévue nécessite un volume important de sang (4 unités sanguines ou plus chez la femme, 5 unités ou plus chez l'homme). Dans cette indication, les bénéfices doivent être évalués au regard des risques d'événements thromboemboliques signalés.

▀ **Recommandations de bon usage des biosimilaires – ANSM, Juillet 2011²**

Pour un même patient, les changements multiples ou fréquents de traitement entre médicaments déclarés similaires (y compris le médicament de référence), expose à un risque plus élevé de réponse immunologique contre la protéine d'intérêt thérapeutique et rend difficile le suivi des effets indésirables, en particulier d'origine immunitaire. Il sera en effet impossible d'affirmer, en cas de changement fréquent de médicament, lequel des traitements équivalents est responsable de l'effet indésirable observé.

En conséquence, pour assurer le suivi de pharmacovigilance et la sécurité des patients, **l'ANSM recommande de traiter dans la mesure du possible un même patient avec un seul produit sans procéder à des changements à l'intérieur d'une famille de biosimilaires et d'assurer la traçabilité et la surveillance adaptée du patient si un changement de traitement a été décidé par le médecin traitant.**

La production de médicaments biologiques est complexe car elle s'appuie sur des cellules ou des organismes vivants. En raison de la variabilité biologique de ces sources de production, des différences de fabrication sont inévitables et elles peuvent impacter les propriétés cliniques des produits.

Les biosimilaires ne pouvant être strictement identiques au produit de référence, le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques et les génériques qui sont leurs copies, ne peut s'appliquer automatiquement aux médicaments biosimilaires.

Les produits biosimilaires ne sont ni substituables, ni interchangeables.

² ANSM. Des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires : état des lieux. Juillet 2011
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique 6/8
Avis 2

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 3 septembre 2008, du 27 avril 2011 et du 29 février 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement de l'anémie symptomatique 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).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités RETACRIT, reste important dans le traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale.

5.1.2 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.

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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités RETACRIT, reste modéré dans le traitement de l'anémie et dans la réduction des besoins transfusionnels lors d'une chimiothérapie.

5.1.3 Transfusions autologues différées et réduction de l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients devant subir une chirurgie orthopédique majeure programmée

Une anémie diagnostiquée avant une intervention de chirurgie orthopédique majeure programmée peut avoir un impact sur les fonctions cardiaques et cognitives et entraîner des conséquences négatives sur la réhabilitation post-opératoire. L'administration d'un agent stimulant l'érythropoïèse permet d'éviter, chez les patients ayant une anémie modérée, le recours aux transfusions de sang homologues.

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 des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités RETACRIT, reste important dans les transfusions autologues différées et la réduction de l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients devant subir une chirurgie orthopédique majeure programmée.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception.

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.