

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 janvier 2014

EPIPEN 0,15 mg/0,3 ml, solution injectable, stylo pré-rempli

B/1 (CIP : 34009 275 646 9 7)

B/2 (CIP : 34009 275 647 5 8)

EPIPEN 0,30 mg/0,3 ml, solution injectable, stylo pré-rempli

B/1 (CIP : 34009 275 648 1 9)

B/2 (CIP : 34009 275 649 8 7)

Laboratoire MEDA PHARMA

| | |
|----------------------------|---|
| DCI | adrénaline |
| Code ATC (2013) | C01CA24 (Adrénaline) |
| Motif de l'examen | Inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication(s) concernée(s) | « Les auto-injecteurs EPIPEN (adrénaline) sont indiqués dans le traitement d'urgence des réactions allergiques sévères (choc anaphylactique) provoquées par ex. par des morsures ou piqûres d'insectes, des aliments, médicaments ou autres allergènes, ainsi que dans le traitement du choc anaphylactique idiopathique ou induit par un exercice physique. Les auto-injecteurs EPIPEN sont destinés à une administration immédiate chez les patients qui ont un risque élevé de réaction allergique sévère, y compris ceux présentant des antécédents de réactions anaphylactiques.» |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--------------------------------------|
| AMM (procédure) | 01/10/2013 (procédure décentralisée) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |

| | |
|----------------|---|
| Classement ATC | 2013 C Système cardiovasculaire C01 Thérapeutique cardiaque C01C Cardiotoniques à l'exception des glycosides C01CA Agents adrénergiques et dopaminergiques C01CA24 adrénaline |
|----------------|---|

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités EPIPEN sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Pour rappel, la commission a précédemment évalué les spécialités EPIPEN le 27 mai 2009. Depuis, un changement d'exploitant a eu lieu au profit du laboratoire Meda Pharma qui a modifié le dispositif d'auto-injection de ces spécialités et a obtenu une nouvelle AMM à cet effet.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Les auto-injecteurs EPIPEN (adrénaline) sont indiqués dans le traitement d'urgence des réactions allergiques sévères (choc anaphylactique) provoquées par ex. par des morsures ou piqûres d'insectes, des aliments, médicaments ou autres allergènes, ainsi que dans le traitement du choc anaphylactique idiopathique ou induit par un exercice physique.

Les auto-injecteurs EPIPEN sont destinés à une administration immédiate chez les patients qui ont un risque élevé de réaction allergique sévère, y compris ceux présentant des antécédents de réactions anaphylactiques. »

03.2 Posologie

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents de plus de 30 kg* :

La dose usuelle est de 300 microgrammes en intramusculaire.

* Pour ces patients l'auto-injecteur EPIPEN contenant 300 microgrammes d'adrénaline par dose est disponible.

Enfants entre 15 kg et 30 kg** :

La dose usuelle est de 150 microgrammes en intramusculaire.

** Pour ces patients l'auto-injecteur EPIPEN contenant 150 microgrammes d'adrénaline par dose est disponible.

Enfants de moins de 15 kg :

Une dose inférieure à 150 microgrammes ne peut pas être administrée avec une précision suffisante chez des enfants de moins de 15 kg ; l'utilisation n'est donc pas recommandée sauf en cas de risque vital ou de décision du médecin.

La dose pédiatrique habituelle dans le traitement d'urgence de réaction allergique est de 150 microgrammes d'adrénaline en intramusculaire selon le poids corporel du patient (0,01 mg/kg). Cependant, le médecin peut prescrire des doses supérieures ou inférieures sur la base de l'évaluation minutieuse de chaque patient et la prise en compte de la menace sur le risque vital des réactions pour lesquelles ce traitement est décrit. Le médecin devra envisager d'utiliser d'autres formes d'adrénaline injectable si des doses inférieures sont nécessaires pour de petits enfants.

Adultes :

La dose usuelle est de 300 microgrammes en intramusculaire.

L'injection initiale doit être effectuée dès l'apparition des symptômes de choc anaphylactique.

Une seconde injection avec un nouvel auto-injecteur EPIPEN 0,15 mg/0,3 ml ou 0,30mg/0,3ml peut être nécessaire 5 à 15 minutes après la première injection, en l'absence d'amélioration clinique ou en cas d'aggravation des symptômes.

Le patient devra consulter un médecin après administration afin de bénéficier d'une surveillance médicale et/ou de traitement complémentaire.

Mode d'administration

L'administration doit se faire en intramusculaire dans la face antérolatérale de la cuisse, pas dans la fesse. Elle peut être pratiquée au travers des vêtements ou directement au contact de la peau.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude clinique d'efficacité et/ou de tolérance ayant comparé EPIPEN aux autres médicaments à base d'adrénaline.

04.1 Efficacité

Les spécialités EPIPEN disposent d'un nouveau dispositif d'auto-injection : NGA (New Generation Autoinjector). Sa mise à disposition a pour objectif de simplifier son utilisation par le patient et de réduire les risques de dysfonctionnement lors de l'injection du produit.

La comparaison d'EPIPEN aux autres médicaments disponibles se limite donc à l'analyse de leurs caractéristiques techniques notamment pour les auto-injecteurs¹.

Les différents auto-injecteurs d'adrénaline disponibles sont les suivants :

- ANAPEN : seringue pré-remplie dans un dispositif d'injection à usage unique
- JEXT : dispositif à cartouche dans un stylo auto-injecteur pré-rempli à usage unique
- EPIPEN : dispositif à cartouche dans un stylo auto-injecteur pré-rempli à usage unique

Les données fournies ne montrent pas d'intérêt clinique supplémentaire d'EPIPEN par rapport aux autres spécialités à base d'adrénaline auto-injectable.

¹ Schwirtz A, Seeger H. Comparison of the robustness and functionality of three adrenaline auto-injectors. J Asthma Allergy 2012;5:39-49

04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni les deux derniers rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSURs) couvrant la période du 03/10/2007 au 03/10/2012 et la période du 25/02/2011 au 15/05/2013 (PSUR groupant les données enregistrées par les laboratoires Mylan et Meda Pharma).

Lors du premier rapport (ancien dispositif d'auto-injection EPIPEN), 11 décès ont été identifiés : 8 ont été attribués à une inefficacité d'action du médicament, 2 ont été attribués à un dysfonctionnement du dispositif d'auto-injection et 1 a été attribué à une mauvaise utilisation du dispositif au moment du choc anaphylactique.

Trois signaux ont été identifiés quant à la sécurité d'utilisation d'EPIPEN au cours du dernier PSUR :

- Absence ou réduction d'effet du médicament lors de l'injection
- Injection accidentelle du produit
- Non-fonctionnement du dispositif dans une situation critique

Ces signaux ont conduit à la mise en place d'un plan de gestion des risques en date du 29/06/2012. Des actions correctives, afin d'assurer la sécurité d'utilisation d'EPIPEN, ont été mises en place par le laboratoire :

- Développement d'un nouveau dispositif d'auto-injection (nouvelles couleurs pour le capuchon protecteur d'aiguille, nouveau kit de rangement, amélioration de l'ergonomie, nouveaux tests de fonctionnement)
- Mise à disposition des médecins d'un dispositif de démonstration sans solution injectable ni aiguille.
- Mise à disposition d'un nouveau conditionnement contenant 2 stylos injecteurs

04.3 Stratégie thérapeutique

Le traitement du choc anaphylactique est une urgence thérapeutique.

Sa prise en charge peut nécessiter une hospitalisation en soins intensifs pour prodiguer les mesures de réanimation appropriées.

L'adrénaline, catécholamine naturellement sécrétée par la médullosurrénale en réponse à l'épuisement ou au stress, est une amine sympathomimétique. Elle est le médicament de choix pour combattre les réactions d'hypersensibilité allergiques ou idiopathiques et l'anaphylaxie induite par l'effort.

Une des caractéristiques de cette affection est sa réversibilité rapide si le traitement est instauré précocement et aux bonnes doses. Toutes les personnes ayant un antécédent de choc anaphylactique ou un risque important sur terrain atopique devraient bénéficier d'un système auto-injecteur d'adrénaline.

En cas d'urgence, il est donc vital de savoir quand administrer l'adrénaline et comment l'administrer correctement.

Les seringues d'adrénaline prêtes à l'emploi autorisées en France, à utiliser par le patient lui-même ou par son entourage immédiat en cas de menace d'anaphylaxie, sont ANAPEN, EPIPEN et JEXT. Ces spécialités sont présentées sous la forme d'un dispositif à seringue pré-remplie (ANAPEN) ou d'un dispositif à cartouche contenus dans un stylo (JEXT, EPIPEN) qui facilite l'utilisation. Ils sont indiqués chez les adultes et les enfants pesant plus de 15 kg (environ 4 ans). Ils peuvent être conservés à une température ambiante (ne dépassant pas + 25°C), permettant ainsi au patient d'avoir le traitement à proximité.

Ces auto-injecteurs sont différents de par leur utilisation. Le médecin prescripteur doit expliquer au patient comment utiliser correctement l'auto-injecteur prescrit. Malgré une indication et un principe actif identiques, ces auto-injecteurs ne sont donc fondamentalement pas interchangeables et le

pharmacien doit délivrer au patient l'auto-injecteur prescrit par le médecin pour éviter les risques d'erreur d'utilisation.

Dans la plupart des cas une injection unique est suffisante. Dans certaines circonstances, une dose unique d'adrénaline peut ne pas suffire à inverser les effets d'une réaction allergique aiguë. Chez ces patients, une nouvelle dose peut être injectée après un délai de 10 à 15 minutes. Il est donc nécessaire que le patient dispose de deux seringues.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le choc anaphylactique est une manifestation grave qui engage le pronostic vital. C'est une urgence médicale absolue ; le pronostic vital dépendant de la rapidité de l'instauration du traitement
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités représentées par ANAPEN et JEXT
- ▀ Ces spécialités sont des traitements de première intention

▀ Intérêt de santé publique : Il n'est pas attendu pour les spécialités EPIPEN d'intérêt de santé publique compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes et de l'absence d'impact supplémentaire sur des critères de santé publique (amélioration de la qualité de vie, modification de l'organisation des soins) par rapport à la prise en charge actuelle du choc anaphylactique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EPIPEN 0,15 mg/0,3 ml et 0,30 mg/0,3 ml est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement d'urgence des réactions allergiques sévères (choc anaphylactique) provoquées par ex. par des morsures ou piqûres d'insectes, des aliments, médicaments ou autres allergènes, ainsi que dans le traitement du choc anaphylactique idiopathique ou induit par un exercice physique.

Les auto-injecteurs EPIPEN sont destinés à « une administration immédiate chez les patients qui ont un risque élevé de réaction allergique sévère, y compris ceux présentant des antécédents de réactions anaphylactiques. » et aux posologies de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux spécialités JEXT et ANAPEN.

05.3 Population cible

Le nombre de patients ayant un antécédent de choc anaphylactique ou un risque important sur terrain atopique, en augmentation depuis une dizaine d'années, peut être estimé à partir des hypothèses suivantes :

- Les allergies alimentaires et par piqûre d'hyménoptère représentent la grande majorité des allergies pouvant justifier le recours à l'adrénaline.
- Prévalence des allergies alimentaires : entre 2,1% et 3,8% dans la population générale². Parmi eux, 10% à 20% développent une forme sévère justifiant la présence, à proximité, d'un auto-injecteur d'adrénaline². Il semble par ailleurs que la prévalence des allergies alimentaires soit en augmentation, du fait de la variété croissante d'aliments disponible, notamment exotiques.
- Prévalence des allergies aux piqûres d'hyménoptère : environ 1% dans la population générale. Parmi eux, la part pouvant développer une forme sévère n'est pas connue précisément (hypothèse d'un chiffre compris entre 10% et 20%)².
- Les personnes avec antécédents de choc anaphylactique sont comptabilisées dans la population ainsi définie.

Selon ces considérations, la population cible est estimée comprise entre 180 000 à 580 000 personnes³.

05.4 Recommandations de la Commission

► Conditionnements

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

² Document AFSSA. Janvier 2002

³ Avis de Transparence JEXT (27 avril 2011)