



Janvier
2016

BON USAGE DES MÉDICAMENTS

Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) en cancérologie



après avis HAS^[1]

Depuis 2007, de nouvelles données ont documenté des effets secondaires majeurs des érythropoïétines (EPO), en particulier **d'événements vasculaires thrombotiques et de potentielle stimulation de la croissance tumorale des patients atteints de cancer, avec un impact sur la survie des patients**. Ces informations ont notamment conduit l'Agence européenne du médicament (EMA) et les autorités compétentes dont l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, ex Afssaps) à réexaminer la sécurité d'emploi des spécialités concernées^[2]

À la suite de la réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ensemble des EPO dans les indications oncologiques, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chacune des spécialités a été modifié. À été introduite **une mise en garde sur leur utilisation dans le traitement de l'anémie des patients cancéreux afin de rappeler les risques et les précautions d'emploi qu'il convient de respecter**.

Sur la base de ces informations réglementaires et compte tenu de l'utilisation encore fréquente et hétérogène des EPO dans le champ de la cancérologie, cette fiche a pour objectif de rappeler de manière synthétique les **principes communs aux EPO sur leur bon usage en cancérologie**. L'interprétation de cette fiche est évidemment soumise à la situation particulière de chaque patient, notamment au regard de ses comorbidités et antécédents, et appréciée par l'équipe soignante^[3].



POINTS CLÉS

L'optimisation du caractère approprié d'un traitement par érythropoïétines (EPO) doit prendre en compte les points suivants :

- Aucune prescription d'EPO ne doit être systématique.
- Passer en revue et corriger au préalable toutes les causes possibles d'anémie ne relevant pas d'une EPO.
- Se limiter aux seules anémies symptomatiques avec un taux d'hémoglobine (Hb) $<$ ou $=$ 10 g/dl du patient cancéreux adulte traité par chimiothérapie.
- Envisager en premier lieu une transfusion homologue pour les patients ayant une espérance de vie « raisonnablement longue ».
- Évaluer de façon rigoureuse, au cas par cas et à chaque nouvelle cure, les avantages et les inconvénients des EPO par rapport aux autres stratégies possibles (transfusion homologue), en concertation avec le patient.
- S'assurer régulièrement que les réserves martiales sont suffisantes, en associant si besoin une supplémentation en fer.
- Cibler un taux d'hémoglobine $>$ ou $=$ à 10 g/dl en utilisant une dose d'EPO la plus faible possible et sans dépasser 12 g/dl.
- Ne pas poursuivre l'EPO en cas de réponse non satisfaisante après 6 à 8 semaines de traitement bien conduit.
- Ne pas poursuivre l'EPO plus d'un mois après l'arrêt de la chimiothérapie.
- Privilégier les spécialités les moins onéreuses, notamment les biosimilaires.



LES AGENTS STIMULANT L'ÉRYTHROPOÏESE (ASE)

- **Les ASE sont des analogues recombinants de l'érythropoïétine humaine**, activateur du récepteur de l'érythropoïétine, utilisés en thérapeutique pour leurs propriétés antianémiques, notamment en cancérologie. L'érythropoïétine humaine est une glycoprotéine sécrétée et régulée principalement par le rein. Elle agit en tant qu'hormone de différenciation et facteur de croissance stimulant les mitoses, essentiellement dans la formation de globules rouges à partir des cellules souches de la moelle osseuse.
- Depuis 2006, les EPO sont disponibles en officine de ville avec le double statut de médicament à prescription initiale hospitalière annuelle et celui de médicament d'exception, réservé aux médicaments « particulièrement coûteux et d'indications précises » (article R.163-2 du Code de Sécurité Sociale). La prise en charge par les régimes d'assurance maladie nécessite une prescription sur ordonnance de médicament d'exception, selon les conditions d'utilisation prévues par une fiche d'information thérapeutique (FIT) spécifique, rédigée par la Haute Autorité de santé. Les ASE sont également utilisés en établissements de santé.
- **Les EPO sont indiquées dans la prise en charge des anémies symptomatiques chez les patients cancéreux adultes** (tumeurs solides, lymphomes malins, myélomes multiples ou tumeurs malignes non myéloïdes), **recevant une chimiothérapie**.
- **Six spécialités sont autorisées en France en cancérologie^[4]** :
 - › Aranesp® (darbépoétine alfa)
 - › Binocrit® (époétine alfa, biosimilaire^[5] d'Eprex®)
 - › Eporatio® (époétine thêta)
 - › Eprex® (époétine alfa)
 - › Néorecormon® (époétine bêta)
 - › Retacrit® (époétine zêta, biosimilaire d'Eprex®)

Pour rappel : la spécialité Mircera® (glycol - époétine bêta) n'est pas indiquée en cancérologie.



LES BIOSIMILAIRES

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique dit de référence car déjà autorisé en Europe. Tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public peut être copié. Cette copie est désignée comme biosimilaire.

Les produits biosimilaires sont homologués selon des conditions strictes afin de garantir la sécurité des patients. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats pharmacologiques et cliniques, et non pas uniquement sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique qui est requise pour les génériques. Ainsi, et contrairement aux produits génériques, le dossier de demande d'AMM repose tout d'abord sur une notion de comparaison avec un médicament choisi comme référence et surtout nécessite de soumettre des données dans les trois domaines que sont la qualité, la sécurité et l'efficacité clinique. La démonstration de la biosimilarité nécessite donc de nouveaux essais précliniques et cliniques.

Deux spécialités biosimilaires de l'Eporex® sont autorisées et commercialisées en France à ce jour (Binocrit® et Retacrit®).

Les produits 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 donc pas s'appliquer automatiquement.

Le concept de biosimilarité suppose que les doses recommandées soient les mêmes que celles du médicament de référence. Dans tous les cas il importe avant prescription de vérifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chaque spécialité afin de vérifier d'éventuelles différences avant prescription.

Les produits biosimilaires sont en moyenne 10 à 20 % moins chers que les produits de référence.



STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Préalable à l'instauration du traitement

- **Évaluer le rapport bénéfice/risque**

Aucune prescription d'EPO ne doit être systématique.

La décision thérapeutique nécessite l'évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque des EPO et de la transfusion homologue en tenant compte de l'état général du patient et de son espérance de vie^[6].

- **Rechercher et corriger toutes les autres causes d'anémie**

Avant d'envisager un traitement par EPO, toutes les autres causes d'anémie susceptibles d'altérer la réponse érythropoïétique doivent être systématiquement passées en revue et corrigées chaque fois que possible : carence en fer, déficit en vitamine B12 ou en acide folique - perte de sang occulte - hémolyse - épisodes inflammatoires ou traumatiques - infections intercurrentes - maladie hématologique sous-jacente ou myélofibrose - intoxication grave par l'aluminium.

- **Informé le patient**

La décision thérapeutique doit aussi reposer sur l'avis du patient, dans le cadre d'une information médicale objective sur l'utilité et les risques des différentes stratégies proposées^[7], en fonction de l'environnement dans lequel il est traité. Au vu des résultats des essais cliniques conduits avec plusieurs EPO, environ 8% des patients traités par EPO devraient présenter des effets indésirables (incluant les effets précités).

Mise en route du traitement

Dans tous les cas, la mise en route d'un traitement par EPO nécessite une surveillance étroite.

- S'assurer au préalable que les réserves en fer sont suffisantes. Une supplémentation en fer en cas de carence martiale avérée, est réalisée. Le mode d'administration du fer, par voie orale ou IV est à discuter au cas par cas, certaines recommandations privilégiant la voie IV (NCCN¹, ESMO²), d'autre estime (ASCO³) que les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour soutenir que la voie IV soit le standard en tant que traitement adjuvant chez les patients cancéreux anémiés et recevant de l'EPO^[8].
- Administration par voie sous cutanée, conformément aux schémas posologiques décrits dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP).
- Posologie des EPO en cancérologie :

EPO		POSOLOGIE de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux
Eprex® et biosimilaires	Eprex®	450UI/kg/sem
	Binocrit®/ Retacrit®	150UI/kg 3 fois/semaine avec des paliers de 150UI/kg, 3fois/semaine toutes les 4 semaines
Neorecormon®		30 000UI/semaine avec la possibilité de doubler la dose à 60 000UI/semaine après 4 semaines en 1, 3 ou 7 injections/semaine
Eporatio®		20 000UI avec la possibilité de passer à 40 000UI puis 60 000UI toutes les 4 semaines
Aranesp®		6,75µg/kg toutes les 3 semaines ou 2,25µg/kg/semaine



- Taux cible d'hémoglobine : 12 g/dl (intervalle cible : 10 à 12 g/dl). **Un taux d'Hb > 12 g/dl doit être évité.**
- Surveillance régulière des taux d'hémoglobine et ajustement de la dose pour obtenir et maintenir un taux stable tout en recherchant la dose minimale efficace.
 - › Si le taux d'hémoglobine dépasse 12 g/dl ou augmente de plus de 2 g/dl en 4 semaines, réduction de la dose de 25 à 50% afin de limiter les risques thromboemboliques.
 - › Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl, interruption du traitement jusqu'à ce que le taux redescende au dessous de 12 g/dl puis réinstauration à une dose réduite d'environ 25%.
 - › En cas de résultats non satisfaisants après 6 à 8 semaines, la réponse au traitement est improbable et l'EPO doit être interrompue.
- S'assurer de l'absence de réaction anaphylactoïde.
- Contrôle de la pression artérielle en début de traitement. La pression artérielle doit être surveillée et contrôlée, en sachant que dans certains cas une modification du traitement antihypertenseur pourra être nécessaire.
- Conservation réfrigérée à l'abri de la lumière : la préservation de l'activité biologique des EPO nécessite que les spécialités pharmaceutiques soient transportées et conservées au frais (2-8°C)^[9] et à l'abri de la lumière. Il convient généralement de laisser reposer le produit pour atteindre la température ambiante avant l'injection sous cutanée.
- En l'absence de données validées permettant de privilégier une EPO plutôt qu'une autre dans la gestion de l'anémie du patient cancéreux adulte traité par chimiothérapie, la prescription doit observer la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins et devrait se porter sur les EPO les moins onéreuses.

Suivi du traitement

- Une fois le taux d'hémoglobine cible obtenu et stabilisé, toutes les causes habituelles susceptibles de diminuer la réponse aux EPO doivent continuer à être périodiquement évaluées et si possible traitées, en particulier les carences martiales. Le maintien de réserves en fer suffisantes est en effet impératif pour optimiser la réponse au traitement.
- L'intérêt de la prescription de l'EPO doit être réévalué à chaque nouvelle cure : le traitement doit classiquement être poursuivi un mois après la fin de la chimiothérapie, mais il peut être interrompu à tout moment si nécessaire.
- La surveillance du taux d'hémoglobine et de la tension artérielle doit être maintenue pendant toute la durée du traitement. Des situations telles qu'une chute marquée de l'hémoglobine (>1,5 g/dl), la décision d'augmenter la posologie ou encore celle de substituer une EPO par une autre (ce qui n'est pas recommandé en pratique) nécessitent à chaque fois une réévaluation de la situation clinique du patient et un renforcement de la surveillance.

Des cas isolés d'érythroblastopénie due à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été signalés avec des EPO, principalement chez des patients traités au long cours. En cas de perte soudaine d'efficacité d'une EPO, de baisse de l'hémoglobine de 1 à 2 g/dl par mois ou d'augmentation des besoins transfusionnels, une érythroblastopénie doit être suspectée et le traitement interrompu. Si l'index réticulocytaire est faible et qu'aucune autre cause susceptible d'altérer la réponse érythropoïétique n'a pu être identifiée, il faut envisager une ponction médullaire et la recherche d'anticorps anti-érythropoïétine pour confirmer le diagnostic d'érythroblastopénie.

En cas d'antécédents ou de diagnostic d'érythroblastopénie, aucun traitement par EPO ne doit être entrepris en raison d'une possibilité de réaction croisée avec les autres EPO.



CONTRE INDICATIONS

- Hypersensibilité aux érythropoïétines ou à l'un de leurs excipients
- Hypertension artérielle mal contrôlée
- Erythroblastopénie

SÉCURITÉ D'EMPLOI

• Risque accru d'événements vasculaires thrombotiques

Selon les résultats concordants de plusieurs études conduites chez des patients cancéreux recevant des EPO, il a été observé une augmentation de l'incidence des événements vasculaires et thrombotiques (EVT), parfois graves et d'issue fatale, ainsi qu'un risque relatif accru d'événements thromboemboliques. L'incidence de ces événements est considérée comme fréquente (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire rapportée chez 1 à 10 % des patients).

• Effet potentiel sur la croissance des tumeurs

Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales. Comme pour tout facteur de croissance, il n'est pas exclu que les EPO puissent stimuler la croissance des tumeurs.

Dans plusieurs essais cliniques contrôlés étudiant la survie et la progression tumorale chez les patients atteints d'anémie associée à divers cancers courants et recevant une EPO afin d'atteindre un taux d'hémoglobine cible d'au moins 12 g/dl (ce qui diffère des indications thérapeutiques actuelles), il est apparu de façon cohérente une surmortalité constante et statistiquement significative. Les différences d'incidence de survenue des thromboses et de leurs complications associées, entre les sujets traités par EPO et ceux des groupes contrôles ne suffisent pas à expliquer de façon satisfaisante les résultats défavorables sur la survie globale.

• Interchangeabilité

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.



l'Assurance Maladie

La santé progresse **avec vous**

SOURCES

1 - www.has-sante.fr

2 - Information de l'ANSM (mai 2007) : "[http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Epex-R-Neorecormon-R-Aranesp-R-et-Dynepo-R-Reevaluation-de-la-securite-d-emploi-a-la-suite-de-nouvelles-donnees-disponibles-Point-d-information-point-d-etape/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Epex-R-Neorecormon-R-Aranesp-R-et-Dynepo-R-Reevaluation-de-la-securite-d-emploi-a-la-suite-de-nouvelles-donnees-disponibles-Point-d-information-point-d-etape/(language)/fre-FR)" Communiqué de presse de l'EMA (juin 2008) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33396308en.pdf>

3 - À titre d'exemple des mesures particulières peuvent être nécessaires en présence d'antécédents cardiovasculaires, ou d'hypertension artérielle, d'antécédent de convulsion, ou d'hémoglobinopathie (anémie falciforme).

4 - En dehors de la cancérologie, certains ASE sont indiqués dans l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique ou chez certains patients chirurgicaux. La prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile est autorisée pour certains dosages.

5 - Médicament biosimilaire : « ...tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au a du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison des différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire. » (Art. L5121-1 CSP, 15°).

6 - Communiqué de presse de l'EMA (juin 2008) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33396308en.pdf>

7 - Article L.1111-2 CSP relatif à l'information des usagers du système de santé et à l'expression de leur volonté.

8 - NCCN 2014 - Clinical practice guidelines in oncology «Cancer and Chemo-induced-anemia» version 2.2015
ESMO clinical practice guidelines «Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer patients : ESMO Clinical Practice Guidelines for use» 2010
ASCO/ASH «Clinical practice guideline update of the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer» 25/10/2010

9 - En cancérologie, les EPO sont disponibles sous forme de seringues ou de stylos pré remplis à usage unique, prêts à l'emploi, ou encore de préparations multidoses à reconstituer. Pour l'usage ambulatoire, une conservation à une température ne dépassant pas 25°C est possible pendant une période unique de quelques jours, variables selon les spécialités. Il est important de fournir au personnel soignant ou au patient les instructions relatives au dosage et aux modalités d'administration.