

Le Directeur Général

octobre 2007

Lettres aux professionnels de santé

Point d'information

## Utilisation hors AMM des érythropoïétines chez les patients traités pour une infection à VHC

*Information destinée aux hépatologues, infectiologues, internistes et aux pharmaciens hospitaliers.*

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), soucieuse de l'utilisation hors AMM étendue des érythropoïétines en cas d'anémie liée à l'administration de ribavirine+Peg-Interferon chez les patients infectés par le VHC, souhaite porter à votre connaissance un certain nombre d'informations relatives à cette utilisation. En particulier, l'Afssaps souhaite attirer votre attention sur les risques liés à l'utilisation des érythropoïétines et les limites des données cliniques actuellement disponibles sur cette utilisation.

### **Limites actuelles de la démonstration clinique**

A ce jour la seule démonstration d'un bénéfice de l'utilisation de l'érythropoïétine chez le patient infecté par le VHC repose de façon indirecte sur le maintien de la dose efficace de la ribavirine. Cette démonstration est principalement issue d'une étude américaine portant sur 185 patients (*Afdhal, Gastroenterology 2004*). Aucune démonstration directe d'un bénéfice des érythropoïétines sur la réponse virologique prolongée au traitement du VHC n'est actuellement disponible. Ainsi, il n'est pas formellement établi à ce jour que le recours aux érythropoïétines pour compenser l'anémie liée aux traitements du VHC se traduise par un bénéfice clinique en termes de réponse virologique.

A ce titre, une étude multicentrique française dont le promoteur est le CHU d'Angers, l'étude PegEPO, comparant l'utilisation d'époétine bêta versus placebo chez le patient infecté par le VHC et traité par peginterféron et ribavirine, est actuellement en cours. Cette étude clinique est à l'heure actuelle la seule étude visant à fournir une démonstration de l'intérêt de l'érythropoïétine sur un critère virologique d'efficacité (réponse virologique prolongée).

### **Nécessité d'une vigilance sur les risques associés à l'utilisation des érythropoïétines**

Au plan de la sécurité d'emploi des érythropoïétines, il est important de souligner que leur utilisation est associée à un **risque accru d'évènements thrombotiques**, en particulier chez des patients présentant un terrain thrombogène. De rares cas d'**érythroblastopénies** avec présence d'anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine ont également été rapportés. Par ailleurs, comme pour tous les facteurs de croissance, les agents érythropoïétiques sont **susceptibles de stimuler la prolifération tumorale**. Aussi, les mises en garde et les modalités de surveillance des patients recevant une érythropoïétine dans le contexte de l'hépatite C doivent être similaires à celles préconisées dans le cadre de l'AMM en cancérologie.

### **Pratique hors AMM jugée acceptable sous certaines conditions**

Sur la base de l'avis émis par un groupe d'expert ad-hoc, l'Afssaps considère que l'utilisation des érythropoïétines chez le patient infecté par le VHC est une pratique hors AMM acceptable sous réserve de limiter strictement cette utilisation aux patients présentant un taux d'hémoglobine **inférieur à 10g/dl** et **d'assurer un suivi de sécurité particulier de ces patients**.

.../...

**Encadrement de cette pratique hors AMM en milieu hospitalier par le biais de l'élaboration d'un Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) dans le contexte des contrats de bon usage de la tarification à l'activité (T2A)**

L'Afssaps a élaboré un PTT permettant de définir les modalités d'utilisation de l'érythropoïétine chez le patient infecté par le VHC. En pratique, ce PTT souligne la nécessité de réaliser un bilan à l'initiation du traitement (notamment à la recherche d'autres causes d'anémie), de surveiller régulièrement la réponse au traitement afin de diminuer les doses d'érythropoïétines si la concentration d'hémoglobine augmente trop rapidement (de plus de 1g/dl en 2 semaines ou de plus de 2g/dl en 4 semaines) **ou d'arrêter le traitement si la concentration d'hémoglobine atteint le seuil de 12g/dl**, une concentration supérieure pouvant exposer à un risque thrombogène accru, comme souligné lors de la réévaluation européenne récente du profil de tolérance des érythropoïétines.

Ce PTT doit être assorti d'une étude de suivi de la sécurité d'emploi du produit.

Parmi les laboratoires titulaires d'une AMM pour une érythropoïétine, les laboratoires Roche ont accepté de mettre en place une étude de suivi. Aussi, **seul NEORECORMON pourra être prescrit dans le cadre de ce PTT.**

Par ailleurs, en l'absence d'étude spécifique de dose, la dose de NEORECORMON actuellement évaluée dans le cadre d'essais cliniques est celle préconisée : **30 000 UI/semaine.**

L'Afssaps souligne que les PTT sont temporaires et devraient à terme être remplacés par une AMM. De ce fait, la mise en place d'un PTT ne doit pas se faire au détriment des essais cliniques visant à apporter une démonstration du bénéfice/risque d'une utilisation.

A ce titre, afin de ne pas entraver le bon déroulement des dernières inclusions dans l'étude PegEPO, l'inclusion des patients dans l'étude de suivi accompagnant le PTT, et donc le PTT lui-même, ne seront effectifs qu'à partir de début 2008. Le PTT sera alors mis en ligne sur le site web de l'Afssaps (<http://afssaps.sante.fr>).

**Prise en charge des patients en ville**

L'Afssaps a été sensibilisée par les associations de patients sur les problèmes pouvant être soulevés par l'utilisation hors AMM en ville des érythropoïétines et à ce titre a initié une réflexion avec les différents partenaires institutionnels impliqués dans cette problématique.

Il est rappelé que les érythropoïétines sont des médicaments d'exception. Leur prescription doit être rédigée sur une ordonnance spécifique attestant notamment de la conformité aux indications prises en charge par l'assurance maladie. Par ailleurs, alors que leur dispensation aux patients ambulatoires pouvait être réalisée par l'hôpital par le biais de la rétrocession jusqu'en 2005, elle est désormais exclusivement réalisée par les officines de ville.

L'Afssaps souligne que le champ d'application du PTT est spécifique à l'hôpital. Les conditions d'une prise en charge en ville dans cette situation relèvent de dispositions distinctes qui appellent l'intervention d'un décret d'application de la loi de financement de la sécurité sociale, en cours d'élaboration.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT