

COMED – INFO

BULLETIN D'INFORMATION SUR LES MÉDICAMENTS

Dans ce numéro

Modification des érythropoïétines inscrites sur la liste des médicaments HUG:
Remplacement du Recormon® (époétine bêta) par un biosimilaire de l'Eprex®,
le Binocrit® (époétine alpha)

EDITORIAL

Ce neuvième numéro du COMED-INFO est consacré au changement des érythropoïétines inscrites sur la liste des médicaments des HUG. La COMED HUG-CHUV-HNe a décidé **d'introduire un premier biosimilaire**: le Binocrit®, qui remplace le Recormon®. Le terme de biosimilaire s'applique à des médicaments équivalents à des produits issus de la biotechnologie dont le brevet est arrivé à échéance. Compte tenu de la complexité des étapes de synthèse de ces protéines, l'enregistrement des biosimilaires est soumis à une réglementation spécifique. En comparaison avec les génériques « traditionnels », pour lesquels les fabricants doivent surtout faire la preuve de la bioéquivalence, des essais cliniques d'efficacité et de sécurité sont requis pour les biosimilaires.

Pour plus d'information sur les biosimilaires :

www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/biologicals.htm

(voir « drug substance », puis « comparability / biosimilarity »)

AGENTS STIMULANTS L'ÉRYTHROPOÏÈSE

Parmi les agents stimulant l'érythropoïèse (ASEs), on différencie les érythropoïétines (EPO) de ses dérivés : la darbépoétine alpha et la méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta (ci-après MPG-époétine bêta).

Pour des raisons économiques, aux HUG, l'érythropoïétine alpha (Binocrit® de Sandoz) remplace l'érythropoïétine bêta (Recormon® de Roche) comme EPO de référence ; la darbépoétine alpha (Aranesp® d'Amgen) demeure inscrite sur la liste des médicaments et MPG-époétine bêta (Mircera® de Roche) reste disponible comme médicament hors liste.

Tableau 1 : Différents agents stimulants l'érythropoïèse

Dénomination Commune Internationale	Nom de spécialité
Epoétine bêta	Recormon®
Epoétine alpha	Eprex®
Epoétine alpha	Binocrit®
Darbépoétine alpha	Aranesp®
Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta	Mircera®

Comparaison du Binocrit® et du Recormon®

L'époétine bêta (Recormon®) et l'époétine alpha (Binocrit®, Eprex®) sont deux érythropoïétines. Bien que se différenciant par leurs glycosylations, ces deux molécules présentent une structure protéique et une **efficacité identique**.

Ces deux spécialités présentent néanmoins quelques divergences, notamment au niveau des indications et des voies d'administration reconnues par les autorités suisses d'enregistrement des médicaments (Swissmedic) et donc par le Compendium®.

- Les indications officiellement reconnues en Suisse pour le Binocrit® sont moins larges que celles du Recormon®. Le **Binocrit®**, contrairement au Recormon®, **n'a pas l'indication en Suisse dans le traitement de l'anémie symptomatique chez le patient adulte présentant une affection tumorale non myéloïde**¹.
- Le Recormon® peut par ailleurs, tout comme l'Aranesp® et le Mircera®, s'administrer aussi bien par voie sous-cutanée (s.c.), qu'intraveineuse (i.v.). A l'inverse, le **Binocrit® doit impérativement être administré par voie i.v. et en aucun cas par voie s.c. chez les patients insuffisants rénaux** puisque sa sécurité d'utilisation par voie s.c. n'a pas fait l'objet d'analyses suffisantes, notamment en termes de tolérance et de risque d'immunogénicité dans cette indication^{1,2}.

Toutefois l'European Medicines Agency autorise l'utilisation du Binocrit® dans un nombre d'indications plus important que la Suisse, c'est-à-dire celles pour lesquelles il est recommandé d'administrer ce produit par voie s.c., telles que les traitements des patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée ou de l'anémie induite par la chimiothérapie^{2,3}.

- Enfin, en Suisse, le **Binocrit® n'a à ce jour pas été enregistré chez les enfants et les adolescents, alors que l'utilisation du Recormon® en pédiatrie est possible dès l'âge de 2 ans**.

*L'administration du Binocrit® dans le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique est cependant autorisée chez l'enfant dans d'autres pays, en France par exemple*².

Mécanisme d'action

Tous les ASEs utilisés en thérapeutique sont des EPO recombinantes obtenues par génie génétique, c'est-à-dire par production sur cellules de mammifères dont le génome a été modifié par ajout du gène humain codant pour la synthèse de l'EPO. Les molécules ainsi obtenues présentent une composition en acides aminés (165 acides aminés) et en glucides (trois chaînes N-glycosylées et une chaîne O-glycosylée) identiques à celle de l'EPO naturelle, et stimulent l'érythropoïèse selon le **même mécanisme que l'hormone endogène**.

ne, qui régule l'érythropoïèse par son interaction spécifique avec le récepteur de l'érythropoïétine situé sur les précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse¹.

Les différents agents stimulants l'érythropoïèse diffèrent entre eux par leurs glycosylations. L'époïétine alpha présente une plus forte teneur en acide sialique que l'époïétine bêta⁴. **Ces différences de glycosylation n'ont pas de traduction clinique, ni en termes d'efficacité ni en termes d'effets indésirables**^{1,5}.

La darbépoétine alpha et la MPG-époétine bêta sont, comme le Recormon®, l'Eprex® et le Binocrit®, des EPO recombinantes, mais modifiées chimiquement par addition de chaînes glucidiques supplémentaires. Leur mode d'action est également identique à celui de l'EPO naturelle^{1, 2}.

Efficacité

Dans l'étude de phase III, comparative, randomisée, en double-aveugle d'une durée de 28 semaines réalisée par le laboratoire Sandoz chez 478 patients adultes ayant une anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique (IRC), le **Binocrit® administré par voie i.v. s'est montré équivalent à l'Eprex® sur la variation du taux d'hémoglobine**. En effet, la variation des taux moyens d'hémoglobine a été de 0,147 g/dL sous Binocrit® et de 0,063 g/dL sous Eprex® soit une différence de 0,084 g/dL avec un IC95% = [-0,170 ; +0,338]. Il a été conclu à l'équivalence des traitements⁶. En outre, une étude conduite chez un nombre restreint (N=80) de volontaires sains, comparant l'efficacité du Binocrit® et de l'Eprex® après administrations s.c. a conclu à la bioéquivalence de ces deux molécules⁷.

Par ailleurs, l'efficacité de la MPG-époétine bêta (Mircera®) a été évaluée dans les études de phase III contrôlées versus d'autres agents stimulants l'érythropoïèse (époétine alpha et bêta, darbépoétine alpha), randomisées, ouvertes (Tableau 2). Les résultats de ces études ont démontré que **l'efficacité de la MPG-époétine bêta n'est pas inférieure à celle des autres agents stimulants l'érythropoïèse** après administration s.c., comme i.v. dans le traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique⁸.

Tableau 2 : Etudes de corrections d'anémie et de traitement d'entretien

Etude	Objectif	MPG-époétine bêta		Comparateur		
		Posologie	Voie	ASE	Posologie	Voie
AMICUS	Correction de l'anémie chez des patients avec IRC dialysés et non traités par un ASEs avant l'étude	1x/2 semaines 1x/4 semaines	I.V.	Epoétine alpha (Eprex®) et bêta (Recormon®)	3 x/semaines	I.V.
ARCTOS	Correction de l'anémie chez des patients avec IRC non dialysés et non traités par un ASEs avant l'étude	1x/2 semaines 1x/4 semaines	S.C.	Darbépoétine alpha	1 x/semaines	S.C.
MAXIMA	Correction de l'anémie chez des patients avec IRC dialysés et précédemment traités par un ASEs	1x/2 semaines 1x/4 semaines	I.V. I.V.	Epoétine alpha (Eprex®) et bêta (Recormon®)	1 à 3 x/semaines	I.V.
PROTOS	Correction de l'anémie chez des patients avec IRC dialysés et précédemment traités par un ASEs	1x/2 semaines 1x/4 semaines	S.C. S.C.	Epoétine alpha (Eprex®) et bêta (Recormon®)	1 à 3 x/semaines	S.C.
STRIATA	Correction de l'anémie chez des patients avec IRC dialysés et précédemment traités par un ASEs	1x/2 semaines	I.V.	Darbépoétine alpha	1x /semaines ou 1x /2semaines	I.V.
RUBRA	Correction de l'anémie chez des patients avec IRC dialysés et précédemment traités par un ASEs	1x/2 semaines	I.V. ou S.C.	Epoétine alpha (Eprex®) et bêta (Recormon®)	1 à 3 x/semaines	I.V. ou S.C.

Parmi ces études, l'étude ARCTOS, réalisée chez 324 patients atteints d'insuffisance rénale chronique, avait pour objectif de corriger l'hémoglobinémie pour atteindre un taux d'hémoglobine (Hb) de 11g/dL et une augmentation 1g/dL par rapport à l'état initial sur une période de 28 semaines. Le pourcentage de répondeurs a été de 97,5% (IC95%93,8-99,3) versus 96,3% avec la darbépoétine alpha (IC95%92,1-98,6). Ainsi il a été conclu à la non-infériorité de la MPG-époétine bêta par rapport à la darbépoétine alpha sur la variation moyenne du taux d'Hb dans cette population de patients⁹. Dans une étude randomisée ouverte d'une durée de neuf mois, les investigateurs ont comparé la darbépoétine alpha, à raison d'une injection s.c. par semaine, en relais d'un traitement par époétine bêta administré par voie s.c. trois fois par semaine, chez 217 patients insuffisants rénaux chroniques dialysés. La concentration moyenne en Hb a été de 11,9 ± 1,5 g/dL avec la darbépoétine alpha et de 11,5 ± 1,4 g/dL avec l'époétine bêta (différence non significative)¹⁰.

En outre, dans une étude pédiatrique, randomisée ouverte **chez des enfants âgés de 1 à 18 ans présentant une insuffisance rénale chronique, dialysés ou non**, les auteurs ont démontré une efficacité comparable de la darbépoétine alpha et de l'époétine alpha pour maintenir la **concentration d'hémoglobine entre 10 et 12,5 g/dL (non-infériorité)**. En effet, la variation moyenne du taux d'hémoglobine entre la période d'inclusion et la période d'évaluation a été de 0,15 g/dL dans le groupe traité par darbépoétine alpha et de -0,16 g/dL dans le groupe comparateur. La différence des variations moyennes du taux d'hémoglobine entre les deux groupes a été de 0,31 (IC à 95% -0,45-1,07) g/dL¹¹.

Sécurité

En début de traitement, les effets indésirables les plus fréquents des agents stimulants l'érythropoïèse sont des **symptômes pseudo-grippaux** : fièvre, céphalées, arthralgies, myalgies, asthénie, vertige. On retrouve également des événements indésirables de type éruption cutanée maculo-papulaire, urticaire, nausée/vomissement, diarrhée, hyperkaliémie. En outre, l'administration d'agents stimulants l'érythropoïèse est communément associée à l'apparition d'hypertension¹².

De rares cas d'érythroblastopénie induite par des anticorps neutralisants après plusieurs mois de traitement ont également été rapportés chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique^{13,14,15}. Une analyse des cas publiés entre janvier 1988 et avril 2004 a mis en évidence l'apparition d'un pic entre 2001 et 2002¹⁶, **associé à une administration s.c.** de préparations contenant du **polysorbate 80** comme stabilisateur¹⁷. L'immunogénicité des produits issus de la biotechnologie est bien démontrée et fortement influencée par la complexité des procédés de fabrication. Cette immunogénicité potentielle est à la base même de la réflexion sur les risques potentiels des biosimilaires. Dans le domaine du traitement par érythropoïétine recombinante, la survenue de cas d'érythroblastopénie induite par des anticorps neutralisants avec des produits de référence a souligné l'importance des modifications, même mineures, dans le processus de production.

Les données de tolérance issues des études de phase III ont montré que les profils de tolérance de **Binocrit® et d'Eporex® sont globalement comparables** et conformes à ce qui était attendu dans les populations traitées (en i.v. chez les IRC et en s.c. chez les patients traités par chimiothérapie pour une tumeur solide). **Aucune augmentation de l'immunogénicité ou de l'apparition d'anticorps neutralisants n'a été observée**¹⁸. **Toutefois, ce risque ne peut pas être totalement exclu, en particulier pour l'utilisation par voie**

sous-cutané du Binocrit®, chez les patients présentant une IRC. En effet, les données concernant l'immunogénicité en cas d'administration par voie sous-cutanée de ce médicament chez les patients à risque d'érythroblastopénie avec anticorps, c'est-à-dire les patients atteints d'anémie rénale, n'a pas fait l'objet d'analyses suffisantes^{1,2}.

Une analyse combinée des résultats des études de phase III réalisée par le laboratoire Roche, sur une population de 2737 patients, dont 1789 traités par MPG-époétine bêta et 948 par un autre AEs (époétine alpha, bêta ou darbépoétine alpha) a révélé des **profils de tolérance similaires**. Les résultats de cette analyse ont montré que l'incidence des événements indésirables liés au traitement étaient de 7% dans le groupe MPG-époétine bêta et de 5% dans le groupe comparateur, avec comme événements indésirables les plus fréquemment retrouvés : hypertension, diarrhée, céphalées et infections rhinopharyngées. Des hémorragies gastro-intestinales graves ont été observées de façon plus fréquente avec la MPG-époétine bêta qu'avec les comparateurs (21/1789, 1,2% vs 2/1789, 0,2%), alors que la fréquence observée de l'ensemble des événements hémorragiques sévères était identique. Aucun des patients traités par MPG-époétine bêta dans les études cliniques n'a développé d'anticorps anti-érythropoïétine^{8,9}.

Dans l'étude pédiatrique précitée, des événements indésirables ont été observés chez 86% des patients dans le groupe darbépoétine contre 83 % dans le groupe époétine. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés étaient : fièvre, maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures et aggravation de l'hypertension artérielle. Dans chaque groupe, deux patients ont présenté un événement indésirable grave considéré comme lié au traitement. Les auteurs de cette étude, réalisée sur 124 patients, concluent que **les profils de tolérance de l'époétine alpha et de la darbépoétine alpha sont comparables chez les enfants présentant une insuffisance rénale chronique**¹¹.

Pharmacocinétique

La glycosylation des EPO recombinantes et de ses dérivés est nécessaire à l'activité biologique *in vivo* et conditionne sa demi-vie.

En raison de leur plus importante teneur en glucides et en acide sialique, **la darbépoétine alpha et la MPG-époétine bêta présentent des demi-vies d'élimination plus longues que les époétines alpha et bêta**. En effet, la demi-vie étant proportionnelle au nombre d'acides sialiques et au pourcentage de glycosylation de la molécule, ces deux substances présentent une plus longue durée d'action que les EPO recombinantes « classiques »⁶.

La darbépoétine a un temps de demi-vie trois fois supérieur (25,3 versus 8,5 heures pour l'époétine alpha) à celui de l'EPO et en conséquence une activité *in vivo* plus longue. La MPG époétine bêta, quant à elle, présente un poids moléculaire approximativement deux fois supérieur à celui de l'époétine et une demi-vie considérablement augmentée, puisqu'elle est approximativement de 130 heures après injection i.v. ou s.c.. Il s'agit d'un activateur continu du récepteur de l'EPO à très longue durée d'action, qui montre une activité au niveau du récepteur de l'érythropoïétine différente de l'hormone endogène, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide^{1,2}. **Le principal intérêt de ces molécules est la possibilité de réduire la fréquence d'administration et d'améliorer ainsi le confort des patients.**

Tableau 3 : temps de demi-vie des différents agents stimulants l'érythropoïèse

Composés	Temps de demi-vie après administration i.v.	Temps de demi-vie après administration s.c.
Epoétine (Binocrit® ; Recormon® ; Eprex®)	6-9	19-24
Darbépoétine alpha (Aranesp®)	25	48
Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta (Mircera®)	133	137

Indications et posologies

Les facteurs de croissance de la lignée érythrocytaire sont des produits destinés à la prise en charge des anémies. **Leur objectif thérapeutique est donc de faire remonter le taux d'hémoglobine entre 100 et 120 g/L.** Des études dans l'insuffisance rénale chronique ont montré qu'une correction de l'hémoglobine supérieure à 120 g/L n'était non seulement pas bénéfique mais associée à une augmentation d'événements cardiovasculaires, notamment des accidents vasculaires cérébraux. Pour cette raison, il est très important de ne pas dépasser les 120 g/L lors d'un traitement avec des ASEs. Nous rappelons également qu'un traitement d'ASEs doit se faire chez un patient qui a des stocks de fer suffisants. L'insuffisance rénale chronique est un état de résistance en fer et il est important de vérifier le taux de saturation en fer et la ferritine. On considère qu'une saturation < à 25% indique un manque de fer même si la ferritine est dans les valeurs de la norme. Dans ces situations, il est recommandé de débiter une substitution en fer car le manque de fer est une cause principale de résistance à l'EPO.

Comme la darbépoétine alpha et la MPG-époétine bêta présentent des demi-vies d'élimination plus importantes que les époétines alpha et bêta, les fréquences d'administration recommandées pour ces deux molécules sont moindres. Ainsi l'Aranesp® est administrée une fois par semaine en phase de correction et une fois tous les 15 jours en phase d'entretien et le Mircera® une fois tous les 15 jours en phase de correction et une fois par mois en phase d'entretien (Tableau 4).

Par ailleurs, l'Aranesp®, le Mircera® et le Recormon® peuvent être administrés, selon les indications, par voie i.v et/ou s.c.. **Le Binocrit® quant à lui doit être impérativement administré par voie i.v. dans les indications autorisées par le Compendium®.** En outre, il ne peut être administré en perfusion intraveineuse, ni mélangé à d'autres solutions médicamenteuses et la durée de son administration doit être comprise entre 1-5 minutes en relation avec la dose totale.

Tableau 4 : Posologies recommandées pour les différents agents stimulants l'érythropoïèse disponibles aux HUG^{1, 2}

Spécialité	Population cible	Voie(s)	Posologies		
			Phase de correction	Phase d'entretien	Schéma de titration chez l'adulte
Anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique					
Recormon®	Adultes	S.C.	3 x 20 UI/kg/semaine Dose max: 80 UI/kg/semaine	Réduire la posologie de la dernière dose administrée à 50% en 1 à 7 prises par semaine	Augmentation de l'Hb < 1 g/dL en 2 semaines: Augmenter la dose d'environ 25%. Augmentation de l'Hb > 2 g/dL en 2 semaines: Réduire la dose d'environ 25-50%. Augmentation de l'Hb > 130 g/L: Réduire la dose d'environ 50%; voire pause thérapeutique jusqu'à Hb < 120 g/L, puis reprendre le traitement à une dose réduite d'environ 25%.
	Enfants ≥ 2 ans	I.V.	3 x 40 UI/kg/semaine		
Binocrit®	Adultes	I.V.	3 x 50 UI/kg/semaine Dose maximale: 200 UI/kg/semaine	100 à 300 UI/kg/semaine en 2 à 3 prises	Augmentation de l'Hb < 2 g/dL/mois: Augmenter la dose à 3 x 75 UI/kg/semaine. Augmentation de l'Hb > 2 g/dL/mois: Réduire la dose à 2 x 50 UI/kg/semaine.
Aranesp®	Adultes	S.C.	0.75 µg/kg/2 semaines ou 0.45 µg/kg/semaine	0.75 0.75 µg/kg/2 semaines	Augmentation de l'Hb < 1g/dL en 4 semaines : Augmenter la dose d'environ 25%. Augmentation de l'Hb > 2g/dL en 1 à 4 semaines: Réduire la dose d'environ 25%. Augmentation de l'Hb > 120 g/L: Pause thérapeutique jusqu'à Hb < 120 g/L, puis reprendre le traitement à une dose réduite d'environ 25%.
	Enfants ≥ 1 an	I.V.			
Mircera®	Adultes	S.C. I.V.	Dose initiale: 0.6 µg/kg/ 2 semaines	Après l'obtention d'un taux d'Hb > 100 g/L, la dose est doublée et l'administration a lieu une fois par mois	Augmentation de l'Hb < 1 g/dL en 4 semaines: Augmenter la dose d'environ 25%. Augmentation de l'Hb > 2 g/dL en 4 semaines: Réduire la dose d'environ 25%. Augmentation de l'Hb > 120 g/L: Pause thérapeutique jusqu'à Hb < 120 g/L, puis reprendre le traitement à une dose réduite d'environ 25%.
Traitement de l'anémie symptomatique chez le patient présentant une affection tumorale non myéloïde					
Recormon®	Adultes	S.C.	450 UI/kg/semaine en 1 ou 3 à 7 doses/semaine dose max: 900 UI/kg/semaine	Réduire la dose de 25 à 50 % une fois l'objectif thérapeutique atteint	Augmentation de l'Hb < 1g/dL : Doubler la dose. Augmentation de l'Hb > 2g/dL en 4 semaines ou Hb > 120 g/dL : Réduire la dose de 25% à 50%. Augmentation de l'Hb > 130 g/L : Suspendre le traitement jusqu'à Hb < 120 g/L.
Aranesp®	Adultes	S.C.	6.75 µg/kg toutes les 3 semaines ou 2.25 µg/kg/semaine	Réduire la dose de 25 à 50 % une fois l'objectif thérapeutique atteint	Augmentation de l'Hb > 2g/dL en 4 semaines ou Hb > 1g/dl en 2 semaines : Réduire la dose de 25% à 50%. Augmentation Hb > 120 g/L : Réduire la dose de 25% à 50%. Augmentation de l'Hb > 130 g/L : Suspendre le traitement jusqu'à Hb < 120 g/L.
Prélèvement autologue différé					
Recormon®	Adultes	S.C.	2 x 150 - 600 UI/kg / semaine pendant 4 semaines Dose max : 1600 UI/kg	-	-
		I.V.	2 x 200 - 800 UI/kg/semaine pendant 4 semaines Dose max : 1600 UI/kg	-	-
Binocrit®	Adultes	I.V.	2 x 150-600 UI/kg/semaine pendant 3 semaines	-	-
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					
Recormon®	Néonatalogie	S.C. I.V.	750 à 1500 UI/kg/semaine en 2 administrations http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/Recormon_protocole.pdf	-	-

Conversion de doses entre les différents agents stimulant l'érythropoïèse

Selon les recommandations fournies dans les monographies officielles, pour convertir une dose d'époétine en une dose de darbépoétine alpha, il convient d'appliquer un facteur de conversion de **200 UI = 1 µg chez l'adulte** et de **240 UI = 1 µg en pédiatrie**¹. De manière plus générale, le tableau 5 détaille les recommandations d'équivalence des doses entre les différents stimulants de l'érythropoïèse.

Tableau 5 : Equivalence de doses entre les différents agents stimulant l'érythropoïèse^{1,2}

Dose d'Epoétine (Recormon®, Eprex®, Binocrit®) / <u>semaine</u>	Dose de Darbépoétine alpha (Aranesp®) / <u>semaine</u>	Dose de Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta (Mircera®) / <u>mois</u>
< 8'000 UI	< 40 µg	120 µg
8'000-16'000 UI	40-80 µg	200 µg
> 16'000 UI	> 80 µg	360 µg

ASPECTS ECONOMIQUES ET RECOMMANDATIONS D'UTILISATION DES STIMULANTS DE L'ERYTHROPOÏÈSE AUX HUG

Les HUG dépensent près de **CHF 800'000** par an pour les traitements par EPO.

Sur la base des DDD (Defined Daily Dose) établies par l'OMS pour les patients hémodialysés, soit 1'000 UI pour le Recormon® et le Binocrit®, 4.5 µg pour l'Aranesp® et 4 µg pour le Mircera®, le Binocrit® apparaît comme l'EPO la moins coûteuse tant en ville qu'aux HUG (Figure 1). Il en est de même en ville (Figure 2). Toutefois, ce constat ne prend en compte que les coûts directs liés au médicament. Il ne prend pas en compte les coûts liés à l'administration du produit. En effet, si le Binocrit est administré par voie intraveineuse, comme cela est recommandé en Suisse, les frais d'intervention d'une infirmière pour faire l'injection s'ajoutent au coût du médicament.

Il est donc recommandé de privilégier en ambulatoire des produits pouvant s'auto-administrer, c'est-à-dire pouvant s'injecter par voie s.c.. Pour les patients hospitalisés, le surcoût engendré par l'administration i.v. du Binocrit® est négligeable comparativement au coût du produit.

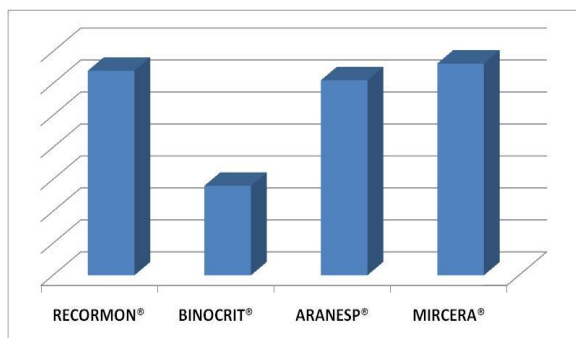


Figure 1 : Comparaison des coûts d'un traitement d'EPO aux HUG par DDD

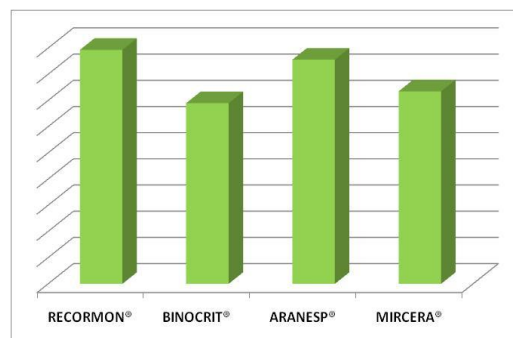


Figure 2 : Comparaison des coûts d'un traitement d'EPO en ville par DDD

Compte tenu de leurs équivalences thérapeutiques, la COMED recommande, **pour des raisons économiques**, de prescrire en priorité les médicaments inscrits sur la liste des HUG, soit le Binocrit® et l'Aranesp®.

Un traitement par Binocrit® étant approximativement deux fois moins cher aux HUG qu'un traitement par Aranesp®, la COMED préconise chez l'adulte, comme détaillé dans le tableau 6, de prescrire le Binocrit® en première intention et l'Aranesp® lorsqu'un traitement par Binocrit® n'est pas envisageable, soit lorsque :

- l'utilisation du Binocrit® n'est pas reconnue pour l'indication visée;
- une administration par voie i.v. n'est pas envisageable chez le patient.

Dans la mesure où l'utilisation du Binocrit® n'est pas actuellement reconnue en pédiatrie en Suisse, la COMED recommande de prescrire l'Aranesp® ou le Recormon® en pédiatrie et le Recormon® en néonatalogie.

Tableau 6 : Recommandations de prescription aux HUG des EPO et de leurs dérivés en fonction des indications possibles

Indications	1 ^{ère} intention	2 ^{nde} intention	3 ^{ème} intention
ADULTES			
Anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique	Binocrit®	Aranesp®	Mircera®
Traitement de l'anémie symptomatique chez le patient présentant une affection tumorale non myéloïde	Aranesp®	-	-
Prélèvement autologue différé	Binocrit®	-	-
ENFANTS			
Anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique	Aranesp®	Recormon®	
Néonatalogie	Recormon®		

Politique adoptée par la Commission des médicaments HUG :

- Le Recormon® est remplacé par le **Binocrit®** comme **EPO de référence aux HUG**.
- L'**Aranesp®** reste inscrit sur la liste des médicaments et le Mircera® demeure disponible comme médicament hors liste. Le Recormon® reste quant à lui stocké à la pharmacie des HUG pour les usages pédiatriques.
- **Le Binocrit® s'administre uniquement par voie intraveineuse et ne peut en aucun cas s'administrer par voie sous-cutanée chez l'insuffisant rénal.**
Les médicaments de la liste devant être prescrits en priorité aux HUG, la COMED recommande donc d'utiliser :
Chez l'adulte :
 - le **Binocrit®** en première intention
 - l'**Aranesp®** en seconde intention si :
 - l'utilisation du Binocrit® n'est pas reconnue pour l'indication visée;
 - une administration par voie i.v. n'est pas envisageable chez le patient.
 En pédiatrie :
 - l'**Aranesp®** ou le **Recormon®** chez l'enfant
 - le **Recormon®** chez le nouveau-né.

Rédacteur responsable : Prof. Pierre DAYER, président de la Commission des médicaments HUG (COMED-HUG).

Comité de rédaction (membres de la COMED-HUG) : M. R. Avvenenti (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Dr Marius Besson (Médecine communautaire et premier recours); Prof P. Bonnabry (Pharmacie); Dr Ph. Brossard (Gynécologie-obstétrique); Dr P. Burkhard (Neurosciences cliniques); Prof J. Desmeules (Pharmacologie et toxicologie cliniques); Dr D. Didier (Imagerie et sciences de l'info. médicale); Prof C. Gabay (Médecine interne); Mme C. Guegueniat Dupessey (Direction des soins); Mme H. Guisado (Direction des soins); Dr O. Huber (Chirurgie); Prof L. Kaiser (Méd. Laboratoire); Mme M.-F. Métivier (Direction des soins); Mme D. Mohadjerine (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Dr K. Posfay-Barbe (Enfant et Adolescent); Dr P. Schulz (Psychiatrie); Dr N. Vernaz (Pharmacie); Dr N. Vogt (Réhabilitation et gériatrie); Dr A. Wolff (Anesthésie, pharmacologie et soins intensifs).

Rédaction : Mme Delphine Carli, Pharmacie – E-mail : delphine.carli@hcuge.ch

Secrétariat de rédaction : Mme Florence Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Tél. (38) 29 932 – Fax (38) 29 940 – E-mail : florence.morel@hcuge.ch

Références

1. Compendium suisse des médicaments, online edition
2. Vidal des médicaments, online edition
3. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report: Epoetin alfa (Binocrit) 28/8/07 H-C-725
4. Storring PL, Tiplady RJ, Gaines Das RE, Stenning BE, Lamikanra A, Rafferty B, Lee J. , Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties, Br J Haematol. 1998 Jan;100(1):79-89.
5. « D'alfa à zêta, toutes les époétines se valent », La revue prescrire février 2009/tome 29 n° 304
6. Dossier d'études cliniques de phase III du laboratoire Sandoz
7. Sörgel F, Thyroff-Friesinger U, Vetter A, Vens-Cappell B, Kinzig M, Biosimilarity of HX575 (human recombinant epoetin alfa) and epoetin beta after multiple subcutaneous administration, Int J Clin Pharmacol Ther. 2009 Jun;47(6):391-401.
8. Dossier d'études cliniques de phase III du laboratoire Roche
9. Walker R, Provenzano R, de Alvaro F, Locay HR, Nader PC, Locatelli F, Dougherty FC, Beyer U; ARCTOS Study Investigators.C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial.Macdougall IC, Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Mar; 3(2):337-47. Epub 2008 Feb 20.
10. Tolman C et al. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. J Am Soc Nephrol 2005;16:1463-70
11. E. Bradley A. Warady et Al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in pediatric patients with chronic kidney disease, Pediat Nephrol (2006) 21 : 1144-1152
12. Martindale. The complete drug reference, online edition.
13. Casadevall N, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002; 346: 469-75. (PubMed id:11844847)
14. Krüger A, et al. PRCA in a patient treated with epoetin beta. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1033-4. (PubMed id:12686693)
15. Tolman C, et al. Four cases of pure red cell aplasia secondary to epoetin β , with strong temporal relationships. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2133-6. (PubMed id:15252174)
16. Bennett CL, et al. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. N Engl J Med 2004; 351: 1403-8. (PubMed id:15459301)
17. Janssen-Ortho. Important drug safety information: Eprex (epoetin alfa) sterile solution revised prescribing information for patients with chronic renal failure (January 13, 2004). Available at: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/eprex_3_hpc-cps-eng.pdf
18. N. Casadevall, J.Rossert, Nouveaux agents stimulant l'érythropoïèse, Hématologie. Volume 12, 44-8, Août 2006, Revue