

AVIS DE LA COMMISSION

3 décembre 1997

Nouvel examen des spécialités

**NEORECORMON (différentes présentations) -**

**Laboratoires BOEHRINGER MANNHEIM FRANCE PHARMA**

Suite aux observations du laboratoire, l'avis de la Commission du 19 novembre 1997 est modifié selon le texte ci-après.

AVIS DE LA COMMISSION

19 novembre 1997

3 décembre 1997

NEORECORMON 500 UI/flacon jetable, poudre et solvant pour solution injectable, 10 flacons et 10 ampoules de solvant, SC, intraveineuse

NEORECORMON 1000 UI/flacon jetable, poudre et solvant pour solution injectable, 10 flacons et 10 ampoules de solvant, SC, intraveineuse

NEORECORMON 2000 UI/flacon jetable, poudre et solvant pour solution injectable, 10 flacons et 10 ampoules de solvant, SC, intraveineuse

NEORECORMON 5000 UI/flacon jetable, poudre et solvant pour solution injectable, 5 flacons et 5 ampoules de solvant, SC, intraveineuse

NEORECORMON 500 UI/flacon jetable, poudre et solvant pour solution injectable, 10 flacons et 10 seringues de solvant, SC, intraveineuse

NEORECORMON 1000 UI/flacon jetable, poudre et solvant pour solution injectable, 10 flacons et 10 seringues de solvant, SC, intraveineuse

NEORECORMON 2000 UI/flacon jetable, poudre et solvant pour solution injectable, 10 flacons et 10 seringues de solvant, SC, intraveineuse

NEORECORMON 5000 UI/flacon jetable, poudre et solvant pour solution injectable, 5 flacons et 5 seringues de solvant, SC, intraveineuse

NEORECORMON 10.000 UI/flacon jetable, poudre et solvant pour solution injectable, 5 flacons et 5 seringues de solvant, SC, intraveineuse

NEORECORMON 50.000 UI/flacon multidose, poudre et solvant pour solution injectable, 1 flacon et 1 ampoule de solvant par paquet - SC, intraveineuse

NEORECORMON 100.000 UI/flacon multidose, poudre et solvant pour solution injectable, 1 flacon et 1 ampoule de solvant par paquet - SC, intraveineuse

NEORECORMON 10.000 UI/cartouche, poudre et solvant pour solution injectable, 1 cartouche par paquet - SC

NEORECORMON 10.000 UI/cartouche, poudre et solvant pour solution injectable, 3 cartouches par paquet - SC

**Laboratoires BOEHRINGER MANNHEIM FRANCE PHARMA**

epoetin bêta

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier et dans les services de dialyse à domicile, prescription autorisée par les médecins exerçant au sein de ces services.

Date de l'AMM communautaire : 16 juillet 1997

Caractéristiques de la demande : inscription Collectivités

## I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

### Principe actif :

L'époetin bêta est une érythropoïétine (EPO) humaine recombinante produite par des cellules d'ovaire d'hamster chinois (CHO) dans lesquelles on a introduit le gène codant pour l'érythropoïétine.

### Originalité :

Les présentations unidoses de NEORECORMON à 1000 UI, 2000 UI et 5000 UI en flacon et à 1000 UI, 2000 UI, 5000 UI et 10.000 UI en seringue sont destinées à remplacer les présentations actuellement commercialisées sous la dénomination RECORMON aux mêmes dosages.

Elles sont complétées par un nouveau dosage à 500 UI en flacon et seringue unidose et par de nouvelles formes galéniques en présentations multidoses avec conservateur dosées à 50.000 et 100.000 UI en flacon et à 10.000 UI en cartouches pour stylo. La solution reconstituée est alors stable pendant 1 mois au réfrigérateur au lieu de 2 heures pour les présentations dépourvues de conservateur.

### Propriétés pharmacodynamiques :

L'EPO est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la formation des érythrocytes à partir des précurseurs de la moëlle osseuse. Elle agit sur les progéniteurs à la fois en accélérant la différenciation et en stimulant les mitoses.

### Pharmacocinétique :

Par voie I.V., la demi-vie plasmatique chez le volontaire sain et l'insuffisant rénal est de 4 h à 12 h environ. Par voie S.C., le pic sérique est retardé, entre 12 et 28 h, et la biodisponibilité se situe entre 23 et 42 % par rapport à l'administration I.V.

### Indications thérapeutiques :

#### \* Indications thérapeutiques déjà examinées par la Commission de la Transparence

- Traitement de l'anémie des insuffisants rénaux chroniques dialysés ou non encore dialysés.

L'intérêt de l'érythropoïétine recombinante dans l'anémie de l'insuffisance rénale chronique n'est plus à démontrer. L'objectif du traitement est d'atteindre un hématocrite cible entre 30 et 35 %.

La posologie recommandée par voie intraveineuse est de 40 U/kg 3 fois par semaine avec des paliers de doses toutes les 4 semaines et de 20 U/Kg 3 fois par semaine par voie sous-cutanée avec des paliers toutes les 4 semaines.

Augmentation des dons de sang autologues chez des malades participant à un programme de transfusion autologue différé.

Dans cette indication, NEORECORMON peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Par la voie intraveineuse, les doses recommandées sont 200, 400 ou 800U/kg deux fois par semaine pendant 4 semaines (la dose étant déterminée par une abaque prenant en compte la masse globulaire du patient et le nombre d'unités autologues nécessaires). Par la voie sous-cutanée les doses sont inférieures : 150, 300 et 600 U/kg deux fois par semaine pendant 4 semaines.

**\* Extension des indications thérapeutiques à :**

- Prévention et le traitement de l'anémie des adultes atteints de tumeurs solides et traités par chimiothérapie à base de platine susceptible d'entraîner une anémie (cisplatine : 75 mg/m<sup>2</sup>/cycle ; carboplatine : 350 mg/m<sup>2</sup>/cycle).
- Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré, de poids de naissance compris entre 750 et 1500 g et dont l'âge gestionnel est inférieur à 34 semaines.

**Posologie et mode d'administration dans les nouvelles indications**

De même que pour les autres indications, le traitement par NEORECORMON devrait être initié par des praticiens expérimentés dans les domaines thérapeutiques cités ci-dessus.

En raison de réactions de type anaphylactique observées dans des cas isolés, il est recommandé d'administrer la première dose du produit sous surveillance médicale. Le produit n'est à utiliser que sous surveillance d'un spécialiste généralement en milieu hospitalier.

**- Prévention et traitement de patients ayant une tumeur solide**

La solution reconstituée est administrée par voie sous-cutanée, la posologie hebdomadaire peut être fractionnée en 3 à 7 injections.

NEORECORMON est indiqué si l'hémoglobine est  $\leq 13$  g/dl (8,1 mmol/l) au début de la chimiothérapie. La dose initiale recommandée est de 450 UI/kg et par semaine. Si, après 4 semaines, le malade ne présente pas de réponse satisfaisante en terme de taux d'hémoglobine, alors la dose doit être doublée. Après arrêt de la chimiothérapie, le traitement doit être poursuivi pendant 3 semaines.

Si le taux d'hémoglobine chute de plus d'1 g/dl (0,63 mmol/l) au cours du premier cycle de chimiothérapie malgré l'administration concomitante de NEORECORMON, la poursuite du traitement ne sera pas efficace.

L'augmentation de l'hémoglobine ne doit pas dépasser 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois ou une valeur de 14 g/dl (8,8 mmol/l). Si l'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl par mois, la dose de NEORECORMON doit d'abord être réduite de moitié. Si la valeur de l'hémoglobine dépasse 14 g/dl (8,8 mmol/l), le traitement par NEORECORMON doit être interrompu jusqu'à ce qu'une valeur  $\leq$  12 g/dl (7,5 mmol/l) soit atteinte. L'administration est ensuite reprise à une dose correspondant à la moitié de la dose hebdomadaire précédente.

#### **- Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré**

Voie S.C.

La solution reconstituée est administrée à une dose de 250 UI/kg, 3 fois par semaine. Il est recommandé de commencer le traitement par NEORECORMON 500 le plus tôt possible, de préférence le 3ème jour de vie. Il est préférable pour un bénéfice optimum du traitement par NEORECORMON que les nouveaux-nés prématurés n'aient pas encore été transfusés. Le traitement doit durer en principe 6 semaines.

## **II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION**

#### **Classement dans la classification ATC : B 03 X A 01**

B	:	Sang et organes hématopoïétiques
03	:	Préparations antianémiques
X	:	Autres préparations antianémiques
A	:	Autres préparations antianémiques
01	:	Erythropoïétine

#### **Classement dans la nomenclature ACP : B C5 P2**

B	:	Sang, organes hématopoïétiques
C5	:	Autres pathologies hématopoïétiques
P2	:	Facteurs de croissance érythropoïétiques

#### **Médicament à même visée thérapeutique / Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus**

Dans le traitement de l'anémie des patients ayant une tumeur solide traitée par sels de platine, EPREX autre spécialité à base d'érythropoïétine, aux différents dosages.

Dans la prévention de l'anémie de ces patients, seul NEORECORMON a l'indication. Il en est de même de la prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré.

### III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

##### *I - Nouvelles indications*

##### **\* Anémie des cancers traités par chimiothérapie à base de sels de platine**

L'efficacité de l'époétin bêta (EPO  $\beta$ ) dans la prévention et le traitement des anémies induites par les chimiothérapies à base de sels de platine a été évaluée chez des patients atteints d'un cancer de l'ovaire et présentant un taux d'Hb < 13 g/dl (médiane 11,9 g/dl).

Des doses nettement supérieures à celles utilisées dans l'insuffisance rénale ont été administrées (900 UI et 450 UI/kg/semaine) et comparées à un groupe contrôle non traité.

Il a été mis en évidence une diminution significative des besoins transfusionnels chez les patients traités par EPO  $\beta$  par rapport au groupe contrôle, sur une durée allant jusqu'à 6 cycles de chimiothérapie. Le bénéfice du traitement a été également observé sur la prévention de l'intensité d'une anémie < 10 g d'Hb/dl.

Dans cet essai, une dose d'EPO  $\beta$  de 300 UI/kg, 3 fois par semaine, n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire par rapport à 150 UI/kg x 3/semaine, tant sur le taux d'Hb que sur la réduction des besoins transfusionnels, ce qui a conduit à recommander d'initier le traitement à la posologie de 450 UI/kg/semaine.

Le traitement a été généralement bien toléré, avec notamment moins d'accidents d'hypertension artérielle qu'au cours du traitement de l'anémie de l'IRC. Il a pu être observé au début du traitement une augmentation du nombre des plaquettes qui restent toutefois dans les limites de la normale.

##### **\* Anémie des prématurés**

Un essai multicentrique, randomisé, contrôlé, en aveugle, a inclus 244 prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines et de poids de naissance compris entre 750 et 1500 g.

Le pourcentage d'enfants non transfusés a été significativement supérieur dans le groupe traité (40 %) par rapport au groupe contrôle (23 %). Le taux de succès défini par le maintien de l'hématocrite au-dessus de 32 % sans transfusion de J4 à J42, a également été significativement plus élevé dans le groupe traité (32 % versus 4 %). Les prématurés dont le poids de naissance était  $\geq$  1100 g et l'hématocrite  $\geq$  45 % ont le plus bénéficié du traitement.

Les effets indésirables rapportés ont été rares et généralement bénins : cas d'élévation des thrombocytes ou de leucopénies sans conséquence ainsi qu'une légère diminution de la prise pondérale.

## II - Présentations multidoses renfermant des conservateurs

La tolérance locale du conservateur a été évaluée chez 12 volontaires sains. L'administration SC d'eau PPI avec conservateur et sans conservateur a montré une tolérance locale comparable.

Un essai clinique mené pendant 12 semaines chez des insuffisants rénaux chroniques anémiques a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance après administration SC ou IV d'Epoétin  $\beta$  en flacon multidose par rapport à une forme monodose sans conservateur. Les résultats ont été comparables quelque soit la voie d'administration. Il n'a pas été mis en évidence, notamment, d'accumulation d'alcool benzylique chez les patients dialysés au terme de ces 12 semaines.

### Service médical rendu

Dans toutes ces indications, NEORECORMON, en stimulant l'érythropoïèse, corrige l'anémie et évite ou diminue le recours aux transfusions sanguines répétées.

*Chez les patients cancéreux traités par chimiothérapie contenant des sels de platine,* outre son effet sur la qualité de vie, NEORECORMON participe aux moyens mis en oeuvre pour améliorer le respect du protocole thérapeutique, dans le cadre des anémies induites par les traitements chimiothérapeutiques. Il n'existe toutefois pas de données concernant les facteurs de croissance hématopoïétiques granulocytaires susceptibles d'être associés dans certains traitements.

*Dans la prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré,* NEORECORMON est la 1ère EPO d'efficacité démontrée. L'efficacité est d'autant plus nette qu'il s'agit de prématurés présentant peu de problèmes au cours des premiers jours de vie et n'ayant pas besoin d'être transfusés au cours de cette période.

Dans ces nouvelles indications, en évitant le recours aux transfusions sanguines avec le risque de contaminations virales ou par des éléments non conventionnels, voire d'immunisation qu'elles comportent, NEORECORMON répond à un besoin majeur.

En ce qui concerne les **présentations complémentaires**, le dosage 500 UI en flacon ou seringue unidose répond à un usage en néonatalogie. Les forts dosages en flacon multidose s'adressent plus particulièrement aux indications de l'adulte nécessitant de fortes posologies unitaires comme la transfusion autologue différée et l'oncologie. Toutefois ces présentations renferment un conservateur, l'alcool benzylique qui est susceptible d'être allergisant. En tout état de cause, ces présentations multidoses sont contre-indiquées chez le nouveau-né chez lequel il existe un risque de toxicité de l'alcool benzylique. Les présentations en cartouche sont adaptées au stylo injecteur. NEORECORMON est la 1ère EPO à bénéficier de ce mode d'administration bien adapté à la pratique.

### Amélioration du service médical rendu

L'apport thérapeutique est particulièrement important chez les patients dont l'état nécessiterait le recours à des transfusions répétées.

## **Stratégie thérapeutique recommandée**

### *- Population cible dans les nouvelles indications thérapeutiques*

#### *- Chimiothérapie par sels de platine*

La population cible est constituée par tous les patients ayant une tumeur solide traitée par sels de platine aux posologies mentionnées par l'AMM et dont le taux d'Hb  $\leq$  13 g/dl.

Le nombre de patients concernés est donc important sans qu'il soit possible d'en préciser les limites.

#### *- Prématurés*

Selon une enquête INSERM récente effectuée à partir d'un échantillon comprenant toutes les naissances survenues pendant 1 semaine dans tous les départements français (n = 13.459 naissances) le nombre de naissances dont l'âge gestationnel est < 34 semaines et le poids à la naissance < 1500 g est de 80 soit 0,6 % des naissances, soit environ 4000 à 4500 enfants par an, mais seulement 40 à 50 % ne sont pas transfusés à la naissance.

## **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Les présentations de fort dosage sont plus particulièrement adaptées aux indications nécessitant des fortes posologies (TAD, cancer).