

AVIS DE LA COMMISSION6 février 2002**NEORECORMON seringues pré-remplies 500 UI/0,3 ml****NEORECORMON seringues pré-remplies 1 000 UI/0,3 ml****NEORECORMON seringues pré-remplies 2 000 UI/0,3 ml****NEORECORMON seringues pré-remplies 3 000 UI/0,3 ml****NEORECORMON seringues pré-remplies 4 000 UI/0,3 ml****NEORECORMON seringues pré-remplies 5 000 UI/0,3 ml****NEORECORMON seringues pré-remplies 6 000 UI/0,3 ml****NEORECORMON seringues pré-remplies 10 000 UI/0,6 ml****NEORECORMON seringues pré-remplies 20 000 UI/0,6 ml****(Boîte de 6)****NEORECORMON 10 000 UI poudre et solvant pour solution injectable****NEORECORMON 20 000 UI poudre et solvant pour solution injectable****NEORECORMON 60 000 UI poudre et solvant pour solution injectable****(Boîte de 1 cartouche)****NEORECORMON 500 UI poudre et solvant pour solution injectable****(Boîte de 10 flacons et 10 ampoules)****NEORECORMON 50 000 UI poudre et solvant pour solution injectable****NEORECORMON 100 000 UI poudre et solvant pour solution injectable****(Boîte de 1 flacon multidose et 1 ampoule de solvant)****Laboratoires PRODUITS ROCHE**

epoetin beta

Liste I

Prescription initiale hospitalière d'une durée de 1 an.

La prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile est également autorisée.

Date des AMM et rectificatifs :

- Flacons - Cartouches : 10 000 et 20 000 UI	16 juillet 1997
- Seringues préremplies (exceptées 4 000 et 6 000 UI/0,3 ml)	2 avril 1998
- Seringues préremplies : 4 000 et 6 000 UI/0,3 ml - Cartouche : 60 000 UI	10 février 2000
Levée de la réserve hospitalière	13 janvier 1999
Extension d'indication thérapeutique en hématologie	21 mars 2001
Nouveau schéma posologique dans l'indication insuffisance rénale chronique	17 septembre 2001

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS - Unité de la Transparence

Motifs de la demande :

- Extension d'indication thérapeutique dans :

Le traitement de l'anémie des adultes atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique, qui ont un déficit* relatif en érythropoïétine et sont sous thérapie anti-tumorale.

*Le déficit est défini par un taux d'érythropoïétine anormalement bas par rapport au degré de l'anémie.

- Nouveau schéma posologique :

Traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique :

Phase d'entretien :

Dans le cas d'une utilisation par voie sous-cutanée, la dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en trois doses ou en sept fois par semaine.

Les données concernant le schéma posologique pour une injection par semaine sont basées sur des études cliniques dont la durée de traitement est de 24 semaines.

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

epoetin beta

1.2. Indications thérapeutiques

- Traitement de l'anémie des insuffisants rénaux chroniques dialysés.
- Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chez les malades non encore dialysés.
- 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.
- Prévention et 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/m²/cycle ; carboplatine : 350 mg/m²/cycle).
- Augmentation du volume des dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées.

L'utilisation dans cette indication doit tenir compte du risque accru d'accidents thromboemboliques. Le traitement est indiqué chez les malades présentant une anémie modérée (Hb : 10-13 g/dl soit 6,21-8,07 mmol/l et sans carence martiale), s'il n'existe pas ou peu de méthodes de récupération du sang lorsqu'une intervention chirurgicale programmée importante nécessite de grandes quantités de sang (4 unités de sang ou plus chez les femmes et 5 unités de sang ou plus chez les hommes).

et, depuis le 21 mars 2001 :

- Traitement de l'anémie des adultes atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique, qui ont un déficit* relatif en érythropoïétine et sont sous thérapie anti-tumorale.

*Le déficit est défini par un taux d'érythropoïétine anormalement bas par rapport au degré de l'anémie.

1.3. Posologie

Traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique

La solution peut être administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse. En cas d'administration intraveineuse, la solution doit être injectée en 2 minutes environ, par exemple chez les malades hémodialysés via la fistule artério-veineuse en fin de dialyse. Chez les malades non hémodialysés, la voie sous-cutanée doit être privilégiée afin de préserver l'état des veines.

La valeur de l'hématocrite à atteindre est de 30 à 35 % avec une augmentation d'au moins 0,5 vol% par semaine. Une valeur de 35 % ne doit pas être dépassée.

En présence d'une hypertension ou de pathologies cardiovasculaires, vasculaires cérébrales, ou vasculaires périphériques préexistantes, la valeur de l'hématocrite à atteindre ainsi que l'augmentation hebdomadaire de l'hématocrite doivent être déterminées individuellement selon le tableau clinique. Chez certains malades, l'hématocrite optimal peut être inférieur à 30 %.

Le traitement par NEORECORMON est divisé en deux phases :

1. Phase de correction

- Administration sous-cutanée

La posologie initiale est de 3 x 20 UI/kg et par semaine. La posologie peut être augmentée toutes les 4 semaines de 3 x 20 UI/kg et par semaine, si l'augmentation de l'hématocrite n'est pas satisfaisante (< 0,5 % par semaine).

La posologie hebdomadaire peut aussi être divisée en doses quotidiennes.

- Administration intraveineuse

La posologie initiale est de 40 UI/kg, 3 fois par semaine. Après 4 semaines la posologie peut être augmentée à 80 UI/kg, 3 fois par semaine. Si de nouvelles augmentations de doses s'avèrent nécessaires, elles doivent être de 20 UI/kg, 3 fois par semaine, à un mois d'intervalle.

Pour les deux voies d'administration, la dose maximale ne doit pas dépasser 720 UI/kg et par semaine.

2. Phase d'entretien

Pour maintenir l'hématocrite entre 30 et 35 %, la posologie est d'abord réduite de moitié par rapport à la dernière dose administrée. Celle-ci est ensuite ajustée à intervalles de une ou deux semaines pour chaque malade (dose d'entretien).

Dans le cas d'une utilisation par voie sous-cutanée, la dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en trois doses ou en sept fois par semaine.

Chez les enfants, les essais cliniques ont montré que les doses de NEORECORMON nécessaires sont d'autant plus élevées que le sujet est jeune. Cependant, sachant que l'on ne peut préjuger de la réponse individuelle, il convient de respecter le schéma posologique recommandé.

Le traitement par NEORECORMON est normalement un traitement au long cours. Toutefois il peut être interrompu à tout moment, si cela est nécessaire. **Les données concernant le schéma posologique pour une injection par semaine sont basées sur des études cliniques dont la durée de traitement est de 24 semaines.**

Traitement des patients ayant un myélome multiple, un lymphome non-Hodgkinien de bas grade ou une leucémie lymphoïde chronique.

Les patients atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien ou de leucémie lymphoïde chronique devraient avoir une insuffisance en érythropoïétine relative. Le déficit est défini par un taux d'érythropoïétine anormalement bas par rapport au degré de

l'anémie :

- taux d'érythropoï étine sanguin ≤ 100 mU/ml et taux d'hémoglobine compris entre 9 et 10 g/dl,
- taux d'érythropoï étine sanguin ≤ 180 mU/ml et taux d'hémoglobine > 8 ou ≤ 9 g/dl,
- taux d'érythropoï étine sanguin ≤ 300 mU/ml et taux d'hémoglobine ≤ 8 g/dl.

Ces dosages doivent être effectués au moins 7 jours après la dernière transfusion sanguine et après le dernier cycle de chimiothérapie.

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

La dose initiale recommandée est de 450 UI/kg de poids corporel et par semaine. Si après 4 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), la dose en cours doit être poursuivie. Si le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), une augmentation de la dose à 900 UI/kg et par semaine peut être envisagée. Si après 8 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dl (0,62 mmol/l), une réponse est peu probable et le traitement doit être interrompu.

Les études cliniques ont montré que la réponse au traitement par époétin beta est retardé d'environ 2 semaines chez les patients présentant une leucémie lymphoïde chronique, par rapport aux patients atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien et de tumeurs solides. Le traitement doit être poursuivi 4 semaines après la fin de la chimiothérapie.

La dose maximale ne doit pas dépasser 900 UI/kg de poids corporel et par semaine.

Si l'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl ($> 1,24$ mmol/l) en 4 semaines, la dose de Neorecormon doit être réduite de moitié. Si la valeur de l'hémoglobine dépasse 14 g/dl (8,69 mmol/l), le traitement par Neorecormon doit être interrompu jusqu'à ce qu'une valeur ≤ 13 g/dl ($\leq 8,07$ mmol/l) soit atteinte ; l'administration est ensuite reprise à une dose correspondant à la moitié de la dose hebdomadaire précédente.

Le traitement ne peut être repris que si le déficit en érythropoï étine est la cause la plus probable de l'anémie.

Autres indications : Se reporter au RCP.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement dans la classification ATC (2001)

B	:	Sang et organes hématopoï étiques
03	:	Préparations antianémiques
X	:	Autres préparations antianémiques
A	:	Autres préparations antianémiques
01	:	Erythropoï étine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

- époétine alfa (EPREX)
- darbépoétine alfa (ARANESP) (uniquement dans l'indication : traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans)

Ces deux spécialités sont inscrites sur la liste Collectivités uniquement.

3 – ANALYSE DES DONNEES

3.1. Extension d'indication thérapeutique dans le traitement de l'anémie des adultes atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique, qui ont un déficit relatif en érythropoïétine et sont sous thérapie anti-tumorale :

Une étude *versus* placebo, stratifiée en fonction du type de tumeur :

- N = 349 patients anémiés transfusion-dépendants ayant un déficit relatif en érythropoïétine (117 myélomes multiples, 106 lymphomes non-Hodgkinien de bas grade, 126 leucémies lymphoïdes chroniques).
- Traitement :
La posologie initiale était de 150 UI/kg 3 fois par semaine, par voie sous-cutanée, elle pouvait être augmentée jusqu'à 300 UI/kg 3 fois par semaine.
Durée de traitement : 16 semaines

3.1.1. Efficacité

- Critère principal : proportion de patients vivants n'ayant pas eu besoin de transfusion entre la 5^{ème} et la 16^{ème} semaine de traitement.
- La qualité de vie était évaluée en tant que critère secondaire.
- Résultats :

	NEORECORMON	Placebo	
N	170	179	
Proportion de patients ayant nécessité une transfusion ou décédés entre la 5^{ème} et la 16^{ème} semaine de traitement	33,3 %	52,4 %	S
Effets indésirables cardiovasculaires totaux	21,8 %	18,5 %	
Effets indésirables cardiovasculaires graves	10,0 %	4,6 %	
Accidents thromboemboliques	8	3	

Leucopénies	8,2 %	5,2 %	
Thrombocytopénies	8,8 %	2,9 %	

S :significatif

3.1.2. Effets indésirables

Les effets indésirables cardiovasculaires étaient plus fréquents dans le groupe NEORECORMON que dans le groupe placebo.

3.1.3. Conclusion

NEORECORMON est plus efficace que le placebo sur le critère principal d'efficacité, ainsi que sur les critères secondaires, notamment la qualité de vie.

Les données d'utilisation chez des patients atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique confirment le profil de tolérance de NEORECORMON.

3.2. Nouveau schéma posologique dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique :

Une étude réalisée chez 173 patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés, traités pendant 24 semaines par NEORECORMON par voie sous-cutanée, a montré une efficacité comparable sur l'hématocrite que la dose hebdomadaire soit répartie en une injection par semaine ou en trois injections par semaine.

4 -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu dans l'extension d'indication thérapeutique

L'anémie des adultes atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique, qui ont un déficit relatif en érythropoïétine et sont sous thérapie anti-tumorale engage le pronostic vital du patient.

L'objectif du traitement par NEORECORMON est de réduire les besoins transfusionnels.

Chez les malades modérément anémiés ayant un déficit relatif en érythropoïétine et étant sous thérapie anti-tumorale, NEORECORMON diminue les besoins ultérieurs en transfusions de globules rouges et permet une augmentation plus rapide du taux d'hémoglobine en particulier lorsque l'on a assisté à une chute brutale de celui-ci du fait de la chimiothérapie. Le rapport efficacité/effets indésirables dans le traitement de l'anémie de ces patients est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe une alternative médicamenteuse.

Le niveau de service médical rendu par les spécialités NEORECORMON dans l'extension d'indication thérapeutique est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

- Extension d'indication thérapeutique dans le traitement de l'anémie des adultes atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique, qui ont un déficit relatif en érythropoïétine et sont sous thérapie anti-tumorale :
Les données cliniques dans ces nouvelles indications confirment le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (avis du 24 janvier 2001).
- Nouveau schéma posologique dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique :
NEORECORMON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à EPREX et ARANESP (niveau V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les autres causes d'anémie (déficit en fer, en vitamine B12, en folate ; hémolyse ; pertes sanguines) doivent être recherchées et chaque fois que possible corrigées.

Afin d'obtenir une réponse optimale, il faut s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes.

Avant de débiter un traitement par NEORECORMON il faut s'assurer que le patient a un déficit relatif en érythropoïétine en mesurant la concentration sanguine d'érythropoïétine et le taux d'hémoglobine.

Au cours du traitement par érythropoïétine, une surveillance étroite est nécessaire :

- suivi du taux d'hémoglobine : une augmentation supérieure à 2 g/dl par mois nécessite de diminuer la posologie de 25 à 50 %,
- suivi de la pression artérielle,
- suivi des éléments figurés y compris des plaquettes sanguines.

L'administration d'érythropoïétine s'adresse à des patients ayant un taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl. Il faut prendre en compte une anémie préexistante à la chimiothérapie, une chute marquée (> 1,5 g/dl) de l'hémoglobine durant la cure, l'état général et cardiovasculaire du patient.

Le taux d'hémoglobine cible chez ces patients est d'environ 12 g/dl.

Un taux d'hémoglobine > 14 g/dl doit faire interrompre le traitement jusqu'à ce qu'une valeur ≤ 12 g/dl soit atteinte.

L'intérêt de la prescription doit être réévalué à chaque nouvelle cure.

4.4. Population cible

Selon les rares données disponibles, environ 25 000 patients en France seraient sous

thérapie anti-tumorale pour un myélome multiple, un lymphome non-hodgkinien ou une leucémie lymphoïde chronique (Louis Harris 1999). Parmi ces patients, 70 % à 80 % seraient susceptibles de recevoir NEORECORMON conformément au libellé de l'AMM. Sur ces bases, la population cible de NEORECORMON dans cette nouvelle indication thérapeutique serait de l'ordre de **17 000 à 20 000** patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication thérapeutique.

4.5.1. Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %

4.5.3. Statut médicament d'exception