

AVIS DE LA COMMISSION

29 octobre 2003

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)

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
Nouveau schéma posologique dans l'indication hématologique	03 décembre 2002

Motif de la demande : Modification du libellé du résumé des caractéristiques du produit.

- Nouveau schéma posologique (**la posologie hebdomadaire peut être administrée en une seule injection par semaine au lieu de 3 à 7 injections**) 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.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS - Unité de la Transparence

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).
- 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 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'érythropoïétine sanguin \leq 100 mU/ml et taux d'hémoglobine compris entre 9 et 10 g/dl,
- taux d'érythropoïétine sanguin \leq 180 mU/ml et taux d'hémoglobine > 8 ou ≤ 9 g/dl,

- taux d'érythropoïétine sanguin ≤ 300 mU/ml et taux d'hémoglobine ≤ 8 g/dl. Les taux ci-dessus doivent être dosés 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 **administrée en une seule injection par semaine ou répartie** 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 répartie en 2 à 7 injections 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 retardée 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 érythropoïétine 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 hématopoïétiques
03	:	Préparations antianémiques
X	:	Autres préparations antianémiques
A	:	Autres préparations antianémiques
01	:	Erythropoïétine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

Dans le traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique :

- époétine alfa (EPREX)
- darbépoétine alfa (ARANESP)

Dans l'augmentation du volume des dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées :

- époétine alfa (EPREX)

Dans le traitement de l'anémie des adultes atteints de myélome multiple, de lymphome non-Hodgkinien de bas grade ou de leucémie lymphoïde chronique et sont sous thérapie anti-tumorale :

- époétine alfa (EPREX)

Dans le traitement de l'anémie des adultes atteints de tumeurs solides et traités par chimiothérapie :

- époétine alfa (EPREX)

- darbépoétine alfa (ARANESP) (la posologie hebdomadaire est administrée en une seule injection).

3 – ANALYSE DES DONNEES

Nouveau schéma posologique 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 randomisée ouverte en 2 groupes parallèles ayant inclus 241 patients anémiques atteints d'hémopathies malignes (myélome multiple, lymphome non-hodgkinien de bas grade, leucémie lymphoïde chronique), traités pendant 16 semaines par NEORECORMON par voie sous-cutanée, a montré une efficacité identique sur le taux d'hémoglobine, que la dose hebdomadaire soit répartie en une injection par semaine ou en trois injections par semaine.

La tolérance a été similaire dans les deux groupes.

4 -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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.

L'objectif du traitement par NEORECORMON est notamment 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 de ces spécialités dans le traitement de l'anémie de ces patients est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe une alternative médicamenteuse [époétine alfa (EPREX)] et une alternative non médicamenteuse (transfusion).

Le niveau de service médical rendu par les spécialités NEORECORMON est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le schéma d'administration d'une injection hebdomadaire, ces spécialités apportent une amélioration du service médical rendu de niveau IV pour leur commodité d'emploi par rapport à leur administration en 3 injections par semaine.

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 est recommandé dans la mesure du possible de faire un dosage sanguin de l'érythropoïétine.

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 \leq 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 % présentent une anémie avec un déficit relatif en érythropoïétine (conformément au libellé de l'AMM) et seraient donc susceptibles de recevoir NEORECORMON.

Sur ces bases, la population cible de NEORECORMON dans cette indication thérapeutique serait de l'ordre de **17 000 à 20 000** patients.