



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 octobre 2010

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 6 mai 2005 (JO du 27 mai 2005)

NEORECORMON

Voir les présentations concernées en annexe 1.

Laboratoire ROCHE

Epoétine bêta

Code ATC : B03XA01

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.

Médicament d'exception

Date de l'AMM : 16 juillet 1997 (procédure centralisée)

Date des principaux rectificatifs d'AMM :

13/07/2005 : modification du libellé des indications en cancérologie (voir annexe 2)

04/01/2007 : modification du libellé de l'indication en cancérologie (voir annexe 2)

26/02/2008 : modification du libellé d'indication en néphrologie (voir annexe 2)

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Epoétine bêta

1.2. Indications

- « Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.
- 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.
- Traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.
- 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 ne doit être administré qu'à des 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). »

1.3. Posologie

« L'initiation du traitement par NEORECORMON relève de praticiens expérimentés dans les domaines thérapeutiques cités ci-dessus. En raison de réactions anaphylactoïdes observées dans des cas isolés, il est recommandé d'administrer la première dose du produit sous surveillance médicale.

Le flacon de NEORECORMON Multidose peut être utilisé pour plusieurs patients. Pour éviter tout risque de contamination, il faut toujours suivre les techniques d'asepsie et utiliser des seringues et des aiguilles à usage unique. Veuillez vérifier qu'un seul flacon de NEORECORMON Multidose est en cours d'utilisation à chaque fois (1 seul flacon reconstitué).

Le produit reconstitué est incolore, la solution est transparente à légèrement opalescente.

Pour les instructions sur la reconstitution du produit avant administration, voir rubrique 6.6 du RCP. »

- **Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant**

« Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. NEORECORMON doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,5 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

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.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée ; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de NEORECORMON est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

En présence d'une hypertension ou de pathologies cardiovasculaires, vasculaires cérébrales, ou vasculaires périphériques préexistantes, la valeur de l'hémoglobine à atteindre ainsi que l'augmentation hebdomadaire de l'hémoglobine doivent être déterminées individuellement selon le tableau clinique.

Le traitement par NEORECORMON est normalement un traitement au long cours. Toutefois il peut être interrompu à tout moment, si cela paraît 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. »

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

« La solution est administrée par voie sous-cutanée à une dose de 250 UI/kg, 3 fois par semaine. Il est recommandé de commencer le traitement par NEORECORMON le plus tôt possible, de préférence avant le 3^{ème} jour de vie. Les nouveau-nés prématurés qui ont déjà été transfusés au moment de l'initiation du traitement par NEORECORMON ne sont pas susceptibles de retirer autant de bénéfice du traitement que les nouveau-nés n'ayant jamais été transfusés. Le traitement doit durer 6 semaines. »

- **Traitement de l'anémie symptomatique induite par la chimiothérapie chez les patients cancéreux**

« NEORECORMON doit être administré par voie sous-cutanée chez les patients anémiques (par ex. taux d'hémoglobine \leq 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire.

La dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en 3 à 7 injections par semaine.

La dose initiale recommandée est de 30.000 UI par semaine (correspondant à environ 450 UI/kg et par semaine, calculé sur la base d'un poids corporel patient moyen).

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) et 12 g/dl (7,5 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12g/dl (7,5 mmol/l) sont décrites ci-dessous. »

- **Augmentation du volume des dons de sang autologue**

« La solution reconstituée est administrée soit par voie intraveineuse en 2 minutes environ soit par voie sous-cutanée.

NEORECORMON est administré 2 fois par semaine pendant 4 semaines. Lorsque l'hématocrite du malade permet un don de sang (hématocrite ≥ 33 %), NEORECORMON est administré à la fin du don.

Pendant toute la durée du traitement, l'hématocrite ne doit pas dépasser 48 %.

La posologie doit être établie pour chaque malade par l'équipe médico-chirurgicale en fonction de la prévision du nombre d'unités autologues nécessaires et de la réserve globulaire endogène :

1. Le nombre d'unités autologues nécessaires dépend de la perte sanguine anticipée, de l'emploi de méthodes d'épargne sanguine ainsi que de l'état général du malade.
Cette quantité correspond à la quantité supposée être suffisante pour éviter les transfusions homologues.
La quantité requise de sang autologue est exprimée en unités, une unité du nomogramme correspond à 180 ml de globules rouges.
2. La capacité du malade à fournir des dons autologues dépend essentiellement du volume sanguin et de l'hématocrite initial. Ces deux paramètres déterminent la réserve globulaire endogène qui peut être calculée d'après la formule suivante :
réserve globulaire endogène = volume sanguin (ml) x (hématocrite - 33) : 100
chez la femme : volume sanguin (ml) = 41 (ml/kg) x poids (kg) + 1 200 (ml)
chez l'homme : volume sanguin (ml) = 44 (ml/kg) x poids (kg) + 1 600 (ml)
(poids corporel ≥ 45 kg). »

Voir les précisions sur les modalités de traitement et d'adaptation des doses dans chacune des indications dans le RCP.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission de la transparence du 24 janvier 2001

Indications initiales

- Traitement de l'anémie des insuffisants rénaux 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).

Service médical rendu

Néphrologie

En stimulant l'érythropoïèse, NEORECORMON :

- corrige l'anémie et ses complications (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, diminution des performances intellectuelles et des défenses immunitaires, troubles endocriniens et sexuels).
- évite ou diminue le recours aux transfusions sanguines.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans ces indications 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 ces indications est important.

Cancérologie

Chez les malades ayant une anémie modérée, 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. Les données disponibles sur la qualité de vie et la survie n'ont pas permis de conclure. Le rapport efficacité/effets indésirables dans le traitement de l'anémie des patients traités par une chimiothérapie est moyen.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe une alternative médicamenteuse.

Le niveau de service médical rendu par les spécialités NEORECORMON dans ces indications est modéré.

Transfusions autologues différées

NEORECORMON permet d'éviter, chez les patients ayant une anémie modérée, le recours aux transfusions de sang homologues.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par NEORECORMON.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe une alternative médicamenteuse.

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

Néonatalogie

NEORECORMON évite le recours aux transfusions sanguines.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.

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

Amélioration du service médical rendu

Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (niveau I).

Avis de la Commission de la transparence du 6 février 2002

Modification de l'indication en oncologie

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.

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 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.

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).

Avis de la Commission de la transparence du 29 octobre 2003

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.

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 [epoetin alfa (EPREX)] et une alternative non médicamenteuse (transfusion).

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

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.

Avis de la Commission de la transparence du 29 avril 2009

Modifications du RCP dont le libellé de l'indication en néphrologie : Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant

Ces modifications ne modifient pas les avis précédents de la Commission dans les différentes indications.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2010)

| | |
|-----------|-----------------------------------|
| B : | Sang et organes hématopoïétiques |
| B03 : | Préparations antianémiques |
| B03X : | Autres préparations antianémiques |
| B03XA : | Autres préparations antianémiques |
| B03XA01 : | Erythropoïétine |

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Cf. tableau des médicaments de la même classe pharmaco thérapeutique (B03XA) en annexe 2.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Transfusions de concentrés de globules rouges.

4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques

Etude CREATE :

Cette étude comparative, ouverte, randomisée, a évalué l'impact d'une correction précoce de l'anémie sur la réduction du risque cardiovasculaire chez des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés. Les patients inclus avaient une anémie modérée avec un taux d'Hb compris entre 11,0 et 12,5 g/dl.

Deux stratégies de traitements ont été comparées :

- groupe 1 : les patients ont reçu immédiatement un traitement par époétine bêta par voie SC pour atteindre un taux cible compris entre 13,0 et 15 g/dl ;
- groupe 2 : les patients ont reçu le traitement par époétine bêta par voie sous-cutanée lorsque le taux d'Hb était \leq 10,5 g/dl pour atteindre un taux cible entre 10,5 et 11,5 g/dl.

Les résultats de cette étude ne seront pas détaillés ci-après dans la mesure où ces modalités d'administration ne sont pas validées par l'AMM et les recommandations actuelles (voir le paragraphe stratégie thérapeutique).

4.2. Effets indésirables/Sécurité

➤ Etude Aapro (2008)¹ Chez les patients cancéreux :

Il s'agit d'une méta-analyse de 12 études randomisées, contrôlées ayant évalué l'effet du traitement par époétine bêta sur la survie, la progression tumorale et les événements thromboemboliques chez les patients cancéreux.

Cette étude est une actualisation d'une précédente méta-analyse qui avait porté sur 9 études randomisées contrôlées. Cette méta-analyse avait montré qu'il n'existait pas de réduction de survie entre les patients sous époétine bêta et ceux du groupe témoin placebo ou du traitement standard (HR = 0,97 ; IC_{95%} = [0,69 ; 1,36] ; p = 0,87) ni d'impact négatif sur la progression tumorale (HR = 0,78 ; IC_{95%} = [0,62 ; 0,99] ; p = 0,042).

Les études incluses étaient randomisées, contrôlées, avec époétine bêta chez des patients cancéreux sous traitement : chimiothérapie (7 études), chirurgie (2 études), radiothérapie (2 études) ou radio-chimiothérapie (1 étude). Une analyse en sous-groupe a été réalisée pour quatre études contrôlées avec période d'extension de suivi fournissant ainsi des données sur les effets de l'époétine bêta sur la survie à long terme et la progression maligne.

Les critères d'évaluation étaient la survie globale, la progression de la maladie et les événements thromboemboliques durant et 28 jours après le traitement.

L'analyse des résultats est basée sur les données individuelles des patients. Tous les patients ayant reçu au moins une dose de produit étudié ont été inclus dans l'analyse.

Résultats :

Un total de 2297 patients a été inclus dans la méta-analyse dont 1244 dans le groupe époétine bêta et 1053 dans le groupe témoin (placebo ou traitement standard).

Parmi les 2297 patients analysés, 35 % avaient une hémopathie maligne non myéloïde et 65% une tumeur solide. Parmi les tumeurs solides, le cancer du sein, du colon, de l'ovaire et ORL représentaient les tumeurs les plus fréquentes. Les hémopathies malignes non myéloïdes les plus fréquentes étaient le lymphome non-hodgkinien (56%) et le myélome multiple (41%).

La concentration moyenne d'Hb à l'inclusion était de 10,6 g/dl (min. 5,7 – max. 16,7 g/dl) dans le groupe témoin et de 10,5 g/dl (min. 4,2 – max. 17,1 g/dl) dans le groupe époétine bêta. La dose moyenne hebdomadaire d'époétine bêta était de 27000 UI (0 – 90000 UI) au début du traitement. Au cours du traitement la concentration moyenne d'Hb a été de 13,4 g/dl dans le groupe époétine bêta et de 12,0 g/dl dans le groupe témoin.

La durée de suivi dans les différentes études a été similaire entre les deux groupes : 3,9 mois en médiane dans le groupe époétine bêta versus 3,8 mois dans le groupe témoin. Dans les quatre études avec données à long terme, la médiane de suivi a été de 28,8 mois dans le groupe époétine bêta et de 29,8 mois dans le groupe témoin.

▪ Effet sur la survie

Le taux de décès a été de 0,33 décès par patient-année dans le groupe époétine bêta et de 0,29 décès par patient-année dans le groupe témoin. La différence entre les deux groupes n'a pas été statistiquement significative en termes de survie globale (HR = 1,13 ; IC_{95%} [0,87 ; 1,46] ; p = 0,355).

¹ Aapro M, Scherhag A, Burger HU, et al. Effect of treatment with epoetin-b on survival, tumour progression and thromboembolic events in patients with cancer: an updated meta-analysis of 12 randomised controlled studies including 2301 patients. Br J Cancer. 2008 ; 99(1): 14-22.

Dans l'analyse combinée des quatre études de suivi à long terme, le taux de mortalité a été de 0,44 décès par patient-année dans le groupe époétine bêta et de 0,39 dans le groupe témoin. La médiane de survie a été de 17,8 mois dans le groupe époétine bêta et de 20,6 mois dans le groupe témoin avec des pourcentages d'événements globaux de 64,5% et 60,5% et un HR de 1,13 (IC_{95%} [0,98 ; 1,31] ; p = 0,082).

▪ Effet sur la progression de la maladie

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le groupe époétine bêta et le groupe témoin sur progression de la maladie. Le taux de progression de la maladie a été inférieur dans le groupe époétine bêta (0,74 événement par patient-année) à celui du groupe témoin (0,86 événements par patient-année). L'analyse Kaplan-Meier a montré un risque similaire de progression avec une tendance en faveur d'une réduction du risque chez les patients du groupe époétine bêta (HR = 0,85 ; IC_{95%} [0,72 ; 1,01] ; p = 0,072).

Dans l'analyse combinée des trois études de suivi à long terme sur la progression de la maladie, le taux de progression de la maladie a été supérieur dans le groupe époétine bêta (0,62 événement par patient-année) à celui du groupe témoin (0,54 événement par patient-année). Le pourcentage global des événements a été de 59 % dans le groupe témoin et de 61% dans le groupe époétine bêta. Le risque de progression était similaire, avec une tendance de risque de progression plus importante chez les patients recevant époétine bêta (HR = 1,13 ; IC_{95%} [0,95 ; 1,34] ; p = 0,165). Le délai médian à progression a été de 9,8 mois dans le groupe époétine bêta et de 11,2 mois dans le groupe témoin.

▪ Événements thromboemboliques

Le délai de survenue d'événements thromboemboliques a été significativement plus court dans le groupe époétine bêta que dans le groupe témoin (p = 0,0075). L'incidence des événements thromboemboliques a été supérieure dans le groupe époétine bêta (7,1 %) à celle du groupe témoin (4,4 %). Les événements observés ont été principalement : thrombose veineuse profonde (1,3 % avec l'époétine bêta versus 0,4% avec le témoin), thrombophlébites (0,6 vs 0,3%) et embolie pulmonaire (1,2 versus 0,9%). Il n'y a pas eu de différence sur les événements fatals (1 % dans chaque groupe).

➤ **Réévaluation du rapport bénéfice/risque des érythropoïétines par l'EMA**

Malgré les résultats favorables de cette méta-analyse, et suite à la réévaluation, en 2008, du rapport bénéfice/risque de l'ensemble des érythropoïétines dans les indications oncologiques par l'EMA, le RCP a été modifié selon le texte ci-après pour introduire une mise en garde sur l'utilisation des érythropoïétines dans le traitement de l'anémie des patients cancéreux :

« Les époétines sont des facteurs de croissance qui stimulent essentiellement la production des érythrocytes. Des récepteurs à l'érythropoïétine peuvent être exprimés à la surface de diverses cellules tumorales. Comme avec tous les facteurs de croissance, le problème se pose de savoir si les époétines pourraient stimuler la croissance de tumeurs. Lors de plusieurs études cliniques contrôlées, les époétines n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale ou de diminution du risque de progression tumorale chez des patients présentant une anémie liée au cancer.

Dans les essais cliniques contrôlés, l'utilisation de NEORECORMON et autres agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) ont montré :

- une réduction du temps jusqu'à progression tumorale chez des patients ayant un cancer avancé de la tête ou du cou traités par radiothérapie, lorsque le taux d'hémoglobine cible était supérieur à 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- une réduction de la survie globale et une augmentation des décès liés à la progression de la maladie à 4 mois chez des patients présentant un cancer du sein métastatique traités par chimiothérapie, lorsque le taux d'hémoglobine cible était de 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- une augmentation du risque de décès lorsque le taux d'hémoglobine cible était de 12 g/dl (7,5 mmol/l) chez les patients présentant une pathologie maligne active non traitée par

chimiothérapie ou radiothérapie. Les ASE ne sont pas indiqués dans cette population de patients.

Au vu des informations ci-dessus, dans certaines situations cliniques, la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié de l'anémie des patients cancéreux. La décision d'administrer des érythropoïétines recombinantes doit être déterminée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque prenant en compte l'avis du patient dans son contexte clinique spécifique. Les facteurs à considérer dans cette évaluation doivent inclure le type de tumeur et son stade, le degré de l'anémie, l'espérance de vie, l'environnement dans lequel le patient est traité et la préférence du patient. »

➤ Pharmacovigilance

Excepté le risque de progression tumorale sous érythropoïétine mentionné ci-dessus, les données de tolérance issues des rapports internationaux et français de pharmacovigilance couvrant la période du 01/01/2004 au 17/11/2008 n'ont pas conduit à modifier le profil de tolérance de l'époétine bêta.

Au cours de cette période, 13 nouveaux cas d'utilisation de l'époétine bêta pendant la grossesse ont été répertoriés dont 3 avec des événements indésirables observés chez la femme enceinte et/ou le fœtus. Dans les 3 cas, les femmes prenaient plusieurs autres traitements médicamenteux.

4.3. Conclusion

Aucune nouvelle étude clinique ayant évalué l'efficacité de l'époétine bêta n'est disponible.

Chez des patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique modérée (Hb comprise entre 11,0 et 12,5 g/dl), une étude (CREATE) a évalué en ouvert l'impact d'un traitement précoce par époétine bêta comparativement à l'instauration d'un traitement en présence d'une anémie <10,5 g/dl sur la réduction du risque cardiovasculaire. Cette étude ne peut être retenue dans la mesure où les stratégies évaluées et les valeurs cibles à atteindre choisies ne sont pas conformes aux recommandations du RCP sur l'utilisation de l'époétine bêta.

Chez les patients cancéreux, une méta-analyse de 12 études cliniques randomisées et contrôlées a évalué l'effet de l'époétine bêta par rapport au placebo ou à un traitement standard sur la survie globale, la progression de la maladie et les événements thromboemboliques. Une analyse des données individuelles de 2297 patients cancéreux a été réalisée. La durée de suivi des patients a été d'environ 4 mois en moyenne.

Aucune différence significative n'a été observée par rapport au groupe témoin en termes de survie globale (HR = 1,13 ; IC_{95%} [0,87 ; 1,46] ; p = 0,355) et de progression de la maladie (HR = 0,85 ; IC_{95%} [0,72 ; 1,01] ; p = 0,072). Des résultats similaires ont été obtenus dans un sous-groupe d'étude de suivi à plus long terme (environ 29 mois de suivi).

Le délai de survenue d'un premier événement thromboembolique a été significativement plus court dans le groupe époétine bêta que dans le groupe témoin (p = 0,0075).

Néanmoins, suite à la réévaluation de l'ensemble des érythropoïétines par l'EMA en 2008 consécutivement à la publication de données cliniques d'utilisation des ASE en dehors des conditions de l'AMM, une mise en garde contre le risque de progression tumorale chez les patients cancéreux traités par érythropoïétine a été introduite dans le RCP.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

5.1.1. Néphrologie : études observationnelles DIANE 1 et 2

Etude DIANE 1

Il s'agit d'une étude française observationnelle, prospective, du type suivi de cohorte, d'une durée de 12 mois, réalisée chez des patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés dont l'objectif principal était de décrire, en situation réelle, la prise en charge de l'anémie dans l'insuffisance rénale chronique par époétine bêta et d'évaluer sa conformité aux recommandations européennes alors en vigueur².

Les médecins recrutés étaient des néphrologues exerçant dans des centres d'hémodialyse prescrivant NEORECORMON de façon régulière. Chaque médecin devait inclure 5 patients pendant un période de 3 mois.

Les patients inclus étaient des adultes insuffisants rénaux chroniques hémodialysés et étaient traités par NEORECORMON, quelle que soit la date d'instauration du traitement.

Le recueil des informations s'est effectué à l'inclusion, tous les mois (environ) lors de l'évaluation habituelle de la réponse thérapeutique au traitement (concentration en Hb) et à 12 mois.

Principaux résultats :

L'étude s'est déroulée de décembre 2003 à septembre 2005. Un total de 1.241 patients a été inclus dans l'étude par 230 médecins actifs.

Parmi les 1241 patients inclus, 40 (3 %) ont été exclus de l'analyse. La principale raison d'exclusion était la non remise au patient de la « Note d'information sur l'étude » (80 %). Parmi les 1201 patients analysés, 289 (24 %) n'ont pas eu de visite de fin de suivi vers M12, en raison d'un arrêt définitif du traitement par NEORECORMON pour 203 (70 %) d'entre eux (la raison est non connue pour les 86 autres patients).

Seuls les résultats sur la population totale (n = 1201) seront présentés ci-après.

▪ Caractéristiques des patients inclus

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (55 %) avec un âge moyen de 66 ± 15 ans et un IMC moyen de 25 ± 5 kg/m². Les principales causes d'IRC étaient une néphropathie vasculaire (26 %), une néphropathie glomérulaire (21 %) ou une néphropathie diabétique (20 %). Les patients avaient dans la majorité des cas (95 % des patients) au moins une pathologie associée en lien avec l'IRC et essentiellement des pathologies ou des facteurs de risque cardiovasculaire. Ils étaient par ailleurs 42 % à présenter une hyperparathyroïdie secondaire. Pour 92 % des patients, l'hémodialyse actuelle représentait le premier et seul mode de suppléance. Le premier traitement par ASE a été instauré en médiane 2,5 ans avant l'inclusion des patients. Dans la majorité des cas (52 %), le traitement avait débuté avant le début de la suppléance ou de façon concomitante. Le premier ASE instauré était NEORECORMON chez 56 % des patients.

² Jacobs C, Hörl WH, Macdougall IC, Valderrabano F, Parrondo I, Abraham IL, Segner A. European best guidelines 9-13 Anaemia management. Nephrol Dial Transplant (2000) 15 (4): 33-42.

A l'inclusion, la valeur moyenne de l'Hb des patients traité par NEORECORMON était de $11,3 \pm 1,2$ g/dl et 64 % d'entre eux avaient un taux d'Hb d'au moins 11 g/dl (taux d'Hb conforme aux recommandations au moment de l'étude).

La dose hebdomadaire de NEORECORMON était significativement plus élevée chez les patients ayant une albuminémie basse (≤ 35 g/l), une saturation de la transferrine basse (< 20 %), une protéine C Réactive (CRP) élevée (> 20 mg/l) ou un statut martial inadéquat.

Par ailleurs, 61 % des patients présentaient un statut martial adéquat défini par une ferritinémie supérieure à 100 μ g/l et un coefficient de saturation de la transferrine (CST) supérieur à 20 %. La proportion de patients anémiques (Hb < 11 g/dl) augmentait de façon significative en cas de CST ≤ 20 %, CRP > 20 mg/l, d'albuminémie ≤ 35 g/l ou de statut martial inadéquat.

Dans 64 % des cas, la prescription de NEORECORMON était associée à celle du fer. L'administration de fer était préférentiellement réalisée par voie IV (dans 61 % des cas) à une dose médiane hebdomadaire de 100 mg. Par ailleurs, 31 % des patients recevaient des folates, 9% de la carnitine, 16 % de la vitamine B et 18 % d'autres vitamines.

- Evolution de la concentration d'hémoglobine au cours du suivi des patients

Les recommandations européennes alors en cours de validité recommandaient l'atteinte d'une valeur cible d'HB ≥ 11 g/dl pour au moins 85 % des patients.

Au cours de l'étude, le taux moyen d'Hb a varié de $11,3 \pm 1,2$ g/dl lors de l'inclusion à $11,5 \pm 1,2$ g/dl vers M12, pour les patients toujours traités par NEORECORMON.

La proportion de patients ayant un taux d'Hb d'au moins 11 g/dl (critère de jugement principal) a évolué de 64 % à 72 % respectivement à l'inclusion et vers M12.

- Modalités de la prise en charge de l'anémie au cours du suivi des patients

La dose médiane de NEORECORMON a peu varié durant les 12 mois d'observation. Elle est restée toujours inférieure chez les patients traités par voie SC par rapport à ceux traités par voie IV (variations entre 92,3 à 98,8 UI/kg/semaine versus entre 115,4 à 121,2 UI/kg/semaine).

Les changements du schéma thérapeutique initial ont été principalement justifiés par un taux d'Hb non conforme à la valeur cible (taux inférieur ou supérieur).

Au cours de leur suivi dans l'étude, 11 % des patients ont arrêté temporairement leur traitement par ASE (1 à 2 arrêts temporaires chez 65 % des patients concernés) en raison d'une augmentation importante de la concentration d'Hb (dépassement ou non de la valeur cible). Par ailleurs, 17 % des patients (n=203) ont arrêté définitivement leur traitement par ASE au cours du suivi. Les deux principales raisons d'arrêts définitifs du traitement étaient le décès du patient (n = 112) et la transplantation rénale (n = 53).

Les autres traitements de l'anémie prescrits au cours de l'étude étaient essentiellement du fer par voie IV (chez 87 % des patients), des folates (chez 39 % des patients) et des vitamines (chez 22 % des patients pour la vitamine B12). Au moins une transfusion sanguine a été réalisée chez 11 % des patients.

- Tolérance

Au cours de leur suivi dans l'étude, 51% des patients ont eu au moins un événement indésirable cliniquement significatif (1 seul ou 2 événements pour 37 % et 24 % d'entre eux, respectivement). Les événements indésirables les plus fréquents ont été la survenue d'infections ou d'infestations (23 %), une procédure médicale ou chirurgicale (14 %), une défaillance de l'abord vasculaire (13 %) et une affection hématologique ou du système lymphatique (12 %).

Etude DIANE 2

Cette étude est une extension pendant 2 ans de l'étude DIANE 1 selon un protocole similaire : étude observationnelle, prospective, du type suivi de cohorte, chez des patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés précédemment inclus dans l'étude DIANE 1 et encore traités pas par NEORECORMON après 12 mois.

L'objectif principal était de décrire, en situation réelle, la prise en charge de l'anémie dans l'insuffisance rénale chronique par époétine bêta et d'évaluer sa conformité aux recommandations européennes de 1999 confirmées en 2004 avec notamment l'atteinte d'une concentration cible d'Hb > 11 g/dl.

Principaux résultats :

L'étude a été réalisée de septembre 2004 à février 2005. Parmi les 950 patients ayant terminé l'étude DIANE 1, 502 patients ont été sélectionnés par 127 médecins actifs. Soixante trois patients ont été exclus de l'analyse principalement pour absence de traitement par NEORECORMON à la visite à 12 mois de l'étude DIANE 1.

Les caractéristiques des patients étaient les mêmes que celles de l'étude DIANE 1.

Entre de M12 et M36, 30 % des patients (n = 131) ont arrêté définitivement leur traitement par NEORECORMON, principalement en raison du décès du patient (n = 61) ou d'une transplantation rénale (n = 31). Les décès rapportés au cours du suivi des patients dans l'étude entre M12 et M36 étaient liés en particulier à des affections cardiovasculaires (22 %), des troubles généraux (22 %), des infections et des infestations (14 %), et des affections respiratoires (10 %).

- **Evolution de la concentration d'hémoglobine au cours du suivi des patients**

Le taux moyen d'Hb a varié de $11,3 \pm 1,2$ g/dl lors de l'inclusion à $11,8 \pm 1,3$ g/dl à M36 pour les patients traités jusque là par NEORECORMON. Au cours de cette période, la proportion de patients ayant une concentration d'Hb d'au moins 11 g/dl (critère principal de jugement) a varié de 65% à 76%.

Par ailleurs, la proportion de patients avec un taux d'Hb supérieur à 12 g/dl a varié de 26 % à 41 % à M36 et la proportion de patients avec une concentration d'Hb supérieur à 13 g/dl a varié entre 7% et 13% dans le même temps.

- **Tolérance**

Au cours de leur suivi dans l'étude, 74 % des patients ont eu au moins un événement indésirable cliniquement significatif (1 à 3 événements pour 63% d'entre eux avec une médiane de 3). Les événements les plus fréquents observés ont été : actes médicaux ou chirurgicaux (34 %), infections et infestations (32 %), défaillance de l'abord vasculaire (24 %), affections hématologiques et du système lymphatique (23 %) et affection cardiovasculaire (11 %).

5.1.2. Oncologie

Etude NEHON

Cette étude française observationnelle, prospective, de type suivi de cohorte a évalué la prise en charge en situation réelle des patients cancéreux atteints de tumeurs solides ou d'hémopathies malignes traités par NEORECORMON.

Seuls des médecins exerçant dans des centres prescrivant régulièrement NEORECORMON et ayant un potentiel d'inclusion de 10 patients consécutifs en 12 mois ont été inclus dans l'étude.

Les patients inclus devaient être des adultes atteints de tumeurs solides ou d'hémopathie maligne sous traitement anti-tumoral mais sans traitement par érythropoïétine au cours des 4 semaines précédant l'inclusion. Leur espérance de vie devait être supérieure à 4 mois selon le médecin.

Principaux résultats :

L'étude s'est déroulée de décembre 2004 à mars 2006. Au total, 3.265 patients ont été inclus par 423 médecins (320 prévus dans le protocole) soit une inclusion moyenne de 7,5 patients par médecin. Les spécialités médicales les plus représentées étaient l'oncologie médicale (41 %) et l'hématologie (20 %).

▪ Caractéristiques des patients inclus

Parmi les 3 265 patients inclus dans l'étude, 456 (14 %) ont été exclus de l'analyse. Les principales raisons d'exclusion étaient : « Attestation d'information non remise au patient » (27,9 %), « Aucune localisation ou plusieurs types de cancer » (25,9 %) et « Cahier d'observation d'inclusion manquant » (25,0 %).

A l'inclusion, les patients étaient âgés de 63 ± 13 ans en moyenne avec un poids moyen de 66 ± 14 kg et avaient un état général satisfaisant en majorité (Performance Status : 0 ou 1 dans 60 % des cas).

Les patients cancéreux avaient reçu avant leur inclusion dans l'étude une radiothérapie dans 26 % des cas, essentiellement en cas de tumeur solide (32 % versus 8 % en cas d'hémopathie maligne). Douze pour cent des patients avaient déjà reçu des injections d'ASE avant leur inclusion dans l'étude, et ce, plus fréquemment en cas de tumeur solide (13 %) qu'en cas d'hémopathie maligne (7 %). Ces injections ont toutes été réalisées au moins 6 mois avant le début de l'étude.

Avant leur inclusion, 48 % des patients avaient déjà reçu au moins une ligne de chimiothérapie. La ligne de traitement en cours avait été mise en œuvre depuis 4 semaines (médiane). Les sels de platine ont été plus fréquemment prescrits dans les tumeurs solides (55 %) que dans les hémopathies malignes (9 %). Les patients avaient par ailleurs un autre traitement anticancéreux dans 98 % des cas.

Lors de la ligne de chimiothérapie en cours, les patients ont eu des séances de radiothérapie concomitante dans 6 % des cas (tumeurs solides : 8 %, hémopathies malignes : 1 %).

Au début de la ligne de chimiothérapie en cours, le taux d'Hb était de $11,1 \pm 1,8$ g/dl en moyenne (tumeurs solides : $11,3 \pm 1,7$ g/dl ; hémopathies malignes : $10,4 \pm 1,9$ g/dl). Depuis le début de la ligne de traitement en cours et avant l'instauration de NEORECORMON, 4 % des patients avaient reçu une transfusion sanguine, depuis au moins un mois pour 75 % d'entre eux.

▪ Concentration en Hb à l'instauration du traitement par NEORECORMON à l'inclusion

A l'instauration du traitement par NEORECORMON, la concentration en Hb était de $9,9 \pm 1,1$ g/dl en moyenne (tumeurs solides : $10,0 \pm 1,0$ g/dl ; hémopathies malignes : $9,8 \pm 1,0$ g/dl). Dans plus de 99 % des cas, l'administration de NEORECORMON a été réalisée par voie sous-cutanée. La dose médiane par injection était de 30000 UI et les injections étaient hebdomadaires dans 98% des cas.

Dans 40 % des cas, NEORECORMON a été associée à du fer (par voie orale chez 95 % des patients concernés), mais cette proportion a varié en fonction du type de pathologie cancéreuse (tumeurs solides : 49 % ; hémopathies malignes : 12 %). Des transfusions sanguines ont par ailleurs été réalisées lors de l'inclusion des patients dans 12 % des cas.

▪ Modalités de la prise en charge de l'anémie au cours du suivi des patients

La durée médiane du traitement par NEORECORMON a été de 10 semaines pour l'ensemble de la population (moyenne : 11 ± 6 semaines). En fonction du type de pathologie cancéreuse, la durée médiane du traitement a été de 9 semaines en cas de tumeur solide et de 13 semaines en cas d'hémopathie maligne.

Au cours du suivi des patients dans l'étude (16 semaines environ), 48% d'entre eux ont arrêté définitivement le traitement par NEORECORMON (tumeurs solides : 50 % ; hémopathies malignes : 40 %). Les arrêts définitifs du traitement ont été le plus souvent justifiés par une augmentation satisfaisante du taux d'Hb (63% au total, 64% en cas de tumeur solide et 60 % en cas d'hémopathie). Les arrêts pour inefficacité ou intolérance au traitement ont représenté 15 % et 2 % des arrêts, respectivement.

A l'inclusion ou pendant le suivi, 27 % des patients ont reçu au moins une transfusion sanguine, plus fréquemment en cas d'hémopathie maligne (41 %) qu'en cas de tumeur solide (23 %). Chez la majorité des patients transfusés au cours de l'étude (65%), une seule transfusion sanguine a été réalisée, en particulier pour les patients ayant une tumeur solide (70 % versus 58 % en cas d'hémopathie maligne).

▪ Réponse au traitement

L'augmentation globale du taux d'Hb a été de 1 g/dl après quatre semaines de traitement et de 2 g/dl après huit semaines, sans différence entre les deux types de pathologies malignes. Quelle que soit le type de tumeur, la moyenne la plus élevée a été atteinte 12 à 16 semaines après le début du traitement.

La concentration moyenne maximale d'Hb a été de $12,2 \pm 1,8$ g/dl pour l'ensemble de la population, légèrement plus élevée en cas d'hémopathie maligne ($12,4 \pm 1,9$ g/dl) qu'en cas de tumeur solide ($12,1 \pm 1,8$ g/dl). Le délai médian pour atteindre cette concentration maximale d'Hb, calculé selon la méthode de Kaplan-Meier, a été de 73 jours ($IC_{95\%} = [70 ; 77]$) pour l'ensemble de la population, de 70 jours ($IC_{95\%} = [65 ; 74]$) en cas de tumeur solide et de 83 jours en cas d'hémopathie maligne ($IC_{95\%} = [77 ; 87]$).

Sur l'ensemble de la population dans laquelle la réponse au traitement de l'anémie a pu être évaluée (n = 2809), 55 % des patients ont été répondeurs (la réponse était définie par une augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dl ou au moins une valeur d'Hb ≥ 12 g/dl pendant le traitement).

▪ Tolérance

Au moins un évènement indésirable lié à NEORECORMON a été observé chez 202 patients (7,8% de la population totale d'analyse). Les céphalées et les évènements thromboemboliques ont été le plus souvent observés (1,5% et 1,6% des patients, respectivement). L'hypertension artérielle et l'hyperplaquettose ont été observées chez 0,9% et 0,6% des patients, respectivement.

Pour les tumeurs solides les plus représentées :

- Cancer du poumon (n = 630) : ≥ 1 évènement indésirable lié à NEORECORMON a été observé chez 45 patients (8%) ; lorsque cet effet était précisé, il s'agissait essentiellement d'évènements thromboemboliques (n=13), d'hypertension artérielle (n = 7) ou de céphalées (n = 6) ;
- Cancer du sein (n = 420) : ≥ 1 évènement indésirable lié à NEORECORMON a été observé chez 37 patients (9%) ; lorsque cet effet était précisé, il s'agissait essentiellement de céphalées (n = 7) ou d'évènements thromboemboliques (n = 5).

Pour les hémopathies malignes les plus représentées :

- LNH (n = 325) : ≥ 1 évènement indésirable lié à NEORECORMON a été observé chez 31 patients (10%) ; lorsque cet effet était précisé, il s'agissait essentiellement d'évènements thromboemboliques (n = 11) ou de céphalées (n = 8) ;

- Myélome multiple (n = 420) : ≥1 événement indésirable lié à NEORECORMON a été observé chez 13 patients (8%) ; lorsque cet effet était précisé, il s'agissait essentiellement d'hypertension artérielle (n = 5), de céphalées (n = 2) ou d'événements thromboemboliques (n = 2).

Au cours du suivi, les patients ont qualifié la douleur éventuellement ressentie lors des injections de NEORECORMON. L'analyse a été réalisée chez les 1426 patients ayant répondu au moins deux fois à la question posée au cours du suivi (51 % des 2.809 patients analysés).

Les premières injections de NEORECORMON ont été jugées peu ou pas du tout douloureuses par 99% des patients (entre le début du traitement et la première visite de suivi). Elles le sont restées pour 98% des patients concernés.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Néphrologie :

L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution permanente et présente depuis au moins 3 mois du débit de filtration glomérulaire qui reflète la capacité de filtration des reins. L'insuffisance rénale chronique est responsable d'une anémie dont l'importance augmente avec la sévérité de l'insuffisance rénale. L'anémie est associée à une augmentation du risque de mortalité (risque cardiaque), de morbidité, d'hospitalisation et à une altération de la qualité de vie des patients.

NEORECORMON est un traitement à visée curative.

Dans cette indication, l'efficacité de l'époétine bêta est importante en termes d'augmentation des concentrations en hémoglobine et de réduction des transfusions sanguines. Malgré les effets indésirables cardiovasculaires et thromboemboliques pouvant engager le pronostic vital des patients, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste important.

Cette spécialité est un traitement de première intention. L'administration de NEORECORMON, et des autres agents stimulant l'érythropoïèse, s'adresse à des patients ayant une anémie modérée (Hb < 11 g/dl), cependant, les recommandations actuelles sont susceptibles d'être modifiées.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses et une alternative non médicamenteuse (transfusions).

Le service médical rendu par NEORECORMON dans cette indication est important.

Oncologie :

L'anémie affecte environ 40 % des patients atteints de tumeurs solides, et 80 % des patients atteints d'hémopathies malignes. Elle est aggravée par la chimiothérapie du fait de son action indiscriminée sur les cellules en voie de multiplication, donc sur l'hématopoïèse. Elle altère la qualité de vie et peut engager le pronostic vital.

NEORECORMON est un traitement à visée curative.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'anémie chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie est modéré.

L'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie des personnes atteintes de cancers est un besoin de santé publique inscrit dans les objectifs du GTNDO 2003 et dans le Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011.

L'impact de NEORECORMON sur le taux d'hémoglobine et les besoins transfusionnels est modéré. Au vu des données disponibles, l'impact de Neorecormon sur la morbi-mortalité pourrait être négatif du fait d'un risque thromboembolique augmenté et d'un risque de progression tumorale. Son impact sur la qualité de vie reste encore à démontrer.

Aussi, cette spécialité ne répond que partiellement au besoin de santé publique identifié mais participe à la couverture du besoin thérapeutique, au même titre que les autres EPO disponibles et les autres traitements indiqués dans l'anémie (supplémentation ferrique notamment).

En conclusion, NEORECORMON ne présente pas d'intérêt de santé publique dans le traitement de l'anémie induite par chimiothérapie.

Cette spécialité diminue les besoins ultérieurs en transfusions de globules rouges et permet une augmentation importante de la concentration d'hémoglobine chez les malades modérément anémiés sous chimiothérapie. Aucun effet favorable sur la survie des patients, la survie sans progression ou la qualité de vie n'a été démontré. Les principaux risques avérés du traitement par l'époétine bêta, comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse (ASE), sont les troubles cardiovasculaires, notamment l'hypertension artérielle et les événements thromboemboliques. Le risque de progression tumorale sous traitement par ASE n'est pas écarté bien que les données cliniques obtenues dans les conditions de l'AMM (en termes de posologie, de concentrations d'Hb à l'instauration du traitement et de valeurs cibles en Hb) n'aient pas conforté les résultats des premières méta-analyses ayant évalué l'effet des ASE sur la survie globale ou la survie sans progression qui avaient inclus des études réalisées dans des conditions non conformes à l'AMM et chez des patients traités ou non par chimiothérapie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans le traitement de l'anémie de ces patients est moyen.

La transfusion sanguine est le traitement de référence de l'anémie des patients cancéreux recevant une chimiothérapie. Les ASE peuvent être utilisés alternativement ou en complément aux transfusions chez certains patients. L'administration d'ARANESP et des autres ASE s'adresse à des patients ayant une anémie modérée (Hb < 11 g/dl), cependant, les recommandations actuelles sont susceptibles d'être modifiées. Ils ne sont pas indiqués chez les patients cancéreux ayant une espérance de vie « raisonnablement » longue.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses et une alternative non médicamenteuse (transfusion).

Le service médical rendu par NEORECORMON dans cette indication est modéré dans l'attente de la révision des recommandations sur l'utilisation des érythropoïétines chez le patient cancéreux.

Néonatalogie :

NEORECORMON évite le recours aux transfusions sanguines pour traiter l'anémie du nouveau-né prématuré dont le poids de naissance se situe entre 750 et 1500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines.

Cette spécialité est un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention. Il est actuellement recommandé de ne pas débiter le traitement par NEORECORMON dans les premières 48 h suivant la naissance.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.

Le niveau de service médical rendu par NEORECORMON dans cette indication est important.

Transfusions autologues différées :

Dans le cadre des programmes de transfusions autologues différées, NEORECORMON permet d'éviter, chez les patients ayant une anémie modérée, le recours aux transfusions de sang homologues.

Dans cette indication, cette spécialité est un traitement à visée préventive et curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par NEORECORMON.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

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

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

➤ Traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique³

Le but du traitement est d'améliorer la survie, la qualité de vie des patients et de ralentir les complications, notamment cardiaques.

Chez tout patient ayant une maladie rénale chronique et une hémoglobinémie inférieure à 11 g/dl, il est recommandé de :

- rechercher une cause extra-rénale de l'anémie, la première des causes étant la carence en fer ;
- traiter la carence en fer, si elle existe ;
- proposer un traitement par un ASE (époétine alpha, bêta ou delta, ou darbépoétine alpha), après s'être assuré de l'absence d'une cause curable de l'anémie autre que l'insuffisance rénale.

Les bénéfices cliniques des ASE ne sont démontrés que chez les patients atteignant une valeur d'hémoglobinémie supérieure à 11 g/dl.

³ Ellis F. Unger, M.D., Aliza M. Thompson, M.D., Melanie J. Blank, M.D., and Robert Temple, M.D. Erythropoiesis-Stimulating Agents — Time for a Reevaluation. NEJM 2010;362(3):189-92. Ellis F. Unger, M.D., Aliza M. Thompson, M.D., Melanie J. Blank, M.D., and Robert Temple, M.D.

Les bénéfices attendus de la prescription d'un ASE sont :

- une amélioration de la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche obtenue dès qu'une cible supérieure à 10 g/dl est atteinte,
- une amélioration de la qualité de vie,
- une diminution des transfusions et de l'hyper immunisation HLA, sans bénéfice net en termes de transplantation rénale.

La dose administrée doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dl.

Les traitements complémentaires sont : supplémentation en fer, en vitamines (C, B12, acide folique) et en L-Carnitine.

Les transfusions doivent être évitées autant que possible chez les malades insuffisants rénaux chroniques et chez les patients en attente de transplantation (risque d'allo-immunisation).

➤ **Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels lors d'une chimiothérapie**

Suite à une mise en garde de l'EMA⁴, l'utilisation des érythropoïétines chez certains patients cancéreux ayant une anémie induite par la chimiothérapie et dont l'espérance de vie est « raisonnablement longue » n'est plus indiquée. L'anémie de ces patients devrait être corrigée par des transfusions sanguines.

Dans les autres cas, l'administration d'érythropoïétine s'adresse à des patients ayant une anémie modérée (Hb < 11 g/dl). Il faut prendre en compte toute anémie préexistante à la chimiothérapie, une chute marquée (> 1,5 g/dl) de l'hémoglobine durant la cure, et 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 > 13 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.

➤ **Traitement de l'anémie chez le nouveau-né prématuré**

Une méta-analyse récente⁵ fait apparaître que le traitement par ASE chez le nouveau-né prématuré n'est bénéfique qu'après 48 h suivant la naissance.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

6.3.1. Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

6.3.2. Taux de remboursement

65 %.

6.3.3. Médicament d'exception

La fiche d'information thérapeutique sera actualisée.

4 European Medicines Agency. Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). Press release: EMA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients; 26 juin 2008

5 Aher SM and Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infant (Review). Cochrane Database (2010)

ANNEXE 1 : Liste des présentations de NEORECORMON concernées par le renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

| Code CIP | Dosage | Forme pharmaceutique | Conditionnement |
|-----------------|------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 349 849-5 | 1.000 UI/0,3 ml | solution injectable | 6 seringues pré-remplies de 0,3 ml |
| 350 034-1 | 10.000 UI/0,6 ml | solution injectable | 6 seringues pré-remplies de 0,6 ml |
| 350028-1 | 2.000 UI/0,3 ml | solution injectable | 6 seringues pré-remplies de 0,3 ml |
| 350 036-4 | 20.000 UI/0,6 ml | solution injectable | 6 seringues pré-remplies de 0,6 ml |
| 350 030-6 | 3.000 UI/0,3 ml | solution injectable | 6 seringues pré-remplies de 0,3 ml |
| 363 466-2 | 30.000 UI/0,6 ml | solution injectable | 4 seringues pré-remplies de 0,6 ml |
| 353 108-6 | 4.000 UI/0,3 ml | solution injectable | 6 seringues pré-remplies de 0,3 ml |
| 350 032-9 | 5.000 UI/0,3 ml | solution injectable | 6 seringues pré-remplies de 0,3 ml |
| 349 847-2 | 500 UI/0,3 ml | solution injectable | 6 seringues pré-remplies de 0,3 ml |
| 353 111-0 | 6.000 UI/0,3 ml | solution injectable | 6 seringues pré-remplies de 0,3 ml |
| 353 104-0 | 60.000 UI | Poudre et solvant injectable | 1 cartouche |

ANNEXE 2 : Médicaments de la classe pharmaco-thérapeutique B03XA

(i) : avis initial
(EI) : Extension d'indication

| Spécialité | Conclusion de l'avis de transparence | | | |
|---|--------------------------------------|----------------|---------------------------|--|
| | SMR | Rapport Eff/EI | Date de l'avis | ASMR |
| NEPHROLOGIE | | | | |
| Traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant : - Traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale. - Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés | | | | |
| EPREX (Epoétine alpha) 2000UI/ml, 4000UI/ml, 10000UI/ml, 40000UI/ml | Important | Important | (i) 24/01/01 | Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'ASMR (niveau I) |
| BINOCRIT (Epoétine alpha) (Biosimilaire d'EPREX) 1000UI/0,5ml, 2000UI/1ml, 3000UI/0,3ml, 4000UI/0,4ml, 5000UI/0,5ml, 6000UI/0,6ml, 8000UI/0,8ml, 10000UI/1ml, 20000UI/0,5ml, 30000UI/0,75ml, 40000UI/1ml | Important | Important | (i) 20/02/08 | BINOCRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) |
| RETACRIT (Epoétine zêta) (Biosimilaire d'EPREX) 1000UI/0,3 ml, 2000UI/0,6 ml, 3000UI/0,9 ml, 4000 UI/0,4 ml, 5000UI/0,5 ml, 6000UI/0,6 ml, 8000 UI/0,8 ml, 10000UI/1,0 ml, 20000UI/0,5 ml, 30000UI/0,75 ml, 40000UI/1,0 ml | Important | Important | (i) 03/09/08 | RETACRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) |
| ABSEAMED (Epoétine alpha) (Biosimilaire d'EPREX) 1000UI/0,5 ml, 2000UI/1,0 ml, 3000UI/0,3 ml 4000 UI/0,4 ml, 5000 UI/0,5 ml, 6000UI/0,6 ml, 8000UI/0,8 ml, 10000UI/1,0 ml | Important | Important | (i) 03/09/08 | ABSEAMED, spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) |
| Traitement de l'anémie des insuffisants rénaux dialysés (2001) puis Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant (2008). | | | | |
| NEORECORMON (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000UI (multidose) | Important | Important | (i) 24/01/01 | Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (niveau I). |
| | | | 29/04/09 | Dont acte |
| Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant (2008). | | | | |
| ARANESP (Darbépoétine alpha) 10µg, 20µg, 30µg, 40µg, 50µg, 60µg, 80µg, 100 µg, 130µg, 150µg, 300µg, 500µg | Important | Important | (i) 05/09/01 | ARANESP partage le même niveau d'ASMR que les autres érythropoïétines (avis du 13/12/00 et 24/01/01) dans le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans. |
| | | | (EI > 11 ans) 29/10/08 | ARANESP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres érythropoïétines dans cette extension d'indication. |

| Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC). | | | | |
|--|-----------|-----------|--------------|--|
| MIRCERA (Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) 50 µg/0,3 ml, 75 µg/0,3 ml, 100 µg/0,3 ml, 150 µg/0,3 ml, 200 µg/0,3 ml, 250 µg/0,3 ml | Important | Important | (i) 19/12/07 | MIRCERA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres agents stimulant l'érythropoïèse indiqués dans la correction de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique. |
| Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. | | | | |
| EPORATIO (Epoétine thêta) 1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/0,5 ml, 3000 UI/0,5 ml, 4000 UI/0,5 ml, 5000 UI/0,5 ml, 10.000 UI/1,0 ml, 20.000 UI/1,0 ml, 30.000 UI/1,0 ml | Important | Important | (i) 10/02/10 | EPORATIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres agents stimulants l'érythropoïèse (ASO) indiqués dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique |

HEMATOLOGIE/CANCEROLOGIE

| Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple état cardiovasculaire, anémie préexistante au début de la chimiothérapie). | | | | |
|--|-----------|-----------|--------------|---|
| EPREX (Epoétine alpha) 2000UI/ml, 4000UI/ml, 10000UI/ml, 40000UI/ml | Modéré | Moyen | (i) 24/01/01 | L'extension d'indication en hématologie et cancérologie ne modifie pas le niveau d'ASMR (niveau I) |
| | Important | Important | 01/02/06 | |
| BINOCRIT (Epoétine alpha) (Biosimilaire d'EPREX) 1000UI/0,5ml, 2000UI/1ml, 3000UI/0,3ml, 4000UI/0,4ml, 5000UI/0,5ml, 6000UI/0,6ml, 8000UI/0,8ml, 10000UI/1ml, 20000 UI/0,5ml, 30000UI/0,75ml, 40000 UI/1ml | Modéré | Moyen | (i) 20/02/08 | BINOCRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) |
| RETACRIT (Epoétine zêta) (Biosimilaire d'EPREX) 1000 UI/0,3 ml, 2000 UI/0,6 ml, 3000 UI/0,9 ml, 4000 UI/0,4 ml, 5000 UI/0,5 ml, 6000 UI/0,6 ml, 8000 UI/0,8 ml, 10000 UI/1,0 ml, 20000 UI/0,5 ml, 30000 UI/0,75 ml, 40000 UI/1,0 ml | Modéré | Moyen | (i) 03/09/08 | RETACRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) |
| ABSEAMED (Epoétine alpha) (Biosimilaire d'EPREX) 1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/1,0 ml, 3000 UI/0,3 ml 4000 UI/0,4 ml, 5000 UI/0,5 ml , 6000UI/0,6 ml, 8000 UI/0,8 ml , 10000 UI/1,0 ml | Modéré | Moyen | (i) 03/09/08 | ABSEAMED, spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). |
| 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/m ² /cycle ; carboplatine : 350 mg/m ² /cycle). (indication remplacée au 06/02/02) | | | | |
| NEORECORMON (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000 UI (multidose) | Modéré | Moyen | (i) 24/01/01 | Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (niveau I). |
| 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. (indication remplacée au 4/01/07) | | | | |

| | | | | |
|--|-----------|-----------|---|---|
| NEORECORMON (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI,10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000 UI (multidose) | Important | Important | (i) 06/02/02 | Les données cliniques dans ces nouvelles indications confirment le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (avis du 24 janvier 2001). |
| Traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie (Depuis le 4/01/07) | | | | |
| NEORECORMON (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000 UI (multidose) | Important | Important | 29/04/09 | |
| Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie. | | | | |
| ARANESP (Darbépoétine alpha) 10µg, 20µg, 30µg, 40µg, 50µg, 60µg, 80µg, 100 µg, 130µg, 150µg, 300µg, 500µg | Important | Important | (i – tumeurs solides) 18/12/02 | Dans cette extension d'indication, ARANESP confirme son niveau d'amélioration du service médical rendu de niveau I (avis du 5 septembre 2001) |
| | | | (Ei – pathologies malignes non myeloides) 02/02/05 | ARANESP partage l'ASMR de niveau I accordée aux autres érythropoïétines dans cette extension d'indication. |
| Traitement de l'anémie symptomatique des patients cancéreux adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie. | | | | |
| EPORATIO (Epoétine thêta) 1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/0,5 ml, 3000 UI/0,5 ml, 4000 UI/0,5 ml, 5000 UI/0,5 ml, 10.000 UI/1,0 ml, 20.000 UI/1,0 ml, 30.000 UI/1,0 ml | modéré | moyen | (i) 10/02/10 | EPORATIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres agents stimulants l'érythropoïèse (ASO) indiqués chez certains patients cancéreux traités par chimiothérapie |

NEONATOLOGIE

| | | | | |
|---|-----------|-----------|--------------|---|
| 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. | | | | |
| NEORECORMON Epoétine bêta 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI, | Important | Important | (i) 24/01/01 | Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (niveau I) |

PROGRAMME DE TRANSFUSION AUTOLOGUE DIFFERE

Peut être utilisé pour augmenter les 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 à 13 g/dl, soit 6,21 à 8,07 mmol/l) et sans carence martiale, s'il n'existe pas ou peu de méthodes d'épargne 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).

| | | | | |
|---|-----------|---|--------------|---|
| EPREX (Epoétine alpha) 2000UI/ml, 4000UI/ml, 10000UI/ml, 40000UI/ml | Important | Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par EPREX. | (i) 24/01/01 | Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'ASMR (niveau I) |
| RETACRIT (Epoétine zêta) (Biosimilaire d'EPREX) 1000 UI/0,3 ml, 2000 UI/0,6 ml, 3000 UI/0,9 ml, 4000 UI/0,4 ml, 5000 UI/0,5 ml, 6000 UI/0,6 ml, 8000 UI/0,8 ml, 10000 UI/1,0 ml, 20000 UI/0,5 ml, 30000 UI/0,75 ml, 40000 UI/1,0 ml | Important | Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par RETACRIT. | (i) 03/09/08 | RETACRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) |
| NEORECORMON (Epoétine bêta) 500UI, 1000UI, 2000UI, 3000UI, 4000UI, 5000UI, 6000UI, 10000UI, 20000UI, 30000 UI, 50000UI (multidose), 100000 UI (multidose) | Important | Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par NEORECORMON. | (i) 24/01/01 | Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (niveau I) |

CHIRURGIE

Peut être utilisé pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues chez les patients adultes, sans carence martiale, devant subir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple Hb : 10 à 13 g/dl), qui n'ont pas accès à un programme de prélèvement autologue différé et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1 800 ml). Les bonnes pratiques de gestion du sang doivent toujours être appliquées dans le contexte chirurgical.

| | | | | |
|--|-----------|--|--------------|---|
| EPREX (Epoétine alpha) 2000UI/ml, 4000UI/ml, 10000UI/ml, 40000UI/ml | Important | Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par EPREX. | (i) 24/01/01 | Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'ASMR (niveau I) |
| BINOCRIT (Epoétine alpha) (Biosimilaire d'EPREX) 1000UI/0,5ml, 2000UI/1ml, 3000UI/0,3ml, 4000UI/0,4ml, 5000UI/0,5ml, 6000UI/0,6ml, 8000UI/0,8ml, 10000UI/1ml, 20000 UI/0,5ml, 30000UI/0,75ml, 40000 UI/1ml | Important | Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par BINOCRIT. | (i) 20/02/08 | BINOCRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) |
| ABSEAMED (Epoétine alpha) (Biosimilaire d'EPREX) 1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/1,0 ml, 3000 UI/0,3 ml 4000 UI/0,4 ml, 5000 UI/0,5 ml, 6000 UI/0,6 ml, 8000 UI/0,8 ml, 10000 UI/1,0 ml | Important | Important. Toutefois, le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement par ABSEAMED. | (i) 03/09/08 | ABSEAMED, spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) |