

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS, DE LA SANTÉ ET DE LA FAMILLE

Arrêté du 6 mai 2005 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : SANS0521730A

Le ministre des solidarités, de la santé et de la famille,
Vu le code de la sécurité sociale ;
Vu le code de la santé publique ;
Vu l'arrêté du 8 décembre 1994 pris pour l'application de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables ;
Vu l'avis de la Commission de la transparence,

Arrête :

Art. 1^{er}. – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour NEORECORMON figure en annexe II du présent arrêté.

Art. 2. – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 6 mai 2005.

Pour le ministre et par délégation :

Par empêchement du directeur
de la sécurité sociale :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*
S. SEILLER

Par empêchement
du directeur général de la santé :

*La sous-directrice
de la politique
des produits de santé,*
H. SAINTE MARIE

ANNEXE I

(17 inscriptions)

Sont inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux les spécialités citées ci-après. Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont les suivantes :

- 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 g et 1 500 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 thrombo-emboliques. 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 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 antitumorale.

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

CODE CIP	PRÉSENTATION
349 821-3	NEORECORMON 500 UI (époétine bêta), poudre et solvant pour solution injectable, poudre en flacon + solvant en ampoule (B/10) (laboratoires ROCHE).
349 847-2	NEORECORMON 500 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE).
349 849-5	NEORECORMON 1 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE).
350 028-1	NEORECORMON 2 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE).
350 030-6	NEORECORMON 3 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE).
353 108-6	NEORECORMON 4 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE).
350 032-9	NEORECORMON 5 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE).
353 110-0	NEORECORMON 6 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE).
349 838-3	NEORECORMON 10 000 UI (époétine bêta), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (B/1) (laboratoires ROCHE).
350 034-1	NEORECORMON 10 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE).
349 841-4	NEORECORMON 20 000 UI (époétine bêta), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (B/1) (laboratoires ROCHE).
350 036-4	NEORECORMON 20 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE).
363 465-6	NEORECORMON 30 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires ROCHE).
363 466-2	NEORECORMON 30 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires ROCHE).
349 843-7	NEORECORMON multidose 50 000 UI (époétine bêta), poudre et solvant pour solution injectable, poudre en flacon + solvant en ampoule (B/1) (laboratoires ROCHE).
353 104-0	NEORECORMON 60 000 UI (époétine bêta), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (B/1) (laboratoires ROCHE).
349 844-3	NEORECORMON multidose 100 000 UI (époétine bêta), poudre et solvant pour solution injectable, poudre en flacon + solvant en ampoule (B/1) (laboratoires ROCHE).

A N N E X E I I

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

Epoétine bêta

NEORECORMON

NEORECORMON seringues préremplies 500 UI/0,3 ml.
 NEORECORMON seringues préremplies 1 000 UI/0,3 ml.
 NEORECORMON seringues préremplies 2 000 UI/0,3 ml.

NEORECORMON seringues préremplies 3 000 UI/0,3 ml.
NEORECORMON seringues préremplies 4 000 UI/0,3 ml.
NEORECORMON seringues préremplies 5 000 UI/0,3 ml.
NEORECORMON seringues préremplies 6 000 UI/0,3 ml.
NEORECORMON seringues préremplies 10 000 UI/0,6 ml.
NEORECORMON seringues préremplies 20 000 UI/0,6 ml (boîte de 6).
NEORECORMON solution injectable en seringue préremplie 30 000 UI/0,6 ml (B/1 et B/4).
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

L'époétine bêta est une érythropoïétine humaine recombinante glycosylée.

L'érythropoïétine est un facteur de croissance érythrocytaire qui stimule la formation d'hématies à partir des cellules souches de la moelle osseuse.

Médicament d'exception.

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.

I. – Indications thérapeutiques prises en charge

- 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 g et 1 500 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 antitumorale.

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

II. – Posologie et mode d'administration

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.

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

La solution peut être administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse. En cas d'administration par voie 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 3×20 UI/kg et par semaine. La posologie peut être augmentée toutes les 4 semaines de 3×20 UI/kg et par semaine, si l'augmentation de l'hématocrite n'est pas satisfaisante ($< 0,5$ % par semaine). La posologie hebdomadaire peut être aussi 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 et, si nécessaire, par de nouvelles augmentations de doses 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 d'une ou deux semaines pour chaque malade (dose d'entretien).

Dans le cas d'une administration par voie sous-cutanée, la dose hebdomadaire peut être administrée en une injection par semaine ou répartie en 3 ou 7 injections par semaine. Les patients stables sous un rythme d'administration d'une injection par semaine peuvent passer à une injection toutes les deux semaines. Dans ce cas, une augmentation de la dose peut être nécessaire.

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 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^e 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 patients ayant une tumeur solide.

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

NEORECORMON est indiqué si l'hémoglobine est ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) au début de la chimiothérapie. La dose initiale recommandée est de 450 UI/kg et par semaine. Si, après 4 semaines, le malade ne présente pas de réponse satisfaisante en termes de taux d'hémoglobine, alors la dose doit être doublée.

Le traitement doit être poursuivi pendant 3 semaines après arrêt de la chimiothérapie.

Si le taux d'hémoglobine chute de plus de 1 g/dl (0,62 mmol/l) au cours du premier cycle de chimiothérapie malgré l'administration concomitante de NEORECORMON, la poursuite du traitement peut ne pas être efficace.

L'augmentation de l'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) par mois ou au-delà d'une valeur de 14 g/dl (8,69 mmol/l) doit être évitée. Si l'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl par mois, la dose de NEORECORMON doit d'abord être réduite de moitié. Si la valeur de l'hémoglobine dépasse 14 g/dl (8,69 mmol/l), le traitement par NEORECORMON doit être interrompu jusqu'à ce qu'une valeur ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) soit atteinte. L'administration est ensuite reprise à une dose correspondant à la moitié de la dose hebdomadaire précédente.

Traitement des patients ayant une 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 ≤ 100 mU/ml et avec un taux d'hémoglobine compris entre 9 et 10 g/dl (entre 5,58 et 6,21 mmol) ;

Taux d'érythropoïétine sanguin ≤ 180 mU/ml et avec un taux d'hémoglobine > 8 ou ≤ 9 g/dl (de 4,96 à 5,58 mmol/l) ;

Taux d'érythropoïétine sanguin ≤ 300 mU/ml et avec un taux d'hémoglobine ≤ 8 g/dl ($\leq 4,96$ mmol/l) ;

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

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 mol/l), une réponse est peu probable et le traitement doit être interrompu.

Les études cliniques ont montré que la réponse au traitement par époétine bêta 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 maximum 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.

Augmentation du volume des dons de sang.

La solution 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 :

- Le nombre d'unités autologues nécessaires dépend de la perte sanguine anticipée, de l'emploi de méthodes d'épargne sanguine ainsi que 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.
- 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) \times (hématocrite - 33) : 100.

Chez la femme : volume sanguin (ml) = 41 (ml/kg) \times poids (kg) + 1 200 (ml).

Chez l'homme : volume sanguin (ml) = 44 (ml/kg) \times poids (kg) + 1 600 (ml) (poids corporel ≥ 45 kg).

L'indication du traitement par NEORECORMON, et, si elle est posée, les doses unitaires doivent être déterminées en fonction de la quantité nécessaire de sang autologue et de la réserve globulaire endogène.

La dose unitaire ainsi déterminée doit être administrée 2 fois par semaine pendant 4 semaines. La posologie maximale ne doit pas dépasser 1 600 UI/kg/semaine pour la voie intraveineuse, et 1 200 UI/kg/semaine pour la voie sous-cutanée.

III. – Evaluation de l'intérêt thérapeutique

Efficacité

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

Quatre études ont comparé chez 281 patients insuffisants rénaux chroniques dialysés l'efficacité de deux voies d'administration : la voie intraveineuse (IV) et la voie sous-cutanée (SC).

La stimulation de l'érythropoïèse après administration SC de NEORECORMON est supérieure à celle obtenue par voie IV. En effet, la dose médiane d'entretien de NEORECORMON par voie SC est de 25 % inférieure à celle administrée par voie IV.

La posologie hebdomadaire d'entretien après administration quotidienne de NEORECORMON est d'environ 70 U/kg, sensiblement identique à celle administrée trois fois par semaine (20 U/kg 3 fois par semaine).

Chez l'enfant, les essais cliniques ont montré que les doses nécessaires sont d'autant plus élevées que le sujet est jeune.

– Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chez les malades non encore dialysés.
L'efficacité de l'EPO est pratiquement constante avec correction de l'anémie et amélioration de la qualité de vie.

- Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré, de poids de naissance compris entre 750 et 1 500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines.

Un essai contrôlé, randomisé, en aveugle a inclus 244 nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines et de poids de naissance compris entre 750 et 1 500 g.

Le pourcentage d'enfants non transfusés a été significativement supérieur dans le groupe traité (40 %) par rapport au groupe contrôle (23 %). Le taux de succès défini par le maintien de l'hématocrite de J4 à J42 a également été significativement plus élevé dans le groupe traité (32 % *versus* 4 %). Les prématurés dont le poids de naissance était $\geq 1\ 100$ g et l'hématocrite ≥ 45 % ont le plus bénéficié du traitement.

- 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).

L'efficacité de l'époétine bêta dans la prévention et le traitement des anémies induites par les chimiothérapies à base de sels de platine a été évaluée chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et présentant un taux d'hémoglobine < 13 g/dl (médiane 11,9 g/dl).

Des doses nettement supérieures à celles utilisées dans l'insuffisance rénale ont été administrées et comparées à un groupe contrôle non traité.

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

- Augmentation du volume des dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées.

L'efficacité thérapeutique a été évaluée dans deux essais cliniques qui ont montré une diminution significative du nombre de malades recevant du sang homologué dans un sous-groupe de patients présentant une anémie modérée.

- 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 antitumorale.

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 hodgkiniens 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.

– Critère principal : proportion de patients vivants n'ayant pas eu besoin de transfusion entre la 5^e et la 16^e semaine de traitement.

– La qualité de vie était évaluée en tant que critère secondaire.

– Résultats :

La proportion de patients n'ayant pas eu besoin de transfusion entre la 5^e et la 16^e semaine de traitement a été plus faible sous NEORECORMON (33,3 %) que sous placebo (52,4 %).

Sécurité et tolérance

Les résultats d'études cliniques ayant inclus 1 725 patients ont montré qu'environ 8 % des patients traités par NEORECORMON sont susceptibles de présenter des effets indésirables. Au cours du traitement par NEORECORMON, les effets indésirables ont été principalement observés chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou une tumeur maligne sous-jacente, et ont été le plus fréquemment : une augmentation de la pression artérielle, une aggravation d'une hypertension préexistante et des céphalées.

De rares réactions cutanées comme éruption, urticaire ou réaction au point d'injection peuvent survenir. Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées dans des cas isolés.

IV. – 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.

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

- suivi du taux d'hémoglobine (Hb) : 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.

Néphrologie.

L'initiation du traitement par époétine peut être envisagée à partir d'un taux d'Hb < 11 g/dl (hématocrite < 33 %) vérifié à plusieurs reprises.

Le taux d'hémoglobine cible doit être > 11 g/dl.

Pour les patients atteints d'une maladie cardio-vasculaire ou de diabète, ce taux se situe entre 11 et 12 g/dl. Chez les patients présentant des manifestations cliniques d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque congestive, le taux d'hémoglobine à atteindre doit être déterminé individuellement.

En cas de drépanocytose homozygote, la somme HbF + HbS doit être maintenue entre 7 et 9 g/dl.

Si le taux d'hémoglobine est supérieur à la valeur cible, la posologie doit être réduite de 25 à 50 %.

Le taux d'Hb doit être mesuré toutes les 1 à 2 semaines lors de l'initiation du traitement ou d'un ajustement de dose.

Lorsque le taux d'Hb cible est atteint, il doit être réévalué toutes les 4 à 6 semaines chez les patients dialysés.

La vitesse de correction de l'anémie doit être de 1 g/dl/mois sans dépasser 2 g/dl/mois.

Cancérologie.

L'administration d'érythropoïétine s'adresse à des patients présentant une anémie modérée (Hb < 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 cardio-vasculaire 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.

Transfusions autologues différées.

L'administration d'érythropoïétine s'adresse à des patients présentant une anémie modérée (taux Hb : 10 à 13 g/dl), 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.

Le risque d'accident thromboembolique doit être soigneusement évalué en fonction du bénéfice attendu du traitement.

Si le taux d'Hb atteint 14 g/dl ou plus, l'administration de NEORECORMON doit être impérativement arrêtée.

Compte tenu des posologies élevées, la prise en compte des contre-indications est une nécessité absolue.

Indépendamment du traitement par érythropoïétine, des accidents vasculaires peuvent survenir du fait des prélèvements sanguins itératifs chez des patients ayant une maladie cardio-vasculaire sous-jacente et subissant une intervention chirurgicale. Pour cette raison, il est conseillé chez ces patients de compenser systématiquement le volume prélevé.

Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré.

Il est recommandé de commencer le traitement par NEORECORMON le plus tôt possible, de préférence avant le troisième 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 que les nouveau-nés n'ayant jamais été transfusés.

Pour les 6 indications de l'AMM, les modalités de traitement et de suivi sont les mêmes.

1. Mise sous traitement

Avant d'initier le traitement par NEORECORMON, toutes les autres causes d'anémie (déficit en fer, hémolyse, pertes sanguines, déficit en vitamine B12 ou en folate) doivent être prises en compte et traitées.

La mise sous traitement par NEORECORMON concerne les malades ayant une anémie modérée. Le taux cible d'hémoglobine est variable selon l'indication visée.

Avant d'envisager un traitement par NEORECORMON, il faut exclure une éventuelle contre-indication :

1. Hypertension artérielle mal contrôlée ;
2. Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ;
3. Survenue d'une érythroblastopénie suite à un traitement par une érythropoïétine ;
4. Dans l'indication « augmentation du volume des dons de sang autologue », patients ayant, durant le mois précédant le traitement, souffert d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral.

NEORECORMON n'est pas recommandé chez la femme enceinte ou allaitante. NEORECORMON ne doit être utilisé en cas de grossesse que si le bénéfice escompté justifie le risque potentiel pour le fœtus.

NEORECORMON doit être utilisé avec prudence :

- en présence d'épilepsie ;
- patients avec angor instable ;
- patients à risque de thromboses veineuses profondes tels que ceux ayant des antécédents thromboemboliques.

NEORECORMON doit être utilisé avec prudence en cas d'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation.

En raison de réactions anaphylactoïdes observées dans des cas isolés, il est recommandé d'administrer la première dose du produit sous surveillance médicale.

2. Suivi du traitement

Efficacité :

Chez tous patients, le taux d'hémoglobine et la pression artérielle doivent être surveillés régulièrement. Il faut également effectuer une surveillance régulière du taux de fer sérique qui conditionne l'efficacité du traitement.

L'augmentation du taux d'hémoglobine apparaît à la suite de l'administration de NEORECORMON avec un délai de 2 à 3 semaines.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques ou cancéreux, les taux d'hémoglobine doivent être régulièrement mesurés jusqu'à ce qu'un taux stable soit atteint, et périodiquement par la suite.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, il est recommandé d'effectuer régulièrement une numération des réticulocytes afin de détecter la survenue éventuelle d'une perte d'efficacité du traitement.

Tolérance :

Une augmentation modérée du nombre de plaquettes, dans les limites de la normale, peut être observée.

Les patients insuffisants rénaux chroniques doivent être bien informés de l'importance du traitement antihypertenseur.

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques :

- le taux d'hémoglobine doit augmenter d'environ 1 g/dl par mois et ne pas dépasser 2 g/dl/mois afin de minimiser les risques d'hypertension.

3. Arrêt du traitement

Le taux d'hémoglobine motivant un arrêt de traitement est variable en fonction de l'indication.

En cas de perte d'efficacité due à une érythroblastopénie, le traitement par NEORECORMON doit être immédiatement arrêté.

Si la pression artérielle ne peut être contrôlée, le traitement par NEORECORMON doit être interrompu.

En cas d'hyperkaliémie, l'interruption du traitement par NEORECORMON doit être envisagée jusqu'à normalisation du taux de potassium sérique.

La survenue d'un effet indésirable grave ou inattendu doit être obligatoirement notifiée par les professionnels de santé au centre régional de pharmacovigilance.

V. – *Spécifications économiques et médico-sociales*

Laboratoire titulaire de l'AMM : ROCHE.

Coût du traitement :

CODE CIP	PRÉSENTATION	PPTC (en euros)
349 821-3	NEORECORMON 500 UI (époétine bêta), poudre et solvant pour solution injectable, poudre en flacon + solvant en ampoule (B/10) (laboratoires ROCHE)	58,61
349 847-2	NEORECORMON 500 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE)	37,29
349 849-5	NEORECORMON 1 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE)...	69,27
350 028-1	NEORECORMON 2 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE)...	133,22
350 030-6	NEORECORMON 3 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE)...	196,20
353 108-6	NEORECORMON 4 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE)...	255,74
350 032-9	NEORECORMON 5 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE)...	315,29
353 110-0	NEORECORMON 6 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,3 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE)...	374,83
349 838-3	NEORECORMON 10 000 UI (époétine bêta), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (B/1) (laboratoires ROCHE)	111,90
350 034-1	NEORECORMON 10 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE).	613,01
349 841-4	NEORECORMON 20 000 UI (époétine bêta), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (B/1) (laboratoires ROCHE)	216,05
350 036-4	NEORECORMON 20 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie (B/6) (laboratoires ROCHE).	1 208,46
363 465-6	NEORECORMON 30 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie (B/1) (laboratoires ROCHE).	315,29
363 466-2	NEORECORMON 30 000 UI (époétine bêta), solution injectable, 0,6 ml en seringue préremplie (B/4) (laboratoires ROCHE).	1 208,46
349 843-7	NEORECORMON multidoses 50 000 UI (époétine bêta), poudre et solvant pour solution injectable, poudre en flacon + solvant en ampoule (B/1) (laboratoires ROCHE)	513,77
353 104-0	NEORECORMON 60 000 UI (époétine bêta), poudre et solvant pour solution injectable en cartouche (B/1) (laboratoires ROCHE)	613,01
349 844-3	NEORECORMON multidoses 100 000 UI (époétine bêta), poudre et solvant pour solution injectable, poudre en flacon + solvant en ampoule (B/1) (laboratoires ROCHE)	1 009,97

Conservation :

A conserver entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur) ;

Conserver le conditionnement primaire dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut conserver le produit en dehors du réfrigérateur et à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) durant une période unique pouvant aller :

- seringue préremplie : jusqu'à 3 jours ;
- cartouche : jusqu'à 5 jours. Après insertion de la cartouche dans le Recopen, la chaîne de froid ne peut être interrompue que lors de l'administration du produit ;
- flacon multidoses : jusqu'à 5 jours. Après reconstitution, la solution peut être conservée à température ambiante au maximum 2 heures.

Conditions de prescription et de délivrance :

Liste I.

Prescription initiale hospitalière d'une durée d'un an.

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

Conditions de prise en charge :

Taux de remboursement : 65 %.

La prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception. Elle doit être conforme aux indications mentionnées dans cette fiche.

Toute remarque ou demande d'information complémentaire doit être adressée à HAS-SGCT, 143-147, boulevard Anatole-France, 93285 Saint-Denis Cedex.