

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 septembre 2015

**NEORECORMON 10 000 UI, solution injectable en seringue préremplie**

B/6 seringues pré-remplies de 0,6 ml (CIP : 34009 350 034 1 6)

**NEORECORMON 2 000 UI, solution injectable en seringue préremplie**

B/6 seringues pré-remplies de 0,3 ml (CIP : 34009 350 028 1 5)

**NEORECORMON 20 000 UI, solution injectable en seringue préremplie**

B/6 seringues pré-remplies de 0,6 ml (CIP : 34009 350 036 4 5)

**NEORECORMON 3 000 UI, solution injectable en seringue préremplie**

B/6 seringues pré-remplies de 0,3 ml (CIP : 34009 350 030 6 5)

**NEORECORMON 30 000 UI, solution injectable en seringue préremplie**

B/4 seringues pré-remplies de 0,6 ml (CIP : 34009 363 466 2 8)

**NEORECORMON 4 000 UI, solution injectable en seringue préremplie**

B/6 seringues pré-remplies de 0,3 ml (CIP : 34009 353 108 6 6)

**NEORECORMON 5 000 UI, solution injectable en seringue préremplie**

B/6 seringues pré-remplies de 0,3 ml (CIP : 34009 350 032 9 4)

**NEORECORMON 500 UI, solution injectable en seringue préremplie**

B/6 seringues pré-remplies de 0,3 ml (CIP : 34009 349 847 2 3)

**NEORECORMON 6 000 UI, solution injectable en seringue préremplie**

B/6 seringues pré-remplies de 0,3 ml (CIP : 34009 353 110 0 9)

Laboratoire ROCHE

DCI	époétine bêta
Code ATC (2015)	B03XA01 (érythropoïétine)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>

Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> <li>- « <b>Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.</b></li> <li>- <b>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.</b></li> <li>- <b>Traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.</b></li> <li>- <b>Augmentation du volume des dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées.</b>  <b>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). »</b></li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure centralisée)	Date de l'AMM : 16/07/1997 Plan de gestion de risque
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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
Classement ATC	B Sang et organes hématopoïétiques B03 Préparations antianémiques B03X Autres préparations antianémiques B03XA Autres préparations antianémiques B03XA01 Erythropoïétine

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 27/05/2010 (JO du 22/12/2010)

Dans son dernier avis du 6 octobre 2010, la Commission a considéré que le SMR de NEORECORMON était :

- important dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant ;
- important dans la 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 ;
- modéré dans le traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie ;
- important pour l'augmentation du volume des dons de sang autologue chez des malades participant à un programme de transfusions autologues différées.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

- « 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). »

## 03.2 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. »

### **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. »

### **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. Les nouveau-nés prématurés qui ont déjà été transfusés au moment de l'initiation du traitement ne sont pas susceptibles de retirer autant de bénéfice du traitement que les nouveau-nés n'ayant jamais été transfusés. La durée du traitement recommandée est de 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  $\geq 33$  %), 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  $\geq 45$  kg). »

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

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- une étude observationnelle internationale ayant évalué la conformité de la prise en charge de la prophylaxie de la neutropénie et de l'anémie chez les patients atteints d'un lymphome non-hodgkinien traités par cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone ± rituximab par rapport aux recommandations de l'EORTC<sup>1</sup> ;
- une méta-analyse Cochrane ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'une administration précoce d'ASE dans la prévention des transfusions sanguines chez les nouveau-nés prématurés (< 37 semaines) et/ou de faible poids à la naissance (< 2500 g)<sup>2</sup> ;
- une méta-analyse Cochrane ayant évalué l'efficacité d'une administration tardive d'ASE dans la prévention de transfusions sanguines chez les nouveau-nés prématurés et/ou de faible poids à la naissance<sup>3</sup>.

Ces données, qui ne concernent pas spécifiquement l'époétine bêta, ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission en termes d'efficacité.

### 04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni des rapports périodiques de pharmacovigilance couvrant la période du 01/07/2009 au 30/04/2014. Ces données sont en accord avec le RCP actuel.

Données de pharmacovigilance relatives aux effets indésirables d'intérêt particuliers :

- **Rétinopathie diabétique** : l'analyse de la littérature scientifique, des essais cliniques et des cas post-commercialisation n'a pas mis en évidence de nouveau signal sur l'éventuel rôle causal de NEORECORMON sur l'incidence ou l'aggravation de la rétinopathie diabétique.
- **Anticorps anti-EPO avec ou sans érythroblastopénie rapportés au court d'un traitement exclusivement par époétine bêta** : l'incidence des érythroblastopénies dues à des Ac positifs avec NEORECORMON est resté stable (0,117 cas pour 10 000 patients-année). La surveillance de ces cas est poursuivie.
- **Risque de rétinopathie chez les enfants prématurés** : Suite aux résultats des études épidémiologiques montrant une association entre les ASE et la rétinopathie chez les enfants prématurés et les résultats de la Revue Cochrane de 2012<sup>4</sup>, concluant que l'administration précoce (< 8 jours) d'ASE à des prématurés augmentait significativement le risque de rétinopathie (RR = 1,40 ; IC<sub>95%</sub> = [1,05 ; 1,86]).

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications du RCP ont été réalisées :

- Janvier 2010 :
  - mention de cas d'érythroblastopénie chez les patients atteints d'une hépatite C et traités par interféron, ribavirine et époétine ;

<sup>1</sup> Haïoun C et al. Anemia and erythropoiesis-stimulating agent administration in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone ± rituximab chemotherapy: results from an observational study. *Leukemia & Lymphoma*, May 2011;52(5):796-803

<sup>2</sup> Ohlsson A et al. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *The Cochrane Collaboration* 2014.

<sup>3</sup> Ohlsson A et al. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *The Cochrane Collaboration* 2014.

<sup>4</sup> Ohlsson A et al. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *The Cochrane Collaboration* 2012.

- ajout des derniers résultats de la méta-analyse Cochrane<sup>5</sup> concernant les patients en oncologie.
- Mars 2011 :
  - ajout d'une mention sur la traçabilité des ASE dans le dossier du patient ;
  - ajout d'une mention sur l'augmentation des accidents vasculaires cérébraux chez les patients diabétiques de type II avec insuffisance rénale chronique et anémie modérée dans l'étude TREAT<sup>6</sup>.

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission en termes de tolérance.

- Août 2015 :
  - ajout d'une mise en garde concernant l'augmentation du risque de rétinopathie chez les enfants prématurés traités par NEORECORMON ;
  - dans la rubrique « Posologie », suppression de la phrase « Il est recommandé de commencer le traitement par NEORECORMON le plus tôt possible, de préférence avant le 3<sup>ème</sup> jour de vie ».

### 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2014), les spécialités NEORECORMON ont fait l'objet de 3 859 prescriptions.

Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis le dernier renouvellement d'inscription examiné par la Commission le 6 octobre 2010, la place des spécialités NEORECORMON dans la stratégie thérapeutique dans leurs différentes indications n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 30 juin 2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 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.

► Ces spécialités sont des traitements à visée curative.

<sup>5</sup> Bohlius J. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer-meta-analysis based on individual patient data. Cochrane database of systematic reviews (Online), No. 3; (2009)

<sup>6</sup> Pfeffer MA et al. A trial of darbepoetin Alfa in Type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009;361(21):2019-32.

► 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.

► Ces spécialités sont des traitements de première intention. L'administration de l'époétine bêta, 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).

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités NEORECORMON reste important dans cette indication.**

### **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.

► Ces spécialités sont des traitements à visée curative.

► Ces spécialités diminuent les besoins ultérieurs en transfusions de globules rouges et permettent 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 des spécialités 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 des 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).

### ► **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 des spécialités NEORECORMON sur le taux d'hémoglobine et les besoins transfusionnels est modéré. Au vu des données disponibles, l'impact de ces spécialités 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, ces spécialités ne répondent que partiellement au besoin de santé publique identifié mais participent à la couverture du besoin thérapeutique, au même titre que les autres ASE disponibles et les autres traitements indiqués dans l'anémie (supplémentation ferrique notamment).

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

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités NEORECORMON reste modéré dans cette indication.**

#### **Néonatalogie :**

▮ L'époétine bêta 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.

▮ Ces spécialités sont des traitements à visée curative.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ Ces spécialités peuvent être une alternative aux transfusions sanguines.

▮ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités NEORECORMON reste important dans cette indication.**

#### **Transfusions autologues différées :**

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

▮ Dans cette indication, ces spécialités sont des traitements 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 époétine bêta.

▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités NEORECORMON reste important dans cette indication.**

## **05.2 Recommandations de la Commission**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements** : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.