



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations prévues à l'article L. 162-17-2-1**

NEORECORMON (epoetin beta) dans le traitement de l'anémie du patient traité pour une infection du virus de l'hépatite C

**Spécialités actuellement remboursables aux assurés sociaux au taux de 65 % avec un statut de médicament d'exception :**

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 1 et 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)

Avis sollicité par le Ministère du travail, des relations sociales, de la famille et de la solidarité, le Ministère de la santé et des sports et le Ministère du budget, des comptes publics et de la fonction publique le 11 juin 2009

**AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE**

Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire dans l'attente des résultats des études relatives à l'efficacité virologique (Etude PEGEPO) et à la sécurité d'emploi (Etude NEOS) de l'epoetin beta

**AVIS DE L'AFSSAPS (en annexe)**

- L'évaluation du rapport bénéfice risque de cette situation a été réalisée dans le cadre des référentiels de bon usage (RBU) des médicaments de la liste hors-GHS (cf. fiche jointe)

**CONDITIONS DE L'AVIS**

**ALD concernée**

ALD : Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses.

## **Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire**

Traitement de l'anémie du patient adulte traité pour une infection du virus de l'hépatite C

## **Posologie et Modalités d'utilisation**

Le traitement doit être commencé sous la surveillance de médecins ayant l'expérience de la prise en charge des patients.

Avant toute prescription d'epoetin beta, un bilan initial devra être effectué afin d'éliminer une cause d'anémie non liée à l'utilisation de la bithérapie ribavirine + (Peg-)Interféron alfa (notamment déficit en Fer, folates et /ou vitamine B12, saignements occultes).

Le taux d'hémoglobine doit-être régulièrement contrôlé au cours du traitement.

Malgré l'absence de recherche de dose, la dose de 30 000UI par semaine par voie sous cutanée est recommandée. Cette dose initiale de 30 000UI par semaine sera adaptée à partir de la 2<sup>ème</sup> semaine en fonction du taux d'hémoglobine.

Il est nécessaire de surveiller régulièrement la réponse au traitement afin de diminuer les doses d'érythropoïétine (de 25 à 50%) si le taux d'hémoglobine augmente trop rapidement (de plus de 1g/dl en 2 semaines ou de plus de 2g/dl en 4 semaines) ou d'arrêter le traitement si le taux d'hémoglobine atteint le seuil de 12g/dl, un taux supérieur pouvant exposer à un risque thrombogène, comme souligné lors de la réévaluation européenne du profil de tolérance des érythropoïétines (Point d'étape «Eprex, Néorecormon, Aranesp et Dynepo Réévaluation de la sécurité d'emploi à la suite de nouvelles données disponibles » Afssaps 2 mai 2007)

En cas d'une augmentation du taux d'hémoglobine inférieur à 1g/dl au bout de 4 semaines de traitement, il faut en premier lieu vérifier l'absence d'autre cause d'anémie. En l'absence d'autre cause d'anémie, deux options peuvent alors se présenter en cas de non réponse au traitement par l'epoetin beta : soit réduire la dose de ribavirine ou l'arrêter si nécessaire selon les critères de l'AMM de la ribavirine, soit envisager une augmentation de l'epoetin beta selon les modalités recommandées dans le cadre de l'AMM pour les patients cancéreux. On ne dispose pas de recul clinique sur l'augmentation des doses de l'epoetin beta dans le contexte de l'hépatite C.

## **Conditions de prescription et de délivrance**

Dans ses indications de l'AMM, ce médicament est un médicament d'exception.

Liste I.

Prescription initiale hospitalière d'une durée de 1 an réservée aux hépatologues, infectiologues et internistes.

## **Précautions d'emploi / Effets indésirables (Cf. RCP du NEORECORMON)**

Les mises en garde et les modalités de surveillance des patients recevant un agent stimulant de l'érythropoïèse (ASE) dans le contexte de l'hépatite C doivent être similaires à celles préconisées dans le cadre de l'AMM en cancérologie. Il convient donc de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de NEORECORMON.

L'utilisation des érythropoïétines est associée à un risque accru d'événements thrombotiques, en particulier chez des patients ayant un terrain thrombogène. De rares cas d'érythroblastopénie avec présence d'anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine ont également été rapportés. Par ailleurs, comme tous les facteurs de croissance, les agents érythropoïétiques sont susceptibles de stimuler la prolifération tumorale.

### **Risque thrombogène**

Les ASE sont associés à une augmentation de l'incidence des événements vasculaires thrombotiques. Ce risque est majoré chez les patients ayant un terrain thrombogène (patients cancéreux traités par chimiothérapie, patients ayant des antécédents d'accidents thrombotiques...).

Compte tenu du terrain thrombogène des patients infectés par le VHC et traités par bithérapie ribavirine + (Peg-) IFN, le risque d'événements vasculaires thrombotiques associés aux ASE peut être extrapolé à ces patients.

#### Risque d'érythroblastopénie

Dans le contexte de l'AMM, des cas d'érythroblastopénie avec anticorps neutralisants dirigés contre l'érythropoïétine (Ac anti-Epo) ont été rapportés avec les ASE.

Dans le contexte de l'hépatite C, deux cas d'érythroblastopénie avec présence d'anticorps anti-Epo chez des patients traités par ribavirine + Peg-IFN ont été publiés avec l'epoetin alfa<sup>1</sup>.

Il n'est pas exclu que le risque d'érythroblastopénie soit majoré dans la population des patients infectés par le VHC et traités par bithérapie ribavirine + Peg-IFN compte tenu des anomalies immunologiques qui accompagnent fréquemment l'hépatite C chronique et de l'effet immunogène de l'interféron.

#### Risque pro-tumoral

De même que tous les facteurs de croissance, les ASE sont susceptibles de stimuler la prolifération tumorale. A ce titre, bien que non évalué, un effet pro-tumoral potentiel des facteurs de croissance (y compris des ASE) lors de leur utilisation chez des patients cirrhotiques et/ou à risque de développer un hépatocarcinome ne peut être exclu.

### Nombre de patients concernés

La prévalence de la séropositivité des anticorps anti-VHC a été estimée en France (données INVS 2004<sup>2</sup>) à environ 0,84% [IC 95%: 0,65-1,10] soit 367 055 personnes [269 361 - 464 750].

Chez les personnes ayant des anticorps anti-VHC, la prévalence de l'infection chronique (ARN positif) a été estimée à 65% [IC 95%: 50-78], ce qui correspond à une prévalence globale dans la population de 0,53% [IC 95%: 0,40-0,70] soit 232 196 personnes [167 869 - 296 523].

Seulement 59,1% de ces personnes sont diagnostiquées<sup>1</sup>, soit 137 228 patients [99 210-175 245]. Une partie de ces personnes ne pourra être traitée suite à une contre-indication au traitement (décompensation hépatique par exemple) ; soit environ 10%<sup>3</sup> (données 2006 dans les pôles de référence - stades cirrhotiques et cirrhotiques décompensés).

En conséquence, la population susceptible de recevoir un traitement contre l'hépatite C serait de l'ordre de 89 000 à 158 000 personnes.

Selon les données publiées et l'observation des experts environ 10% des patients infectés par le VHC et traités ont un taux d'hémoglobine : Hb < 10 g/dl. Ce chiffre peut être variable selon les publications (dose de ribavirine, durée de traitement, sous-groupes de patients infectés par le VHC : patients transplantés, co-infectés par le VIH et traités en particulier par la zidovudine...)<sup>4, 5, 6, 7</sup>.

Dans les études cliniques réalisées avec le traitement en bithérapie, ribavirine + (Peg-) Interféron alfa de l'hépatite chronique C, une baisse de l'hémoglobine jusqu'à une valeur <10 g/dl a été observée avec une fréquence pouvant atteindre 15 % (15 % chez les patients traités pendant 48 semaines par COPEGUS en association avec le peginterféron alfa-2a et 14 % chez les patients traités par REBETOL et peginterféron alfa-2b (cf RCP).

En conséquence, la population adulte susceptible de recevoir un traitement par NEORECORMON peut être estimée entre 10 et 15 % des patients adultes atteints d'hépatite chronique C et traités soit entre 8 900 et 23 700 patients.

<sup>1</sup> Stravitz RT et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia due to epoetin alfa during antiviral therapy of chronic hepatitis C [case report]. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1415-9.

<sup>2</sup> Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004 – Institut de veille sanitaire, InVS, Saint-Maurice, mars 2007. [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence\\_b\\_c/vhb\\_france\\_2004.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf)

<sup>3</sup> Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence volontaires 2001-2006. Institut de veille sanitaire – Avril 2008. [http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite\\_c/poleref\\_volontaire/stades\\_cliniques.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite_c/poleref_volontaire/stades_cliniques.pdf)

<sup>4</sup> Fried MW et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;;347:975-82.

<sup>5</sup> Carrat F et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;;292:2839-48.

<sup>6</sup> Reddy KR, Hadziyannis SJ, Diago M, Marcellin P, Lopez-Talavera JC, Wright TL. The influence of cumulative Peginterferon alfa 2a and ribavirin exposure on sustained virological response rates in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;42 suppl 2:217

<sup>7</sup> Kowdley KV. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (1 Suppl):S3-S8.

**Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée**

Oui

Non

**Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients**

Oui

Non

Une étude de suivi de la sécurité d'emploi du produit (Etude NEOS), demandée par l'Afssaps, est en cours de réalisation.

---

---

**ARGUMENTAIRE**

**1. Historique**

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

Plusieurs érythropoïétines humaines recombinantes sont actuellement commercialisées dans le traitement de l'anémie dans différentes indications et populations de patients notamment chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie (se reporter au RCP correspondant des érythropoïétines, les indications ne sont pas strictement superposables).

La prescription hors AMM des érythropoïétines en milieu hospitalier dans la correction de l'anémie survenant chez le patient infecté par le VHC, au cours d'un traitement associant la ribavirine + (Peg-) Interféron alfa est actuellement encadrée par un Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) pour l'epoetin beta (NEORECORMON) élaboré par l'Afssaps<sup>8</sup>.

Ce PTT définit les modalités d'utilisation de cette érythropoïétine chez le patient infecté par le VHC et traité par bithérapie ribavirine + Peg-Interféron alfa dont l'utilisation est strictement limitée aux patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl et sous réserve d'assurer une surveillance adaptée impliquant notamment le respect des réductions de dose et des critères d'arrêt du traitement.

NEORECORMON est la seule érythropoïétine pouvant être prescrite dans le cadre du PTT. En effet, ce PTT est conditionné par la mise en place d'une étude de suivi de la sécurité du produit et seul le laboratoire Roche, parmi les laboratoires titulaires d'une érythropoïétine, a accepté de mettre en place une telle étude (étude NEOS). Par ailleurs il a été mis en place une étude avec l'epoetin beta pour évaluer son efficacité virologique à court et long terme, chez des patients concernés par cet avis (étude PEGEPO).

La dispensation aux patients ambulatoires de cette érythropoïétine est exclusivement réalisée par les officines de ville.

**2. ALD concernée**

Les patients adultes atteints d'hépatite C chronique peuvent être traités par une bithérapie ribavirine + (Peg-) Interféron alfa en l'absence d'intolérance ou de contre-indication à ces 2 principes actifs.

Chez ces patients traités par le traitement de référence, la bithérapie ribavirine + (Peg-) Interféron alfa, l'anémie est un effet indésirable très fréquent survenant dans les 2 à 4 premières semaines du traitement. Une baisse de l'hémoglobine jusqu'à une valeur <10 g/dl a été observée avec une fréquence pouvant atteindre 15 %.

Certains groupes de patients adultes atteints d'hépatite C chronique comme les patients co-infectés par le VIH et les patients transplantés peuvent être plus sensibles à la survenue d'une anémie et à ses complications<sup>9</sup>.

---

<sup>8</sup> Protocole thérapeutique temporaire Epoetin beta (Neorecormon) Anémie (hémoglobine <10 g/dl) chez le patient infecté par le VHC, traité par bithérapie ribavirine+ (Peg-)IFN et ne répondant pas aux critères d'inclusion de l'étude PEGEPO Afssaps 1<sup>er</sup> janvier 2008

<sup>9</sup> McHutchison et al. Strategies for managing anemia in hepatitis C patients undergoing antiviral therapy. Am J Gastroenterol 2007; 102 (4): Pages: 880-889.

L'anémie hémolytique est dose-dépendante du traitement par la ribavirine

Selon les RCP des traitements de l'hépatite C, il est recommandé de réduire la dose de ribavirine dès lors que la concentration d'hémoglobine atteint une valeur inférieure à 10 g/dl voire d'arrêter le traitement lorsque la concentration d'hémoglobine est inférieure à 8,5 g/dl.

En corrigeant l'anémie induite par le traitement de l'hépatite C, l'epoetin beta peut permettre de maintenir le traitement optimal de l'hépatite C.

### 3. Stratégie thérapeutique

Tout patient adulte, atteints d'hépatite C chronique traité par bithérapie ribavirine+ (Peg-) Interféron alfa, ne pouvant recevoir la dose efficace de ribavirine telle que définie par son AMM, en raison d'une anémie est un candidat potentiel à l'utilisation de l'epoetin<sup>9, 10, 11, 12</sup>

L'utilisation de l'epoetin beta chez le patient infecté par le VHC est une pratique hors AMM acceptable sous réserve de limiter strictement cette utilisation aux patients ayant un concentration d'hémoglobine inférieure à 10g/dl et d'assurer une surveillance adaptée impliquant notamment le respect les critères de réduction de dose et d'arrêt de traitement.

Aucune démonstration directe d'un bénéfice des érythropoïétines sur la réponse virologique prolongée au traitement du VHC n'est actuellement disponible. Ainsi, il n'est pas formellement établi à ce jour que le recours aux érythropoïétines pour compenser l'anémie liée aux traitements du VHC se traduise par une efficacité en termes de réponse virologique prolongée.

Avant toute prescription de l'epoetin beta, un bilan initial devra être effectué afin d'éliminer une autre cause d'anémie non liée à l'utilisation de la bithérapie ribavirine + (Peg)-Interféron alfa.

#### Place du NEORECORMON (epoetin beta) dans la stratégie thérapeutique

En corrigeant l'anémie induite par le traitement de l'hépatite C, NEORECORMON (epoetin beta) peut permettre d'éviter une réduction de dose voire un arrêt de la ribavirine et de maintenir le traitement optimal de l'hépatite C. Le pourcentage de patients ayant une réponse virologique prolongée dépend du maintien de la dose de ribavirine<sup>13, 14, 15</sup>.

A ce jour, les données d'efficacité de l'érythropoïétine chez le patient infecté par le VHC reposent sur un critère indirect, le maintien de la dose efficace de la ribavirine. Ces données sont principalement issues d'une étude américaine portant sur 185 patients naïfs ou en échec de traitement<sup>16</sup>. Cette étude visait à démontrer chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par bithérapie ribavirine+ (Peg-) Interféron alfa, l'efficacité de l'epoetin alfa dans le maintien de la dose de ribavirine (critère principal) et l'impact de cette epoetin alfa sur l'augmentation de l'hémoglobine et sur l'amélioration de la qualité de vie (critères secondaires).

Cette étude randomisée sur 185 patients comportait une phase en double-aveugle comparant l'epoetin alfa à la dose de 40 000 UI/semaine en sous-cutanée (n=93) au placebo (n=92) pendant une période de 8 semaines. Une deuxième phase ouverte de 8 semaines était prévue au cours de laquelle les patients du groupe placebo pouvaient également recevoir de l'epoetin.

Il n'existe pas de donnée d'efficacité et de sécurité liée à l'utilisation de ce produit au-delà de 8 semaines de traitement associant l'epoetin alfa à la bithérapie ribavirine+ (Peg-) IFN.

<sup>10</sup> Lunel-Fabiani F, Fouchard-Hubert I, Gergely AE. Use of erythropoietin in the treatment of anemia induced by ribavirin/interferon in patients with hepatitis C J Pathol Biol (Paris) 2003;51:520-4.

<sup>11</sup> Première conférence européenne de consensus sur le traitement de l'hépatite chronique B et C chez des patients Co-infectés par le VIH, et le VHC ou le VHB (1-2 Mars 2005)

<sup>12</sup> Dar Santos AE. Use of hematopoietic growth factors as adjuvant therapy for anemia and neutropenia in the treatment of hepatitis C. Ann Pharmacother 2007; 41 (2): Pages: 268-275.

<sup>13</sup> Fried MW, et al. J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002 Sep 26;347(13):975-82.

<sup>14</sup> Manns MP et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001;358:958-65.

<sup>15</sup> Reddy KR, Hadziyannis SJ, Diago M, Marcellin P, Lopez-Talavera JC, Wright TL. The influence of cumulative Peginterferon alfa 2a and ribavirin exposure on sustained virological response rates in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. J Hepatol 2005;42 suppl 2:217.

<sup>16</sup> Afdhal NH et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. Gastroenterology 2004; 126 (5): Pages: 1302-1311.

Depuis l'élaboration par l'Afssaps le 1er janvier 2008 du Protocole thérapeutique temporaire, les études publiées dans le cadre de l'utilisation des érythropoïétines chez les patients traités pour une infection chronique à VHC n'apportent pas d'éléments nouveaux en termes d'efficacité et de tolérance<sup>17, 18, 19, 20</sup>.

La démonstration de l'efficacité de l'epoetin beta sur le critère virologique (réponses virologiques précoce et prolongée) reste à être apportée dans le cadre d'études cliniques. Dans ce contexte, une étude est actuellement en cours de réalisation (Etude PEGEPO : bithérapie ribavirine+ (Peg-) Interféron alfa et NEORECORMON (epoetin beta) - résultats prévus en mai 2010 / résultats intermédiaires Abstract 2009).

Par ailleurs, une étude ouverte multicentrique de suivi de la sécurité d'emploi du NEORECORMON (epoetin beta) est actuellement en cours de réalisation par le laboratoire ROCHE chez les patients atteints d'hépatite chronique C et traités par bithérapie ribavirine + (Peg-) Interféron (Etude NEOS, résultats intermédiaires attendus en décembre 2010).

Ainsi, si la démonstration de l'intérêt d'une érythropoïétine chez ces patients a été réalisée avec l'epoetin alfa, ces études sont susceptibles de contribuer aux données requises pour une évaluation du rapport bénéfice/risque de l'epoetin beta chez les patients ayant une infection par le VHC et traités par bithérapie ribavirine+ (Peg-) Interféron alfa et, le cas échéant, de demander une autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'utilisation du NEORECORMON (epoetin beta) peut être envisagée et considérée comme indispensable pour le traitement de l'anémie de tout patient adulte atteint d'hépatite chronique C, traité par bithérapie ribavirine + (Peg-) IFN et ayant un taux d'hémoglobine <10 g/dl en milieu hospitalier selon le PTT<sup>8</sup>.

Cependant, sur la base de ces données et dans l'attente des résultats de l'étude relative à l'efficacité virologique (Etude PEGEPO, résultats attendus en mai 2010) et des résultats intermédiaires relatifs à la sécurité d'emploi (Etude NEOS, résultats attendus en décembre 2010) de l'epoetin beta, il ne peut être recommandé au remboursement dérogatoire NEORECORMON dans le traitement de l'anémie du patient adulte traité pour une infection du virus de l'hépatite C.

---

<sup>17</sup> Khurana A et al. Effect of hepatitis C infection on anemia in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2008; 12 (1): Pages: 94-99.

<sup>18</sup> Casanovas TT et al. Results of hepatitis C virus treatment in patients on hemodialysis: data from published meta-analyses in 2008. *Transplant Proc* 2009; 41 (6): Pages: 2082-2084.

<sup>19</sup> Schmitz V et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of hepatitis C recurrence following combined liver and kidney transplantation. *Ann Transplant* 2007; 12 (3): Pages: 22-27.

<sup>20</sup> Shiffman ML et al Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007; 46 (2): Pages: 371-379