



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 décembre 2007

MIRCERA 50 µg/0,3 ml, solution injectable
Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 381 514-5)

MIRCERA 75 µg/0,3 ml, solution injectable
Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 381 515-1)

MIRCERA 100 µg/0,3 ml, solution injectable
Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 381 517-4)

MIRCERA 150 µg/0,3 ml, solution injectable
Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 381 518-0)

MIRCERA 200 µg/0,3 ml, solution injectable
Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 381 520-5)

MIRCERA 250 µg/0,3 ml, solution injectable
Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 381 521-1)

Laboratoire ROCHE

Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta

Liste I

Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en néphrologie, en hématologie ou en médecine interne

Date de l'AMM : 20 juillet 2007 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta

1.2. Indication

« Traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications. »

1.3. Posologie

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

La solution peut être administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse. MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE)

La dose initiale recommandée est de 0,6 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 11 g/dL (6,83 mmol/L).

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dL (0,621 mmol/L) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dL (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dL (7,45 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. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dL par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Lorsque le taux d'hémoglobine est supérieur à 11 g/dL (6,83 mmol/L), MIRCERA peut être administré une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

Patients en cours de traitement par un ASE

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbépoétine alpha ou d'époétine précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le *Tableau n°1*. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbépoétine alpha ou l'époétine.

Tableau n°1 : Doses initiales de MIRCERA

Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbépoétine alpha (microgrammes/semaine)	Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'époétine (UI/semaine)	Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)
< 40	< 8 000	120
40 – 80	8 000 – 16 000	200
> 80	> 16 000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 11 g/dL (6,83 mmol/L), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dL (1,24 mmol/L) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dL (7,45 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. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dL par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Patients insuffisants hépatiques

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une pathologie hépatique sévère. Par conséquent, des précautions sont nécessaires chez ces patients.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

B03XA03 :

B	Sang et organes hématopoïétiques
B03	Préparations antianémiques
B03X	Autres préparations antianémiques
B03XA	Autres préparations antianémiques
B03XA03	Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

Il s'agit des autres agents stimulant l'érythropoïèse indiqués dans le traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique :

ARANESP	: darbépoétine alpha
DYNEPO	: époétine delta
EPREX	: époétine alpha
NEORECORMON	: époétine bêta

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Néant

2.3. Thérapeutiques à même visée

Les transfusions de concentrés de globules rouges sont à même visée thérapeutique que MIRCERA.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 6 études¹ de phase III à l'appui de sa demande :

- 2 études de correction de l'anémie et de traitement d'entretien chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) naïfs de traitement par agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) :
 - AMICUS (BA16736) chez des patients dialysés
 - ARCTOS (BA16738) chez des patients non dialysés
- 4 études d'entretien chez des patients atteints d'IRC dialysés et précédemment traités par un ASE :
 - MAXIMA (BA16739)
 - PROTOS (BA16740)
 - STRIATA (BA17283)
 - RUBRA (BA17284)

¹ Voir le détail des études dans l'EPAR sur : www.emea.europa.eu

3.1.1. Etudes de correction de l'anémie et de traitement d'entretien

Les protocoles des études AMICUS et ARCTOS sont résumés dans le tableau n°2.

Tableau n°2 : Protocole des études AMICUS et ARCTOS

Etude	AMICUS	ARCTOS
Objectif principal	Démontrer l'efficacité de MIRCERA en IV pour corriger l'anémie chez des patients avec IRC dialysés et non traités par un ASE.	Démontrer l'efficacité de MIRCERA en SC pour corriger l'anémie chez des patients avec IRC non dialysés et non traités par un ASE avant l'étude.
Méthode	Etude non comparative, randomisée, ouverte avec bras époétine alpha ou bêta (validité interne de l'étude).	Etude comparative versus darbépoétine alpha randomisée, ouverte.
Schéma de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Phase de correction</u> : 24 semaines avec pour objectif un taux d'hémoglobine (Hb) ≥ 11g/dL avec une augmentation ≥ 1g/dL par rapport à l'état initial - <u>Evaluation</u> : après 24 semaines - <u>Phase d'entretien</u> : 28 semaines Randomisation des patients sous MPG-époétine bêta en 2 groupes de posologie pour ceux ayant atteint l'objectif de traitement	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Phase de correction</u> : 28 semaines avec pour objectif un taux d'Hb ≥ 11g/dL et une augmentation ≥ 1g/dL par rapport à l'état initial - <u>Phase d'évaluation</u> : 10 dernières semaines de la phase de correction. - <u>Phase d'entretien</u> : 24 semaines Randomisation des patients sous MPG-époétine bêta en 2 groupes de posologie pour ceux ayant atteint l'objectif de traitement
Critères d'inclusion	Patients adultes avec IRC de stade 5, dialysés et ne recevant pas de traitement stimulant l'érythropoïèse avant l'étude. Statut martial : ferritine sérique ≥ 100 ng/mL ou saturation de la transferrine $\geq 20\%$ (ou globules rouges hypochromes $< 10\%$). Taux d'Hb en pré-dialyse : 8-11 g/dL Hémodialyse ou dialyse péritonéales pendant au moins 2 semaines avant la sélection.	Patients adultes avec IRC de stade 3/4, non dialysés et ne recevant pas de traitement stimulant l'érythropoïèse avant l'étude. Statut martial : ferritine sérique ≥ 100 ng/mL ou saturation de la transferrine $\geq 20\%$ (ou globules rouges hypochromes $< 10\%$). Taux d'Hb : 8-11 g/dL
Traitements	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MPG-époétine bêta* : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Correction</u> : dose initiale de 0,4 μg/kg 1x/2 semaines Concentration en Hb cible : ≥ 11g/dL avec une augmentation ≥ 1g/dL par rapport à l'état initial. Ajustement des doses toutes les 4 semaines si réponse au traitement inadéquate. - <u>Entretien</u> : pour les patients ayant atteint l'objectif du traitement, randomisation en 2 groupes : 1x/2 semaines et 1x/4 semaines. Ajustement des doses pour maintenir la concentration en Hb entre 11,0 et 13,0 g/dL ▪ Époétine alpha ou bêta : 3x/semaine selon la posologie de l'AMM, en IV, sur toute la durée de l'étude. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MPG-époétine bêta : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Correction</u> : dose initiale de 0,6 μg/kg 1x/2 semaines Concentration en Hb cible : ≥ 11g/dL avec une augmentation ≥ 1g/dL par rapport à l'état initial. Ajustement des doses toutes les 4 semaines si réponse au traitement inadéquate. - <u>Entretien</u> : pour les patients ayant atteint l'objectif du traitement, randomisation en 2 groupes : 1x/2 semaines et 1x/4 semaines. Ajustement des doses pour maintenir la concentration en Hb entre 11,0 et 13,0 g/dL ▪ Darbépoétine alpha : 1x/semaine selon la posologie de l'AMM, en SC, pendant les phases de correction et d'évaluation puis 1x/2 semaines pendant la phase d'entretien.
Critères de jugement principaux	% de répondeurs au cours de la phase de correction (24 semaines) avec taux d'Hb ≥ 11 g/dL et une augmentation ≥ 1 g/dL par rapport à l'état initial (mesure hebdomadaire du taux d'Hb), sans transfusion de globules rouges avant la réponse, pendant les 24 semaines après la première dose.	<ul style="list-style-type: none"> - % de répondeurs au cours de la phase de correction (28 semaines) avec taux d'Hb ≥ 11g/dL et une augmentation ≥ 1g/dL par rapport à l'état initial. - Variation du taux moyen d'Hb entre la phase d'évaluation et l'état initial.

* : méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta

Analyse statistique :

- Etude AMICUS :

L'analyse principale a porté sur l'évaluation de l'efficacité de la MPG-époétine bêta en termes de pourcentage de répondeurs. Le traitement devait être considéré comme efficace si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du pourcentage de répondeurs était supérieure ou égal à 60%. Le bras comparateur permettait de vérifier que le niveau d'efficacité de la MPG-époétine bêta était du même ordre que celui d'un comparateur de référence. L'analyse a été faite sur la population en intention de traiter (ITT).

Aucune analyse statistique de la comparaison entre MPG-époétine bêta et le bras comparateur époétine alpha ou bêta n'était prévue au protocole de cette étude.

- Etude ARCTOS :

L'analyse principale a porté sur l'évaluation de l'efficacité de la MPG-époétine bêta en termes de pourcentage de répondeurs selon les mêmes critères que ceux retenus dans l'étude AMICUS (voir § ci-dessus).

Dans une analyse secondaire, l'hypothèse de la non-infériorité de la MPG-époétine bêta à la darbépoétine alpha a été testée sur la variation du taux moyen d'Hb par rapport à l'état initial. Une analyse de covariance (ANCOVA) a été utilisée pour comparer les deux groupes : dans ce modèle, la variable indépendante était le groupe de traitement et les covariables étaient le taux d'Hb et la région géographique. La MPG-époétine bêta devait être considérée comme non-inférieure à la darbépoétine si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements était supérieure ou égal à -0,75 g/dL. La différence entre les traitements ne devait pas excéder 0,3 g/dL et la proportion de patients inéligibles en per-protocole ne devait pas dépasser 20%. L'analyse a été effectuée sur les populations per protocole (PP) et en intention de traiter (ITT).

La hiérarchisation des tests garantissait que le risque de conclure à tort à une différence significative ne dépassait pas 5%.

Résultats :

- Etude AMICUS :

Un total de 181 patients (sur 234 sélectionnés au départ), ont été randomisés dans les groupes MPG-époétine bêta (n=135) et époétine (n=46).

Les patients ayant terminé la phase de correction étaient au nombre de 124 dans le groupe MPG-époétine bêta et de 41 dans le groupe époétine.

La moyenne d'âge de l'ensemble des patients de l'étude était de 54 ans. Le taux moyen d'Hb à l'inclusion était de 9,4 g/dL dans les deux groupes. Les patients hémodialysés représentaient 98% de l'effectif dans le groupe MPG-époétine bêta et 100% de l'effectif du groupe époétine.

Le pourcentage de répondeurs a été de 93,3% (IC_{95%}=[87,7 ; 96,9]) avec la MPG-époétine bêta et de 91,3% avec l'époétine (IC_{95%}=[79,2 ; 97,6]). Dans les deux groupes, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% a été supérieure à 60%. Par conséquent, les deux traitements pouvaient être considérés comme efficaces chez les patients atteints d'IRC dialysés et naïfs de traitement par ASE.

- Etude ARCTOS :

Un total de 324 patients (sur 496 sélectionnés au départ), ont été randomisés dans les groupes MPG-époétine bêta (n=162) et darbépoétine (n=162). Les patients ayant terminé les phases de correction et d'évaluation étaient au nombre de 151 dans le groupe MPG-époétine bêta et de 158 dans le groupe darbépoétine.

La moyenne d'âge de l'ensemble des patients de l'étude était de 65 ans. Le taux moyen d'Hb à l'inclusion était de 10,2 g/dL dans les deux groupes.

Le pourcentage de répondeurs a été de 97,5% (IC_{95%}=[93,8 ; 99,3]) avec la MPG-époétine bêta et de 96,3% avec la darbépoétine (IC_{95%}=[92,1 ; 98,6]). Dans les deux groupes, la borne

inférieure de l'intervalle de confiance à 95% a été supérieure à 60%, par conséquent, les deux traitements pouvaient être considérés comme efficaces chez les patients atteints d'IRC non dialysés et naïfs de traitement par ASE.

La variation moyenne ajustée du taux d'Hb par rapport à l'inclusion a été de 2,15 g/dL avec la MPG-époétine bêta et de 1,99 d/dL avec la darbépoétine soit une différence de 0,155 g/dL avec un intervalle de confiance à 95% de [-0,045 ; 0,354] (population PP).

La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements étant supérieure à -0,75 g/dL, défini comme le seuil de non-infériorité, il peut être conclu à la non-infériorité de la MPG-époétine bêta par rapport à la darbépoétine dans une population de patients atteints d'IRC non dialysés et naïfs de traitement par ASE (résultat confirmé dans la population ITT).

Conclusion :

Ces deux études ont montré l'efficacité de la MPG-époétine bêta, en administration SC ou IV 1 fois toutes les 2 semaines, pour corriger l'anémie de patients d'atteints d'IRC, dialysés ou non, et naïfs de traitement par ASE.

De plus, la MPG-époétine bêta a été non-inférieure à la darbépoétine sur la variation moyenne du taux d'Hb après 28 semaines de traitement en SC au rythme d'1 injection toutes les 2 semaines, chez des patients atteints d'IRC, non dialysés, non précédemment traités (1 étude).

3.1.2. Etudes en traitement d'entretien

Les protocoles des études MAXIMA, PROTOS, STRIATA et RUBRA étaient similaires.

Objectif principal : Evaluer l'efficacité de la MPG-époétine bêta sur le maintien du taux d'Hb chez les patients atteints d'IRC, dialysés, précédemment traités par ASE, comparativement à l'efficacité des autres ASE.

Méthode : Etudes contrôlées versus comparateur actif, randomisées, ouvertes.

Schéma des études :

Evaluation de l'efficacité en 3 phases :

- sélection des patients : 4 semaines
- adaptation de la dose : 28 semaines
- évaluation de l'efficacité : 8 semaines

Pour les études MAXIMA, PROTOS et STRIATA, les traitements ont été poursuivis pendant 16 semaines supplémentaires pour un suivi de la tolérance.

Principaux critères d'inclusion :

Patients adultes avec IRC, dialysés, précédemment traités par un ASE. Les patients devaient être sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale selon le même mode de dialyse depuis au moins 12 mois, avoir un taux d'Hb compris entre 10,5 et 13 g/dL, un statut martial défini par une ferritine sérique ≥ 100 ng/mL ou une saturation de transferrine $\geq 20\%$ (ou pourcentage de globules rouges hypochromes $< 10\%$).

Traitements et effectifs des groupes : voir tableau n°3.

Tableau n°3 : Traitements et effectifs des groupes dans les études en traitement d'entretien

Etude	MPG-époétine bêta			Comparateur			
	Posologie	Voie	Effectif	ASE	Posologie	Voie	Effectif
MAXIMA	1x/2 semaines	IV	223	Époétine α et β	1 à 3x/semaine	IV	226
	1x/4 semaines	IV	224				
PROTOS	1x/2 semaines	SC	190	Époétine α et β	1 à 3x/semaine	SC	191
	1x/4 semaines	SC	191				
STRIATA	1x/2 semaines	IV	157	Darbépoétine α	1x/semaine ou 1x /2 semaines	IV	156
RUBRA*	1x/2 semaines	IV ou SC	168	Époétine α et β	1 à 3x/semaine	IV ou SC	168

* : MPG-époétine bêta en seringue préremplie

Dans les quatre études, les patients du groupe MPG-époétine bêta ont reçu une dose de départ calculée en fonction de la dose hebdomadaire d'époétine ou de darbépoétine alpha reçue lors de la semaine précédant la substitution.

Les doses étaient adaptées de manière à maintenir un taux d'Hb de $\pm 1,0$ g/dL par rapport à la valeur de la période de sélection et comprise entre 10,0 et 13,5 g/dL pendant les périodes d'adaptation de dose et d'évaluation. Les ajustements de doses ne pouvaient pas être réalisés plus d'une fois par mois.

Critère principal de jugement :

Variation du taux moyen d'Hb entre la période d'évaluation et la période de sélection.

Analyse statistique :

L'hypothèse de la non-infériorité de la MPG-époétine bêta aux autres ASE a été testée sur la variation du taux moyen d'Hb par rapport à l'état initial. Une analyse de covariance (ANCOVA) a été utilisée pour comparer les groupes : dans ce modèle, la variable indépendante était le groupe de traitement et les covariables étaient le taux d'Hb initial et la région géographique. La MPG-époétine bêta devait être considérée comme non-inférieure à son comparateur si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (études STRIATA et RUBRA) ou à 97,5% (études MAXIMA et PROTOS) de la différence entre les traitements était supérieure ou égale à -0,75 g/dL. La différence entre les traitements ne devait pas excéder 0,3 g/dL et le taux de patients inéligibles en per-protocole ne devait pas dépasser 20%. L'analyse a été effectuée sur les populations per-protocole (PP) et en intention de traiter (ITT).

Résultats :

Populations incluses dans les études : voir tableau n°4

Tableau n°4 : Effectifs au cours des études en traitement d'entretien

Etudes	Patients randomisés	Patients à l'issue la phase d'adaptation de la dose	Patients à l'issue de la période d'évaluation
MAXIMA			
MPG-époétine 1x/2 sem.	223	197	190
MPG-époétine 1x/4 sem.	224	188	183
Époétine α et β	226	205	199
PROTOS			
MPG-époétine 1x/2 sem.	190	164	161
MPG-époétine 1x/4 sem.	191	170	166
Époétine α et β	191	181	175
STRIATA			
MPG-époétine 1x/2 sem.	157	139	130
Darbépoétine α	156	143	136
RUBRA			
MPG-époétine 1x/2 sem.	168	146	132
Époétine α et β	168	160	150

Dans l'ensemble des études, les taux d'Hb à l'état basal allaient de 11,7 à 12,0 g/dL. La majorité des patients avait reçu ou recevait de façon concomitante une supplémentation en fer : 77 à 81% dans l'étude MAXIMA, 81 à 84% dans l'étude PROTOS, 83 à 85% dans l'étude STRIATA. Dans l'étude RUBRA, 72% des patients sous MPG-époétine et 63% des patients de groupe comparateur avaient reçu ou recevaient de façon concomitante une supplémentation en fer. Le taux médian de saturation de la transferrine (TSAT) était de 27 à 31% pour l'ensemble des études.

Dans les quatre études, la MPG-époétine a été non-inférieure aux autres ASE sur la variation du taux moyen d'Hb entre la phase d'évaluation et l'état initial (voir tableau n°5).

Tableau n°5 : Résultats des études de traitement d'entretien sur la variation du taux moyen ajusté d'Hb entre la phase d'évaluation et l'état initial (population per protocole, seuil de non-infériorité de - 0,75 g/dL)

Etude	Traitements	Variation du taux moyen d'Hb	Différence MPG-époétine vs comparateur	IC95%
MAXIMA	MPG-époétine β 1x/2 sem.	- 0,025 (n=172)	0,051	[-0,173 ; 0,275]
	MPG-époétine β 1x/4 sem.	- 0,071 (n=188)	0,004	[-0,215 ; 0,223]
	Époétine α ou β	- 0,075 (n=180)	-	
PROTOS	MPG-époétine β 1x/2 sem.	- 0,131 (n=153)	- 0,022	[-0,262 ; 0,217]
	MPG-époétine β 1x/4 sem.	0,032 (n=154)	0,141	[-0,098 ; 0,380]
	Époétine α ou β	- 0,109 (n=167)	-	
STRIATA	MPG-époétine β 1x/2sem.	0,063 (n=123)	0,180	[-0,049 ; 0,408]
	Darbépoétine	- 0,116 (n=126)	-	
RUBRA	MPG-époétine β 1x/2sem.	0,088 (n=123)	0,118	[-0,116 ; 0,353]
	Époétine α ou β	- 0,030 (n=133)	-	

3.2. Tolérance

Des données de tolérance ont été collectées à partir de 4 études de dose de phase II et des 6 études de phase III, soit une population de 2737 patients, dont 1789 traités par MPG-époétine et 948 par un autre ASE. Une analyse combinée de ces données a été réalisée.

Les profils de tolérance de la MPG-époétine et des autres ASE ont été similaires, les événements indésirables les plus fréquents ayant été l'hypertension, la diarrhée, les céphalées et les infections rhinopharyngées.

Les résultats ont montré une incidence des événements indésirables liés au traitement de 7% dans le groupe MPG-époétine et de 5% dans le groupe comparateur ASE. L'hypertension a été l'événement indésirable lié au traitement le plus fréquemment observé (27/1789, 1,51% sous MPG-époétine et 14/948, 1,48% avec les comparateurs). Globalement, l'incidence des événements vasculaires liés au traitement a été identique entre la MPG-époétine et les comparateurs (2%),.

Il a été observé 9/1789 (0,5%) cas d'embolie pulmonaire sous MPG-époétine alors qu'aucun cas n'a été observé avec les comparateurs. Ces cas n'ont pas été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

Des hémorragies gastro-intestinales graves ont été observées de façon plus fréquente avec la MPG-époétine qu'avec les comparateurs (21/1789, 1,2% vs 2/1789, 0,2%) alors que la fréquence observée de l'ensemble des événements hémorragiques sévères était identique. Par ailleurs, une légère diminution du nombre de plaquettes, demeurant dans les limites de la normale, a également été observée chez les patients traités par MPG-époétine bêta. Un nombre de plaquettes inférieur ou égal à $100 \times 10^9/L$ a été observé chez 7% des patients traités par MPG-époétine bêta et chez 4% de ceux recevant un autre ASE.

Le Plan de Gestion des Risques européen prévoit un suivi des patients concernant l'incidence des événements thromboemboliques y compris pulmonaires et les hémorragies gastro-intestinales.

A ce jour, aucun des patients traités par MPG-époétine dans les études cliniques n'a développé d'anticorps anti-érythropoïétine.

On ne dispose pas de données de tolérance à long terme (au-delà de 2 ans) évaluant les risques liés à la stimulation continue des précurseurs érythrocytaires (notamment risque de croissance incontrôlée). Des résultats de tolérance à plus long terme, issus de la prolongation de 104 semaines des études de phase II et III, sont attendus.

3.3. Conclusion

L'efficacité de la MPG-époétine bêta a été évaluée dans 6 études de phase III contrôlées versus d'autres ASE (époétine alpha et bêta, darbépoétine alpha), randomisées, ouvertes.

Les études AMICUS et ARCTOS ont été réalisées chez des patients atteints d'IRC naïfs de traitement par ASE. L'objectif de ces études était la correction de l'hémoglobinémie pour atteindre un taux d'Hb ≥ 11 g/dL et une augmentation ≥ 1 g/dL par rapport à l'état initial (définition du patient répondeur) pendant une période 24 semaines dans l'étude AMICUS et 28 semaines dans l'étude ARCTOS.

Les études MAXIMA, PROTOS, STRIATA et RUBRA ont été réalisées chez des patients atteints d'IRC déjà traités par ASE. Après une phase d'adaptation de la dose de 28 semaines, la variation du taux moyen d'Hb a été évaluée sur une période de 8 semaines.

Selon les études, la MPG-époétine bêta a été administrée par voie SC ou IV à un rythme d'administration de 1 injection toutes les 2 ou 4 semaines. La dose était ajustée toutes les 4 semaines si la réponse au traitement était inadéquate.

Chez des patients naïfs de traitement par ASE, la MPG-époétine bêta en 1 administration SC ou en IV toutes les 2 semaines a été efficace pour corriger l'hémoglobinémie. Le pourcentage de répondeurs a été de 93,3% (IC_{95%}=[87,7 ; 96,9]) versus 91,3% avec l'époétine alpha ou bêta (IC_{95%}=[79,2 ; 97,6]) dans l'étude AMICUS (patients dialysés) et de 97,5% (IC_{95%}=[93,8 ; 99,3]) versus 96,3% avec la darbépoétine alpha (IC_{95%}=[92,1 ; 98,6]) dans l'étude ARCTOS (patients non dialysés). De plus, dans cette seconde étude, la MPG-époétine bêta a été non-inférieure à la darbépoétine alpha sur la variation moyenne du taux d'Hb entre la phase d'évaluation et l'état initial.

En traitement d'entretien, chez les patients précédemment traités par ASE, après une phase d'adaptation de la dose, la MPG-époétine bêta en administration SC ou IV 1 fois toutes les 2 ou 4 semaines a été non-inférieure aux autres ASE sur la variation du taux d'Hb entre la phase d'évaluation et l'état initial.

Les données de tolérance issues de l'ensemble des études de phase II et de phase III ont montré que le profil de tolérance de la MPG-époétine a été similaire à celui des autres ASE. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été l'hypertension ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). Cependant, des différences existent : les embolies pulmonaires et les hémorragies gastro-intestinales ont été plus fréquentes avec la MPG-époétine qu'avec les comparateurs (9 cas d'embolie pulmonaire sur 1789 patients sous MPG-époétine et aucun cas avec les comparateurs). Le Plan de Gestion des Risques européen prévoit un suivi des patients concernant l'incidence de ces événements indésirables. Des données de tolérance à long terme (prolongation de 104 semaines des études de phase II et III) sont attendues.

En conclusion, la MPG-époétine bêta a été aussi efficace que les autres ASE avec un profil de tolérance similaire. Toutefois, des incertitudes subsistent sur la tolérance à plus long terme : risques cardiovasculaire, hémorragique, et risque lié à la stimulation continue des récepteurs de l'érythropoïétine et des précurseurs érythrocytaires.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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, de morbidité, de risque d'hospitalisation et elle altère la qualité de vie des patients. Chez les patients en IRC terminale, c'est-à-dire avec un débit de filtration inférieur à 15 mL/min/1,73 m², la mise sous dialyse ou la transplantation doivent être envisagées.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu de la fréquence, de la gravité de l'insuffisance rénale chronique et de l'anémie qui lui est associée, son fardeau en termes de santé publique est modéré.

L'amélioration de la prise en charge de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (priorité du GTNDO² : Amélioration de la qualité de vie des patients insuffisants rénaux chroniques).

Toutefois, le besoin thérapeutique peut être considéré comme couvert par les agents stimulant l'érythropoïèse existants.

Au vu des données disponibles (notamment données sur la qualité de vie insuffisantes), malgré sa commodité d'emploi (injections plus espacées que pour les agents stimulant l'érythropoïèse existants), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients pour la spécialité MIRCERA.

De plus, la transposabilité des résultats de ces études à la pratique n'est pas assurée en raison d'une incertitude sur la tolérance de MIRCERA, (notamment, complications cardiovasculaires) du fait de sa demi-vie très longue (le contrôle d'une éventuelle sur-correction de l'hémoglobinémie risquant d'être difficile) et de la durée effective du traitement.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité MIRCERA.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (transfusions).

Le service médical rendu par MIRCERA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

² Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique de référence

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

Chez tout patient ayant une maladie rénale chronique et une hémoglobine 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 cible d'hémoglobine supérieure à 11 g/dL.

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.

Les ASE peuvent être administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Pour les patients hémodialysés, la voie intraveineuse peut être préférée pour le confort du patient.

Chez les patients non hémodialysés, l'ASE est administré préférentiellement par voie sous-cutanée.

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 : la supplémentation en fer, en vitamines (C, B12, acide folique) et L carnitine.

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

4.3.2. Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

MIRCERA, Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta, est un ASE supplémentaire destiné à la prise en charge de l'anémie chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

4.4. Population cible

La population cible de MIRCERA est représentée par les patients en insuffisance rénale chronique ayant une anémie. Cette population comprend :

- les patients sous dialyse
- les patients non encore dialysés.

La population peut être estimée à partir des données suivantes³ :

- En France, 30.000 patients⁴ sont sous dialyse et 90% d'entre eux (avis d'expert) ont une anémie relevant d'un traitement par érythropoïétine.

³ BEH – L'insuffisance rénale chronique – 27 septembre 2005

⁴ La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse en France en 2003 : l'enquête nationale Sros-IRCT

- 6.500 et 7.500 patients⁵ sont au stade de pré-dialyse, 42%⁶ d'entre eux ont reçu de l'érythropoïétine avant leur première dialyse.

Sur la base de ces données, la population cible de MIRCERA est estimée à environ 30.000 patients par an, dont 27.000 sous dialyse et 2.700 à 3.150 en pré-dialyse.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

La Commission de la Transparence souhaite la mise en place d'une étude de suivi des patients (insuffisants rénaux) traités par MIRCERA en France dont l'objectif est de documenter, en situation réelle de traitement :

- les conditions d'utilisation de ce traitement, y compris :
 - les caractéristiques cliniques des patients traités (dialysés ou non, motif de l'insuffisance rénale, vérification de l'absence de carence martiale ou vitaminique ...),
 - l'évolution de la posologie de MIRCERA (dose, fréquence des injections, durée de traitement) en phase de correction et en phase d'entretien,
 - les modalités de suivi de l'hémoglobinémie et de l'hématocrite ;
- l'évolution des taux d'hémoglobinémie au cours du traitement et la survenue des événements thromboemboliques ;
- la fréquence et les motifs des arrêts de traitement ;
- l'évolution de la qualité de vie des patients traités.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

La Commission de Transparence souhaite :

- que cette étude de suivi soit réalisée pour l'ensemble des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) bénéficiant de l'indication AMM « insuffisance rénale » ;
- disposer des données issues du Plan de Gestion de Risque européen.

4.5.1. Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement

65%

4.5.3. Médicament d'exception

La commission recommande de donner à MIRCERA un statut de médicament d'exception. Une fiche d'information thérapeutique précisera le périmètre de remboursement et la posologie correspondante de même que les conditions de mise sous traitement, de suivi des patients et d'arrêt du traitement par MIRCERA.

⁵ Avis de Commission de la transparence du 24 janvier 2001 relatifs aux spécialités EPREX et NEORECORMON, du 5 septembre 2001 relatif aux spécialités ARANESP

⁶ Incidence et évaluation des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique dans sept régions françaises en 2003