

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 décembre 2014

MIRCERA 30 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 390 372 5 7)

MIRCERA 50 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 381 514 5 9)

MIRCERA 75 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 381 515 1 0)

MIRCERA 100 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 381 517 4 9)

MIRCERA 120 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 390 380 8 7)

MIRCERA 150 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 381 518 0 0)

MIRCERA 200 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 381 520 5 0)

MIRCERA 250 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 381 521 1 1)

MIRCERA 360 µg/0,6 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 390 381 4 8)

Laboratoire ROCHE

DCI	Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta
Code ATC (2014)	B03XA03 (agent stimulant l'érythropoïèse)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte. »

SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première intention de l'anémie symptomatique secondaire à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	20/07/2007 (procédure centralisée) ¹ 05/09/2008 (compléments de gamme ²) Plan de gestion des risques européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en néphrologie, en hématologie ou en médecine interne et médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile. Médicament d'exception

Classification ATC	2014 B Sang et organes hématopoïétiques B03 Préparations antianémiques B03X Autres préparations antianémiques B03XA Autres préparations antianémiques B03XA03 Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta
--------------------	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/07/2008 (JO du 31/07/2008).

Dans son avis initial (avis du 29/12/2007), la Commission de la transparence avait souhaité, comme pour les autres agents stimulant l'érythropoïèse, la réalisation d'une étude de suivi des patients insuffisants rénaux traités par MIRCERA en France dont l'objectif était 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'hémoglobininémie et de l'hématocrite ;
- l'évolution des taux d'hémoglobininémie 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.

¹ MIRCERA 50 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie (B/1)

MIRCERA 75 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie (B/1)

MIRCERA 100 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie (B/1)

MIRCERA 150 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie (B/1)

MIRCERA 200 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie (B/1)

MIRCERA 250 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie (B/1)

² MIRCERA 30 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie (B/1)

MIRCERA 120 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie (B/1)

MIRCERA 360 µg/0,6 ml, solution injectable en seringue préremplie (B/1)

Deux études observationnelles (OCEANE et HORTENSIA) ont été réalisées par le laboratoire pour répondre à la demande de la Commission de la transparence ; leurs résultats sont analysés dans le présent avis.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte (voir rubrique 5.1³). »

Depuis son inscription, l'indication thérapeutique de MIRCERA a été modifiée à deux reprises (ajouts en gras, suppressions en barré) :

- Décision du 05/03/2008 :

« Traitement de l'anémie **symptomatique** de l'insuffisance rénale chronique (IRC).

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

- Décision du 15/05/2012 : libellé actuel

« Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) **chez l'adulte (voir rubrique 5.1)**.

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

04 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.

Posologie

Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

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. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

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 (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 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 (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

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

³ Du RCP.

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) :

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

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 (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA 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 MIRCERA est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoétin alfa ou d'epoétin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoétin alfa ou l'epoétin.

Tableau n°1 : Doses initiales de MIRCERA

Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbépôétine 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 10 g/dl (6,21 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 (0,22 mmol/l) 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 sont recommandées chez ces patients.

Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement prescrit 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.

Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population âgée

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.

Population 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.

Mode d'administration

MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Il peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents. Pour plus d'instructions sur l'administration de ce médicament, se reporter à la rubrique 6.6⁴. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Il s'agit des autres agents stimulant l'érythropoïèse :

Spécialité	DCI	Laboratoire	Date avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge
Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant : - Traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale. - Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés.						
EPREX	époétine alpha	Janssen-Cilag	24/01/01 (i)	Important	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'ASMR (niveau I)	Oui
BINOCRIT	époétine alpha	Sandoz	20/02/08 (i)	Important	BINOCRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)	Oui

⁴ Du RCP

RETACRIT	époétine zêta	Hospira France	03/09/08 (i)	Important	RETACRIT, en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)	Oui
Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.						
NEORECOR-MON	époétine bêta	Roche	24/01/01 (i)	Important	Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'amélioration du service médical rendu par NEORECORMON (niveau I).	Oui
ARANESP	darbépoétine alpha	Amgen	05/09/01 (i)	Important	ARANESP partage le même niveau d'ASMR que les autres érythropoïétines (avis du 13/12/00 et 24/01/01) dans le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans.	Oui
			29/10/08 (EI > 11 ans)	Important	ARANESP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres érythropoïétines dans cette extension d'indication.	Oui
Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.						
EPORATIO	époétine thêta	Ratiopharm	10/02/10 (i)	Important	EPORATIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) indiqués dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique.	Oui

(i) : Avis initial

(EI) : Extension d'indication

05.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	19/12/2007 (inscription)
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. »
SMR	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 GTNDO⁵ : 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 <u>important</u>.

⁵ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

ASMR	MIRCERA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>niveau V</u>) par rapport aux autres agents stimulant l'érythropoïèse indiqués dans la correction de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique.
Etudes demandées	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'hémoglobininémie et de l'hématocrite ; ▪ l'évolution des taux d'hémoglobininémie 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.

Date de l'avis	26/11/2008 (inscription des dosages de MIRCERA 30 µg/0,3 ml, 120 µg/0,3 ml et 360 µg/0,6 ml)
Indication	« Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC). La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications. »
SMR	Le service médical rendu par ces spécialités est <u>important</u> .
ASMR	Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu.

Date de l'avis	02/02/2011 Modification du RCP au niveau des rubriques « Posologie et mode d'administration », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » (réactions d'hypersensibilité dont des réactions anaphylactiques).
Indication	« Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC). La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications. »
Conclusion	Dont acte.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 4 études cliniques d'efficacité à l'appui de sa demande dans l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique dont :

2 études chez des patients non dialysés :

- une étude de phase III comparative versus Aranesp (CORDATUS) réalisée chez des patients IRC non dialysés naïfs de traitement par agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) ;
- une étude de phase IIIb (PRADO) non comparative réalisée chez des patients IRC non dialysés déjà traités par ASE. Cette étude ne sera pas décrite ci-après dans la mesure où elle n'est pas comparative.

2 études chez des patients dialysés :

- une étude de phase III comparative versus darbepoétin alfa ou epoétin beta (HELYS) réalisée chez des patients IRC hémodialysés déjà traités par ASE ;
- une étude de phase IIIb (MISTRAL) non comparative réalisée chez des patients IRC sous dialyse péritonéale déjà traités par ASE.

Les études PRADO et MISTRAL ne seront pas décrites ci-après dans la mesure où elles ne sont pas comparatives.

7.1.1 Etude dans l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez des patients non dialysés et naïfs de traitement par ASE

	Etude CORDATUS
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité entre MIRCERA en injections SC mensuelles et ARANESP (darbépéotéine alpha), en injections hebdomadaires ou toutes les 2 semaines, chez des patients IRC non dialysés et naïfs de traitement par ASE.
Méthode	Etude comparative de non-infériorité ouverte, randomisée versus comparateur actif
Critères d'inclusion	• âge ≥ 18 ans • IRC de stade 3 (Clairance de la créatinine (CICr)/Débit de filtration glomérulaire (DFG) 30-59 ml/min/1,73 m²) ou de stade 4 (CICr/DFG 15-29 ml/min/1,73 m²) ne nécessitant pas de dialyse. Le rapport CICr/DFG était estimé lors de la première visite de screening par la formule de Cockcroft-Gault ou l'équation simplifiée de MDRD, dérivée de l'équation globale de MDRD. • Anémie définie par un taux d'Hb $< 10,5$ g/dl déterminé à partir de la moyenne de deux valeurs du taux d'Hb évaluée avec au moins un jour d'intervalle pendant le screening. • Statut martial adéquat défini par une ferritine sérique ≥ 100 ng/ml ou une TSAT $\geq 20\%$ (ou un pourcentage de globules rouges hypochromes $< 10\%$) déterminé à partir de la moyenne de 2 valeurs évaluées à au moins un jour d'intervalle pendant le screening.
Parmi les critères de non inclusion	• Traitement par ASE dans les 12 semaines précédant la première visite de sélection ou pendant la période de sélection. • Traitement immunosuppresseur dans les 12 semaines précédant la première visite de sélection ou pendant la période de sélection • Une ou plusieurs transfusions de culots globulaires dans les 8 semaines précédant la sélection ou pendant la période de sélection. • Hémoglobinopathie. • Hémolyse. • Déficit connu en vitamine B12. • Déficit connu en acide folique. • Erythroblastopénie ou antécédents d'érythroblastopénie. • Hypersensibilité connue à un des traitements de l'étude. • Patients précédemment traités par MIRCERA.

Groupes de traitement	• MIRCERA : 1,2 µg/kg en injections SC mensuelles • ARANESP : 0,45 µg/kg en injections SC hebdomadaires ou 0,75 µg/kg toutes les 2 semaines Adaptation des doses en fonction du taux d'hémoglobine (Hb) et de la variation du taux d'hémoglobine.
Déroulement de l'étude	• Période de présélection de 2 semaines (période de référence) et randomisation en 2 groupes parallèles ARANESP et MIRCERA • Période de correction de 20 semaines • Période d'évaluation de 8 semaines
Critères de jugement principaux	• <u>Taux de répondeurs</u> défini par : - une augmentation du taux d'Hb d'au moins 1,0 g/dl par rapport à l'inclusion et - un taux d'Hb $\geq 10,0$ g/dl avant la fin de la période d'évaluation sans avoir recours à une transfusion de culots globulaires. Analyse non comparative : la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du taux de répondeurs devait être supérieure à 60 %. • <u>Variation du taux d'Hb</u> entre la période d'évaluation et la période de référence.
Taille de l'échantillon	Un total de 126 patients dans le groupe MIRCERA était nécessaire pour démontrer que le taux de réponse était supérieur ou égal à 60 % avec une puissance de 90 % ; un total de 150 patients dans le groupe MIRCERA était nécessaire pour démontrer que la variation du taux d'Hb était supérieure à -0,75 g/dl avec une puissance de 90% et un risque α de 5 %. Aussi, un total de 300 patients, randomisés selon un ratio 1 :1 dans chacun des groupes de traitement était requis pour atteindre les objectifs principaux de l'étude.
Analyse statistique	L'analyse des deux critères de jugement principaux a été réalisée sur la population en intention de traiter (ITT) et par ordre hiérarchique : 1 – Taux de répondeurs 2 – variation du taux d'Hb Pour conclure à la non-infériorité du traitement par MIRCERA par rapport au traitement par ARANESP, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements en termes de variation du taux d'Hb devait être supérieure à -0,75 g/dl.

Résultats :

➤ Caractéristiques des patients inclus :

Un total de 307 patient a été randomisé dont 153 dans le groupe MIRCERA et 154 dans le groupe ARANESP.

Le pourcentage d'arrêt prématuré de l'étude a été de 8 % (12 patients) dans le groupe MIRCERA et de 11 % (17 patients) dans le groupe ARANESP. La principale cause d'arrêt de l'étude était liée à la tolérance (6 patients dans chacun des 2 groupes).

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes (voir tableau 1).

Le taux d'Hb moyen était de 9,53 g/dl. Un peu plus de la moitié des patients avait un taux d'Hb compris dans l'intervalle [9,0 ; 10,0[g/dl (59 % des patients du groupe MIRCERA et 60 % des patients du groupe ARANESP et environ 20 % avaient un taux d'Hb compris dans l'intervalle [10 ; 10,5[g/dl.

Le taux de saturation à la transferrine était de $26,63 \pm 11,25$ % groupe MIRCERA et de $25,19 \pm 10,86$ % dans le groupe ARANESP.

La proportion de patients ayant reçu un traitement par ASE remontant à plus de 12 semaines avant le screening était faible (les patients devaient être naïfs de traitement par ASE d'après le protocole de l'étude) : 16 patients (10,5%) dans le groupe MIRCERA et 23 patients (14,9 %) dans le groupe ARANESP.

Tableau 1 : caractéristiques des patients à l'inclusion de l'étude CORDATUS

		Population ITT (N=307)	
		Groupe MIRCERA (N=153)	Groupe Aranesp® (N=154)
Caractéristiques démographiques			
Age (année)	Effectif	153	154
	Moyenne ± E.T.	65,4±14,33	67,4±13,45
	Min. - Max.	18 - 87	18 - 89
Sexe	Effectif	153	154
	Hommes	67 (44%)	67 (44%)
	Femmes	86 (56%)	87 (56%)
Caractéristiques de la fonction rénale			
Etiologie de l'IRC	Effectif	153	154
	Diabètes	70 (46%)	69 (45%)
	HTA/Maladies vasculaires	75 (49%)	63 (41%)
	Néphropathie glomérulaire	18 (12%)	16 (10%)
Prise en charge de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique			
Taux d'hémoglobine (g/dl)	Effectif	153	154
	Moyenne ± E.T.	9,53 ± 0,74	9,53 ± 0,65
	Min. - Max.	5,38 – 10,62	7,42 – 10,60
Taux d'hémoglobine moyen (g/dl)	Effectif	153	154
	< 8	6 (4%)	5 (3%)
	[8 - 9[	21 (14%)	22 (14%)
	[9 – 10[	91 (59%)	92 (60%)
	[10 – 10,5[	34 (22%)	35 (23%)
	≥ 10,5	1 (<1%)	-
Ferritine (µg/l)	Effectif	153	154
	Moyenne ± E.T.	268,02 ± 283,59	289,37 ± 290,41
	Min. - Max.	22,33 – 2286,00	23,67 – 2244,17
Saturation de la transferrine (TSAT) (%)	Effectif	153	154
	Moyenne ± E.T.	26,63 ± 11,25	25,49 ± 10,86
	Min. - Max.	7,76 – 84,49	8,46 – 85,75
CRP (mg/l)	Effectif	153	154
	≤ 30	138 (90%)	144 (94%)
	>30	15 (10%)	10 (6%)
Antécédents de traitement par ASE	Effectif	153	154
	Oui	16 (10,5%)	23 (14,9%)
	Non	137 (89,5%)	131 (85,1%)

➤ Résultats sur les critères de jugement principaux de l'étude (population ITT) :

- **Taux de répondeurs**

Le taux de répondeurs a été de 94,12 %, IC_{95%} = [89,13 ; 97,28] avec MIRCERA et de 93,12 %, IC_{95%} = [88,38 ; 96,84] dans le groupe ARANESP.

Pour les deux groupes, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % était > 60 %.

- **Variation du taux d'hémoglobine entre la période d'évaluation et la période de référence**

La variation moyenne du taux d'Hb a été de 1,66 g/dl dans le groupe MIRCERA et de 1,69 g/dl dans le groupe ARANESP, soit une différence de - 0,036 g/dl (IC_{95%} = [- 0,252 ; 0,180]).

Selon les hypothèses statistiques (limite inférieure de l'IC_{95%} supérieur au seuil de non-infériorité de - 0,75 g/dl), il peut être conclu à la non-infériorité de MIRCERA par rapport à ARANESP sur la variation du taux d'Hb entre la période d'évaluation et la période de référence.

Des résultats similaires ont été obtenus dans la population *Per Protocole* : 1,640 g/dl dans le groupe MIRCERA et 1,649 dans le groupe ARANESP, soit une différence de -0,024 avec un IC_{95%} = [-0,239 ; 0,192].

7.1.2 Etude dans l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez des patients dialysés et déjà traités par ASE

Etude HELYS	
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'équivalence entre MIRCERA en injections SC ou IV mensuelles et ARANESP (darbépoétine alpha) ou NEORECORMON (époétine bêta), en injections SC ou IV hebdomadaires ou toutes les 2 semaines, chez des patients IRC dialysés et déjà traités par ASE.
Méthode	Etude comparative d'équivalence, ouverte, randomisée versus comparateur actif.
Critères d'inclusion	• âge ≥ 18 ans • IRC associée à une anémie • Hémodialyse selon la même technique et la même fréquence (3 fois par mois) depuis au moins 12 semaines avant la période de sélection. • Kt/V ≥ 1,2 (ou un URR ≥ 70%). • Taux moyen d'Hb compris entre [10-12 g/dl] pendant la période de sélection (moyenne de 3 valeurs d'Hb mesurées à S-4, S-2 et J0). • Traitement de maintenance continu en SC ou IV par époétine bêta (1 à 3 administrations par semaine) ou par darbépoétine alpha (QW ou Q2W) avec une fréquence d'administration identique et sans modification de la dose hebdomadaire totale reçue pendant la période de sélection et pendant les 4 semaines précédentes. • Statut martial adéquat : ferritine sérique > 100 ng/ml et/ou TSAT > 20% (ou pourcentage de globules rouges hypochromes < 10%).
Parmi les critères de non inclusion	• Saignement aigu ou chronique significatif (par exemple un saignement d'origine gastro-intestinale). • Une ou plusieurs transfusions de culots globulaires dans les 8 semaines précédant la période de référence. • Dose hebdomadaire d'époétine bêta > 16000UI ou dose hebdomadaire de darbépoétine alpha > 80 µg dans les 4 semaines précédant la période d'inclusion (soit 8 semaines avant l'inclusion). • Hémoglobinopathie. • Hémolyse (haptoglobine < 30mg/dl ou autre test d'hémolyse). • Maladie maligne active depuis les 5 dernières années (excepté les cancers cutanés hors mélanome). • Déficit connu en Vitamine B12. • Déficit connu en acide folique. • Patient présentant un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une coronaropathie sévère ou instable, une maladie hépatique sévère dans les 12 semaines précédant la période de référence. • Plaquettes > 500 x 10⁹/l ou < 100 x 10⁹/l. • Erythroblastopénie. • Hypersensibilité connue à une érythropoïétine recombinante, au polyéthylène glycol ou tout autre constituant du traitement à l'étude.
Groupes de traitement	• MIRCERA : en injections SC ou IV mensuelles. Choix de la dose de départ en fonction des doses précédentes de darbépoétine alpha et d'époétine bêta. • ARANESP ou NEORECORMON : en injections SC ou IV hebdomadaires ou toutes les 2 semaines Adaptation des doses en fonction du taux d'Hb et de la variation du taux d'hémoglobine pour maintenir un taux d'Hb dans un intervalle de ± 1 g/dl par rapport au taux initial et dans l'intervalle cible de [10 ; 12] g/dl.
Déroulement de l'étude	• Période de présélection de 4 semaines (période de référence) et randomisation en 2 groupes parallèles : groupe MIRCERA et groupe ARANESP ou NEORECORMON • Période d'adaptation des doses de 16 semaines • Période d'évaluation de 8 semaines • Période de suivi de 24 semaines
Critère de jugement principal	• Taux de répondeurs défini par le pourcentage de patients maintenant leur taux moyen d'Hb dans l'intervalle cible [10 ; 12] g/dl.

Parmi les critères de jugement secondaires	- Variation du taux d'Hb entre la période d'évaluation et l'état initial (période de référence). - Pourcentage de patients maintenant leur taux d'Hb dans un intervalle de ± 1 g/dl par rapport au taux initial et dans l'intervalle cible de [10 ; 12] g/dl pendant la période d'évaluation (semaines 16 à 24) et pendant la période de suivi (semaines 28 à 48).
Taille de l'échantillon	Afin de démontrer une différence de 15 % entre la proportion de patients maintenant leur taux d'Hb dans l'intervalle cible [10 ; 12] g/dl entre les deux groupes, avec une puissance de 80 % et un risque α de 5 %, le nombre de patients nécessaire à inclure était de 450 patients, randomisés selon un ratio 1 :2 (300 dans le groupe MIRCERA et 150 dans le groupe darbépoéline alpha ou époéline bêta).
Analyse statistique	Pour conclure à l'équivalence du traitement par MIRCERA par rapport au traitement par ARANESP ou NEORECORMON, les limites de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements en termes de pourcentage de répondeurs devait être comprises dans l'intervalle [-15 % ; + 15 %] dans la population per protocole (PP).

Résultats

➤ Caractéristiques des patients inclus

Un total de 409 patients a été randomisé dont 271 dans le groupe MIRCERA et 138 dans le groupe ARANESP/NEORECORMON.

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 22 % (n = 61) dans le groupe MIRCERA et de 14 % (n = 19) dans le groupe ARANESP/NEORECORMON. La principale cause d'arrêt dans les deux groupes a été le décès du patient (31,1 % des cas dans le groupe MIRCERA et 31,6 % des cas dans le groupe ARANESP/NEORECORMON). Les autres causes d'arrêt ont été comparables dans les deux groupes (déviation au protocole dans 11,3 % cas et retrait du consentement dans 8,8 % des cas), excepté pour les arrêts liés à un effet indésirable (8,2 % des cas dans le groupe MIRCERA et aucun dans le groupe ARANESP/NEORECORMON).

Le taux d'Hb moyen était de 11,2 g/dl. La majorité des patients (90,2 %) avait un taux d'Hb compris dans l'intervalle [10,0 ; 12,0] g/dl.

Le statut martial était adéquat (défini par une ferritinémie > 100 µg/l ou un TSAT > 20 %) chez 97,8 % des patients.

Les patients étaient dialysés depuis 50,5 mois en moyenne et 31,30 mois en médiane.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude HELYS

		MIRCERA (N=271)	ARANESP/NEORECORMON (N=138)
Caractéristiques démographiques et cliniques			
Age (années)	Effectif	271	138
	Moyenne $\pm$ E.T.	70,2 $\pm$ 13,6	70,1 $\pm$ 14,3
	Min. – Max.	26,4 – 97,3	25,2 – 93,3
Sexe	Effectif	271	138
	Homme	155 (57,2%)	74 (53,6%)
	Femme	116 (42,8%)	64 (46,4%)
IMC (kg/m²)	Effectif	264	135
	Moyenne $\pm$ E.T.	26,2 $\pm$ 5,8	25,3 $\pm$ 5,0
	Min. – Max.	15,7 – 60,0	16,2 – 42,1
Caractéristiques et évaluation de la fonction rénale			
Ancienneté de l'IRC (années)	Effectif	255	135
	Moyenne $\pm$ E.T.	9,8 $\pm$ 9,3	10,7 $\pm$ 10,0
	Médiane	7,0	7,0
	Min. – Max.	0 - 52	1 - 52
Etiologie de l'IRC	Effectif	271	138
	Diabète	61 (22,5%)	31 (22,5%)
	Hypertension/maladies vasculaires	53 (19,6%)	35 (25,4%)
	Glomérulonéphrites	33 (12,2%)	20 (14,5%)
	Autres	124 (45,7%)	52 (37,6%)

Durée entre la dialyse et J0 (mois)	Effectif Moyenne $\pm$ E.T. Médiane Min. – Max.	269 47,2 $\pm$ 52,1 29,13 2,1 – 440,3	138 57,1 $\pm$ 72,1 35,97 3,9 – 391,4
Taux d'hémoglobine			
Taux d'Hb (g/dL)	Effectif Moyenne $\pm$ E.T. Min. – Max.	271 11,2 $\pm$ 0,6 8,6 – 13,8	138 11,3 $\pm$ 0,6 9,8 – 12,8
Taux d'Hb dans l'intervalle cible [10-12] g/dL	Effectif Oui	271 245 (90,4%)	138 124 (89,9%)
Statut martial adéquat*	Effectif Oui	271 264 (97,4%)	138 136 (98,6%)

* Défini par une ferritinémie supérieure à 100 µg/L ou un TSAT > 20%.

➤ Résultats sur le critère de jugement principal

Dans la population PP, le pourcentage de patient ayant maintenu leur taux d'Hb dans l'intervalle cible [10 ; 12] g/dl pendant la période d'évaluation a été de 67,9 % dans le groupe MIRCERA et de 72,5 % dans le groupe ARANESP ou NEORECORMON soit une différence de -4,6 %, IC_{95%} = [-14,7 ; 5,5 %]. Les limites de cet intervalle de confiance à 95 % étant comprise dans l'intervalle d'équivalence [-15 % ; + 15 %], il peut être conclu à l'équivalence entre les deux groupes de traitement pour ce critère.

Ce résultat a été confirmé par l'analyse en intention de traiter (ITT) mais pas par l'analyse de sensibilité pour laquelle les patients ayant eu au moins une valeur manquante entre les semaines 16 à 24 ont été considérés comme non répondeurs.

➤ Résultats sur les critères de jugement secondaires

Variation moyenne du taux d'Hb entre la période d'évaluation et la période de référence :

Dans la population PP, la variation moyenne observée entre les deux périodes a été de 0,05 $\pm$ 1,1 g/dl dans le groupe MIRCERA et de -0,03 $\pm$ 0,9 g/dl dans le groupe ARANESP ou NEORECORMON, soit une différence de -0,09 g/dl (IC_{95%} = [-0,31 ; 0,13]). Les limites de cet intervalle de confiance à 95 % étant comprise dans l'intervalle d'équivalence [-0,75 ; 0,75] g/dl, il peut être conclu à l'équivalence entre les deux groupes pour ce critère.

Ce résultat a été confirmé dans l'analyse en ITT.

Pourcentage de patients ayant eu une variation de $\pm$ 1 g/dl du taux d'Hb tout en maintenant leur taux d'Hb dans l'intervalle cible [10 ; 12] g/dl :

Le pourcentage de patients ayant eu une variation de 1g/dl du taux d'Hb tout en maintenant leur taux d'Hb dans la cible [10-12 g/dl] était de 49,6 % à S16 et de 51,1 % à S48 dans le groupe MIRCERA et de 62,4 % à S16 et de 53,1 % à S48 dans le groupe ARANESP/NEORECORMON.

07.2 Tolérance/Effets indésirables

7.2.1 Données issues des études Cliniques

➤ Etude CORDATUS

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été de 73 % dans le groupe MIRCERA et de 79 % dans le groupe ARANESP. Les événements indésirables les plus fréquents ont été respectivement dans le groupe MIRCERA et dans le groupe ARANESP : les infections et les infestations (27 % vs 32 %), les troubles vasculaires (21 % vs 28 %), les troubles gastro-intestinaux (23 % vs 21 %) et les troubles métaboliques (18 % vs 22 %).

Dix patients (7 %) du groupe MIRCERA et 17 patients (11 %) du groupe ARANESP ont eu un événement indésirable lié au traitement. Le principal événement indésirable lié au traitement a été l'hypertension avec 5 % et 10 % des patients respectivement dans le groupe MIRCERA et le groupe ARANESP.

Les événements indésirables graves ont concerné 19 % des patients du groupe MIRCERA et 25 % des patients du groupe ARANESP. Aucun événement indésirable grave n'a été attribué au traitement.

Un total de 10 patients (6,7 %) du groupe MIRCERA et 17 patients (11,0 %) groupe ARANESP a arrêté l'étude pour intolérance (2 cas dans chaque groupe, non graves dans le groupe MIRCERA et graves dans le groupe ARANESP) ou décès (4 décès dans le groupe MIRCERA et 7 décès dans le groupe ARANESP. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement.

Les événements indésirables d'intérêt particulier ont été suivis (l'hypertension, l'arythmie, l'insuffisance cardiaque chronique, les infections, les accidents vasculaires cérébraux, les arrêts cardiaques, les infarctus du myocarde, les embolies pulmonaires et les événements de thromboses) : 26 % de patients du groupe MIRCERA a eu au moins un tel événement (39 patients), versus 32 % dans le groupe ARANESP (49 patients). L'événement indésirable d'intérêt particulier le plus fréquemment rapporté a été l'hypertension : 16 % dans le groupe MIRCERA et 24 % dans le groupe ARANESP.

➤ Etude HELYS

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été 71,0 % dans le groupe MIRCERA et 77,0 % dans le groupe ARANESP/NEORECORMON.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une bronchite (8,0 % dans le groupe MIRCERA et 9,4 % dans le groupe ARANESP/NEORECORMON), les complications de fistules artério-veineuses (6,2 % versus 8,6 %), une diarrhée (4,3 % versus 10,8 %), des spasmes musculaires (2,9 % versus 3,6 %), les malaises (3,6 % dans les deux groupes) et les infections du tractus urinaires (2,9 % versus 4,3 %).

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable émergent⁶ a été de 69,9 % dans le groupe MIRCERA et de 72,7 % dans le groupe ARANESP/NEORECORMON.

Les événements émergents ont été liés au traitement chez 2,5 % des patients (n=7) du groupe MIRCERA, soit 8 événements : céphalée (n=1), malaise avec hypotension pendant une séance d'hémodialyse (n=1), bouffées de chaleur (n=1), fourmillements dans le bras gauche (n=1), accentuation de la diminution du taux de réticulocytes (n=1), neuropathie optique ischémique (n=1) et diminution du taux d'hémoglobine (n=2). Seule la neuropathie optique ischémique a été jugée comme grave par les investigateurs et a conduit à l'arrêt définitif de traitement par MIRCERA.

Dans le groupe comparateur, 2,2 % des patients (n=3) ont eu un événement indésirable émergent relié au traitement : crampes musculaires à la fin de la session d'hémodialyse (n=1), sténose au niveau de la fistule artério-veineuse (n=1), augmentation du taux d'hémoglobine (n=1). Ces événements n'ont pas été considérés comme graves et n'ont pas entraîné d'arrêt de traitement temporaire ou définitif.

L'événement indésirable émergent a été jugé grave chez 35,1 % des patients du groupe MIRCERA et chez 38,8 % des patients du groupe ARANESP/NEORECORMON. Hormis la neuropathie optique ischémique, aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme relié au traitement.

Un décès a été rapporté chez 19 patients (6,9 %) du groupe MIRCERA à la suite d'un événement indésirable grave émergent et chez 6 patients (4,3 %) du groupe ARANESP/NEORECORMON à la suite d'un événement indésirable émergent (n=4) ou tardif (n=2). Aucun événement indésirable grave ayant précédé le décès d'un patient n'a été considéré comme relié au traitement par les investigateurs. Aucun décès n'était relié à un événement cardiovasculaire.

⁶ Événement indésirable apparaissant entre la première administration du traitement et 30 jours après la dernière administration.

7.2.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance concernant la période du 20/07/2007 au 19/07/2012.

L'analyse de ces données a conduit à la modification de la rubrique « Effets indésirables » du RCP par l'ajout :

- des cas de réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques, rapportés spontanément depuis la commercialisation, de fréquence inconnue (23/08/2010) ;
- une légère diminution du taux de plaquettes, demeurant dans les limites de la normale, observée lors des essais cliniques, de fréquence inconnue (20/10/2011) ;
- des cas de thrombopénie rapportés spontanément depuis la commercialisation, de fréquence inconnue (20/10/2011).

Par ailleurs, des modifications relatives à l'ensemble des ASE ont été apportées :

- un risque accru de mortalité et morbidité cardiovasculaire lorsque l'administration d'époétines vise à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (05/03/2008) ;
- des cas d'érythroblastopénie rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines (04/06/2010) ;
- des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, rapportés spontanément depuis la commercialisation, de fréquence inconnue (17/06/2011) ;
- les données d'un essai clinique mené avec l'époétine alpha et la darbépoétine alpha ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) (20/06/2011) ;
- des cas d'érythroblastopénie par anticorps anti-érythropoïétine rapportés depuis la commercialisation, de fréquence inconnue (20/10/2011).

7.2.3 Plan de gestion des risques

Les risques identifiés importants associés au traitement par MIRCERA et présentés dans le plan de gestion du risque sont les suivants :

- thrombose de l'abord vasculaire,
- hypertension artérielle,
- encéphalopathie hypertensive,
- baisse du taux de plaquettes,
- érythroblastopénie par anticorps anti-érythropoïétine,
- réactions d'hypersensibilité.

Les risques potentiels importants sont les suivants :

- risques cardiovasculaires (arythmie, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque),
- événements thromboemboliques, dont l'embolie pulmonaire,
- saignements gastro-intestinaux.

Les informations considérées comme manquantes, nécessaires pour mieux appréhender le profil de sécurité d'emploi du médicament, sont les suivantes :

- profil de sécurité chez les patients ayant une maladie inflammatoire chronique,
- tolérance en cas de grossesse / allaitement,
- profil de sécurité chez l'enfant,
- effets sur la croissance tumorale.

07.3 Données d'utilisation et d'efficacité issues des études post-inscription OCEANE (patients non dialysés) et HORTENSIA (patients dialysés)

7.3.1 Objectifs et méthode

Dans son avis du 19 décembre 2007, la CT avait souhaité que soit mise en place « une étude de suivi des patients (insuffisants rénaux) traités par MIRCERA en France dont l'objectif était de documenter, en situation réelle de traitement, les conditions d'utilisation de ce traitement (caractéristiques cliniques des patients traités [...], évolution de la posologie de MIRCERA [...] en phase de correction et en phase d'entretien, modalités de suivi de l'hémoglobine et de l'hématocrite), l'évolution des taux d'hémoglobine au cours du traitement et la survenue des événements thromboemboliques, la fréquence et les motifs des arrêts de traitement et l'évolution de la qualité de vie des patients traités ».

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a mis en place deux études chez les insuffisants rénaux l'une chez les dialysés (étude HORTENSIA) et l'autre chez les non dialysés (étude OCEANE).

Ces études sont deux cohortes observationnelles multicentriques réalisées en France avec une durée de suivi de 12 mois.

Leur objectif principal était de décrire en pratique médicale courante la prise en charge thérapeutique par MIRCERA de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique chez des patients dialysés – quel que soit le mode de dialyse : hémodialyse (HD) ou dialyse péritonéale (DP) - (étude HORTENSIA) ou non (étude OCEANE).

Les objectifs secondaires étaient notamment décrire les caractéristiques des patients, l'évolution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, les paramètres influençant la réponse au traitement, les caractéristiques biologiques reflétant l'efficacité de la dialyse (étude HORTENSIA), la tolérance du produit, l'observance au traitement, l'évolution de leur qualité de vie (mesurée par le questionnaire de qualité de vie SF36).

L'étude HORTENSIA a été réalisée de mars 2010 à août 2011 auprès des néphrologues impliqués dans la prise en charge de l'IRC en hémodialyse ou dialyse péritonéale et exerçant dans des centres comportant au moins 10 postes de dialyse. L'étude OCEANE a été réalisée de mai 2009 à janvier 2011 auprès des néphrologues impliqués dans la prise en charge de l'IRC.

Ont été inclus de manière consécutive les patients hémodialysés depuis plus de 3 mois (étude HORTENSIA) ou non hémodialysés (étude OCEANE), nouvellement traités ou déjà traités par agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) et débutant un traitement par MIRCERA à l'inclusion.

Les critères de non-inclusion ont été la participation à un essai clinique et une anémie due à une pathologie maligne associée (étude HORTENSIA).

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant une concentration d'hémoglobine dans l'intervalle cible [10 - 12] g/dl vers le 6^{ème} mois (entre 5 et 7M) de traitement.

7.3.2 Principaux résultats chez les dialysés et déjà traités par ASE (étude HORTENSIA)

➤ Caractéristiques des patients

Au total, 251 néphrologues ont accepté de participer à l'étude et 112 ont inclus entre 1 et 10 patients (médiane 3). Ils exerçaient principalement dans un centre de dialyse (92 %), à l'hôpital public (36,4 %), en clinique privée (22,7 %) et dans des centres régionaux (20 %).

Sur les 419 patients recrutés, 405 (96,7 %) patients répondaient aux critères d'inclusion et de non-inclusion, dont 369 étaient sous hémodialyse (HD) parmi lesquels 355 étaient non naïfs d'ASE et 36 patients sous dialyse péritonéale (DP) parmi lesquels 32 étaient non naïfs d'ASE.

Compte tenu du faible nombre de patients naïfs d'ASE (n=18) et de patients sous DP (n=36), seuls les 355 patients sous HD non naïfs d'ASE ont été analysés.

Leurs caractéristiques à l'inclusion étaient les suivantes :

- Sexe masculin : 58,9 % ;
- Age moyen : 65,8 ans (ET $\pm$ 15,3) ;
- Indice de masse corporel moyen après hémodialyse de $25,9 \pm 6,0$ kg/m² ;
- Durée médiane d'ancienneté de l'IRC : 6,5 ans [min 0,3 - max 48,2] ;
- Causes de néphropathie : néphropathie vasculaire (104/351, 29,6 %), néphropathie diabétique (81/351, 23,1 %) ou néphropathie glomérulaire (75/351, 21,4 %), néphropathie tubulo-interstitielle (49/351, 14,0 %), néphropathie héréditaire (23/351, 6,6 %), indéfinie (39/351, 11,1%), autres (19/351, 5,4 %) ;
- Durée médiane d'ancienneté de la dialyse: 2,5 ans [min 0,0 - max 33,2] ;
- Stade d'IRC⁷ après session d'HD: stade I : 1/298 soit 0,3 %; II : 8/298 soit 2,7 %; III : 74/298 soit 24,8 %, IV : 187/298 soit 62,8 %, V : 28/298 soit 9,4 % ;
- Co-morbidités : 84 % présentaient une hypertension artérielle, 56 % une dyslipidémie, 29 % un diabète de type 2, 25 % une thrombose/anévrisme artériel, 21 % un antécédent d'infarctus du myocarde, 20 % une insuffisance cardiaque, 7 % un événement thromboembolique antérieur ;
- Taux d'Hémoglobine moyen ($\pm$ ET) : 11,33 g/dl $\pm$ 1,17 ;
- Taux d'Hb :
 - o < 10 g/dl : 44/355 (12,4 %),
 - o [10-12[: 207/355 (58,3 %),
 - o $\geq$ 12 : 104/355 (29,3 %).
- Taux d'Hb se situant dans la cible [10-12] à l'inclusion : 61,7% des patients ;
- Hématocrite : 35,0 % (ET $\pm$ 3,9)
- Fraction de réduction de l'urée moyenne était de 72,55 % (ET $\pm$ 10,56) entre le début et la fin de la dialyse ;
- Patients avec un rapport Kt/V $>1,2$: 78 % ;
- Statut martial adéquat (ferritinémie >100 μ g/L et TSAT > 20 %) : 69,2% ;
- Délai médian de traitement par ASE : 2,8 ans (min 0 –max 23) ;
- Dernier ASE prescrit dans les 3 mois précédant l'inclusion : darbepoetin alfa (53 %), epoetin beta (33,8 %), epoetin alfa (13,2 %) ;
- 6 (2 %) ont eu une transfusion dans les 3 derniers mois.

La représentativité des patients suivis dans l'étude HORTENSIA apparaît acceptable vis-à-vis des caractéristiques des patients dialysés suivis en France dans le cadre du registre du « Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie » (REIN) en 2009.

Sur les 405 patients inclus, 316 patients (78,0 %) disposaient d'un suivi à 6 mois et 274 (68 %) à 12 mois. Soixante-dix-sept patients sont sortis d'étude prématurément essentiellement pour cause de décès (n= 24) ou de transplantation rénale (n=26) ou de patients perdus de vu (n=18).

➤ Traitement par MIRCERA

Les injections de MIRCERA ont été réalisées en milieu hospitalier dans 95,8 % des cas ; essentiellement par voie intraveineuse (82,5 %) et à la fréquence d'une fois par mois (92,4 %). La dose mensuelle moyenne initiale était de $137,2 \mu$ g $\pm$ 76,5.

A l'inclusion, le traitement par MIRCERA était associé à du fer dans 77 % des cas et de l'acide folique dans 23,9 % des cas.

Au cours du suivi, au moins un ajustement posologique a été nécessaire chez 67,4 % des patients dans les 6 premiers mois⁸ et chez 73 % durant l'année de suivi (en raison d'un taux d'Hb non conforme à l'objectif thérapeutique cible dans plus de 96% des cas).

A 6 mois, la dose moyenne était de $145,0 \mu$ g $\pm$ 118,3.

⁷ Stade d'IRC définit selon le débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73 m²): stade I : [90 – 120] ; stade II : [60- 90 [, stade III : [30 – 60[, stade IV : [15 – 30 [, stade V : < 15.

⁸ Le nombre d'ajustements de dose par patient a été entre 1 et 3 pour 90% des patients l'ayant nécessité.

Sur les 208 patients avec auto-questionnaire de suivi, 8 patients ont déclaré avoir oublié ou décalé l'injection de MIRCERA au moins une fois au cours de la période de suivi.

➤ **Evolution du taux d'hémoglobine au cours du suivi**

Sur les 355 patients analysés, seuls 286 et 244 patients disposaient d'une valeur d'hémoglobine respectivement à 6 et 12 mois.

La proportion de patients traités dont l'hémoglobinémie se situe dans la cible thérapeutique de [10-12] g/dl est de 62,9 % [57,3 -68,5] à 6 mois⁹ (n= 180/286) et 68,0 % à 12 mois (n=166/244).

Une analyse de sensibilité avec imputation de données manquantes par méthode LOCF¹⁰ a conduit à des résultats similaires : 62,2 % [56,9 -67,6] à 6 mois (n=196/315).

Le taux d'Hb moyen ($\pm$ ET) à 6 mois est de : 11,33 g/dl $\pm$ 1,10 et de 11,40 g/dl $\pm$ 1,09 à 12 mois.

La durée moyenne du maintien du taux d'hémoglobine dans l'intervalle cible est de 15,8 semaines (ET $\pm$ 8,6) à 6 mois de suivi et de 26,2 semaines (ET $\pm$ 14,0) après un an de suivi.

La proportion de patients traités dont l'hémoglobinémie était inférieure à 10 g/dl à l'inclusion et ayant atteint l'objectif thérapeutique à 6 mois⁹ est de 58,8 % [42,3-75,4] (n=20/34). L'analyse de sensibilité avec imputation de données manquantes¹⁰ a conduit aux résultats suivants : 60,5 % [45,0-76,1] (n=23/38).

La proportion de patients traités dont l'hémoglobinémie est supérieure à 12 g/dl est de 26,9 % à 6 mois⁹ et 23,8 % à 12 mois.

Quatorze patients (5%) ont été transfusés au moins une fois au cours des 6 premiers mois de suivi.

Autres critères de jugement secondaires

L'hématocrite, la fonction rénale sont restées stables au cours du suivi.

La proportion de patients ayant une fraction de réduction de l'urée $\geq$ 65 % a augmenté au cours du suivi de 87,1 % à 93,3 %. Celle des patients présentant un rapport Kt/V $>1,2$ a augmenté de 78,0 % à 86,3 %.

Au cours du suivi, une stabilité du taux de ferritine et de la saturation de la transferrine, du taux de réticulocytes et du taux des plaquettes a été également constatée.

➤ **Qualité de vie**

Les données de qualité de vie ne peuvent être exploitées en raison du nombre important de questionnaires de suivi manquants à 6 mois et à 12 mois.

➤ **Tolérance**

Au cours des 6 premiers mois de suivi, 19,4 % des patients (n=68) ont eu au moins un arrêt temporaire de traitement et 5,6 % un arrêt définitif (n=20). Pour ces derniers, les motifs d'arrêts ont été le décès (n=15) et des événements indésirables reliés à MIRCERA dans 3 cas. A la fin de l'année de suivi, 25 % des patients ont eu au moins un arrêt temporaire de traitement et 8 % ont arrêté définitivement le traitement (n=28 dont 24 pour motif de décès).

Les événements indésirables présentés au cours de la période de suivi sont notamment les suivants : thrombocytopénies (n=5 patients), pertes d'efficacité (n=3), événements indésirables graves et reliés (n=4) dont un accident vasculaire cérébral, 1 thrombose de la fistule artério-

⁹ Valeurs disponibles entre le 136^{ème} jour et le 225^{ème} jour après la première injection de MIRCERA.

¹⁰ LOCF : « Last observation carried forward » consistant à remplacer la valeur d'Hb manquante par la dernière valeur d'Hb sous traitement disponible (valeur entre 30 jours avant et 15 jours après la dernière injection de MIRCERA).

veineuse, 1 réaction d'hypersensibilité, 1 infarctus du myocarde ; et 24 décès (aucun considéré comme relié) dont 10 d'origine cardiovasculaire, 4 septicémies, 3 d'origine respiratoire.

7.3.3 Principaux résultats chez les patients non dialysés (étude OCEANE)

➤ Caractéristiques des patients

Au total, 328 néphrologues ont accepté de participer à l'étude et 133 ont inclus entre 1 et 10 patients (médiane 3). Ils exerçaient principalement en centre hospitalier (45,5 %), en centre hospitalier universitaire (31,8 %) ou en clinique privée (14,4 %).

Sur les 634 patients recrutés, 616 (97,2 %) patients répondaient aux critères d'inclusion et de non-inclusion, dont 524 étaient en pré-dialyse parmi lesquels 271 étaient non naïfs d'ASE et 92 patients étaient transplantés parmi lesquels 70 étaient non naïfs d'ASE.

Leurs caractéristiques à l'inclusion étaient les suivantes :

- Sexe masculin : 52,9 % chez les patients en pré-dialyse et 43,5 % chez les transplantés ;
- Age moyen : 71,6 ans (ET $\pm$ 13,9) chez les patients en pré-dialyse et 52,5 ans (ET $\pm$ 13,5) chez les transplantés ;
- Durée médiane d'ancienneté de l'IRC : 2,5 ans [min 0,0 - max 38,6] chez les patients en pré-dialyse et 15,0 ans [min 1,7 - max 47,7] chez les transplantés ;
- Principales causes d'IRC :
 - o chez les patients en pré-dialyse : néphropathie vasculaire (242/524, 46,2 %), néphropathie diabétique (140/524, 26,7 %), néphropathie glomérulaire (57/524, 10,9 %), indéfinie (56/524, 10,7 %) ;
 - o chez les transplantés : néphropathie glomérulaire (35/91, 38,5 %), néphropathie héréditaire (16/91, 17,6 %), néphropathie vasculaire (11/91, 12,1 %), néphropathie tubulo-interstitielle (11/91, 12,1 %) ;
- Principaux stades d'IRC⁷ :
 - o chez les patients en pré-dialyse : stade III : 145/504 soit 28,8 %, stade IV : 276/504 soit 54,8 %, stade V : 78/504 soit 15,5 % ;
 - o chez les transplantés : stade III : 45/90 soit 50,0 %, stade IV : 39/90 soit 43,3 % ;
- Principales co-morbidités chez les patients en pré-dialyse et chez les transplantés respectivement : 90 % et 96 % présentaient une hypertension artérielle, 58 % et 69 % une dyslipidémie, 40 % et 8 % un diabète de type 2, 21 et 12 % une thrombose/anévrisme artériel, 25 et 11 % un antécédent d'infarctus du myocarde, 23 et 2 % une insuffisance cardiaque ;
- Taux d'Hémoglobine moyen ($\pm$ ET) : 10,67 g/dl $\pm$ 1,35 chez les patients en pré-dialyse (9,99 g/dl $\pm$ 0,89 chez les naïfs et 11,29 $\pm$ 1,39 g/dl chez les non naïfs) et 10,49 $\pm$ 1,28 chez les transplantés (9,85 g/dl $\pm$ 1,02 chez les naïfs et 10,69 g/dl $\pm$ 1,29 chez les non naïfs) ;
- Taux d'Hb :
 - o < 10 g/dl : 162/517 (31,3 %) chez les patients en pré-dialyse et 33/92 (35,9 %) chez les transplantés
 - o [10-12] : 265/517 (51,3 %) chez les patients en pré-dialyse et 50/92 (54,4 %) chez les transplantés
 - o $\geq$ 12 : 90/517 (17,4 %) chez les patients en pré-dialyse et 9/92 (9,8 %) chez les transplantés.
- Hématocrite : 32,6 % (ET $\pm$ 4,2) chez les patients en pré-dialyse et 32,8 % (ET $\pm$ 4,5) chez les transplantés ;
- Protéine C réactive > 30 mg/L : 8,8 % chez les patients en pré-dialyse et 6,5 % chez les transplantés ;
- Statut martial adéquat (ferritinémie >100 μ g/L et TSAT >20 %) : 45,8 % des patients en pré-dialyse et 59,5 % des patients transplantés ;
- Délai médian de traitement par ASE : 1,5 an (min 0 – max 15) chez les patients en pré-dialyse prétraités (n=271) et 3,5 ans (min 0 – max 12) chez les transplantés prétraités (n=70) ;
- Dernier ASE prescrit dans les 3 mois précédant l'inclusion : darbepoétin alfa (48,5 % non dialysés et 47,8 % des transplantés), epoétin beta (39,8 % non dialysés et 46,4 % des transplantés), epoétin alfa (11,7 % non dialysés et 5,8 % des transplantés) ;

- 16 patients (2,6 %) ont eu une transfusion sanguine dans les 3 derniers mois.

Sur les 616 patients analysables, 491 (79,7 %) disposaient d'un suivi à 6 mois et 390 (63,3 %) à 12 mois. Au moment de l'analyse finale, 543 patients (88 %) avaient des données disponibles. Cent cinquante-trois (153) patients sont sortis d'étude prématurément essentiellement pour cause de mise sous dialyse (n=70) ou de décès (n=33).

➤ Traitement par MIRCERA

Les injections de MIRCERA ont été réalisées à domicile dans la très grande majorité des cas ; par une infirmière pour 82,7% des patients en pré-dialyse et 27,5% des patients transplantés ; par voie sous cutanée dans plus de 99 % des cas quelle que soit la population et à la fréquence d'une fois par mois dans environ 66% des cas. Chez les patients naïfs de traitement par ASE, la dose initiale moyenne était de $0,61 \mu\text{g/kg} \pm 0,25$ toutes les 2 semaines et donc conforme au RCP ($0,6 \mu\text{g/kg}$) chez les patients en pré-dialyse, elle était toutefois augmentée ($0,78 \mu\text{g/kg} \pm 0,29$) chez les transplantés. Chez les patients déjà traités par ASE, la dose initiale médiane était toujours inférieure aux préconisations du RCP.

A l'inclusion, le traitement par MIRCERA était associé à du fer dans environ 40 % des cas et de l'acide folique dans 15,5 et 34,8 % des cas chez les patients en pré-dialyse et transplantés respectivement.

Au cours du suivi, au moins un ajustement posologique a été nécessaire chez 53 % des patients dans les 6 premiers mois¹¹ et chez 59 % durant l'année de suivi (en raison d'un taux d'Hb non conforme à l'objectif thérapeutique cible dans plus de 97% des cas).

A 6 mois, la dose moyenne était de $81,0 \mu\text{g} \pm 34,1$ chez les patients en pré-dialyse naïfs d'ASE et de $108,0 \mu\text{g} \pm 65,1$ chez les prétraités.

Sur les 344 patients avec auto-questionnaire de suivi, 22 patients ont déclaré avoir oublié ou décalé l'injection de MIRCERA au moins une fois au cours de la période de suivi.

➤ Evolution du taux d'hémoglobine au cours du suivi

Sur les 616 patients analysés, 488 et 367 patients disposaient d'une valeur d'hémoglobine respectivement à 6 et 12 mois.

Tableau 3 : Proportion de patients ayant un taux d'hémoglobine se situant dans la cible thérapeutique de [10-12] g/dl

% de patients avec un taux d'Hb de [10-12] g/dl, [IC _{95%}], (effectif) chez :	A l'inclusion	A 6 mois ⁹	A 12 mois
Patients naïfs d'ASE			
En pré-dialyse	51,6 (n=248)	47,9 [41-55] (n=194)	58,9 (n=129)
Transplantés	45,5 (n=22)	61,1 [39-84] (n=18)	68,8 (n=16)
Patients déjà traités par ASE			
En pré-dialyse	54,3 (n=269)	43,3 [37-50] (n=217)	52,0 (n=171)
Transplantés	57,1 (n=70)	42,4 [30-55] (n=59)	60,8 (n=51)

Une analyse de sensibilité avec imputation de données manquantes en considérant les patients avec une valeur manquante d'Hb comme des échecs a conduit à des résultats inférieurs : 36,8 % [30,8 ; 42,7] à 6 mois (n=93/253) chez les patients en pré-dialyse naïfs et 34,7 % [29,0 ; 40,4] chez les prétraités.

¹¹ Le nombre d'ajustements de dose par patient a été entre 1 et 3 pour 99% des patients l'ayant nécessité.

Le taux d'Hb moyen ($\pm$ ET) à 6 mois est de : 11,65 g/dl $\pm$ 1,45 chez les patients en pré-dialyse (11,57 g/dl $\pm$ 1,44 chez les naïfs et 11,73 g/dl $\pm$ 1,46 g/dl chez les non naïfs) et 11,49 g/dl $\pm$ 1,33 chez les transplantés (11,35 g/dl $\pm$ 1,20 chez les naïfs et 11,53 g/dl $\pm$ 1,37 chez les non naïfs) ;

La durée moyenne du maintien du taux d'hémoglobine dans l'intervalle cible est chez les patients en pré-dialyse de 14 semaines (ET $\pm$ 9) chez les naïfs et de 12 semaines (ET $\pm$ 10) chez les pré-traités à 6 mois de suivi. Elle est de 22 semaines (ET $\pm$ 16) et 20 semaines (ET $\pm$ 17) respectivement après un an de suivi.

Chez les patients en pré-dialyse, la proportion de patients traités dont l'hémoglobinémie était inférieure à 10 g/dl à l'inclusion et ayant atteint l'objectif thérapeutique à 6 mois⁹ est de 53,4 % [43,0 ; 63,8] (n=47/88) chez les naïfs d'ASE et de 48,5 % [31,4 ; 65,5] (n=16/33) chez les pré-traités. L'analyse de sensibilité avec imputation de données manquantes¹² a conduit aux résultats suivants : 40,2 % [31,3-49,1] à 6 mois (n=47/117) et 42,2 % [27,8-56,7] à 6 mois (n=19/45).

La proportion de patients traités dont l'hémoglobinémie est supérieure à 12 g/dl est de 40,2 % à 6 mois⁹ et 35,7 % à 12 mois chez les naïfs d'ASE et de 44,7 % à 6 mois⁹ et 37,4 % à 12 mois chez les pré-traités.

Vingt-cinq patients, tous en pré-dialyse, ont été transfusés au moins une fois au cours des 6 premiers mois de suivi.

Autres critères de jugement secondaires

L'hématocrite et la créatinine sérique sont restées stables au cours du suivi.

Au cours du suivi, une stabilité du taux de ferritine et de la saturation de la transferrine, du taux de réticulocytes et du taux des plaquettes a été également constatée.

➤ Qualité de vie

Les données de qualité de vie ne peuvent être exploitées en raison du nombre important de questionnaires de suivi manquants à 6 mois et à 12 mois.

➤ Tolérance

Au cours des 6 premiers mois de suivi, 16,6 % des patients en pré-dialyse (n=86) et 21,3 % des patients transplantés (n=19) ont eu au moins un arrêt temporaire de traitement et respectivement 6,7 % (n=35) et 2,2 % (n=2) un arrêt définitif. Pour ces derniers, les motifs d'arrêts ont été le décès (n=22) et des événements indésirables reliés à MIRCERA dans 4 cas.

A la fin de l'année de suivi, 22% des patients en pré-dialyse et 23% des patients transplantés ont eu au moins un arrêt temporaire de traitement. Les arrêts définitifs de traitement ont concerné 10 % des patients en pré-dialyse (n=50) et 4 % des patients transplantés (n=4). Le décès était la principale cause d'arrêt définitif (n=32 patients en pré-dialyse).

Les événements indésirables présentés au cours de la période de suivi sont notamment les suivants : thrombocytopénies (n=16 patients), pertes d'efficacité (n=4), événements indésirables graves et reliés (n=6) dont 2 thrombocytopénies, une hémorragie gastro-intestinale, un lymphome, un accident vasculaire cérébral, un état confusionnel. Une thrombose veineuse profonde, une thrombose artérielle des membres, une embolie pulmonaire ont été également rapportées mais considérées comme non graves. Trente-trois (33) décès sont survenus (aucun considéré comme relié) dont 12 d'origine cardiovasculaire, 3 septicémies, 4 d'origine respiratoire et 2 cancers.

¹² En considérant les patients sans valeur d'Hb entre 136 et 225 jours après la première injection comme des échecs chez les naïfs ou en utilisant la dernière valeur d'Hb disponible sous traitement pour les patients ayant une valeur disponible ou en échec pour les patients sans valeur disponible).

07.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de MIRCERA ont été évaluées dans deux nouvelles études ouvertes randomisées versus comparateur actif, l'une de non-infériorité versus ARANESP (darbépôétine) chez des patients IRC non dialysés et naïfs de traitement par ASE et l'autre d'équivalence versus ARANESP ou NEORECORMON (époétine bêta) chez des patients IRC dialysés et précédemment traités par ASE.

Chez les patients non dialysés et naïfs de traitement par ASE (n = 307), les patients inclus devaient avoir une anémie définie par un taux d'Hb < 10,5 g/dl et un statut martial adéquat. MIRCERA était administré en injections SC mensuelles et ARANESP en injections SC hebdomadaires ou toutes les deux semaines. Après une phase de correction de 20 semaines, les traitements ont été évalués pendant une période de 8 semaines.

Pour le premier critère de jugement principal, la limite inférieure de l'IC_{95%} du taux de répondeurs devait être > 60 %. Le taux de répondeurs était défini par une augmentation du taux d'Hb ≥ 1 g/dl par rapport à l'inclusion et un taux d'Hb ≥ 10 g/dl avant la fin de la période d'évaluation sans avoir recours à une transfusion de culots globulaires.

Le taux de répondeurs a été de 94,12 % (IC_{95%} = [89,13 ; 97,28]) avec MIRCERA et de 93,12 % (IC_{95%} = [88,38 ; 96,84]) avec ARANESP, par conséquent, les conditions du deuxième critère de jugement principal ont été satisfaites.

Dans la population ITT, MIRCERA s'est montré non-inférieur à ARANESP sur la variation du taux d'Hb entre la période d'évaluation et la période de référence (2^{ème} critère de jugement principal) : +1,66 g/dl dans le groupe MIRCERA versus + 1,69 g/dl dans le groupe ARANESP, soit une différence de -0,036 g/dl, la limite inférieure de l'IC_{95%} = [-0,252 ; 0,180] étant supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini de -0,75 g/dl. Les résultats ont été confirmés par l'analyse sur la population PP.

Chez les patients dialysés et précédemment traités par ASE, ARANESP ou NEORECORMON (époétine bêta) (n = 409), les patients inclus devaient avoir un taux d'Hb compris dans l'intervalle [10 ; 12] g/dl et un statut martial adéquat. Après une période d'adaptation des doses de 16 semaines, les traitements ont été évalués pendant 8 semaines.

Dans la population PP, MIRCERA s'est montré équivalent aux ASE de référence en termes de pourcentage de patients ayant maintenu leur taux d'Hb dans l'intervalle cible [10 ; 12] g/dl pendant la période d'évaluation (critère de jugement principal) : 67,9 % dans le groupe MIRCERA versus 72,5 % dans le groupe ASE de référence soit une différence de -4,6 % avec IC_{95%} = [-14,7 ; 5,5 %] dont les limites sont comprises dans l'intervalle d'équivalence [-15 % ; + 15 %].

Par ailleurs, MIRCERA s'est montré équivalent aux ASE de référence en termes variation moyenne du taux d'Hb entre la période d'évaluation et la période de référence (critère de jugement secondaire) : 0,05 ± 1,1g/dl dans le groupe MIRCERA et de -0,03 ± 0,9 g/dl dans le groupe ARANESP ou NEORECORMON, soit une différence de -0,09 g/dl avec un IC_{95%} = [-0,31 ; 0,13] dont les limites sont comprises dans l'intervalle d'équivalence [-0,75 ; 0,75] g/dl.

Dans ces deux études, MIRCERA s'est montré non-inférieur ou équivalent à ses comparateurs, toutefois, il est à noter que les seuils de non-infériorité et d'équivalence choisis en termes de variation moyenne du taux d'Hb et de pourcentage de répondeurs sont peu restrictifs. Des seuils de ± 0,5 g/dl pour la variation du taux d'Hb et de ± 10 % en termes de pourcentage de répondeurs auraient été plus appropriés.

Les données de tolérance de ces deux études ont été conformes au profil de tolérance connu de MIRCERA. Les données de pharmacovigilance ont conduit à l'actualisation du RCP par l'ajout d'effets indésirables de fréquence inconnue (réactions d'hypersensibilité, légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale et thrombopénie). Par ailleurs, le RCP a modifié afin apporter des informations relatives à la tolérance de l'ensemble des ASE :

- risque accru de mortalité et morbidité cardiovasculaire lorsque l'administration d'époétines vise à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl ;

- cas d'érythroblastopénie rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines ;
- cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, rapportés spontanément depuis la commercialisation, de fréquence inconnue ;
- incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) avec l'époétine alpha et la darbépoétine alpha dans une étude ;
- cas d'érythroblastopénie par anticorps anti-érythropoïétine rapportés depuis la commercialisation, de fréquence inconnue.

Les études observationnelles OCEANE et HORTENSIA, conduites de façon satisfaisante malgré les données manquantes constatées (de l'ordre de 20 % sur le critère de jugement principal), indiquent que l'utilisation de MIRCERA en pratique médicale courante apparaît relativement conforme aux recommandations de bon usage bien que :

- les doses initiales apparaissent plus élevées que celles recommandées dans le RCP chez les patients transplantés et moins élevées chez les patients pré dialysés ;
- le traitement par MIRCERA soit débuté pour près d'un patient naïf d'ASE sur deux (51,6 % des patients pré dialysés et 45,5 % des transplantés) alors même que le taux d'Hb se situe dans l'intervalle cible de [10-12 g/dl] ;
- la présentation des données ne permette pas d'analyser précisément les éventuelles difficultés d'ajustements posologiques en fonction des taux d'hémoglobine compte tenu de la demi-vie très longue de MIRCERA ;
- seuls 63 % des patients dialysés, 45,5 % des patients pré dialysés et 46,8 % des greffés atteignent l'objectif thérapeutique cible de 10-12 g/dl à 6 mois.

La présentation des données ne permet pas d'analyser précisément les éventuelles difficultés d'ajustements posologiques en fonction de l'évolution des taux d'hémoglobine, ni d'analyser les taux d'Hb lors de la survenue d'événements indésirables notamment thrombo-emboliques.

07.5 Programme d'études

Une étude de tolérance a été mise en place à la demande du CHMP (étude PASS). Il s'agit d'une étude randomisée, comparative, en ouvert, multicentrique, évaluant la mortalité toutes causes et la morbidité cardiovasculaire chez des patients ayant une IRC, dialysés ou non, et traités par MIRCERA versus ASE de référence (fin d'étude prévue en 2016).

Par ailleurs, le développement de MIRCERA dans la population pédiatrique est en cours. Les deux études suivantes font parties du Plan d'Investigation Pédiatrique validé par l'EMA le 23/02/2009 :

- Essai de recherche de dose (phase II : DOLPHIN/ NH19707) : étude ouverte, multicentrique, en doses répétées ayant pour but de déterminer la dose initiale optimale de MIRCERA par voie intraveineuse (IV) dans le traitement d'entretien de l'anémie chez des enfants insuffisants rénaux chroniques hémodialysés (fin d'étude prévue en 2016).
- Essai de phase III : (NH19708) : étude randomisée, contrôlée, en ouvert, multicentrique, et en groupes parallèles, ayant pour but de confirmer la dose initiale optimale de MIRCERA déterminée dans l'essai de recherche de dose (NH19707) chez des enfants insuffisants rénaux chroniques dialysés ou non (début de l'étude estimé fin 2015).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

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

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

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

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

La dose administrée doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dL chez l'adulte et 9,5 à 11 g/dL chez l'enfant (RCP européen des érythropoïétines).

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

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

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

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

► Intérêt de santé publique :

En France, si l'incidence de l'insuffisance rénale chronique non terminale est mal précisée, l'incidence de l'IRC terminale était de 154 par million d'habitants en 2012, soit 10 048 nouveaux patients débutant un traitement de suppléance. L'IRC terminale constitue une des complications de nombreuses maladies chroniques dont le diabète et l'hypertension artérielle. Sa prévalence augmente d'environ 4% par an pour les patients greffés et 2% par an pour les dialysés. La prévalence globale de l'IRC terminale était de 1 127 par million d'habitants en 2012¹³.

Ainsi, compte tenu de la prévalence élevée de l'IRC et de la gravité de l'insuffisance rénale chronique, le poids de l'anémie qui lui est associée, sur la santé publique est considéré comme 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 de priorités établies (Objectif 81 de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique: réduire le retentissement de l'IRC sur la qualité de vie des personnes atteintes, en particulier celles sous dialyse, Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Compte tenu :

- des résultats des essais chez les patients non dialysés versus aranesp, et chez les patients dialysés vers darbepoétin alfa ou epoétin beta ;
- des résultats des études OCEANE et HORTENSIA sur le suivi des patients traités par MIRCERA et ses conditions d'utilisation en France mettant en évidence des ajustements de dose fréquents, mais dont il est difficile d'analyser précisément les éventuelles difficultés liées à la demi-vie très longue de MIRCERA en cas de sur-correction d'hémoglobinémie ; une utilisation non optimale par rapport aux recommandations de bon usage en termes de doses initiales recommandées, d'instauration de traitement y compris chez des patients naïfs d'ASE dont le taux d'Hb se situe dans l'intervalle cible de [10-12 g/dl] (51,6% des patients en pré-

¹³ Rapport annuel 2012 du registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique.
http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2012_vdef.pdf

dialyse et 45,5 % des transplantés), et de l'atteinte à 6 mois des objectifs cibles chez 63 % des patients dialysés, 45,5 % des patients pré-dialysés et 46,9 % des patients greffés;

- du peu de données à long terme disponibles sur l'amélioration de la qualité de vie des patients, notamment liée à sa commodité d'emploi (i.e. injection mensuelle) en l'absence de données exploitables dans les études OCEANE et HORTENSIA ;

Il n'est pas démontré d'impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités par MIRCERA en France.

La spécialité MIRCERA répond donc, au même titre que les autres agents stimulant l'érythropoïèse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, au vu des nouvelles données présentées, il ne peut être considéré que la spécialité MIRCERA ait un impact sur la santé publique par rapport aux autres ASE.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités MIRCERA est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte » et aux posologies de l'AMM.

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

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

MIRCERA a le statut de médicament d'exception.