

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta

**MIRCERA 30 µg, 50 µg,
75 µg, 100 µg, 120 µg,
150 µg, 200 µg, 250 µg et
360 µg,**

solution injectable en seringue préremplie

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 31 janvier 2024

- Anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique
- Adolescent (≥ 18 ans) / Enfant / Nourrisson (< 3 mois)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le « traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 18 ans lors du passage depuis un autre Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) après stabilisation de leur taux d'hémoglobine par l'ASE précédent »

| | |
|---|--|
| Place dans la stratégie thérapeutique | MIRCERA (MPG-époétine bêta) par voie SC est un traitement de première intention de l'anémie symptomatique secondaire à l'insuffisance rénale chronique chez les patients pédiatriques âgés de 3 mois à 17 ans lors du passage depuis un autre Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) après stabilisation de leur taux d'hémoglobine par l'ASE précédent. |
| Service médical rendu (SMR) | IMPORTANT dans l'indication de l'AMM. |
| Intérêt de santé publique (ISP) | Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Amélioration du Service médical rendu (ASMR) | Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> – des résultats de l'étude de phase II SKIPPER non comparative, réalisée chez des enfants âgés de 3 mois à 17 ans ayant une anémie associée à une insuffisance rénale chronique, dialysés ou non, précédemment traités de façon stable par agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), montrant le maintien de la variation moyenne des concentrations en hémoglobine par |

- rapport à l'inclusion dans l'intervalle cible ± 1 g/dl et avec un écart-type inférieur à 1,5 g/dl : variation de +0,48 g/dl ($\pm 1,03$) ($IC_{90\%} = [0,20 ; 0,76]$) ;
- l'absence de données comparatives, ce qui ne permet pas de positionner la méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta par rapport aux autres ASE chez l'enfant et l'adolescent ;
 - des données nombreuses chez l'adulte démontrant l'efficacité de la méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta et sa non-infériorité ou son équivalence par rapport aux alternatives disponibles chez des patients naïfs d'ASE, dialysés ou non, et chez des patients dialysés précédemment traités par ASE ;
 - du profil de tolérance de la méthoxy polyéthylène glyco-époétine bêta dans la population pédiatrique, établi sur la base d'une faible exposition des patients dans les études de phase II, comparable à celui déterminé chez l'adulte ;

la Commission considère que MIRCERA 30 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 360 µg (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta), solution injectable en seringue préremplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres agents stimulant l'érythropoïèse.

Population cible

La population cible est estimée à environ 180 patients.

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Contexte | 4 |
| 2. Environnement médical | 6 |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée | 6 |
| 2.2 Prise en charge actuelle | 6 |
| 2.3 Couverture du besoin médical | 8 |
| 3. Synthèse des données | 8 |
| 3.1 Données disponibles | 8 |
| 3.1.1 Rappel des données cliniques chez l'adulte | 8 |
| 3.1.2 Données cliniques chez l'enfant et l'adolescent | 12 |
| 3.1.3 Qualité de vie | 14 |
| 3.2 Profil de tolérance | 14 |
| 3.2.1 Données issues des études cliniques | 14 |
| 3.2.2 Les données du PGR | 14 |
| 3.2.3 Les données du PSUR | 15 |
| 3.2.4 Les données du RCP | 15 |
| 3.3 Données d'utilisation | 16 |
| 3.4 Modification du parcours de soins | 16 |
| 3.5 Programme d'études | 16 |
| 4. Discussion | 16 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 18 |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique | 18 |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 18 |
| 5.3 Service Médical Rendu | 18 |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu | 19 |
| 5.5 Population cible | 20 |
| 5.6 Demande de données | 20 |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission | 20 |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2024

1. Contexte

| | |
|--|---|
| Résumé du motif d'évaluation | Extension d'indication |
| Indication concernée par l'évaluation | Indication de l'AMM : « Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 18 ans lors du passage depuis un autre Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) après stabilisation de leur taux d'hémoglobine par l'ASE précédent » |
| DCI (code ATC) Présentations concernées | méthoxy polyéthylène glycol-époétine beta (B03XA03) MIRCERA 30 µg / 0,3 mL, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,3 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 390 372 5 7) MIRCERA 50 µg / 0,3 mL, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,3 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 381 514 5 9) MIRCERA 75 µg / 0,3 mL, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,3 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 381 515 1 0) MIRCERA 100 µg / 0,3 mL, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,3 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 381 517 4 9) MIRCERA 120 µg / 0,3 mL, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,3 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 390 380 8 7) MIRCERA 150 µg / 0,3 mL, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,3 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 381 518 0 0) MIRCERA 200 µg / 0,3 mL, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,3 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 381 520 5 0) MIRCERA 250 µg / 0,3 mL, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,3 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 381 521 1 1) MIRCERA 360 µg / 0,6 mL, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,6 ml avec aiguille(s) (CIP : 34009 390 381 4 8) |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP) |
| Laboratoire | ROCHE |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché) | Date initiale (procédure centralisée) : 20/07/2007 Extension d'indication pédiatrique (procédure centralisée) : 26/07/2023 Plan de gestion des risques associé à l'AMM Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM |

| | |
|--|--|
| Conditions et statuts | <p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en néphrologie, en hématologie ou en médecine interne et médecin exerçant dans des services de dialyse à domicile <p>Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> – Médicament d'exception |
| Posologie dans l'indication évaluée | <p>Les patients pédiatriques dont le taux d'hémoglobine a été stabilisé par un traitement avec un ASE peuvent passer au méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta administré une fois toutes les 4 semaines en injection intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) tout en gardant la même voie d'administration. La dose initiale du méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire totale d'ASE au moment de la conversion.</p> <p>Les seringues préremplies ne sont pas conçues pour l'administration de doses partielles. En raison des dosages disponibles en seringue préremplie, les patients pédiatriques ayant une dose d'ASE < 9 microgrammes/semaine (darbépoétine alpha) ou < 2000 UI/semaine d'époétine ne doivent pas passer au méthoxy polyéthylène glycol-époétine beta.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p> |
| Classe pharmacothérapeutique | Il s'agit d'un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE). |
| Information au niveau international | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – pour l'Europe : pris en charge en Allemagne et une demande est en cours au Royaume-Uni, Pays-Bas, Belgique, Espagne, et en Italie. – pour les Etats-Unis, MIRCERA dispose d'une AMM depuis le 7 juin 2018 dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez les patients pédiatriques âgés de 5 à 17 ans hémodialysés. |
| Autres indications de l'AMM | MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) est également indiqué dans le « Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte. » (Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM) |
| Rappel des évaluations précédentes | La CT a déjà évalué MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) dans l'indication suivante « Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte. » et lui a octroyé un SMR important le 8 janvier 2020. ¹ |
| Evaluation par la Commission | <ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 31 janvier 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non |

¹ HAS - Avis de la Commission de la Transparence de MIRCERA du 08/01/2020 - https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-16821_MIRCERA_PIS_RI_AvisDef_CT16821.pdf

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale qui peuvent être des anomalies morphologiques (à l'échographie ou autres examens), histologiques (sur une biopsie rénale), biologiques (protéinurie, albuminurie, hématurie, leucocyturie), ou un débit de filtration glomérulaire (DFG) anormal. La MRC est classée en stades de sévérité croissante selon le niveau du DFG et de la protéinurie. Les causes de MRC peuvent être variées mais les anomalies congénitales du rein et des voies urinaires sont les plus fréquentes. Le principal risque de la MRC, indépendamment de sa cause, est l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (IRT).

La MRC peut rester longtemps silencieuse ; cependant, son dépistage précoce permet une prise en charge appropriée des complications dès leur apparition, avec pour objectif de ralentir l'évolution vers l'IRT.²

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La progression de la MRC vers l'IRT est variable et dépend notamment de la maladie rénale initiale (progression plus rapide des néphropathies glomérulaires), de la sévérité de l'atteinte rénale et de la présence de facteurs de risque additionnels (présence d'une hypertension artérielle (HTA), d'une protéinurie ou d'une obésité). Chaque année, une centaine d'enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans débutent un traitement de suppléance en France, c'est-à-dire qu'ils atteignent le stade d'IRT³ nécessitant une mise en dialyse ou une transplantation rénale préemptive. L'évolution de la MRC s'accompagne de complications (anémie, trouble du métabolisme phosphocalcique, troubles nutritionnels et de la croissance, hypertension artérielle et infections) qu'il convient de prendre en charge de façon précoce et adaptée.

L'anémie (classiquement normochrome, normocytaire, arégénérative) est observée chez la majorité des enfants ayant une MRC, et les causes en sont multiples (baisse de la production rénale d'érythropoïétine, déficit en fer, diminution de la durée de vie des hématies, pertes sanguines chez les patients en hémodialyse). L'anémie dans la MRC est reconnue comme étant un facteur de comorbidité important, en particulier cardiovasculaire. Les concentrations d'hémoglobine variant au cours de la croissance, des valeurs normales au cours de la MRC ont été fixées selon l'âge et sont différentes de celles attendues chez l'enfant sain.

Épidémiologie

La prévalence de la MRC aux stades 2 à 4 n'est pas connue dans la population pédiatrique ; au stade 5 (traitement de suppléance), l'incidence est d'une centaine de nouveaux patients par an et la prévalence est de 900 patients pédiatriques en France, incluant les enfants dialysés et les enfants porteurs d'un greffon rénal.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif de la prise en charge est de prévenir et traiter les complications, ralentir la progression de la maladie en débutant précocement un traitement spécifique lorsqu'il existe (selon les causes de MRC),

² Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Maladie Rénale Chronique (MRC) de l'Enfant (2018) - <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/pndsmrchas30112018.pdf>

³ Selon le PNDS Maladie Rénale Chronique de l'Enfant - Centres de Références Maladies Rénales rares sous l'égide de la filière ORKiD / Novembre 2018 (page 8).

anticiper l'épuration extra-rénale et la transplantation rénale et éduquer le patient et ses parents pour la surveillance et le traitement de la MRC.

Le traitement symptomatique des complications de la MRC consiste à prendre en charge l'anémie, les anomalies du métabolisme phosphocalcique, prendre en charge les troubles nutritionnels et troubles de la croissance, l'hypertension artérielle et les infections associées et la vaccination des patients.

Concernant la prise en charge de l'anémie, la supplémentation en fer doit être débutée en première intention, par voie orale ou intraveineuse selon la situation clinique, afin d'obtenir une ferritinémie supérieure à 100 µg/L ou un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 20 %. Elle peut être associée à un traitement par folates ou vitamine B12 en cas de carence ou d'hyperhomocystéinémie.

Les agents stimulants de l'érythropoïèse sont systématiquement associés à une supplémentation martiale. Leur prescription initiale est réservée aux médecins hospitaliers. Les doses initiales recommandées sont de :

- 20-50 UI/kg 3 fois par semaine pour les époétine-alfa et bêta
- 0,45 µg/kg 1 fois par semaine ou 0,75 UI/kg toutes les 2 semaines pour la darbépoétine-alfa

L'objectif est d'augmenter le taux d'hémoglobine de 1 à 2 g/dL par période de 4 semaines jusqu'aux valeurs recommandées. Les posologies maximales sont de 450 UI/kg/semaine mais peuvent être augmentées jusqu'à 600 UI/kg/semaine chez certains patients.

Valeurs normales au cours de la MRC selon l'âge :

| Âge | Hémoglobine (g/dL) |
|----------------------------------|--------------------|
| 6 mois à 5 ans | 11,0 |
| 5 à 12 ans | 11,5 |
| 12 à 15 ans | 12,0 |
| Fille âgée > 15 ans non enceinte | 12,0 |
| Garçon âgé > de 15 ans | 13,0 |

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication de l'AMM | Date de l'avis | SMR | ASMR |
|--|--|-----------------------------------|-----------|---|
| Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) | | | | |
| EPREX (époétine alpha), solution injectable en seringue préremplie JANSSEN-CILAG et ses biosimilaires | Traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant âgé de 1 à 18 ans hémodialysés | 24/01/2001 (Inscription ville) | Important | Le passage en ville ne modifie pas le niveau de l'ASMR : ASMR I |
| NEORECORMON (époétine bêta), solution injectable en seringue préremplie ROCHE | Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant. | 24/01/2001 (Inscription ville) | Important | Le passage en ville ne modifie pas le niveau de l'ASMR : ASMR I |

| | | | | |
|--|--|--|-----------|---|
| ARANESP (darbépoéine alpha), solution injectable AMGEN | Traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans. | 05/09/2001 (Inscription ville) | Important | Le passage en ville ne modifie pas le niveau de l'ASMR : ASMR I |
| | Traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant avec la levée de la restriction d'utilisation chez les enfants de moins de 11 ans. | 29/10/2008 (Extension d'indication < 11 ans) | Important | ASMR V par rapport aux autres érythropoïétines |

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles comparativement à l'adulte. Il persiste donc un besoin médical à bénéficier de nouvelles options thérapeutiques au moins aussi efficaces ou ayant moins d'effets indésirables.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

3.1.1 Rappel des données cliniques chez l'adulte

→ Avis d'inscription du 19/12/2007

L'efficacité de la méthoxy polyéthylène glycol-époéine beta (MPG-époéine bêta) a été évaluée chez l'adulte dans 6 études de phase III comparatives versus d'autres ASE (époéine alpha et bêta, darbépoéine alpha), randomisées, ouvertes et multicentriques.

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'hémoglobémie pour atteindre un taux d'hémoglobine (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, dialysés et 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-époéine bêta a été administrée par voie sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (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-époéine bêta en 1 administration SC ou IV toutes les 2 semaines a été efficace pour corriger l'hémoglobémie. Le pourcentage de répondeurs a été de :

- dans l'étude AMICUS (patients dialysés) : 93,3 % (IC_{95%} = [87,7 ; 96,9]) versus 91,3 % avec l'époéine alpha ou bêta (IC_{95%} = [79,2 ; 97,6]) et de

- dans l'étude ARCTOS (patients non dialysés) : 97,5 % (IC_{95%} = [93,8 ; 99,3]) versus 96,3 % avec la darbépoétine alpha (IC_{95%} = [92,1 ; 98,6]).

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 moyenne 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 bêta 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 bêta qu'avec les comparateurs** (9 cas d'embolie pulmonaire sur 1789 patients sous MPG-époétine bêta et aucun cas avec les comparateurs). Le Plan de Gestion des Risques européen prévoyait 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 subsistaient sur la tolérance à plus long terme : risque cardiovasculaire, hémorragique, et risque lié à la stimulation continue des récepteurs de l'érythropoïétine et des précurseurs érythrocytaires.

→ Avis de renouvellement d'inscription du 17/12/2014

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 (darbépoétine) 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. La MPG-époétine bêta était administré en injections SC mensuelles et la darbépoétine 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 la MPG-époétine bêta et de 93,12 % (IC_{95%} = [88,38 ; 96,84]) avec la darbépoétine, par conséquent, les conditions du deuxième critère de jugement principal ont été satisfaites.

Dans la population ITT, la MPG-époétine bêta a été non-inférieure à la darbépoétine sur la variation du taux d'Hb entre la période d'évaluation et la période de référence (2^e critère de jugement principal) : +1,66 g/dl dans le groupe MPG-époétine bêta versus + 1,69 g/dl dans le groupe darbépoétine, 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, darbépoétine ou 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, la MPG-époétine bêta a été équivalente 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 MPG-époétine bêta 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, la MPG-époétine bêta a été équivalente aux ASE de référence en termes de 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 MPG-époétine bêta et de -0,03 ± 0,9 g/dl dans le groupe darbépoétine ou époétine bêta, 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, la MPG-époétine bêta a été non-inférieure ou équivalente 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 la MPG-époétine bêta. 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 été modifié afin d'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 (≥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, réalisées 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 (MPG-époétine bêta) 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.

→ Avis de renouvellement d'inscription du 08/01/2020

Le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité issues de la littérature :

– Dans l'anémie symptomatique associée à l'IRC chez les patients non dialysés

Etude Minutolo et al. (2013) : étude ouverte, multicentrique ayant pour objectif principal d'évaluer la proportion de patients traités par époétine ou darbépoétine maintenant une concentration en hémoglobine (Hb) comprise entre 11 et 12,5 g/dl après passage sous MPG-époétine bêta, après 24 semaines de traitement. Cette étude a été réalisée chez 220 patients IRC non dialysés non transplantés de stade 3 à 5 traités par époétine ou darbépoétine pendant au moins 3 mois. A l'inclusion, 60,5 % des patients avaient une concentration en Hb comprise dans l'intervalle cible (11 – 12,5 g/dl). Après la mise sous MPG-époétine bêta, le pourcentage de patients atteignant l'intervalle cible a été de 65,6 % après la période de titration et est resté constant jusqu'à la fin de l'étude.

– Dans l'anémie symptomatique associée à l'IRC chez les patients dialysés

Etude Locatelli et al. (2013) : étude de phase IIb, non comparative ayant pour objectif principal d'évaluer la proportion de patients maintenant une concentration en Hb à $\pm 1,0$ g/dl et dans l'intervalle cible [10,0 ; 12,0] g/dl chez 351 patients dialysés et sous traitement par agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), ayant une IRC en phase terminale. L'étude a comporté une phase de titration de 16 semaines et une période d'évaluation de l'efficacité de la semaine 17 à la semaine 24. Au cours de la période d'évaluation, 48,0 % (IC_{95%} = [42,6 % ; 53,4 %]) des patients ont maintenu leur concentration moyenne en Hb à ± 1 g/dl de leur valeur de référence et dans l'intervalle cible.

Méta-analyse Cochrane (2014) : son objectif était d'établir la fréquence optimale d'administration d'un ASE en termes d'efficacité (correction de l'anémie et absence d'effets indésirables) et d'efficience (optimisation des ressources) pour les différentes posologies d'ASE.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la MPG-époétine bêta administrée toutes les 2 (4 études) ou 4 semaines (2 études) comparée à l'EPO recombinante humaine (rHuEPO) administrée toutes les 2 ou 3 semaines. Dans une étude, aucune différence n'a été mise en évidence entre la MPG-époétine bêta administrée toutes les 2 semaines et la darbépoétine administrée une fois/semaine. Ces résultats sont à interpréter avec prudence dans la mesure où ces études comportaient des biais, notamment en ce qui concerne la déclaration des données.

Etude Locatelli et al. (2016) : analyse combinée de 13 études cliniques de phase III (dont 10 non comparatives) ayant évalué la concentration en Hb, la variation de la concentration en Hb, la proportion de patients maintenant une concentration stable en Hb (variation $\leq 1,0$ g/dl ou maintien dans la cible thérapeutique), les doses requises de MPG-époétine bêta et les ajustements de doses. Bien que les patients inclus dans ces études aient les mêmes critères d'inclusion et de non-inclusion, il ne peut être tenu compte de cette étude étant donné ses faiblesses méthodologiques (études non comparatives pour la plupart, pas de méta-analyse).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission sur l'appréciation de l'efficacité de cette spécialité.

3.1.2 Données cliniques chez l'enfant et l'adolescent

L'évaluation de MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) dans l'extension d'indication repose sur **2 études cliniques de phase II, non-comparatives**, multicentriques, réalisées chez des patients (enfants et adolescents) atteints d'anémie associée à une IRC :

- **l'étude SKIPPER (NH19708)**, réalisée chez 40 patients âgés de 3 mois à 17 ans **sous dialyse ou non encore dialysés**, avait pour objectif de déterminer la **dose initiale optimale de MPG-époétine bêta à administrer par voie SC toutes les 4 semaines** lors du passage d'un traitement d'entretien stable de l'anémie par ASE administré par voie SC.

L'étude principale a duré 23 semaines et comprenait trois périodes : recrutement (3 semaines sous ASE), titration de la dose de MPG-époétine bêta (16 semaines) et évaluation (4 semaines). A la fin de la phase principale de l'étude, les patients qui avaient terminé les 20 semaines de traitement par MPG-époétine et dont le taux d'hémoglobine pendant la phase d'évaluation (semaines 17-21) était à moins de ± 1 g/dl pendant la phase d'inclusion et compris dans l'intervalle 10,0 – 12,0 g/dl pouvaient être inclus dans une phase d'extension de l'étude de 24 semaines, pendant lesquelles ils continueraient d'être traités par MPG-époétine bêta.

La dose mensuelle de MPG-époétine bêta était définie en fonction de la dose hebdomadaire totale de l'ASE (époétine alpha, époétine bêta ou darbépoétine alpha) et pouvait être ajustée pour maintenir le taux d'Hb des patients dans une fourchette cible de ± 1 g/dl du taux d'Hb pendant la période d'inclusion, selon des règles d'ajustement prévues au protocole, établies à partir des études cliniques chez l'adulte, de l'étude DOLPHIN chez les enfants de 5 à 17 ans et d'une étude pédiatrique sur la darbépoétine : le facteur de conversion a été de 4 μ g de MPG-époétine bêta toutes les 4 semaines pour chaque dose hebdomadaire de 125 UI d'époétine alpha/beta ou 0,55 μ g de darbépoétine alpha. A l'inclusion, les patients devaient avoir une hémoglobinémie comprise entre 10,0 et 12,0 g/dl, déterminée par la moyenne des valeurs mesurées à la visite 1 (3 semaines avant le début de l'étude) et à la visite 2 (une semaine avant le début de l'étude).

Le critère de jugement principal était la variation moyenne de la concentration d'Hb entre la phase d'inclusion et la phase d'évaluation⁴.

- Résultats de la phase principale de l'étude :

Les patients inclus étaient âgés de 10,32 ($\pm 5,69$) ans en moyenne (dont 2 patients de moins d'un an), 17 patients (42,5 %) n'étaient pas dialysés. Le taux moyen d'hémoglobine était de 11,02 ($\pm 0,53$) g/dl.

La variation moyenne du taux d'Hb entre la phase d'inclusion et la phase d'évaluation a été de +0,48 g/dl ($\pm 1,03$), IC_{90%} = [0,20 ; 0,76]. L'IC_{90%} de la variation moyenne du taux d'hémoglobine entre la période d'inclusion et la période d'évaluation était compris dans l'intervalle spécifié au protocole de -1 et +1 g/dl (IC_{90%} = [0,20 ; 0,76]), et l'écart-type était inférieur à 1,5 g/dl.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires :

- 63,2 % des patients ont eu un taux d'Hb dans l'intervalle 10 – 12 g/dl ;
- 50,0 % des patients avaient un taux compris entre ± 1 g/dl de la valeur à l'inclusion ;

⁴ En faisant l'hypothèse d'un taux de retrait de consentement de 30 % (basé sur l'expérience de l'étude DOLPHIN) sur 40 patients évaluable pour l'analyse en intention de traiter (Intent to Treat [ITT]) et pour l'analyse de tolérance, il a été estimé que des données à l'issue de la période d'évaluation seraient disponibles pour plus de 26 patients. Cela permettrait de démontrer avec une puissance d'environ 90 % que l'intervalle de confiance à 90 % (IC_{90%}) de la variation du taux d'hémoglobine entre la période d'inclusion et la période d'évaluation se situerait entre -1 et +1 g/dl, à condition que l'écart-type soit inférieur à 1,5 et que la conversion vers la dose optimale de MIRCERA permette de maintenir le taux d'hémoglobine lors de la phase d'évaluation à son niveau lors de la phase d'inclusion.

- 47,4 % des patients avaient un taux d'Hb se situant à la fois dans l'intervalle 10 – 12 g/dl et compris entre ± 1 g/dl de la valeur à l'inclusion.

Dans les différents sous-groupes d'âge la variation moyenne du taux d'Hb a été de +0,57 ($\pm 0,88$) g/dl, +0,38 ($\pm 1,16$) g/dl et +0,50 ($\pm 1,08$) g/dl respectivement dans les sous-groupes < 5 ans (n = 12), 5-11ans (n = 11) et ≥ 12 ans (n = 17).

En fonction du statut de dialyse, la variation moyenne du taux d'Hb a été de + 0,73 ($\pm 0,75$) g/dl chez les non-dialysés (n =17), + 0,40 ($\pm 1,18$) chez les patients en dialyse péritonéale (n =18) et + 0,01 ($\pm 1,23$) g/dl chez les patients en hémodialyse (n = 5).

- Résultats de la phase d'extension :

Un total de 25 patients éligibles à l'entrée dans la phase d'extension ont été inclus. Toutefois, 4 patients ont arrêté prématurément la phase d'extension de l'étude pour cause de transplantation rénale, et n'ont donc pas été inclus dans l'analyse.

La variation moyenne du taux d'Hb entre l'inclusion et la fin de la phase d'extension, s'est globalement maintenue autour de la valeur du taux d'Hb à l'inclusion chez ces patients (11,02 g/dl [$\pm 0,53$]).

Les taux d'Hb ont été maintenus à ± 1 g/dl du taux de la phase d'inclusion chez 12 patients sur 21 (57,1 %) à la semaine 45, avec 6 patients (28,6 %) et 3 patients (14,3 %) ayant des taux respectivement inférieurs et supérieurs de plus de 1 g/dl du taux à l'inclusion.

- **l'étude DOLPHIN (NH19707)**, réalisée chez 64 patients âgés de 5 à 17 ans **sous hémodialyse**, avait pour objectif de déterminer la dose initiale optimale de MPG-époétine bêta administrée par voie IV pour le traitement d'entretien de l'anémie durant 22 semaines et de décrire l'évolution de l'hémoglobinémie au cours du temps en fonction de différentes doses de MPG-époétine bêta. La MPG-époétine bêta a été administrée par voie IV toutes les 4 semaines, avec une dose initiale qui était définie en fonction de la dose hebdomadaire totale d'époétine alpha, d'époétine bêta ou de darbépoétine alpha prise par le patient pendant la phase d'inclusion, avec 3 facteurs de conversion différents (dose intermédiaire, dose élevée).

L'étude a comporté une phase d'inclusion (2 semaines), une phase de recherche de dose (16 semaines) et une phase d'évaluation du traitement (4 semaines). Par ailleurs, les patients ayant terminé les 20 semaines de traitement par MPG-époétine bêta et dont le taux d'Hb était compris entre ± 1 g/dl de leur taux à l'inclusion et compris dans l'intervalle 10,0 – 12,0 g/dl étaient éligibles à la phase d'extension de l'étude, pour une durée de 52 semaines supplémentaire.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne de l'hémoglobinémie entre la phase d'inclusion et la phase d'évaluation.

Résultats :

Les résultats des analyses intermédiaires après 16 semaines de traitement en utilisant le facteur de conversion dose intermédiaire (16 patients = groupe 1) puis le facteur de conversion dose élevée⁵ (32 patients = groupe 2) ont montré que le facteur de conversion de dose élevée permettait de répondre aux spécifications du protocole (variation du taux d'Hb entre ± 1 g/dl avec un nombre d'augmentations et de diminutions de doses de MPG-époétine bêta équilibré entre les patients). Par conséquent, 16 autres patients ont été inclus dans le groupe 2 (n = 48) pour la phase d'évaluation.

Dans le groupe 2, la variation moyenne du taux d'Hb entre la phase d'inclusion et la phase d'évaluation a été de -0,09 g/dl (IC_{95%} = [-0,45 ; 0,26]).

⁵ Facteurs de conversion dose élevée : 4 x la dose hebdomadaire précédente de darbépoétine alpha [μ g]/0,55 et 4 x la dose hebdomadaire précédente d'époétine [UI]/125.

Pendant la période d'évaluation, 75 % des patients du groupe 2 ont maintenu leur taux d'Hb à moins de ± 1 g/dl de la valeur à l'inclusion, et 81 % ont maintenu leur taux d'Hb dans l'intervalle 10 – 12 g/dl (ces chiffres étaient respectivement de 58 % et de 75 % dans le groupe 1).

Les taux d'Hb moyens sont globalement restés compris entre 10 et 12 g/dl durant toute la durée de l'étude pour les patients du groupe 2.

Les résultats dans les sous-groupes d'âge 5-11 ans et 12 ans ont été similaires.

Les résultats de la période d'extension de 52 semaines supplémentaires ont montré le maintien du taux d'Hb à des valeurs comprises entre 10 et 12 g/dl dans le groupe 2.

3.1.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SKIPPER dans des analyses non-comparatives à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA). Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2 Profil de tolérance

3.2.1 Données issues des études cliniques

Dans les études SKIPPER et DOLPHIN, 104 patients pédiatriques au total ont été exposés à la MPG-époétine bêta chez des patients âgés de 3 mois à 17 ans.

Dans l'étude SKIPPER, à la semaine 23, les EI les plus fréquemment rapportés durant l'étude ont été les infections des voies respiratoires supérieures chez 12,5 % des patients (5/40), un surdosage accidentel chez 10 % des patients (4/40), une douleur oropharyngée, de la fièvre, des gastro-entérites et des péritonites chez 7,5 % des patients (3/40) pour chacun des EI.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI grave (EIG) a été 32,5 % (13/40), correspondant à 23 EIG au total. L'EIG rapporté chez plus d'un patient a été une péritonite chez 7,5 % patients (3/40).

Dans l'étude DOLPHIN, à la semaine 22, les EI les plus fréquemment rapportés durant l'étude ont été :

- rhinopharyngite : 14 % des patients (9/64),
- céphalées : 14 % (9/64),
- vomissements chez 9 % (6/64),
- hypertension : 13 % (8/64),
- douleurs abdominales : 6 % pour (4/64),
- bronchite : 6 % (4/64).

Sept patients (11 %) ont rapporté un total de 10 EI de grade ≥ 3 au cours de la période principale.

Le seul EI de grade ≥ 3 rapporté chez plus d'un patient a été la thrombose de la fistule artérioveineuse (un patient dans le groupe 1 et un patient dans le groupe 2). Ces EI ont été considérés comme reliés au traitement, et un EI a été classé comme un EIG. Les autres EI de grade ≥ 3 ayant été considérés comme reliés au traitement ont été une hyperkaliémie et une hyperphosphatémie.

3.2.2 Les données du PGR

Le résumé des risques du PGR de MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-époétine beta) (version 12.3) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Risques importants identifiés | Aucun |
| Risques importants potentiels | Stimulation de la croissance tumorale |
| Informations manquantes | Aucun |

3.2.3 Les données du PSUR

Selon le dernier PSUR disponible couvrant la période du 20 Juillet 2017 au 19 Juillet 2023 aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans la population pédiatrique.

3.2.4 Les données du RCP

« (a) Résumé du profil de tolérance

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients adultes atteints d'une IRC, dont 1939 patients adultes traités par le méthoxy polyéthylène glycol-époétine beta et 1103 par un autre ASE. Environ 6 % des patients adultes traités par le méthoxy polyéthylène glycol-époétine beta sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle.

(b) Liste tabulée des effets indésirables

Tableau 2: Liste des effets indésirables attribués au méthoxy polyéthylène glycol-époétine beta chez des patients adultes atteints d'une IRC

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|--|------------------------|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Peu fréquent | Thrombocytopénie* |
| | Fréquence indéterminée | Erythroblastopénie* |
| Affections du système immunitaire | Rare | Hypersensibilité |
| | Fréquence indéterminée | Réaction anaphylactique* |
| Affections du système nerveux | Peu fréquent | Céphalées |
| | Rare | Encéphalopathie hypertensive |
| Affections vasculaires | Fréquent | Hypertension |
| | Rare | Bouffée de chaleur |
| | Peu fréquent | Thrombose* |
| | Rare | Embolie pulmonaire* |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Rare | Eruption maculo-papuleuse |
| | Fréquence indéterminée | Syndrome de Stevens-Johnson/ nécrolyse épidermique toxique* |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Peu fréquent | Thrombose de l'abord vasculaire |

Les effets indésirables observés après commercialisation sont marqués (*).

(c) Description d'effets indésirables particuliers

[...]

Patients pédiatriques

Dans les deux études pédiatriques, la population pédiatrique étudiée comprend un total de 104 patients, parmi lesquels 12 étaient âgés de moins de 5 ans, 36 étaient âgés de 5 à 11 ans et 56 étaient

âgés de 12 à 17 ans. Le profil de sécurité du méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta dans la population pédiatrique incluse dans ces deux études était globalement cohérent avec celui connu chez la population adulte, sur la base d'une faible exposition des patients dans ces études. ».

3.3 Données d'utilisation

Sans objet.

3.4 Modification du parcours de soins

MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) nécessite une administration toutes les 4 semaines, ce qui diminue la fréquence d'administration par rapport aux alternatives disponibles soit 20-50 UI/kg 3 fois par semaine pour les époétine-alfa et bêta et 0,45 µg/kg 1 fois par semaine ou 0,75 UI/kg toutes les 2 semaines pour la darbépoétine-alfa. Toutefois, cet espacement des injections pourrait rendre difficile le contrôle d'une éventuelle sur-correction de l'hémoglobinémie du fait de sa demi-vie très longue. Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

3.5 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

L'efficacité de la MPG-époétine bêta a été précédemment démontrée chez l'adulte ayant une IRC dans de nombreuses études de phase III comparatives versus les autres ASE, chez des patients naïfs de traitement par ASE, dialysés ou non dialysés, et chez des patients dialysés précédemment traités par ASE (époétine alpha et bêta, darbépoétine). Ces études ont montré la non-infériorité ou l'équivalence de la MPG-époétine bêta par rapport à ses comparateurs.

MIRCERA (MPG-époétine bêta) a fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique PIP européen prévoyant la réalisation d'une étude de phase II (étude DOLPHIN) et une étude de phase III (étude SKIPPER). Cependant, compte tenu des résultats positifs de l'étude DOLPHIN, ayant permis d'établir que les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de MIRCERA administré par voie IV étaient similaires chez les patients adultes et pédiatriques, l'EMA a approuvé un changement de protocole de l'étude SKIPPER en une étude de phase II, à la place d'une étude de phase III. Ces deux études de phase II réalisées chez l'enfant étaient non-comparatives et multicentriques.

Par ailleurs, l'étude DOLPHIN ainsi que les résultats des études chez l'adulte, notamment chez les patients déjà traités par ASE, et d'une étude pédiatrique sur la darbépoétine ont permis d'établir le facteur de conversion optimal (facteur de conversion dose élevée) pour définir la dose de MPG-époétine bêta chez l'enfant lors du passage d'un autre ASE à la MPG-époétine bêta, qui a été utilisé dans l'étude SKIPPER.

L'extension d'indication chez l'enfant ayant une IRC concerne uniquement les patients déjà sous traitement stable par un autre ASE, sans précision du statut de dialyse.

Dans l'étude DOLPHIN, les patients inclus, âgés de 5 à 17 ans, étaient sous hémodialyse et recevaient un ASE avant leur mise sous traitement par MPG-époétine bêta administré par voie IV toutes les 4

semaines. Les patients évalués étaient inclus dans le groupe pour lequel la dose a été définie à l'aide du facteur de conversion dose élevée, soit 48 patients.

Dans l'étude SKIPPER, les patients inclus étaient âgés de 3 mois à 17 ans, dialysés ou non et recevant un traitement stable par ASE, soit une population correspondant à l'extension d'indication, avant de recevoir la MPG-époétine bêta administrée par voie SC (voie d'administration des spécialités pour lesquelles l'inscription est sollicitée).

Dans les deux études, le traitement a été évalué sur une période de 4 semaines après 16 semaines de titration. Le critère de jugement principal était la variation moyenne de l'hémoglobininémie entre la phase d'inclusion et la phase d'évaluation. Dans les deux études, la variation moyenne du taux d'Hb s'est maintenue dans l'intervalle cible de ± 1 g/dl.

- étude SKIPPER : variation moyenne de +0,48 g/dl ($\pm 1,03$) ($IC_{90\%} = [0,20 ; 0,76]$) ;
- étude DOLPHIN : variation moyenne de -0,09 g/dl ($IC_{95\%} = [-0,45 ; 0,26]$) chez les 48 patients du groupe 2 (facteur de conversion de dose élevée).

Les résultats ont été similaires dans les différents groupes d'âge et selon le statut de dialyse.

Les résultats des périodes d'extension ont montré :

- dans l'étude SKIPPER : le maintien des taux d'Hb à ± 1 g/dl du taux de la phase d'inclusion chez 12 patients sur 21 (57,1 %) à la semaine 45, avec 6 patients (28,6 %) et 3 patients (14,3 %) ayant des taux respectivement inférieurs et supérieurs de plus de 1 g/dl du taux à l'inclusion.
- dans l'étude DOLPHIN : le maintien, jusqu'à la semaine 73 au maximum, des taux d'Hb à des valeurs comprises entre 10 et 12 g/dl dans le groupe 2.

Le profil de tolérance du méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta dans la population pédiatrique incluse dans ces deux études a été comparable à celui connu dans la population adulte, sur la base d'une faible exposition des patients dans ces études. Aucun risque important n'a été identifié dans le PGR et le seul risque important potentiel listé est la stimulation de la croissance tumorale.

L'évaluation de MIRCERA (MPG-époétine bêta doit également prendre en compte les éléments suivants :

- on ne dispose pas de données cliniques comparatives versus les autres ASE disponibles chez l'enfant, toutefois, chez l'adulte, la MPG-époétine bêta a été non-inférieure ou équivalente aux autres ASE ;
- on ne dispose pas de données de qualité de vie robustes (données non comparatives).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant, et sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est pas démontré à ce jour. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

MIRCERA (MPG-époétine bêta) par voie SC est un traitement de première intention de l'anémie symptomatique secondaire à l'insuffisance rénale chronique chez les patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 18 ans lors du passage depuis un autre agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) après stabilisation de leur taux d'hémoglobine par l'ASE précédent.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 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.
- ➔ MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) par voie SC est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention de l'anémie symptomatique secondaire à l'insuffisance rénale chronique chez les patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 18 ans lors du passage depuis un autre agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) après stabilisation de leur taux d'hémoglobine par l'ASE précédent, au regard des thérapies disponibles (Cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité importante de la maladie mais de sa faible prévalence chez l'enfant,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles chez l'enfant comparativement à l'adulte,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie,
 - de l'impact supplémentaire potentiel sur le parcours de soins du patient en raison de la réduction de la fréquence des administrations par rapport aux alternatives disponibles,

- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins,

MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MIRCERA 30 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 360 µg (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta), solution injectable en seringue préremplie, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription MIRCERA 30 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 360 µg (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta), solution injectable en seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %.**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- des résultats de l'étude de phase II SKIPPER non comparative, réalisée chez des enfants âgés de 3 mois à 17 ans ayant une anémie associée à une insuffisance rénale chronique, dialysés ou non, précédemment traités de façon stable par agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), montrant le maintien de la variation moyenne des concentrations en hémoglobine par rapport à l'inclusion dans l'intervalle cible ± 1 g/dl et avec un écart-type inférieur à 1,5 g/dl : variation de +0,48 g/dl ($\pm 1,03$) ($IC_{90\%} = [0,20 ; 0,76]$) ;
- l'absence de données comparatives, ce qui ne permet pas de positionner la méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta par rapport aux autres ASE chez l'enfant et l'adolescent ;
- des données nombreuses chez l'adulte démontrant l'efficacité de la méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta et sa non-infériorité ou son équivalence par rapport aux alternatives disponibles chez des patients naïfs d'ASE, dialysés ou non, et chez des patients dialysés précédemment traités par ASE ;
- du profil de tolérance de la méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta dans la population pédiatrique, établi sur la base d'une faible exposition des patients dans les études de phase II, comparable à celui déterminé chez l'adulte ;

la Commission considère que MIRCERA 30 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 360 µg (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta), solution injectable en seringue préremplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres agents stimulant l'érythropoïèse.

5.5 Population cible

La population cible de MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) correspond aux patients pédiatriques âgés de 3 mois à 18 ans atteints d'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique, lors du passage depuis un autre ASE après stabilisation de leur taux d'hémoglobine par l'ASE précédent.

D'après le dernier rapport REIN de 2021 publié par l'Agence de Biomédecine, le nombre de patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans et présentant une insuffisance rénale chronique terminale traitée en France en 2021 s'élève à 711 patients. Parmi ces patients, 25,6 % n'avaient pas reçu de transplantation rénale en 2021 et étaient donc éligibles à un traitement par ASE, soit 182 patients.⁶ Enfin, parmi eux, 94,4 % étaient traités par ASE en 2021, soit environ 180 patients.

La population cible est estimée à environ 180 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Selon le RCP, le conditionnement n'est pas approprié dans l'indication pédiatrique, les seringues préremplies ne sont pas conçues pour l'administration de doses partielles. En raison des dosages disponibles en seringue préremplie, les patients pédiatriques ayant une dose d'ASE < 9 microgrammes/semaine (darbépoétine alfa) ou < 2000 UI /semaine d'époétine ne doivent pas passer au méthoxy polyéthylène glycol-époétine beta.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette nouvelle indication.

⁶ Agence de la Biomédecine. Rapport annuel pour 2021 du registre français des patients avec une maladie rénale chronique stade V, Réseau Epidémiologie Information Néphrologie. at https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2021_2023-06-26.pdf