



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 8 JANVIER 2020

*méthoxy polyéthylène glycol-epoétin beta*  
**MIRCERA, solution injectable en seringue préremplie**

**Maintien du remboursement**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte.

## 01 CONTEXTE

---

Examen de des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/07/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 17/12/2014, la Commission a considéré que le SMR de MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta) était important dans l'indication de l'AMM.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

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

## 03 POSOLOGIE

---

Des modifications ont été apportées à la rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP en date du 19/08/2015 concernant :

- le taux cible d'hémoglobinémie ( $\leq 12$  g/dl soit 7,45 mmol/l) ;
- la prudence en cas d'escalade de dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique car des doses cumulées élevées d'époétines peuvent être associées à un risque accru de mortalité, d'évènements graves cardiovasculaires et cérébrovasculaires ;
- la nécessité de rechercher des facteurs explicatifs chez les patients ayant une faible réponse du taux d'hémoglobine à MIRCERA.

Les précisions suivantes sont données dans la rubrique Propriétés pharmacodynamiques :

- « Des analyses post-hoc poolées d'études cliniques réalisées avec les ASEs ont été conduites chez des **patients atteints d'insuffisance rénale chronique** (dialysés, non dialysés, chez des patients diabétiques et non-diabétiques). Une tendance à l'augmentation des risques estimés de mortalité toutes causes, d'évènements cardiovasculaires et cérébrovasculaires a été observée en association à des doses cumulées d'ASE plus importantes, indépendamment du statut diabétique ou dialysé. »
- « **L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes.** Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B12 diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse erythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE. »

## 04 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité :

#### ► 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 epoetin ou darbepoetin maintenant une concentration en hémoglobine (Hb) comprise entre 11 et 12,5 g/dl après passage sous méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta (MPG-epoetin beta) 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 epoetin ou darbepoetin 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-epoetin beta, 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.

Note : conformément à la stratégie thérapeutique validée<sup>1</sup>, la concentration en Hb sous traitement ne doit pas dépasser 12 g/dl.

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

**Etude Locatelli et al. (2013)** : étude de phase IIIb, 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<sub>95%</sub> = [42,6 % ; 53,4 %]) des patients ont maintenu leur concentration moyenne en Hb à  $\pm 1$  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-epoetin beta 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-epoetin beta administrée toutes les 2 semaines et la darbepoetin 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 MIRCERA et les ajustements de doses. Bien que les patients inclus dans ces études avaient 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.

<sup>1</sup> Voir la Fiche de Bon Usage du Médicament « Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse ». [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/fs\\_bum\\_epo\\_v5.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/fs_bum_epo_v5.pdf)

## 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 20/07/2012 au 19/07/2017). Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications du RCP au niveau de la rubrique « Effets indésirables » et ont été réalisées en date du 19/08/2015 pour ajouter les risques suivants :

- Thrombocytopénie et érythroblastopénie (fréquence indéterminée)
- Thrombose, embolie pulmonaire (fréquence indéterminée)
- Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (fréquence indéterminée)

Les précisions suivantes sont données dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- « **Des cas d'érythroblastopénie** dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont MIRCERA. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8). »
- « **Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C** : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C. »
- « **Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell**, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales ont été signalées dans le cadre de traitements à base d'époétine (voir rubrique 4.8<sup>2</sup>). Des cas plus graves ont été observés lors de l'utilisation d'époétines à longue durée d'action. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, Mircera doit être arrêté immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction cutanée sévère telle que le SSJ ou le syndrome de Lyell en raison de l'utilisation de Mircera, il ne faut jamais réintroduire un traitement à base d'ASE chez ce patient. »

► Plan de gestion des risques (PGR) :

Le PGR (version 11.0 approuvé le 27 février 2014) a identifié les risques importants et les données manquantes suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	Thrombose de l'abord vasculaire Hypertension artérielle Encéphalopathie hypertensive Baisse du taux de plaquettes Erythroblastopénie due à des anticorps anti-érythropoïétine* Réactions d'hypersensibilité
<b>Risques importants potentiels</b>	Événements cardiovasculaires Événements thromboemboliques, dont l'embolie pulmonaire Saignements gastro-intestinaux
<b>Informations manquantes</b>	Profil de sécurité chez les patients ayant une maladie inflammatoire chronique Tolérance en cas de grossesse/allaitement Profil de sécurité chez l'enfant (population pédiatrique < 18 ans) Effets sur la croissance

<sup>2</sup> Du RCP

\* Une surveillance particulière est mise en place dans la base de données internationale de pharmacovigilance de Roche pour la survenue des érythroblastopénies avec un dépistage gratuit des anticorps anti-EPO par le laboratoire en cas de suspicion d'une érythroblastopénie.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur l'appréciation de la tolérance de cette spécialité.

### 04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2019), le nombre de prescriptions de la spécialité MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta) est estimé à 1753 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 05 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17/12/2014, la place de MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## 06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 06.1 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 m<sup>2</sup>, la mise sous dialyse ou la transplantation doivent être envisagées.
- ▶ MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta) 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 l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée [MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta) n'a pas d'impact sur la santé publique par rapport aux autres ASE] : MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités MIRCERA (méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta) reste 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 le « traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte » et aux posologies de l'AMM.**

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

## 07 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ▶ **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception.

## 08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen et adoption : 8 janvier 2020
<b>Présentations concernées</b>	<p><u>MIRCERA 30 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 390 372 5 7)</u></p> <p><u>MIRCERA 50 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 381 514 5 9)</u></p> <p><u>MIRCERA 75 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 381 515 1 0)</u></p> <p><u>MIRCERA 100 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 381 517 4 9)</u></p> <p><u>MIRCERA 120 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 390 380 8 7)</u></p> <p><u>MIRCERA 150 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 381 518 0 0)</u></p> <p><u>MIRCERA 200 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 381 520 5 0)</u></p> <p><u>MIRCERA 250 µg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 381 521 1 1)</u></p> <p><u>MIRCERA 360 µg/0,6 ml, solution injectable en seringue préremplie B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 390 381 4 8)</u></p>
<b>Demandeur</b>	Laboratoire ROCHE S.A.S.
<b>Liste concernée</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
<b>AMM</b>	<p>AMM initiale : 20/07/2007 (procédure centralisée)</p> <p>Compléments de gamme : 08/09/2008 (dosages 30 µg/0,3 ml, 120 µg/0,3 ml et 360 µg/0,6 ml)</p>
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	<p>Liste I</p> <p>Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en néphrologie, en hématologie ou en médecine interne</p> <p>Médicament d'exception : <input type="radio"/> Non      <input checked="" type="radio"/> Oui</p>
<b>Classification ATC</b>	<p>B Sang et organes hématopoïétiques</p> <p>B03 Préparations antianémiques</p> <p>B03X Autres préparations antianémiques</p> <p>B03XA Autres préparations antianémiques</p> <p>B03XA03 Méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta</p>