

## Notes sur les technologies de la santé en émergence

### L'activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine (Mircera<sup>®</sup>) dans l'anémie rénale

#### Sommaire

- ✓ **L'activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine (CERA) est un agent de stimulation de l'érythropoïèse (ASE) de troisième génération, employé pour corriger l'anémie et maintenir le taux d'hémoglobine dans l'insuffisance rénale (défaillance des reins). CERA est administré soit aux deux semaines (pour corriger l'anémie), soit aux mois (en traitement d'entretien pour maintenir le taux d'hémoglobine). De ce point de vue, il est plus avantageux que d'autres ASE qui doivent être administrés à des intervalles plus rapprochés.**
- ✓ **Deux essais cliniques de phase III, auprès de patients jamais exposés à l'érythropoïétine, ne constatent pas de différences dans la correction de l'anémie rénale entre CERA, administré aux deux semaines, et d'autres ASE, administrés jusqu'à trois fois par semaine. Quatre essais cliniques de phase III concluent que CERA, à raison d'une fois par mois, est comparable à d'autres agents, administrés jusqu'à trois fois par semaine, dans le maintien du taux d'hémoglobine stable chez des patients en dialyse. Des essais cliniques futurs devront examiner d'autres paramètres importants, notamment la mortalité et les effets indésirables majeurs.**
- ✓ **Les effets indésirables les plus fréquents de CERA sont l'hypertension, la diarrhée, la céphalée et l'infection des voies respiratoires supérieures. Comparativement à d'autres ASE, CERA comporte un risque accru d'hypotension ponctuelle durant l'administration, d'hémorragie digestive et de tachycardie.**
- ✓ **L'administration de CERA à des intervalles prolongés pourrait simplifier la prise en charge de l'anémie, faciliter les choses pour le patient et rendre l'administration du traitement moins chronophage pour les prestataires de soins.**

#### Contexte

Par la filtration, les reins éliminent les déchets de l'organisme, et ils veillent également à l'homéostasie cellulaire et à la production d'hormones qui régulent la pression artérielle, la densité osseuse et la formation de globules rouges. La maladie rénale chronique (MRC) se caractérise par une détérioration progressive et inéluctable de la fonction rénale. L'anémie, définie par une concentration d'hémoglobine (Hb) inférieure à 11 g/dL, se manifeste quand les reins ne produisent plus suffisamment d'érythropoïétine pour stimuler la production de globules rouges<sup>1,2</sup>. Ces globules rouges en moins grand nombre transportent moins d'oxygène des poumons aux autres organes du corps, et les conséquences cliniques de l'anémie rénale font leur apparition : fatigue, affaiblissement de la fonction cardiaque, et hospitalisation et mortalité en hausse<sup>3</sup>. La prise en charge de l'anémie rénale passe par l'administration d'hormones synthétiques, appelés agents de stimulation de l'érythropoïèse (ASE), au moins une fois par semaine. Le traitement en vertu duquel le médicament serait administré à un intervalle plus long simplifierait la prise en charge de l'anémie, qui afflige un nombre croissant de patients<sup>4</sup>.

#### Technologie

L'activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine (CERA), la molécule de méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta de dénomination commerciale Mircera<sup>®</sup> (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel (Suisse)), est le premier représentant d'une nouvelle classe d'ASE à action prolongée destinés à corriger l'anémie et à maintenir le taux d'Hb dans la MRC. Par rapport aux ASE d'action brève, CERA a moins d'affinité pour les récepteurs érythropoïétiques, ce qui déclenche la liaison multiple, à plusieurs reprises, et ainsi une stimulation plus intense de la production de globules rouges dans la moelle osseuse. En raison de sa longue demi-vie, CERA peut être administré aux deux semaines pour corriger l'anémie et une fois par mois pour maintenir le taux d'Hb voulu<sup>5</sup>.

## Stade de la réglementation

Santé Canada n'a pas encore autorisé la commercialisation de Mircera<sup>®</sup>. Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a donné son aval à la mise sur le marché de Mircera dans le traitement de l'anémie rénale en novembre 2007<sup>6</sup>. L'étiquette n'a eu son contenu définitif qu'après la diffusion des recommandations sur la sûreté des ASE du comité consultatif sur les médicaments rénaux et cardiovasculaires de la FDA à l'automne 2007<sup>7</sup>.

La Commission européenne a donné le feu vert à la mise sur le marché de CERA en juillet 2007. Les indications approuvées sont la correction de l'anémie (administration aux deux semaines) et le maintien du taux d'Hb dans la MRC (administration mensuelle), chez le patient dialysé et celui qui ne l'est pas<sup>6,8</sup>.

## Groupe cible

La maladie rénale chronique est caractérisée par la diminution de la filtration sanguine, soit un taux de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pendant au moins trois mois<sup>9</sup>. L'insuffisance rénale va d'un stade I à un stade V, selon sa progression. En 2004, 31 000 Canadiens étaient atteints d'insuffisance rénale terminale (stade V), et 19 000 d'entre eux devaient s'en remettre à la dialyse<sup>10</sup>. Il est prévu que ce nombre double dans les 10 prochaines années<sup>10,11</sup>. Aux États-Unis, les estimations veulent que 5,4 % de la population âgée de 20 ans ou plus souffre de MRC de stade III et que 0,4 % est aux prises avec une MRC de stade IV ou V<sup>3,12</sup>. Le déficit en fer est fréquent dans la MRC, particulièrement aux stades avancés<sup>3</sup>. Seuls les patients dont l'anémie n'est pas corrigée par l'apport en fer profiteraient du traitement par un ASE.

## Pratique actuelle

Les lignes directrices de pratique clinique actuelles préconisent la prise en charge hâtive de l'anémie dans la MRC, avant même que la dialyse soit nécessaire, en vue d'un taux d'Hb allant de 11 g/dL à 12 g/dL<sup>2</sup>. Les ASE destinés au traitement de l'anémie sont l'époétine alpha ( $\alpha$ ), l'époétine bêta ( $\beta$ ), l'époétine oméga ( $\omega$ ), l'époétine delta ( $\delta$ ) et la darbépoétine  $\alpha$ . L'époétine  $\alpha$  (Eprex<sup>MC</sup>, Janssen-Ortho Inc.) et la darbépoétine  $\alpha$  (Aranesp<sup>®</sup>, Amgen Inc.) sont d'usage

autorisé dans la prise en charge de l'anémie rénale au Canada<sup>13</sup>. Suite à leur administration par la voie intraveineuse, l'époétine  $\alpha$  et la darbépoétine  $\alpha$  ont une demi-vie respective de 7 heures et de 25 heures<sup>14</sup>. En administration sous-cutanée, leur demi-vie respective passe à 19 heures et à 49 heures<sup>14</sup>. L'époétine  $\alpha$  doit être administrée de une à trois fois par semaine, tandis que la darbépoétine  $\alpha$  doit l'être aux semaines ou aux deux semaines. Quoique rare, l'aplasie d'hématies pure, ou arrêt brusque de la production de globules rouges, causée par des anticorps anti-érythropoïétine, peut apparaître durant le traitement par un ASE et nécessiter des transfusions sanguines en permanence. Le traitement par un ASE s'accompagne obligatoirement d'un supplément de fer, d'une surveillance étroite et d'une adaptation posologique dirigée par un clinicien<sup>14</sup>.

## Données probantes

Les essais cliniques achevés comparant CERA et d'autres ASE n'examinent pas certains paramètres importants, tels la mortalité ou les effets indésirables majeurs. Quatre essais cliniques de phase III ont été publiés en intégralité<sup>15-18</sup> et deux sont décrits dans un résumé pour l'un, dans une publication non évaluée par des pairs pour l'autre<sup>5,6</sup>. Les essais cliniques de phase III, comptant en tout 2 400 patients de 29 pays, sont répartis en deux études sur la correction de l'anémie et quatre études sur le traitement d'entretien, ainsi qu'une étude de prolongation, comparant CERA en administration intraveineuse ou sous-cutanée à des ASE sur le marché (voir le tableau 1)<sup>5,6,15-18</sup>. Toutes les études sont multicentriques, ouvertes, comparatives et randomisées. Comme en témoigne l'évaluation hebdomadaire, le taux d'Hb se maintient de 10 g/dL à 13,5 g/dL, et le traitement comprend un apport en fer. Une fois le taux d'Hb stabilisé (12 g/dL), la dose mensuelle médiane de CERA dans les essais cliniques est de 150  $\mu$ g (écart de 97  $\mu$ g à 270  $\mu$ g)<sup>6</sup>.

Deux études auprès de 181 patients en dialyse et de 324 patients non dialysés, jamais traités auparavant par l'époétine, évaluent la correction de l'anémie<sup>5,18</sup>. Dans les études sur la correction de l'anémie, la dose médiane de CERA administré aux deux semaines est de 0,6  $\mu$ g/kg<sup>6</sup>. Le principal critère de jugement est le taux de réponse de l'Hb, définie comme étant une hausse du taux supérieure à 1 g/dL au-dessus du niveau de référence et l'atteinte d'un taux d'Hb supérieur à 11 g/dL durant la période de correction, sans transfusions de globules rouges. L'étude AMICUS sur

**Tableau 1 : Essais cliniques sur CERA dans la correction de l'anémie et dans le traitement d'entretien**

Études de phase III	Correction de l'anémie		Traitement d'entretien (maintien du taux d'Hb)			
	AMICUS <sup>5,18</sup>	ARCTOS <sup>5</sup>	MAXIMA <sup>5,16</sup>	PROTOS <sup>5,15</sup>	STRIATA <sup>5</sup>	RUBRA <sup>5,17</sup>
Critères d'inclusion	Hb de référence : 8-11 g/dL Ferritine sérique ≥100 µg/L		Hb stable : 10,5-13 g/dL Ferritine sérique ≥100 µg/L			
Intervention	CERA IV aux 2 sem	CERA SC aux 2 sem	CERA IV aux 2 sem CERA IV aux 4 sem	CERA SC aux 2 sem CERA SC aux 4 sem	CERA IV aux 2 sem	CERA IV/SC seringue remplie aux 2 sem
Comparateur	EPO IV 3 fois par sem	DAR SC à chaque sem	EPO IV 1-3 fois par sem	EPO SC 1-3 fois par sem	DAR IV 1 fois par sem ou aux 2 sem	EPO IV/SC 1-3 fois par sem
Population	N=181 dialyse pas exposés à EPO	N=324 avant dialyse pas exposés à EPO	N=673 dialyse	N=572 dialyse	N=313 dialyse	N=336 dialyse
N <sup>bre</sup> évalué / N <sup>bre</sup> réparti au hasard	CERA 124/135 EPO 41/46	CERA 145/162 DAR 153/162	CERA aux 2 sem 190/223 CERA aux 4 sem 183/224 EPO 199/226	CERA aux 2 sem 161/190 CERA aux 4 sem 166/191 EPO 175/191	CERA 130/157 DAR 136/156	CERA 168/168 EPO 150/168
Caractéristiques des participants Hommes (%) Âge moyen (ans) Diabète (%)	hommes : 65 % âge moyen : 54 diabète : 25 %	hommes : 46 % âge moyen : 65 diabète : 47 %	hommes : 58 % âge moyen : 59 diabète : 40 %	hommes : 59 % âge moyen : 61 diabète : 25 %	hommes : 58 % âge moyen : 62 diabète : 24 %	hommes : 65 % âge moyen : 60 diabète : 36 %
Critères de jugement	Taux de réponse de l'Hb (IC 95 %) Changement moyen de l'Hb par rapport au moment de référence (g/dL)		Différence de changement moyen du taux d'Hb du moment de référence au suivi entre les groupes (CERA contre ASE) (IC 97 %)			
Suivi	24 semaines	28 semaines	29-36 semaines	29-36 semaines	29-36 semaines	29-36 semaines
Hb moyen au moment de référence <sup>6</sup>	CERA : 9,4 g/dL EPO : 9,4 g/dL	CERA : 10,2 g/dL DAR : 10,2 g/dL	CERA aux 2 sem : 12,0 g/dL CERA aux 4 sem : 11,9 g/dL EPO : 12,0 g/dL	CERA aux 2 sem : 11,7 g/dL CERA aux 4 sem : 11,6 g/dL EPO : 11,6 g/dL	CERA : 12,0 g/dL DAR : 11,9 g/dL	CERA : 11,8 g/dL EPO : 11,9 g/dL
Hb moyen au suivi <sup>6</sup>	CERA : 12,1 g/dL EPO : 12,0 g/dL <sup>19</sup>	CERA : 12,3 g/dL DAR : 12,2 g/dL <sup>19</sup>	CERA aux 2 sem : 11,9 g/dL CERA aux 4 sem : 11,9 g/dL EPO : 11,9 g/dL	CERA aux 2 sem : 11,7 g/dL CERA aux 4 sem : 11,5 g/dL EPO : 11,5 g/dL	CERA : 12,1 g/dL DAR : 11,8 g/dL	CERA : 11,9 g/dL EPO : 11,8 g/dL
Résultats taux de réponse de l'Hb; changement d'Hb moyen par rapport au moment de référence ou changement d'Hb moyen entre les groupes <sup>6</sup>	Taux de réponse (%) : CERA : 93 (88 à 97) EPO : 91 (79 à 98)  Changement d'Hb moyen : CERA : 2,7 g/dL EPO : 2,6 g/dL	Taux de réponse (%) : CERA : 98 (94 à 99) DAR : 96 (92 à 99) Changement d'Hb moyen : CERA : 2,1 g/dL DAR : 2,0 g/dL	Changement d'Hb moyen entre les groupes : CERA IV aux 2 sem contre EPO : 0,0 (-0,2 à 0,2) g/dL CERA IV aux 4 sem contre EPO : 0,1 (-0,2 à 0,3) g/dL	Changement d'Hb moyen entre les groupes : CERA SC aux 2 sem contre EPO : 0,1 (-0,1 à 0,4) g/dL CERA SC aux 4 sem contre EPO : -0,0 (-0,3 à 0,2) g/dL	Changement d'Hb moyen entre les groupes : CERA IV aux 2 sem contre DAR : 0,2 (-0,0 à 0,4) g/dL	Changement d'Hb moyen entre les groupes : CERA IV/SC aux 2 sem contre EPO : 0,1 (-0,1, 0,4) g/dL
Limites Biais potentiels	Les études ne se déroulent pas à l'insu en raison des traitements concomitants (transfusions, apport de fer, adaptation posologique). <sup>5</sup> La dose médiane de l'ASE à la suite de l'adaptation posologique est légèrement supérieure à celle de CERA. Ces facteurs peuvent provoquer des biais de sélection ou d'efficacité.					

CERA=activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine; IC=intervalle de confiance; DAR=darbépoétine  $\alpha$ ; EPO=érythropoïétine  $\alpha$  ou  $\beta$ ; ASE=agent de stimulation de l'érythropoïèse; Hb=hémoglobine; taux de réponse de l'Hb =hausse du taux d'Hb  $\geq 1$  g/dL jusqu'au taux voulu  $\geq 11$  g/dL sans transfusion; IV=voie intraveineuse; RR=risque relatif; SC=voie sous-cutanée; sem=semaine.

la correction de l'anémie dans la MRC prise en charge par la dialyse compare CERA (0,4 µg/kg) en administration intraveineuse aux deux semaines à l'époétine α ou à l'époétine β par injection intraveineuse trois fois par semaine, durant 24 semaines<sup>5,18</sup>. L'étude ARCTOS, portant sur la MRC ne nécessitant pas de dialyse, compare CERA (0,6 µg/kg) en administration sous-cutanée aux deux semaines et la darbépoétine α en administration sous-cutanée chaque semaine, pendant 28 semaines<sup>5</sup>. Les groupes étudiés sont formés d'hommes principalement (46 % à 65 %), de la tranche d'âge moyenne de 54 à 65 ans, dont 25 % à 47 % souffrent de diabète. Dans l'étude AMICUS, le taux d'Hb moyen passe de 9,4 g/dL au moment de référence à 12,1 g/dL dans le groupe sous CERA (changement moyen de 2,7 g/dL ± 1,5 g/dL), et de 9,4 g/dL au moment de référence à 12,0 g/dL chez les patients traités par l'époétine α ou β (changement moyen de 2,6 g/dL ± 1,3 g/dL), après 24 semaines de traitement<sup>5,6,18</sup>. Dans l'étude ARCTOS, le taux d'Hb moyen passe de 10,2 g/dL au moment de référence à 12,3 g/dL dans le groupe sous CERA (changement moyen de 2,1 g/dL), et de 10,2 g/dL au moment de référence à 12,2 g/dL dans le groupe traité par la darbépoétine α (changement moyen de 2,0 g/dL), après 28 semaines de traitement<sup>5,6</sup>. CERA, administré aux deux semaines, a corrigé l'anémie rénale de plus de 90 % des patients jamais traités auparavant par un ASE, sous dialyse ou non<sup>5</sup>.

Quatre études examinent le maintien du taux d'Hb chez 1 894 patients en dialyse soumis auparavant à un traitement d'entretien par un ASE<sup>5,6,15-17</sup>. Le principal critère de jugement est le changement de concentration d'Hb du moment de référence à la fin de la période d'évaluation. La population à l'étude est composée principalement d'hommes (58 % à 65 %), est de la tranche d'âge moyen de 59 à 62 ans et souffre de diabète dans une proportion allant de 24 % à 40 %<sup>5</sup>. Dans la période d'évaluation (les semaines 29 à 36), la concentration d'Hb moyenne s'est maintenue dans un écart de ±1 g/dL de l'Hb de référence chez 66 % à 76 % des patients. CERA, administré une ou deux fois dans le mois, a maintenu le taux d'Hb de patients sous dialyse auparavant en traitement d'entretien par un ASE administré jusqu'à trois fois par semaine<sup>5,15-17</sup>.

## Effets indésirables

Les données sur l'innocuité de CERA provenant de 28 études comptant 2 737 participants atteints de MRC ont été évaluées. Les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés par 1 789 utilisateurs de CERA sont l'hypertension (13 %), la diarrhée (11 %), la céphalée (9 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (9 %)<sup>5</sup>. Les effets indésirables qui se sont produits chez au moins 2 % des patients et à une fréquence plus élevée chez les personnes traitées par CERA que chez les personnes traitées par l'époétine ou la darbépoétine sont l'hypotension ponctuelle à l'administration (8,2 % contre 5,6 %), l'hémorragie digestive (2,0 % contre 0,7 %) et la tachycardie (2,1 % contre 1,0 %)<sup>5</sup>.

S'ils sont utilisés quand l'Hb >12 g/dL, les ASE accroissent le risque de décès, de progression tumorale et d'incidents cardiovasculaires et thromboemboliques<sup>6,20</sup>. Une hausse de l'Hb à un rythme >1 g/dL en deux semaines accentue ce risque<sup>5</sup>. De 126 effets indésirables, 15 se sont manifestés lorsque l'Hb >13 g/dL<sup>5</sup>. Jusqu'à maintenant, l'aplasie d'hématies pure a épargné les participants des essais cliniques traités par CERA<sup>5</sup>.

## Administration et coût

CERA est disponible en flacons et en seringues remplies à des concentrations allant de 50 µg/mL à 1 000 µg/mL<sup>6</sup>. Le patient qui a été formé à cet égard peut s'injecter lui-même CERA, par la voie intraveineuse ou sous-cutanée, dans la tubulure d'hémodialyse. La posologie est adaptée en fonction du taux d'Hb, lequel est surveillé aux deux semaines jusqu'à ce qu'il soit stable, ensuite périodiquement. Chez le patient jamais traité par un ASE, la posologie initiale est de 0,6 µg/kg de poids corporel aux deux semaines, alors qu'elle varie de 120 µg à 360 µg aux deux semaines chez le patient traité auparavant par un ASE d'action brève<sup>8</sup>.

Le prix de CERA fixé par le fabricant est encore inconnu, le produit n'étant toujours pas d'usage autorisé au Canada. La liste des médicaments assurés de l'Ontario prévoit le remboursement d'autres ASE comme suit : 142,50 \$ CA pour 10 000 UI/mL d'époétine α (Eprex<sup>®</sup>) et 402 \$ CA pour

150 µg/0,3 mL de darbépoéine α (Aranesp®)<sup>21</sup>. Les estimations veulent que le coût annuel du traitement par l'érythropoïétine dans la MRC au Canada aille de 5 000 \$ CA à 10 000 \$ CA par patient<sup>22</sup>.

## Activités dans le domaine

Les produits en développement destinés à stimuler l'érythropoïèse se répartissent en époétines, en peptides mimant l'érythropoïétine (PME) et en stabilisateurs du facteur HIF induit par l'hypoxie biosimilaires. Hematide<sup>MC</sup> (Affymax, Inc.), un PME d'administration mensuelle, se lie au récepteur de l'érythropoïétine pour l'activer, sans que sa structure soit apparentée à celle de l'érythropoïétine, ce qui réduit le risque de formation d'anticorps et d'apparition de l'aplasie d'hématies pure. Hematide<sup>MC</sup> peut être produit autrement que par la culture cellulaire, d'où la possibilité d'une plus grande stabilité à moindre coût. FG-2216 (FibroGen), un stabilisateur du facteur HIF induit par l'hypoxie de première génération, est un facteur de transcription qui module l'expression du gène de l'érythropoïèse, l'absorption de fer et le métabolisme énergétique. Les stabilisateurs du facteur HIF sont administrés par la voie orale et ils activent la production d'érythropoïétine endogène, et ils peuvent exercer cet effet par des mécanismes extra-rénaux en l'absence de reins<sup>23</sup>.

## Taux d'utilisation

Aux États-Unis, l'examen par la FDA de l'innocuité des ASE a repoussé l'approbation et l'étiquetage définitif de Mircera® à novembre 2007. Amgen, fabricant d'Epogen® (époéine α) et d'Aranesp®, a intenté une poursuite contre Roche pour contrefaçon de brevet, et il a interjeté appel de la décision de la *International Trade Commission* d'autoriser l'importation de Mircera®. Advenant qu'il soit commercialisé, le produit fera concurrence à la darbépoéine α (Aranesp®), administrée aux deux semaines dans la MRC ne nécessitant pas de dialyse et aux semaines dans la MRC prise en charge par la dialyse<sup>7</sup>.

## Questions d'implantation

L'administration de CERA à des intervalles mensuels aurait l'avantage de simplifier la prise en charge de l'anémie et d'alléger le fardeau des patients et celui des professionnels de la santé. Un

résumé présenté voilà peu à une conférence fait état des résultats d'une étude des temps et mouvements menée dans 12 centres de dialyse en Allemagne et au Royaume-Uni. Les chercheurs concluent que le centre desservant 100 patients économiserait l'équivalent de 37 (au Royaume-Uni) ou de 43 (en Allemagne) jours de travail de professionnels de la santé (y compris les infirmières, les techniciens et les médecins) par an si tous les patients souffrant d'anémie étaient traités par CERA<sup>24</sup>. Il n'en reste pas moins que le véritable rapport coût-avantages de CERA ne pourra pas être déterminé tant et aussi longtemps que son prix ne sera pas connu.

## Références

1. Canadian Society of Nephrology clinical practice guidelines. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(Suppl 13):S287-S321.
2. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1 Suppl 1):S182-S238.
3. Szczech LA. Treatment of Anemia and Chronic Kidney Disease: The Current Landscape. Dans : *Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease: Current and Emerging Agents and the Role of Pharmacy*. [CME/CE]. New York: Medscape; 2007.
4. Gill J. *Preliminary statistics on renal replacement: 2006 CORR report [présenté à l'assemblée annuelle de la Société canadienne de néphrologie, le 26 mai 2005, Québec]*. Ottawa: Institut canadien d'information sur la santé; 2006. Accessible au : [http://secure.cihi.ca/cihiweb/en/downloads/Prelim\\_RRT\\_Statistics\\_May\\_2005\\_updated\\_Aug\\_25\\_2005Gill\\_rev\\_june\\_2006.ppt](http://secure.cihi.ca/cihiweb/en/downloads/Prelim_RRT_Statistics_May_2005_updated_Aug_25_2005Gill_rev_june_2006.ppt)
5. Comité des médicaments à usage humain, Agence européenne du médicament. Discussion scientifique. Dans : *Mircera: Rapport européen public d'évaluation* Londres: EMEA; 2007. Accessible au : <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mircera/H-739-en6.pdf>
6. Center for Drug Evaluation and Research. *Mircera® (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta)* [Drug Product Label] U.S. Food and Drug Administration; 2007 Nov 14. FDA Application no (NDA) 125164. Accessible au : <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/125164lbl.pdf>
7. Mircera Delay Eases Competitive U.S. Threat For Aranesp In '07. *The Pink Sheet* 2007 May 28; p.12.

8. Comité des médicaments à usage humain, Agence européenne du médicament. Mircera: Résumé EPAR à l'intention du public. Dans : *Mircera: Rapport européen public d'évaluation*. Londres: EMEA; 2007. EMEA/H/C/739. Accessible au : <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mircera/H-739-fr1.pdf>
9. Guidelines and Protocols Advisory Committee. *Identification, Evaluation and Management of Patients with Chronic Kidney Disease*. Victoria: British Columbia Ministry of Health; 2005. Accessible au : <http://www.health.gov.bc.ca/gpac/pdf/ckd.pdf>
10. *Le nombre de nouveaux cas d'insuffisance rénale liée au diabète a plus que doublé en 10 ans*. Ottawa: Institut canadien d'information sur la santé; le 7 février 2007. Accessible au : [http://secure.cihi.ca/cihiweb/disPage.jsp?cw\\_page=media\\_07feb2007\\_f](http://secure.cihi.ca/cihiweb/disPage.jsp?cw_page=media_07feb2007_f)
11. *Face aux faits*. Hiver 2007. Montréal: La Fondation canadienne du rein; 2007. Accessible au : [http://www.kidney.ca/files/Kidney/aFacing\\_the\\_Facts.Winter\\_2007.pdf](http://www.kidney.ca/files/Kidney/aFacing_the_Facts.Winter_2007.pdf)
12. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors--United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(8):161-5.
13. Report on New Patented Drugs – Aranesp. *PmPrB NEWSletter* 2003;7(4). Accessible au : <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/english/view.asp?x=629&mid=542>
14. Sulowicz W. *BANTAO Journal* 2006;4(1):77-80.
15. Sulowicz W, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(4):637-46.
16. Levin NW, et al. *Lancet* 2007;370(9596):1415-21.
17. Spinowitz B, et al. *Am J Nephrol* 2007;28(2):280-9.
18. Klinger M, et al. *Am J Kidney Dis* 2007;50(6):989-1000.
19. Busko M. *Medscape Medical News* 2006 Dec 22.
20. Comité des médicaments à usage humain, Agence européenne du médicament. *Public statement: epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease*. Londres: EMEA; 2007. Doc. Ref. EMEA/496188/2007. Accessible au : <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf>
21. Ministère de la Santé et des Soins de longue durée. *Ontario drug benefit formulary/comparative drug index* [base de données électronique]. Toronto: Le Ministère 2007. Accessible au : [http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/odbf\\_eformulary.html](http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/odbf_eformulary.html)
22. McFarlane PA, et al. *Nephron Clin Pract* 2007;107(3):c90-c96.
23. Macdougall IC. *Semin Nephrol* 2006;26(4):313-8.
24. Saueressig U, et al. Presentation at XLIII ERA-EDTA Congress; 2007 Jun 23; Barcelona.

**Citer comme suit :** McGahan L. *L'activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine (Mircera®) dans l'anémie rénale*. [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 113]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008.

Nos remerciements à Sarah Normandin, spécialiste de l'information, de ce bulletin.

\*\*\*\*\*

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce bulletin. Les opinions exprimées dans ce bulletin sont celles de l'ACMTS et ne représentent pas forcément celles de ses membres de comités consultatifs et de ses examinateurs.

L'ACMTS remercie les examinateurs externes qui ont eu l'obligeance de commenter les versions précédentes de ce bulletin. Examineurs : **Kailash K. Jindal, MB, BS, FRCPC**, Université de l'Alberta, **Rita Suri, MD, MSc, FRCPC FACP**, Université de Western Ontario.

Le D<sup>r</sup> Jindal a siégé aux conseils consultatifs médicaux de Janssen-Ortho, Amgen et Roche.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimée)  
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS NO 40026386  
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT  
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À  
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
600-865 AVENUE CARLING  
OTTAWA ON K1S 5S8