

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 mai 2016

Date d'examen par la Commission : 25 mai 2016

***sodium, potassium, magnésium, chlorure, bicarbonate,
phosphate d'hydrogène***

BIPHOZYL, solution pour hémodialyse/hémofiltration

B/2 poches de 5 000 ml (CIP : 34009 550 153 1 4)

Laboratoire GAMBRO HOSPAL SAS

Code ATC	B05ZB (Solutions pour hémodialyse et hémofiltration)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« BIPHOZYL est utilisé comme solution de substitution et comme solution de dialyse pour le traitement de l'insuffisance rénale aiguë durant la thérapie d'épuration extra-rénale continue (EERC). BIPHOZYL est utilisé après la phase aiguë et l'instauration d'une thérapie d'épuration extra-rénale, lorsque le pH et les concentrations de potassium et de phosphate se sont normalisés. BIPHOZYL est aussi utilisé quand d'autres sources de tampon sont disponibles ainsi que durant l'anticoagulation régionale au citrate. De plus, BIPHOZYL est utilisé chez les patients présentant une hypercalcémie. BIPHOZYL peut aussi être utilisé en cas d'empoisonnement ou d'intoxications médicamenteuses si les substances sont dialysables ou filtrables.»

SMR	Important.
ASMR	Dans la mesure où des solutions de substitution et de dialyse de caractéristiques et d'usage comparables à BIPHOZYL sont actuellement disponibles, la commission de la Transparence estime que BIPHOZYL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents.
Place dans la stratégie thérapeutique	BIPHOZYL, comme les autres solutions de substitution dans l'hémodifiltration et l'hémodiafiltration et de dialyse dans l'hémodialyse et l'hémodiafiltration, constitue un traitement de première intention dans les situations d'insuffisance rénale nécessitant un recours aux techniques d'épuration extra-rénale continue.
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 29/01/2016 Plan de gestion des risques	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	-	
Classification ATC	2016 B B05 B05Z B05ZB	Sang et organes hématopoïétiques Substituts du sang et solutions de perfusion Solutions pour hémodialyse et hémofiltration Solutions pour hémofiltration

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités pour BIPHOZYL utilisé dans l'hémofiltration et l'hémodiafiltration et comme solution de dialyse dans l'hémodialyse et l'hémodiafiltration.

La solution reconstituée obtenue après mélange d'une solution tampon et d'une solution d'électrolytes contient du sodium, du potassium, du magnésium, du chlorure, du bicarbonate et du phosphate d'hydrogène. Contrairement à d'autres solutions déjà commercialisées, BIPHOZYL ne contient pas de glucose ou de calcium. Comme d'autres solutions similaires, BIPHOZYL utilise un tampon bicarbonate pour la même solution de substitution et de dialyse, ayant des caractéristiques physiologiques supérieures à celles d'autres tampons (i.e lactate). BIPHOZYL permet l'élimination des toxines accumulées et le rééquilibrage des électrolytes.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« BIPHOZYL est utilisé comme solution de substitution et comme solution de dialyse pour le traitement de l'insuffisance rénale aiguë durant la thérapie d'épuration extra-rénale continue (EERC). BIPHOZYL est utilisé après la phase aiguë et l'instauration d'une thérapie d'épuration extra-rénale, lorsque le pH et les concentrations de potassium et de phosphate se sont normalisés. BIPHOZYL est aussi utilisé quand d'autres sources de tampon sont disponibles ainsi que durant l'anticoagulation régionale au citrate. De plus, BIPHOZYL est utilisé chez les patients présentant une hypercalcémie.

BIPHOZYL peut aussi être utilisé en cas d'empoisonnement ou d'intoxications médicamenteuses si les substances sont dialysables ou filtrables. »

04 POSOLOGIE

« Le volume de BIPHOZYL à utiliser dépendra de l'état clinique du patient, des équilibres électrolytique et hydrique ciblés, des besoins en tampon et des autres solutions pouvant être nécessaires simultanément.

Par conséquent, le choix et la prescription de la dose à administrer sont à l'appréciation du médecin responsable.

La plage de débits lors de l'utilisation comme solution de substitution pour une hémofiltration ou une hémodiafiltration est la suivante :

Adultes et adolescents : 500 à 3 000 ml/h

Enfants : 15 à 35 ml/kg/h

La plage de débits lors de l'utilisation comme solution de dialyse (dialysat) pour une hémodialyse continue ou une hémodiafiltration continue est la suivante :

Adultes et adolescents : 500 à 2 500 ml/h

Enfants : 15 à 30 ml/kg/h

Le débit généralement utilisé chez l'adulte est d'environ 2 000 ml/h, ce qui correspond à un volume quotidien de liquide de substitution d'approximativement 20 à 25 ml/kg/h.

Population pédiatrique

Enfants < 16 ans : Les faits probants issus des études cliniques et de l'expérience suggèrent que l'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas associée à des différences en termes d'innocuité et d'efficacité.

Personnes âgées

Adultes > 65 ans : Les faits probants issus des études cliniques et de l'expérience suggèrent que l'utilisation chez les personnes âgées n'est pas associée à des différences en termes d'innocuité et d'efficacité.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse et en hémodialyse.

BIPHOZYL, lorsqu'il est utilisé comme solution de substitution, est administré dans le circuit extracorporel avant (pré-dilution) ou après (post-dilution) l'hémofiltre ou l'hémodiafiltre.

BIPHOZYL, lorsqu'il est utilisé comme solution de dialyse (dialysat), est administré dans le compartiment dialysat du filtre séparé du flux sanguin par une membrane semi-perméable. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est communément définie comme une baisse brutale et importante de la filtration glomérulaire. Toutefois, le concept d'IRA a évolué ces dernières années. Afin de tenir compte des divers niveaux de sévérité des maladies rénales aiguës, le nouveau terme « *Acute Kidney Injury/Impairment* (AKI) » a été proposé en 2004. Selon les recommandations publiées par le consensus d'experts internationaux *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) en mars 2012 la définition clinique de l'AKI est la suivante :

- augmentation de la créatininémie $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) dans les 48 heures, OU
- augmentation de la créatininémie $\geq 1,5$ fois la valeur de base, qui est survenue ou suspectée d'être survenue dans les 7 jours précédents, OU
- volume d'urine $< 0,5$ ml/kg/h pendant 6 heures.

Les AKI constituent des affections fréquentes dans le contexte hospitalier avec une incidence de 5 à 7% chez les patients hospitalisés¹ et allant jusqu'à 40% chez les patients en service de réanimation². Les causes de l'AKI peuvent être diverses et sont regroupées en 3 catégories majeures :

- la réduction du flux sanguin rénal (causes pré-rénales : 25 à 60% des cas). Les principales causes sont les hypovolémies survenant suite à une hémorragie, les

¹ Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol* 2012;2:1303-53.

² Vinsonneau C, Allain-Launay E, Blayau C et al. Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique. Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF), avec la participation de la Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar), du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP) et de la Société francophone de dialyse (SFD). *Réanimation* 2014 ; 23:714-37.

diarrhées/vomissements, les brûlures, les affections cardiaques telles que l'insuffisance cardiaque et les affections ou conditions conduisant à une réduction de la résistance vasculaire (sepsis, anaphylaxie, utilisation de médicaments vasodilatateurs) ;

- les dommages directs du parenchyme rénal (causes rénales intrinsèques : 35 à 70% des cas). Ceux-ci peuvent concerner le tubule (nécrose tubulaire aiguë ischémique ou néphrotoxique), le glomérule (glomérulonéphrite aiguë), le tissu interstitiel (néphrite interstitielle aiguë allergique ou infectieuse) et/ou vasculaire (hypertension maligne, maladie athéro-embolique...) ;
- le flux urinaire obstrué (causes post-rénales ou obstructives : < 5% des cas chez les patients hospitalisés, mais environ 20% des cas communautaires). Les causes les plus fréquentes de l'obstruction urinaire sont l'hyperplasie bénigne de la prostate, et le cancer de la prostate chez l'homme, les cancers gynécologiques chez la femme ou d'autres affections telles que la fibrose rétro-péritonéale, les calculs urétraux, la nécrose papillaire.

Les AKI sont le plus souvent asymptomatiques aux stades légers à modérés, une oligurie étant toutefois parfois présente, et sont alors détectés lors de l'examen sanguin montrant une élévation de la créatininémie³. L'approche diagnostique est séquentielle et basée sur la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) et l'augmentation de la créatininémie et sur la durée de ces événements, selon un algorithme validé par les recommandations KDIGO.

Lorsque des symptômes sont présents, ils sont variés et non pathognomoniques, pouvant inclure nausées/vomissements, déshydratation, confusion, hypertension, douleurs abdominales, céphalées, œdèmes.

L'AKI peut évoluer selon l'état du patient, le traitement administré et le délai d'initiation du traitement. Les principales complications de l'AKI sont⁴ : les complications métaboliques propres à l'AKI (acidose métabolique et hyperkaliémie, hypervolémie et œdème pulmonaire, risque de dénutrition...), les infections nosocomiales, les hémorragies digestives, les complications cardiovasculaires (phlébite, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

En cas de défaillance rénale non associée à d'autres défaillances d'organe, la mortalité est d'environ 10%. Mais en cas d'AKI survenant dans un contexte de réanimation, le pronostic est très péjoratif avec un taux de mortalité de 50%. L'épuration extra-rénale est utilisée en moyenne chez 20% des patients présentant une AKI en service de réanimation. Il existe plusieurs types de thérapie d'épuration extra-rénale selon la méthode de suppléance rénale utilisée, à savoir⁵ : diffusion (hémodialyse ou HD), convection (hémodiltration ou HF) ou une combinaison des deux méthodes (hémodiafiltration ou HDF).

Dans les services de soins intensifs et de réanimation, l'AKI peut être pris en charge de façon intermittente par l'hémodialyse (également connue sous le nom d'hémodialyse intermittente ou HDI) ou de façon continue avec l'hémodiltration veino-veineuse continue (CVVH), l'hémodiafiltration veino-veineuse continue (CVVHDF), ou l'hémodialyse veino-veineuse continue (CVVHD). Ces dernières sont rassemblées sous le nom de thérapie d'épuration extra-rénale continue ou EERC.

³ National Health Service. Acute Kidney Injury. Dernière mise à jour 11/04/2016. Disponible en ligne : <http://www.nhs.uk/conditions/acute-kidney-injury/pages/introduction.aspx>

⁴ Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie. Insuffisance rénale aigue 6^{ème} édition. 04/09/2014. Disponible en ligne : http://cuen.fr/umvf/IMG/pdf/14_chapitre_nephrologie_6e_edition.pdf

⁵ Tonelli M, Manns B, Wiebe N, et al. Continuous renal replacement therapy in adult patients with acute renal failure: systematic review and economic evaluation. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Technology Report N° 88.2007.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les solutions de substitution dans l'hémofiltration et l'hémodiafiltration et les solutions de dialyse dans l'hémodialyse et l'hémodiafiltration, avec ou sans potassium, figurent dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Solutions avec potassium						
ACCUSOL 35 Potassium 2 et 4 mmol/L, solutions pour hémofiltration, hémodialyse et hémodiafiltration <i>Nikkiso / Theradial</i>	Oui	Traitement des insuffisances rénales aiguës et chroniques, comme solution de substitution dans l'hémofiltration et l'hémodiafiltration et comme solution de dialyse dans l'hémodialyse et l'hémodiafiltration. Est principalement destiné aux patients souffrant d'hypokaliémie.	06/09/2006	Important	ASMR V par rapport aux autres solutions d'hémofiltration disponibles.	Oui
PHOXILIUM 1,2 mmol/L phosphate, solution pour hémodialyse et hémofiltration <i>Gambro Lundia AB</i>	Oui	Est utilisée au cours de l'épuration extra-rénale continue (EERC) chez les patients gravement atteints d'insuffisance rénale aiguë (IRA) dont le pH et la kaliémie sont redevenus normaux et qui ont besoin d'un apport complémentaire en phosphate pour compenser la perte de phosphate dans l'ultrafiltrat ou dans le dialysat au cours de l'EERC. Peut également être utilisée dans les cas d'empoisonnement ou d'intoxication par des substances dialysables ou filtrables. Est indiquée chez les patients normokaliémiques et ayant une phosphatémie normale ou une hypophosphatémie.	04/11/2009	Important	Absence d'ASMR (ASMR V)	Oui
PRISMASOL 2 mmol/L et 4 mmol/L potassium, solution pour hémofiltration et hémodialyse <i>Gambro Lundia AB</i>	Oui	Traitement de l'insuffisance rénale comme solution de substitution pour l'hémofiltration et l'hémodiafiltration et comme solution de dialyse pour l'hémodialyse continue et l'hémodiafiltration continue. Peut aussi être utilisée dans le cas d'empoisonnement par des substances dialysables ou filtrables. 2 mmol/L : Est indiquée pour les patients ayant une tendance à l'hyperkaliémie. 4 mmol/L : Est indiquée pour les patients normokaliémiques.	17/09/2008	Important	Complément de gamme qui n'apporte pas d'ASMR.	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
MULTIBIC 2 mmol/l et 4 mmol/l potassium, solution pour hémofiltration <i>Fresenius Medical Care Deutsch-land GmbH</i>	Oui	Insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémofiltration en continu.	02/06/2004	Important	Absence d'ASMR (ASMR V)	Oui
Solutions sans potassium						
ACCUSOL 35, solution pour hémofiltration, hémodialyse et hémodiafiltration <i>Nikkiso / Theradial</i>	Oui	Traitement des insuffisances rénales aiguës et chroniques, comme solution de substitution dans l'hémofiltration et l'hémodiafiltration et comme solution de dialyse dans l'hémodialyse et l'hémodiafiltration. Est principalement destiné aux patients souffrant d'hyperkaliémie.	06/09/2006	Important	ASMR V par rapport aux autres solutions d'hémofiltration disponibles.	Oui
HEMOSOL B0, solution pour hémodialyse/hémofiltration <i>Gambro Lundia AB</i>	Oui	Solution de substitution pour l'hémofiltration, l'hémodiafiltration et solution de dialyse pour l'hémodialyse continue dans le traitement de l'insuffisance rénale aiguë chez les adultes et les enfants de tous âges.	30/04/2008	Important	Complément de gamme qui n'apporte pas d'ASMR	Oui
MULTIBIC sans potassium, solution pour hémofiltration <i>Fresenius Medical Care Deutsch-land GmbH</i>	Oui	Insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémofiltration en continu.	02/06/2004	Important	Absence d'ASMR (ASMR V)	Oui

*CPT : Classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion :

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents. Toutefois, seul BIPHOZYL est indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie ou dans le cadre de l'anticoagulation régionale au citrate.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'évaluation est en cours pour la plupart des pays européens dans lesquels BIPHOZYL dispose d'une AMM. Les solutions de substitution et de dialyse pour l'EERC sont prises en charge dans le cadre des prestations d'hospitalisation dans les autres pays européens.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Les constituants de BIPHOZYL sont des électrolytes naturels et physiologiques. Les ions sodium, potassium, magnésium, chlorure et phosphate sont présents à des concentrations similaires aux concentrations plasmatiques physiologiques. Du point de vue pharmacodynamique, BIPHOZYL est pharmacologiquement inactif après reconstitution. Les substances du médicament sont des constituants normaux du plasma physiologique, et leurs concentrations dans les solutions visent uniquement à restaurer ou normaliser la balance acido-basique et l'équilibre électrolytique dans le plasma. En vue de l'obtention de l'AMM, le laboratoire a soumis un dossier bibliographique avec 67 études (4 897 patients adultes ou enfants).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Il est difficile de différencier les événements indésirables liés à la technique d'EERC utilisée, de ceux relatifs aux co-morbidités des patients ou relatifs à la solution utilisée.

Globalement, les solutions de substitution ou de dialyse utilisées dans les études étaient bien tolérées et aucun EI n'a été clairement identifié comme lié à celles-ci.

Le taux de mortalité rapporté dans les différentes études était élevé (entre 44,7% et 53,6% chez les patients adultes et 48,3% chez les enfants), et similaire à celui attendu chez les patients atteints d'IRA (50%).

8.2.2 Plan de gestion des risques

Les risques importants identifiés sont : hypervolémie, hypovolémie, déséquilibre acido-basique (acidose, alcalose), déséquilibre électrolytique (hypocalcémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie).

8.2.3 Données issues du RCP

« A dose thérapeutique, il n'est pas attendu que le BIPHOZYL ait des effets toxiques. [...] Les solutions tampons d'hémofiltration et d'hémodialyse à base de bicarbonate sont généralement bien tolérées. »

08.3 Résumé & discussion

L'administration d'une solution de substitution ou de dialyse au cours de l'épuration extra-rénale chronique constitue une pratique dont l'efficacité et la tolérance ont été démontrées depuis de nombreuses années, sur la base de données bibliographiques extensives. BIPHOZYL présente une composition particulière (présence de sodium, de potassium, de magnésium, de chlorure, de bicarbonate et de phosphate d'hydrogène ; absence de glucose et de calcium) et des

caractéristiques comparables en termes d'indications, de conditionnement et de méthode d'administration à d'autres solutions déjà commercialisées en France.

08.4 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

BIPHOZYL constitue une nouvelle alternative thérapeutique en tant que solution de substitution et de dialyse, utilisé au cours de l'épuration extra-rénale chronique chez des patients atteints d'insuffisance rénale aiguë. BIPHOZYL peut être administré chez les patients présentant une hypercalcémie.

BIPHOZYL, comme les autres solutions de substitution dans l'hémodifiltration et l'hémodiafiltration et de dialyse dans l'hémodialyse et l'hémodiafiltration, constitue un traitement de première intention dans les situations d'insuffisance rénale nécessitant un recours aux techniques d'épuration extra-rénale continue.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► Les maladies rénales aiguës constituent des pathologies graves de par leurs complications mettant souvent en jeu le pronostic vital du patient, d'autant plus lorsqu'elles surviennent en service de réanimation chez des patients présentant de nombreuses comorbidités.

► BIPHOZYL entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique et substitutive chez les patients traités par épuration extra-rénale chronique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de BIPHOZYL est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► BIPHOZYL est un traitement de 1^{ère} intention.

► Intérêt de santé publique :

L'épuration extra-rénale chronique est utilisée en pratique clinique depuis de nombreuses années. BIPHOZYL constitue une nouvelle alternative comme solution de substitution pour hémodifiltration et l'hémodiafiltration et comme solution de dialyse pour l'hémodialyse et l'hémodiafiltration. Ainsi, le besoin médical est d'ores et déjà couvert et il n'est par conséquent pas attendu d'impact supplémentaire avec BIPHOZYL sur la santé publique, que ce soit en termes de morbi-mortalité ou d'organisation des soins.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BIPHOZYL est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans la mesure où des solutions de substitution et de dialyse de caractéristiques et d'usage comparables à BIPHOZYL sont actuellement disponibles, la commission de la Transparence estime que BIPHOZYL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents.

010.3 Population cible

La population cible de BIPHOZYL est représentée par les patients adultes ou enfants présentant une AKI, nécessitant la mise en place d'une EERC. Elle peut être approximée à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)⁶.

Une analyse de la base PMSI 2014 a permis d'identifier **108 653 séances d'EERC (dont 159 chez les nouveaux-nés), correspondant à 17 719 patients traités (dont 26 nouveaux-nés)**. A noter que la quasi-totalité de ces patients (97%) passaient en service de réanimation et/ou en unité de soins intensifs lors de leur séjour.

Estimation

La population cible de BIPHOZYL peut être estimée au maximum à 17 700 patients par an en France.

⁶ Le PMSI est une base nationale exhaustive des hospitalisations françaises, construite sur le modèle des *Diagnostic Related Groups* (DRG) avec des Groupes Homogènes de Malades (GHM). Un GHM correspond à un groupe de patients ayant effectué des séjours considérés comme similaires en termes médicaux (diagnostics, actes) et en termes de consommations de ressources. Les informations contenues dans cette base sont de type administratif (lieu de résidence du patient), socio-démographique (sexe, âge), médical (diagnostics, actes médicaux, durée de séjour) et économique (Groupe Homogène de Séjour).