

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
15 DECEMBRE 2021

potassium (citrate et bicarbonate)

SIBNAYAL

8 mEq, granulés à libération prolongée

24 mEq, granulés à libération prolongée

Première évaluation

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'un an et plus.

► **Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique par rapport au traitement alcalinissant standard.

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Dans l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd), un traitement alcalinissant est nécessaire pour corriger l'acidose métabolique. Du bicarbonate de sodium ou du citrate de sodium sont habituellement prescrits

aux patients. Les enfants nécessitent des doses plus élevées (4 à 8 mEq/kg/j) que les adultes (1 à 2 mEq/kg/j).

Les produits actuellement disponibles sont des formulations à libération immédiate qui imposent des prises quotidiennes répétées (jusqu'à 6 par jour), parfois nocturne, pour parvenir à contrôler l'acidose métabolique sur 24h et avoir un impact positif sur la croissance et la fonction rénale. Plus de 30 formulations différentes d'alcalinisateur sont disponibles en Europe, et l'absence de prise en charge fait que le recours aux préparations magistrales est généralisé.

En France, trois médicaments à libération rapide (hors préparation magistrale) sont aussi disponibles : FONCITRIL4000, granulés en sachet-dose (à base d'acide citrique monohydraté, citrate monopotassique anhydre et citrate monosodique anhydre, soit environ 22 mEq pour un sachet dose ; spécialité non remboursée en ville) ; ALCAPHOR, solution buvable de 250 mL (à base de citrate dipotassique, disodique et de trométamol, soit 25 mEq par cuillère à soupe ; spécialité non remboursée en ville) et UROCIT-K en comprimés de 10 mEq (1 080 mg de citrate de potassium/comprimé) ou de 5 mEq (540 mg de citrate de potassium/comprimé ; disponible en ATU nominative). En pratique clinique, ces spécialités sont peu utilisées. Une substitution potassique (citrate de potassium) est aussi nécessaire en cas d'hypokaliémie.

Place du médicament

SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) représente une alternative au traitement alcalinisateur de 1ère intention sous forme de préparation magistrale, déjà utilisé chez les patients âgés d'un an et plus. Chez les enfants tout particulièrement, cette spécialité pharmaceutique, administrée à raison de deux prises par jour, doit permettre de réduire le nombre de prises quotidiennes par rapport à un traitement alcalinisateur sous forme de préparation magistrale pouvant nécessiter jusqu'à 6 prises par jour.

Motif de l'examen	- Inscription
Indication concernée	« SIBNAYAL est indiqué dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'un an et plus. »
SMR	MODERE.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une amélioration attendue des conditions de soin du fait de la galénique de cette spécialité pharmaceutique, devant permettre d'alléger les schémas d'administration actuellement pratiqués (avis d'experts) ; - de la normalisation de la bicarbonatémie chez les patients recevant SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) observée jusqu'à 48 mois, mais avec une démonstration de non-infériorité, en termes de contrôle de la bicarbonatémie, de SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) non formellement établie par rapport à un traitement alcalinissant standard chez des patients atteints d'acidose tubulaire rénale distale, et un faible nombre de patients évalués ; - de l'absence de démonstration d'une efficacité sur la néphrocalcinose, la néphrolithiase, les paramètres osseux, la stature et la croissance compte tenu de la durée d'évaluation limitée sous SIBNAYAL (données chez 27 patients après 48 mois de suivi) ; - du besoin médical déjà partiellement couvert par les traitements alcalinisants actuels, utilisés principalement sous forme de préparation magistrale ; <p>la Commission de la transparence considère que SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au traitement alcalinissant actuellement utilisé sous forme de préparation magistrale dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale dans l'indication de l'AMM.</p>
ISP	SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) représente une alternative au traitement alcalinisant de 1ère intention sous forme de préparation magistrale, déjà utilisé chez les patients âgés d'un an et plus. Chez les enfants tout particulièrement, cette spécialité pharmaceutique, administrée à raison de deux prises par jour, doit permettre de réduire le nombre de prises quotidiennes par rapport à un traitement alcalinissant sous forme de préparation magistrale pouvant nécessiter jusqu'à 6 prises par jour.
Population cible	Elle est estimée comprise entre 6 800 et 13 900 patients. La prévalence de l'ATRd d'origine génétique serait de l'ordre de 1 cas pour 100 000 ce qui représenterait en France environ 650 enfants (avis d'experts).

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de SIBNAYAL, association à dose fixe de citrate et de bicarbonate de potassium, sous la forme de granulés à libération prolongée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : « SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) est indiqué dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'un an et plus ». SIBNAYAL se présente sous forme de granulés à libération prolongée avec deux dosages disponibles : SIBNAYAL 8 mEq¹ et 24 mEq²/sachet.

SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) a obtenu l'AMM le 30/04/2021 selon la procédure européenne centralisée. En France, le médicament a fait l'objet d'ATU nominatives puis d'une ATU de cohorte depuis le 10 janvier 2020 mais dans une indication plus large que celle de l'AMM, à savoir : « SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) est indiqué dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 mois et plus. »

Selon le RCP, les propriétés pharmacologiques de SIBNAYAL sont directement liées à la capacité de l'association du citrate de potassium et du bicarbonate de potassium à maintenir l'équilibre électrolytique, tous deux agissant comme agents alcalinisant venant tamponner l'acidose métabolique. SIBNAYAL (citrate et bicarbonate de potassium) apporte aussi une source de potassium pour corriger l'hypokaliémie et du citrate agissant comme agent chélateur du calcium.

02 INDICATION

« SIBNAYAL (citrate de potassium/bicarbonate de potassium) est indiqué dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'un an et plus. »

03 POSOLOGIE

« La posologie varie en fonction de l'âge et du poids. Lors de l'introduction d'un traitement alcalinisant, la dose journalière initiale cible indiquée ci-dessous pour chaque tranche d'âge doit être respectée et progressivement titrée jusqu'à obtenir la dose optimale offrant un contrôle adéquat de l'acidose métabolique en fonction du taux de bicarbonate dans le plasma :

- adultes : initiation à 1 mEq/kg/jour, avec une augmentation/diminution progressive maximale de 0,5 mEq/kg/jour jusqu'à la dose optimale
- adolescents à partir de 12 ans : initiation à 1 mEq/kg/jour, avec une augmentation/diminution progressive maximale de 1,0 mEq/kg/jour jusqu'à la dose optimale
- enfants de 4 à 11 ans inclus : initiation à 2 mEq/kg/jour, avec une augmentation/diminution progressive maximale de 1,5 mEq/kg/jour jusqu'à la dose optimale
- enfants de 1 à 3 ans inclus : initiation à 4 mEq/kg/jour, avec une augmentation/diminution progressive maximale de 1,5 mEq/kg/jour jusqu'à la dose optimale

Lors du passage d'un autre traitement alcalinisant à SIBNAYAL (citrate et bicarbonate de potassium), le traitement doit être instauré à la dose cible utilisée pour le traitement antérieur (en mEq/kg/jour) et titré si nécessaire comme décrit ci-dessus.

¹ Un sachet contient 282 mg de citrate de potassium et 527 mg de bicarbonate de potassium.

Cela correspond à 7,9 mEq d'alcalinisateur (soit 2,6 mEq de citrate et 5,3 mEq de bicarbonate) et à 7,9 mEq de potassium (soit 308 mg de potassium).

² Un sachet contient 847 mg de citrate de potassium et 1 582 mg bicarbonate de potassium.

Cela correspond à 23,6 mEq d'alcalinisateur (soit 7,8 mEq de citrate et 15,8 mEq de bicarbonate) et à 23,6 mEq de potassium (soit 924 mg de potassium).

Indépendamment de la tranche d'âge, la dose maximale est soit de 10 mEq/kg/jour, soit une dose journalière totale de 336 mEq, correspondant à la plus faible des deux.

La dose journalière totale doit être administrée en deux prises. Pour chaque patient, la dose la plus proche de la dose cible doit être atteinte en associant des sachets entiers des deux doses disponibles. En cas de vomissement dans les deux heures suivant la prise, le patient doit prendre une autre dose. La prise de ce médicament requiert une surveillance médicale.

Populations spécifiques

Patients âgés :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

SIBNAYAL (citrate et bicarbonate de potassium) ne doit être utilisé que chez les personnes dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) est $> 44 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Pour les personnes dont le DFG est compris entre 45 et 59 mL/min/1,73m², SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) ne doit être utilisé que si l'on considère que les bénéfices éventuels l'emportent sur les risques potentiels (voir tableau 1).

Tableau 1 : Recommandations posologiques chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale

DFG mL/min/1,73m ²	Traitement de l'ATRd
45-59	<ul style="list-style-type: none">Taux de potassium plasmatique dans les valeurs normales : Une surveillance régulière des paramètres de la fonction rénale et du taux de potassium plasmatique est nécessaire à la dose initiale et après toute nouvelle augmentation de la dose ou toute diminution du DFG. La fréquence de cette surveillance est fonction des critères du médecin, mais est fixée à au moins deux fois par an (voir rubrique 4.4).Taux de potassium plasmatique élevé : Contre-indiqué
	Contre-indiqué
≤ 44	Contre-indiqué

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement spécifique de la dose journalière initiale cible n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) chez les enfants âgés de moins d'un (1) an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration par voie orale. **La dose journalière totale est administrée en deux prises, généralement espacées d'un intervalle de douze heures. [...]**

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler les granulés de la manière décrite ci-dessus, **les granulés peuvent être mélangés (sans les écraser) avec de petites quantités d'aliments mous (par exemple, compote, yaourt)**. Le mélange SIBNAYAL (citrate et bicarbonate de potassium)/aliments mous doit être consommé immédiatement et ne peut être conservé. Le mélange doit être avalé sans être mâché. Il convient de veiller à ce que SIBNAYAL ne reste pas dans la bouche. Les granulés ne doivent en aucun cas être mélangés à des aliments chauds, des liquides chauds ou encore de l'alcool, ni être mâchés ou écrasés, sous peine d'altérer leurs propriétés de libération prolongée et d'entraîner une libération soudaine et importante d'agent alcalinissant susceptible de nuire à l'efficacité et à la sécurité du produit.

Les granulés de SIBNYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) ne peuvent pas être administrés par sonde d'alimentation en raison du risque élevé d'obstruction de la sonde. »

04 BESOIN MEDICAL

L'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) est une maladie liée à une altération de la sécrétion nette d'acides par le tubule distal caractérisée par une acidose métabolique hyperchlorémique. La forme classique est souvent associée à une hypokaliémie³. C'est une pathologie orpheline sévère, secondaire à une altération de la sécrétion nette de protons par le tubule rénal distal se traduisant par une acidose métabolique (pH sanguin \leq 7,35), une bicarbonatémie inférieure à 22 mmol/L (valeur usuelle comprise entre 22 et 25 mmol/L) et un pH urinaire $>$ 5,5⁴. L'ATRd peut être héréditaire observée dès l'enfance, ou acquise et secondaire à une maladie auto-immune (syndrome de Sjögren, lupus érythémateux disséminé), ou d'autres maladies (drépanocytose, uropathie obstructive chronique, transplantation post-rénale).

Une analyse rétrospective réalisée sur la base de données anglaise CPRD (Clinical Practice Research Datalink) a estimé sa prévalence entre 0,5 (ATRd documentée) et 1,60 (ATRd prouvée ou suspectée) pour 10 000 habitants⁵. Selon l'EPAR, la prévalence est estimée en Europe à 2,1 pour 10 000 personnes.

L'ATRd est diagnostiquée pendant l'enfance, chez les adolescents et les jeunes adultes le plus souvent. Le diagnostic est posé précocement en cas de retard de croissance, de déformations osseuses ou de lithiase. Une surdité de perception est associée à certaines formes génétiques, non améliorée par les traitements alcalinisants.

La pathologie se traduit par des symptômes biologiques : acidose métabolique hyperchlorémique, hypokaliémie, hypocitraturie et hypercalciurie, avec un pH urinaire relativement élevé ($>$ 6,5). Les patients atteints d'ATRd peuvent être asymptomatiques.

Et en l'absence de traitement adapté, les troubles biologiques peuvent avoir plusieurs conséquences cliniques :

- l'hypercalciurie, associée à une hypocitraturie et un pH urinaire élevé, favorisent une calcification du parenchyme rénal (néphrocalcinose) ou la formation de lithiases intra rénales qui peuvent toutes deux entraîner une maladie rénale chronique (85 % stade 2-4 chez l'adulte et 35 % stade IRC \geq 2 chez l'enfant) avec un risque d'évolution à long terme vers une insuffisance rénale terminale⁵.
- l'homéostasie du pH sanguin étant essentielle à la sécrétion de l'hormone de croissance, en particulier la nuit lorsque sa sécrétion est maximale, l'acidose métabolique induit également un retard de croissance chez l'enfant qui peut révéler l'ATRd. Une ostéomalacie chez l'adulte, un rachitisme chez l'enfant, et des fractures peuvent aussi survenir.
- l'hypokaliémie présente chez environ la moitié des patients, se traduit principalement par une faiblesse musculaire, mais aussi par des signes légers de fatigue, de constipation, de myalgie, de douleurs osseuses et même de paralysie musculaire sévère⁶.

Stratégie thérapeutique

Dans l'ATRd, un traitement alcalinisateur est nécessaire pour normaliser la bicarbonatémie et corriger l'acidose métabolique. Ce traitement évite la résorption osseuse induite par les processus de tamponnement et améliore la croissance des enfants. La prise nocturne des alcalinisants actuels, à libération immédiate, est également nécessaire chez l'enfant, car l'hormone de croissance est sécrétée principalement la nuit, à pH physiologique.

Les patients reçoivent le plus souvent du bicarbonate de sodium et/ou de potassium ou du citrate de potassium. Des doses très élevées (4 à 8 mEq/kg/jour) sont souvent nécessaires chez les enfants tandis que les adultes requièrent des doses moins importantes (1 à 2 mEq/kg/jour). Plusieurs sels alcalins (plus de 30 formulations différentes) sont disponibles en Europe ; le recours aux

³Cf. site internet Orphanet, consulté le 07/09/2021.

⁴ Chan JC et al. Consultation with the specialist: renal tubular acidosis. Pediatr Rev 2001;22(18):277-87.

⁵ Banic F et al. Distal renal tubular acidosis, a rare renal condition that is often undiagnosed: epidemiology study using linked UK primary care and hospital data. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2020.

⁶ Fry AC, Karet FE. Inherited Renal Acidoses. Physiology 2007;22:202-11.

préparations magistrales est souvent utilisé du fait de la non prise en charge des spécialités pharmaceutiques. Aucune n'est indiquée spécifiquement chez les patients atteints d'ATRd.

En France, les produits actuellement disponibles sont des formulations à libération immédiate imposant des prises quotidiennes répétées (jusqu'à 6 par jour), parfois nocturne. Selon des données de la littérature⁵, le contrôle de l'acidose métabolique ne serait pas obtenu chez près de la moitié des patients, principalement des enfants ayant développé une insuffisance rénale chronique.

Trois médicaments (dont deux à libération immédiate) (hors préparation magistrale) sont aussi disponibles :

- FONCITRIL 4 000, granulés en sachet-dose (acide citrique monohydraté : 1,189 g, citrate monopotassique anhydre : 1,73 g et citrate monosodique anhydre 1,845 g, soit environ 22 mEq pour un sachet dose) est sur Liste I et n'est pas remboursable ;
- ALCAPHOR, solution buvable (citrate dipotassique : 3,62 g, citrate disodique : 1,59 g, citrate de trométamol : 27,47 g pour 100 ml, soit 25 mEq par c à s) ; également en Liste I non remboursable ;
- UROCIT-K, 5 ou 10 mEq, comprimés (540 mg ou 1 080 mg de citrate de potassium par comprimé) : disponible en ATU nominative.

Malgré les traitements actuellement utilisés, les patients ne sont souvent pas toujours bien contrôlés ; l'observance est limitée principalement par des effets indésirables gastro-intestinaux et une galénique non adaptée, en particulier chez les enfants, population vulnérable⁵.

Des suppléments de potassium doivent également être administrés pour normaliser la kaliémie (citrate de potassium).

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les traitements alcalinisants disponibles notamment sous forme de préparation magistrale. Il persiste un besoin médical de disposer de nouvelles alternatives, avec un traitement alcalinissant, bien toléré, couvrant de manière homogène le nycthémère et requérant un minimum de prises quotidiennes.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM.

Les CCP de SIBNAYAL (citrate et bicarbonate de potassium) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique indiqués dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) chez les adultes, adolescents et enfants âgés d'un an et plus.

05.1 Médicaments

Le traitement alcalinizant vise à normaliser la bicarbonatémie et à neutraliser l'excès d'acidité dans le sang. Différents sels alcalinisants sont utilisables :

- bicarbonate de sodium,
- bicarbonate de potassium,
- citrate de sodium,
- citrate de potassium.

Ces différents sels alcalinisants sont disponibles en préparation magistrale ou officinale sous forme de poudre à diluer dans l'eau, de gélule ou au travers des spécialités cités dans le tableau 2 ci-dessous. Aucun des agents alcalins listés dans le tableau ci-dessous ne dispose d'une AMM spécifique dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale, et ils sont peu utilisés en pratique clinique.

Tableau 2 : Traitement médicamenteux utilisés en pratique

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
ALCAPHOR solution buvable ... (citrate de potassium, citrate de disodique 15,9, trométamol 274,7 mg/ml) <i>Pharma Développement</i>	Oui	<ul style="list-style-type: none">- Alcalinizant dans les hyperuraturies au cours des hyperuricémies ou au cours des traitements uricosuriques et uricolytiques en prévention de la formation de lithiases- Proposé dans la formation de lithiases cystiniques- Traitement des acidoses d'origine rénale, chez l'adulte et chez l'enfant	Non évalué	NA	NA	Non
FONCITRIL (citrate de potassium, citrate de sodium, acide citrique) <i>SERP</i>	Oui	<ul style="list-style-type: none">- Favorise l'alcalinisation des urines dans le traitement et la prévention des lithiases uriques et cystiniques.- Utilisé comme alcalinizant au cours des traitements uricosuriques et uricolytiques- Prévention de l'acidose métabolique- Réservé à l'adulte	Non évalué	NA	NA	Non

Les spécialités UROCIT-K 5 mEq (540 mg) et 10 mEq (1080 mg), comprimés, indiquée « *dans l'acidose tubulaire rénale (ATR) avec lithiases calciques ou lithiases hypocitraturiques d'oxalate de calcium quel que soit l'étiologie ou lithiases d'acide urique avec ou sans lithiase calcique* », sont disponibles dans le cadre d'ATU nominatives depuis l'année 2009. La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants selon le RCP.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les CCP de SIBNAYAL (citrate et bicarbonate de potassium) dans l'indication de l'AMM sont :

- des agents alcalinisants à base de bicarbonate de sodium ou de citrate de sodium utilisés sous forme de préparations magistrales ou officinales ;
- les produits cités dans le tableau 2 et le produit en ATU nominatives (utilisés hors AMM).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

SIBNAYA (citrate et bicarbonate de potassium) n'a pas d'AMM aux Etats-Unis.

► Prise en charge dans l'Union européenne

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non : préciser s'il s'agit d'un refus de prise en charge (en résumant l'argumentaire) ou si c'est en raison d'une absence de demande de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	En cours	
Pays-Bas	En cours	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de SIBNAYAL (citrate et bicarbonate de potassium) repose sur les données cliniques suivantes fournies par le laboratoire :

- une étude de phase II/III (B21CS⁷), multicentrique, de non-infériorité, séquentielle, ouverte, d'une durée maximale de 40 jours et ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de **l'ADV7103 – autre appellation de SIBNAYAL (citrate et bicarbonate de potassium)** - chez les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'acidose tubulaire rénale distale de forme acquise ou génétique ;
- la phase de suivi de l'étude précédente (B22CS⁸), extension de l'étude B21CS qui a pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme d'ADV7103.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude B21CS

Référence	B21CS
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03644706
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du ADV7103 ^{Erreur ! Signet non défini.} en comparaison au traitement alcalinisant « standard ⁹ » (SOC) sur la correction de l'acidose métabolique
Type de l'étude	Étude de phase II/III, de non-infériorité en termes d'efficacité, séquentielle, ouverte multicentrique, internationale
Date et durée de l'étude	Date de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 20/09/2014. Date de fin de l'étude (fin d'observation du dernier patient) : 20/05/2016. Etude conduite dans 13 centres dans 3 pays (dont 11 centres en France ayant inclus 35 patients) et 1 centre en Serbie et Slovaquie.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- patient avec un diagnostic d'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) acquise ou d'origine génétique, avec une acidose métabolique,- adultes âgés de 18 à 55 ans et enfants âgés de 6 mois à 17 ans.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none">- patient avec des signes de tubulopathie proximale (hypophosphorémie, bêta microglobuline urinaire, hyponatrémie par exemple), une kaliémie > 5,0 mmol/L,- patient ayant une insuffisance rénale sévère ou modérée (définie par une clairance de la créatinine < 45 mL/min/1,73m² selon la formule de Schwartz chez les enfants et celle de Cockcroft & Gault et MDRD (« Modification of Diet in Renal Disease ») chez les adultes,- patient ayant pris ou incapable d'arrêter (dernière dose au Jour -1) un traitement par diurétique antikaliurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, tacrolimus ou des sels disodiques de potassium.
Schéma de l'étude	Les patients ont été divisés en 4 sous-groupes en fonction de leur âge : <ul style="list-style-type: none">- sous-groupe 1 : âgés de 18 ans et plus (bicarbonatémie sur 24h) ;- sous-groupe 2 : âgés entre 12 et 17 ans (bicarbonatémie) ;- sous-groupe 3 : âgés entre 4 et 11 ans inclus (fluctuation de la bicarbonatémie si possible) ;

⁷ Bertholet-Thomas A et al. Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments. *Pediatr Nephrol* 2021;36:83-91.

⁸ Bertholet-Thomas A et al. Safety, efficacy, and acceptability of ADV7103 during 24 months of treatment: an open-label study in pediatric and adult patients with distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2021;36(7):1765-74.

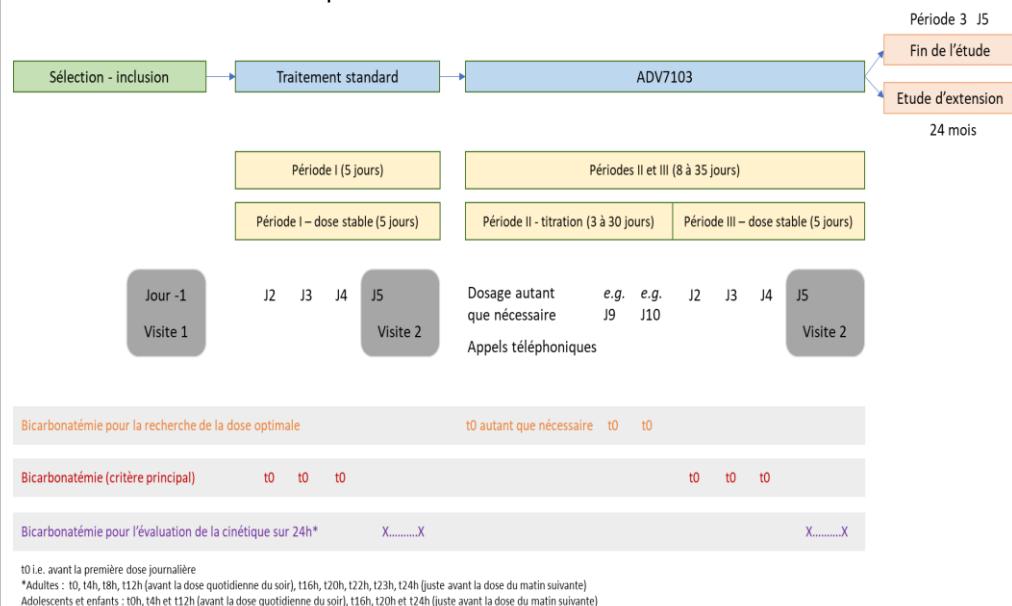
⁹ SoC : le traitement alcalinisant standard a été défini comme le traitement habituel pris par le patient par voie orale à la dose habituelle. Il s'agissait de médicaments composés avec différents principes actifs possibles (bicarbonate de sodium, citrate de sodium, bicarbonate de potassium ou citrate de potassium) administrés sous des formes pharmaceutiques à libération immédiate (comme des gélules ou de la poudre à diluer dans l'eau) pris seuls ou mélangés.

- sous-groupe 4 : âgés entre 6 mois et 3 ans inclus (fluctuation de la bicarbonatémie si possible).
- L'inclusion a été réalisée par palier : un total d'au moins 4 patients des sous-groupes 1 et 2 devaient être inclus et avoir terminé l'étude puis au moins 4 patients du sous-groupe 3 devaient être inclus et avoir terminé l'étude et enfin les patients du groupe 4.

L'étude a comporté plusieurs périodes :

- période I : de 5 jours au cours de laquelle les patients ont reçu leur traitement standard alcalinissant sans modification de la dose.
- période II (phase de titrage d'ADV 7103) : période d'une durée variable de 3 à 30 jours au cours de laquelle les patients ont reçu ADV7103 deux fois par jour.
- période III : période de 5 jours au cours de laquelle les patients ont reçu ADV7103 deux fois par jour à la dose fixe optimale définie au cours de la période II.

Le schéma d'étude est séquentiel.



A la fin de la période de traitement de 40 jours, les patients ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par ADV7103 au cours d'une phase de suivi ouverte (B22CS) selon un protocole distinct.

Traitements étudiés
Traitement standard (SOC) : traitement alcalinissant habituellement pris par le patient pris seul ou en association composé de bicarbonate de sodium, citrate de sodium, bicarbonate de potassium, citrate de potassium, administré à dose stable.

ADV7103: association à dose fixe de citrate de potassium (libération sur 3 heures) et de bicarbonate de potassium (libération sur 12 heures) administré 2 fois par jour.

Critère de jugement principal

Différence de valeurs moyennes de la bicarbonatémie mesurées 3 jours de suite entre les patients recevant le traitement alcalinissant habituel à dose stable puis ceux recevant le traitement par ADV7103 à dose stable.
L'analyse a été faite dans la population *per protocole* (analyse principale PP) et en intention de traiter (ITT)

Critères de jugement secondaires

- Critères de jugement secondaires, exploratoires (pas de gestion du risque alpha global) :**
- proportion de patients non répondeurs, avec des valeurs moyennes de bicarbonatémie anormalement basse aux jours 2, 3 et 4 ;
 - évolution de la bicarbonatémie sur 24 heures ;
 - sortie d'étude pour cause d'absence de normalisation de la bicarbonatémie ;
 - nombre de patients avec une hypokaliémie après 4 ou 5 jours de traitement à dose stable ;
 - nombre de patients avec une hypercalciurie après 4 ou 5 jours de traitement à dose stable

	<ul style="list-style-type: none"> - nombre de patients avec une hypocitraturie après 4 ou 5 jours de traitement à dose stable ; - nombre de patients avec un ratio calcium/citrate urinaire anormalement élevé après 4 ou 5 jours de traitement - palatabilité¹⁰ ; facilité de prise ; facilité d'ingestion ; - proportion de patients sortie prématurément pour cause de problème d'acceptabilité du traitement au cours de la phase de titrage, - tolérance (dont gastro-intestinale) ; - observance au traitement alcalinisateur.
Taille de l'échantillon	<p>Afin de garantir qu'au moins 24 patients évaluables puissent être inclus dans l'analyse PP, avec au moins 4 patients dans chaque groupe d'âge, la taille de l'échantillon prévue était de 32 patients.</p> <p>Le calcul de la taille d'échantillon reposait sur le nombre de patients nécessaire pour atteindre une puissance de 80% pour l'analyse principale de non-infériorité dans la population <i>per protocole</i>, en utilisant un test-t apparié unilatéral à un seuil de significativité fixé à 2,5% avec un écart-type de 4,1 mmol/L et une marge de non-infériorité de -2,5 mmol/L pour la différence moyenne entre les niveaux de bicarbonatémie dans les deux groupes.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p>Les différences entre les moyennes de bicarbonatémie mesurée aux jours 2, 3 et 4 entre les deux groupes ont été analysées au sein de la population <i>per protocole</i> selon un test t unilatéral, avec une marge de non-infériorité fixée à - 2,5 mmol/L. La non-infériorité du traitement par ADV7103 vs traitement standard était déclarée si la limite supérieure de l'IC_{97,5%} était entièrement située dans la zone de non-infériorité.</p> <p>Si la non-infériorité était établie, un test de supériorité a été fait. L'analyse ANOVA au sein de la population ITT, initialement prévue comme analyse de sensibilité (avec le traitement comme effet fixe et le patient comme effet aléatoire), a été utilisée pour évaluer la supériorité du traitement par ADV7103.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <p>Les principales populations d'analyse de l'étude ont été les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - population en intention de traiter (ITT Analysis Set) incluant tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude à une dose stable (période I/période III) et avec au moins une évaluation d'efficacité disponible ; - population <i>per protocole</i> (PP Set) incluant tous les patients ayant terminé l'étude sans déviation majeure au protocole ayant un impact sur l'efficacité du traitement ; - population d'acceptabilité (Acceptability Analysis (AA) Set) incluant tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude et ayant au moins une évaluation de l'acceptabilité de celui-ci ; - population de tolérance (Safety Analysis (SA) Set) incluant tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude. <p>Gestions des données manquantes : si les données manquantes étaient nombreuses ou en cas de rupture du caractère aléatoire des données manquantes, une méthode d'imputation conservatrice, en remplaçant toute différence individuelle manquante entre ADV7103 et le traitement standard (SOC) par la marge de non-infériorité (- 2,5 mmol/L) a été faite comme une analyse de sensibilité supplémentaire.</p>

¹⁰ La palatabilité est appelée aussi valeur hédonique, elle est la caractéristique du goût et de la texture des aliments agréables au palais

Résultats :

► Effectifs

Au total, 37 patients ont été inclus dans l'étude dont 19% âgés de 18 ans et plus, 27% âgés de 12 à 17 ans, 40% âgés de 4 à 11 ans et 13% âgés de 6 mois à 3 ans. Seuls les patients ayant terminé l'étude sans déviation au protocole majeure ayant impacté l'efficacité du traitement ont été inclus dans la population PP. Un total de 7 patients a été exclus de l'analyse PP : 2 patients en raison de déviations majeures au protocole (principalement pour non-respect de la prise ou de l'horaire du traitement) et 5 patients sortie prématûrement de l'étude dont 1 pour manque d'efficacité.

Sur les 13 centres investigateurs ayant inclus 37 patients dans l'étude B21CS, 11 centres étaient situés en France pour un total de 35 patients inclus dans l'étude, ce qui garantit la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique réelle en France.

Tous les patients ont suivi la même séquence de traitement à savoir : administration du traitement alcalinissant standard à leur dose et posologie habituelle au cours de la période I, puis titrage d'ADV7103 (SIBNAYAL) pendant la période II, puis administration d'ADV7103 à une dose optimale et stable pendant la période III.

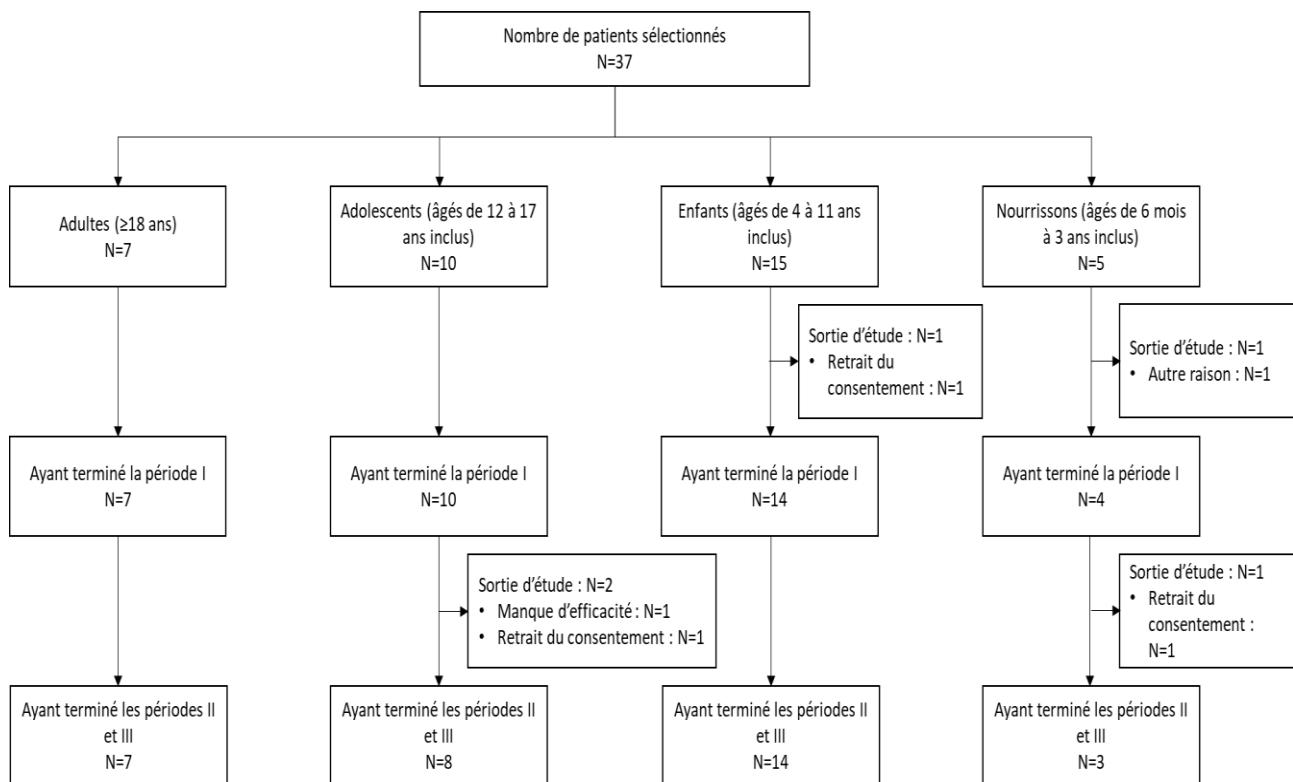


Figure 1 : Disposition des patients

Parmi les patients inclus, 32 patients (86,5%) ont terminé l'étude : 7 adultes (100%), 8 adolescents (100%), 14 enfants (93,3%) et 3 nourrissons/petits (60%).

Tableau 3 : Nombre de patients (%) dans chacune des populations (tous patients)

	Adultes (≥18 ans) N=7 n (%)	Adolescents (de 12 à 17 ans inclus) N=10 n (%)	Enfants (de 4 à 11 ans inclus) N=15 n (%)	Nourrissons /petits (de 6 mois à 3 ans inclus) N=5 n (%)	Total N=37 n (%)
Patients sélectionnés	7 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	5 (100%)	37 (100%)
Population de safety (SA) ^a	7 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	5 (100%)	37 (100%)
Population ITT ^b	7 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	5 (100%)	37 (100%)
Population PP ^c	7 (100%)	8 (80%)	12 (80%)	3 (100%)	30 (81%)
Population d'acceptabilité (AA) ^d	7 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	5 (100%)	37 (100%)

^a Patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude

^b Patients ayant reçu au moins une dose de traitement à dose stable (périodes I/II) et avec au moins une évaluation d'efficacité

^c Patients ayant terminé l'étude sans déviation au protocole majeure ayant impacté l'efficacité

^d Patients ayant reçu au moins une dose de traitement et avec au moins une évaluation de l'acceptabilité

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, la majorité des patients ont été des patients de sexe féminin (N=23, 62%). L'âge moyen a été de 11,5 ans¹¹. La grande majorité des patients étaient atteints d'ATRd de forme génétique (N=35, 94,6%). Seulement 1 patient adulte (2,7%) était atteint d'une forme acquise d'ATRd, concomitante à un syndrome de Sjögren.

Les patients atteints d'ATRd avaient les symptômes suivants :

- une néphrocalcinose (32 patients, 86,5%),
- une déficience auditive (23 patients, 62,2%),
- une néphrolithiase (5 patients, 13,5%),
- un défaut de croissance (4 patients, 10,8%),
- des crampes (3 patients, 8,1%),
- une faiblesse musculaire, une atteinte rénale (mais avec un débit de filtration glomérulaire normal), une ostéopénie ont chacun été rapportés chez 2 patients (5,4%). Des douleurs osseuses, des fractures ou pseudo-fractures, une paralysie temporaire, une polyurie et une petite taille ont été observées chacune chez 1 patient (2,7%).

Traitements alcalinisant à l'inclusion

Le traitement standard correspondait à différents agents alcalinisants.

Près de la moitié des patients recevait un alcalinisateur en monothérapie (51,4%) majoritairement à base de citrate de potassium (21,6%) et de bicarbonate de sodium (18,9%).

Les autres patients recevaient une bithérapie principalement composé d'une association de bicarbonate de potassium et de sodium (13,5%) et d'une association de citrate de potassium et bicarbonate de sodium (24,3%).

Le nombre médian de prises quotidiennes était de 3 (2-6 prises par jour) et le nombre moyen de 5 ; 36 patients (86,5%) prenaient au moins 3 prises par jour ; 10 patients (27 %) recevaient une prise nocturne en particulier les enfants (N = 5 ; 33,3%) et les nourrissons (N = 2 ; 20%).

La bicarbonatémie moyenne à l'inclusion (évaluée après la prise du traitement) était de 23,18 (+/- 3,41) mmol/L, valeur basse mais comprise dans les valeurs usuelles normales. La kaliémie moyenne était de 3,55 (0,485) mmol/L, valeur basse également comprise entre les valeurs usuelles normales.

¹¹ L'âge moyen des adultes était de 23,3 ans (19-46 ans), celui des adolescents de 14,0 ans (12-17 ans), celui des enfants de 7,3 ans (5-12 ans) et celui des nourrissons/petits de 2,6 ans (1-4 ans).

Tableau 4 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude B21CS

	Adultes (≥18 ans) N=7	Adolescents (de 12 à 17 ans inclus) N=10	Enfants (de 4 à 11 ans inclus) N=15	Nourrissons /petits (de 6 mois à 3 ans inclus) N=5	Total N=37
Age, ans^a					
Moyenne (ET)	23,3 (9,92)	14,0 (1,69)	7,3 (2,40)	2,6 (1,05)	11,5 (8,15)
Médiane	19,3	13,6	7,4	3,0	11,5
Min-Max	19-46	12-17	5-12	1-4	1-46
Sexe – N (%)					
Femme	5 (71%)	8 (80%)	9 (60%)	1 (20%)	23 (62%)
Homme	2 (29%)	2 (20%)	6 (40%)	4 (80%)	14 (38%)
Type d'ATRd					
Acquise – n (%)	1 (14,3%)	-	-	-	1 (2,7%)
Génétique – n (%)	6 (85,7%)	10 (100%)	14 (93,3%)	5 (100%)	35 (94,6%)
Non spécifié – n (%)	-	-	1 (6,7%)	-	1 (2,7%)
Type de traitement standard					
traitement	5 (71,4%)	6 (60%)	5 (33,3%)	3 (60%)	19 (51,4%)
BP – N (%)	-	2 (20%)	1 (6,7%)	-	3 (8,1%)
CP – N (%)	4 (57,1%)	3 (30%)	1 (6,7%)	-	8 (21,6%)
BS – N (%)	1 (14,3%)	1 (10%)	2 (13,3%)	3 (60%)	7 (18,9%)
Solution modifiée de Shohl ¹² – N (%)	-	-	1 (6,7%)	-	1 (2,7%)
2 traitements					
BP+CP – N (%)	2 (28,6%)	4 (40%)	10 (66,7%)	2 (40%)	18 (48,6%)
BP+BS – N (%)	-	1 (10%)	2 (13,3%)	-	3 (8,1%)
CP+BS – N (%)	1 (14,3%)	-	3 (20,0%)	1 (20%)	5 (13,5%)
Solution modifiée de Shohl + BS – N (%)	1 (14,3%)	2 (20%)	5 (33,3%)	1 (20%)	9 (24,3%)
-	-	1 (10%)	-	-	1 (2,7%)
Dose quotidienne de sodium (mg/jour)					
Nombre de patients, n (%)	3 (42,9%)	4 (40%)	10 (66,7%)	5 (100%)	22 (59,5%)
Moyenne (ET)	912,2 (632,34) (547,2-1642,4)	1207,3 (926,49) (275,9-2282,6)	1045,8 (473,47)	1158,4 (504,17) (410,4-1643,6)	1082,5 (560,64) (275,9-2282,6)
Min-Max	-	-	(551,8-2188,6)	-	-
Dose quotidienne de potassium (mmol – mEq/jour)					
Nombre de patients, n (%)	7 (100%)	8 (80%)	12 (80%)	3 (60%)	30 (81,1%)
Moyenne (ET)	105,2 (72,91)	89,7 (61,65)	33,5 (24,26)	20,1 (12,62)	63,9 (58,54)
Min-Max	(15,0-205,5)	(14,7-178,2)	(9,0-98,7)	(5,9-30,0)	(5,9-205,5)
Patients supplémentés en potassium	1 (14,3%)	1 (10%)	0(0%)	1 (20%)	3 (8,1%)
Nombre de prises quotidiennes					
Moyenne (Min-Max)	3,0 (1 ^o -4)	3,1 (2-4)	3,5 (2-6)	3,6 (3-4)	3,3 (1 ^o -6)
Nombre de prises ≥ 3 par jour, n (%)	6 (85,7%)	8 (80%)	13 (86,7%)	5 (100%)	32 (86,5%)
Prise nocturne, n (%)	1 (14,3%)	2 (20%)	5 (33,3%)	2 (40%)	10 (27,0%)
Bicarbonatémie (mmol/L)					
Nombre de patients, n (%)	7 (100%)	10 (100%)	13 (86,7%)	5 (100%)	35 (94,6%)
Moyenne	25,11	21,65	23,83	21,84	23,18
Ecart-type	3,688	3,153	3,091	3,410	3,413
Min-Max	21,0-31,0	17,0-27,0	17,0-30,0	16,2-25,0	16,2-31,0
Kaliémie (mmol/L)					
Nombre de patients, n (%)	4 (57,1%)	9 (90%)	9 (60%)	2 (40%)	24 (64,9%)
Moyenne	3,50	3,46	3,66	3,55	3,55
Ecart-type	0,852	0,475	0,394	0,071	0,485
Min-Max	2,8-4,7	2,7-4,1	3,0-4,2	3,5-3,6	2,7-4,7
Rapport calcium / créatinine urinaire (mmol/mmol)					
Nombre de patients, n (%)	6 (85,7%)	7 (70%)	12 (80%)	5 (100%)	30 (81,1%)
Moyenne	0,21	0,32	0,32	0,24	0,28
Ecart-type	0,186	0,416	0,135	0,243	0,243
Min-Max	0,1-0,6	0,0-1,2	0,1-0,5	0,0-0,6	0,0-1,2
Rapport citrate / créatinine urinaire (mmol/mmol)					
Nombre de patients, n (%)	5 (71,4%)	4 (40%)	9 (60%)	3 (60%)	21 (56,8%)
Moyenne	0,03	0,03	0,18	0,3	0,13
Ecart-type	0,021	0,015	0,204	0,415	0,210
Min-Max	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-0,6	0,0-0,8	0,0-1,0

Posologies du traitement alcalinisant

Au cours de la période I, tous les patients sauf un ont reçu leur traitement standard pendant 5 jours (36 patients, 97,3%). Seul un enfant n'a reçu aucun traitement dans le cadre de cette étude (retrait

¹² Solution de citrate de sodium et d'acide citrique.

de consentement avant de débuter la période I). La dose moyenne (ET) du traitement standard était de 82,49 (49,107) mEq/jour et de 2,78 (1,808) mEq/kg/jour.

Au cours de la période III, la majorité des patients ont reçu ADV7103 pendant 5 jours (32 patients, 86,5%). Deux adolescents et deux enfants n'ont pas reçu de traitement par ADV7103 au cours de cette période. La dose moyenne (ET) optimale a été de 105,41 (59,151) mEq/jour et de 3,31 (1,810) mEq/kg/jour.

Au cours de la période II (de titrage d'ADV7103), la majorité des patients (33 patients, 89,2%) ont reçu une dose croissante d'ADV7103. L'administration d'ADV7103 a été interrompue pour 3 patients pédiatriques : 1 adolescent en raison d'une prise de traitement manquante, 1 adolescent en raison d'une gastroentérite aigüe pendant 36 heures et 1 enfant en raison d'une infection avec vomissement pendant 3 semaines. La durée de la période de titrage d'ADV7103 a duré entre 4 et 25 jours. La dose minimale de départ a été de 27,40 mEq/jour et la dose maximale de fin a été de 292,00 mEq/jour. La durée de la période de titrage a été similaire entre les sous-groupes d'âge, excepté pour les enfants qui ont eu une période de titrage plus longue (17 jours)

Résultats d'efficacité

Critère de jugement principal : bicarbonatémie moyenne mesurée entre le jour 2 et jour 4 après traitement dans la population PP de l'étude B21CS

La bicarbonatémie moyenne mesurée pendant 3 jours de traitement (de J2 à J4 au cours de la période I sous traitement alcalinissant standard (SoC) a été de 21,7 (écart-type de 3,06) mmol/L ; celle mesurée au cours de la période III sous ADV7103 à dose optimisée a été de 23,1 (1,62) mmol/L (population PP). La différence de bicarbonatémie moyenne entre les deux périodes de traitement a été de - 1,42 mmol/L, inférieure au seuil de non-infériorité fixée à - 2,5 mmol/L au seuil unilatéral de 2,5% (IC_{95%} [0,41 ; 2,43] ; p<0,0001). Les résultats dans la population ITT concordent avec ceux observés dans la population PP.

Autre analyse : un test de supériorité a également été fait par une analyse ANOVA dans la population ITT. Il s'agissait d'une analyse de sensibilité prévue au protocole. Le traitement alcalinissant par ADV7103 a été plus efficace que le traitement alcalinissant standard, avec une différence sur la bicarbonatémie moyenne de 1,64 mmol/L IC95% [0,67 ; 2,60], p=0,0008). L'analyse dans la population PP concorde avec ce résultat.

Tableau 5 : Analyses de non-infériorité et de supériorité de la bicarbonatémie - Population PP et ITT

	Population PP		Population ITT	
	SoC	ADV7103	SoC	ADV7103
N		29	34	31
Différence moyenne (ET) – Moyenne des moindres carrés	1,4195 (2,647)		1,636	
IC95%	(0,4128 ; 2,4263)		(0,6679 ; 2,6034)	
Valeur p de non-infériorité	< 0,0001			
Valeur p de supériorité	0,0037		0,0008	

Néanmoins, la non-infériorité (comme la supériorité) de ADV7103 par rapport au traitement alcalinissant standard n'a pas été démontrée sur la bicarbonatémie moyenne compte tenu de réserves méthodologiques majeures¹³ (cf. Discussion au paragraphe 07.5)

¹³ Cf. EPAR p69/91.

Tableau 6 : Résumé des valeurs moyennes de bicarbonatémie (mesurées avant la 1ère prise quotidienne entre Jour 2 et Jour 4) après traitement par SoC puis par ADV7103 – Population PP et ITT

	Population PP		Population ITT	
	Période I (SoC)	Période III (ADV7103)	Période I (SoC)	Période III (ADV7103)
Adultes, ≥18 ans	N=7		N=7	
Nombre de patients	7	7	7	7
Moyenne (ET)	24,1 (4,39)	23,8 (1,69)	24,1 (4,39)	23,8 (1,69)
Min-Max	18-29	21-27	18-29	21-27
Adolescents, entre 12 et 17 ans inclus	N=8		N=10	
Nombre de patients	8	8	10	8
Moyenne (ET)	22,5 (1,42)	23,3 (1,64)	21,6 (2,54)	23,3 (1,64)
Min-Max	21-25	20-25	16-25	20-25
Enfants, entre 4 et 11 ans inclus	N=12		N=13	
Nombre de patients	11	12	12	13
Moyenne (ET)	19,9 (2,04)	22,8 (1,66)	19,9 (1,95)	22,7 (1,62)
Min-Max	17-25	19-25	17-25	19-25
Nourrissons/petits, entre 6 mois et 3 ans inclus	N=3		N=5	
Nombre de patients	3	3	5	3
Moyenne (ET)	20,0 (1,32)	21,8 (0,76)	19,9 (1,92)	21,8 (0,76)
Min-Max	19-21	21-23	17-22	21-23
Total	N=30		N=35	
Nombre de patients	29	30	34	31
Moyenne (ET)	21,7 (3,06)	23,1 (1,62)	21,2 (3,11)	23,0 (1,62)
Min-Max	17-29	19-27	16-29	19-27

Critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de gestion approprié de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests effectués et compte tenu du schéma de l'étude (avant/après), les résultats suivants sont purement exploratoires et présentés à titre indicatif :

- Proportion de patients non répondeurs sur la base d'une bicarbonatémie anormalement basse (population PP)

La proportion de patients répondeurs sous traitement ADV7103 a été de 26 patients sur 29 (90%) et de 13 patients (45%) sous traitement alcalinisateur standard. Parmi les 16 patients non-répondeurs sous traitement alcalinisateur standard, 13 patients (81%) ont été répondeurs au traitement par ADV7103. Aucun patient non-répondeur sous traitement ADV7103 n'a été répondeur sous traitement standard (cf. tableau 7).

Tableau 7 : Patients non-répondeurs présentant une valeur moyenne de bicarbonatémie au-dessous de la valeur normale basse - Population PP et ITT

Population PP			Population ITT		
SoC	ADV7103	n/N (%)	SoC	ADV7103	n/N (%)
R	R	13/29 (45%)	R	R	13/30 (43%)
NR	R	13/29 (45%)	NR	R	14/30 (47%)
R	NR	0 (0%)	R	NR	0 (0%)
NR	NR	3/29 (10%)	NR	NR	3/30 (10%)

NR = non-répondeur ; R = répondeur ; SoC = traitement standard

- Nombre de patients ayant une hypokaliémie après 4 à 5 jours de traitement à dose stable dans la population PP

Les valeurs moyennes de la kaliémie évaluées entre les jours 2 à 4 à dose stable ont été de 4,0 (écart-type de 0,45) mmol/L sous traitement ADV7103 et de 3,7 (écart-type de 0,40) mmol/L sous traitement standard (cf. tableau 8). Les valeurs normales de kaliémie sont comprises entre 3,5 et

5,1 mmol/L, la normalisation de la kaliémie a donc été atteinte avec les deux traitements alcalinisants. Des résultats similaires ont été observés au sein de chaque sous-groupe d'âge au sein de la population ITT.

Tableau 8 : Résumé des valeurs moyennes de kaliémie (mesurée avant la 1ère prise quotidienne entre Jour 2 et Jour 4) après traitement par SoC et ADV7103 – Population PP et ITT

	Population PP		Population ITT	
	Période I (SoC)	Période III (ADV7103)	Période I (SoC)	Période III (ADV7103)
Adultes, ≥18 ans	N=7		N=7	
Nombre de patients	7	7	7	7
Moyenne (ET)	3,5 (0,49)	3,7 (0,57)	3,5 (0,49)	3,7 (0,57)
Min-Max	3,0-4,0	3,0-5,0	3,0-4,0	3,0-5,0
Adolescents, entre 12 et 17 ans inclus	N=7		N=9	
Nombre de patients	7	7	9	7
Moyenne (ET)	3,6 (0,42)	4,1 (0,41)	3,7 (0,53)	4,1 (0,41)
Min-Max	3,0-4,0	4,0-4,0	3,0-4,0	4,0-4,0
Enfants, entre 4 et 11 ans inclus	N=12		N=13	
Nombre de patients	11	12	12	13
Moyenne (ET)	3,9 (0,25)	4,1 (0,42)	3,9 (0,27)	4,1 (0,40)
Min-Max	3,0-4,0	3,0-5,0	3,0-4,0	3,0-5,0
Nourrissons/petits, entre 6 mois et 3 ans inclus	N=3		N=5	
Nombre de patients	3	3	5	3
Moyenne (ET)	4,1 (0,15)	4,2 (0,18)	4,2 (0,18)	4,2 (0,18)
Min-Max	4,0-4,0	4,0-4,0	4,0-4,0	4,0-4,0
Total	N=30		N=34	
Nombre de patients	28	29	33	30
Moyenne (ET)	3,7 (0,40)	4,0 (0,45)	3,8 (0,44)	4,0 (0,44)
Min-Max	3,0-4,0	3,0-5,0	3,0-4,0	3,0-5,0

Tableau 9 : Patients non-répondeurs ayant une hypokaliémie après 4 à 5 jours de traitement à dose stable par SoC/ADV7103 - Population PP et ITT

Population PP			Population ITT		
SoC	ADV7103	n/N (%)	SoC	ADV7103	n/N (%)
R	R	21/28 (75%)	R	R	22/29 (76%)
NR	R	2/28 (7,1%)	NR	R	2/29 (6,9%)
R	NR	2/28 (7,1%)	R	NR	2/29 (6,9%)
NR	NR	3/28 (11%)	NR	NR	3/29 (10%)

NR = non-répondeur : R = répondeur : SoC = traitement standard :

- Nombre de patients avec une hypercalciurie après 4 à 5 jours de traitement à dose stable avec le traitement standard et ADV7103

Au total, 3 patients ont eu une hypercalciurie (3,6% de la population PP et 3,3% de la population ITT) (tableau 9) : 1 patient après traitement par traitement standard (SoC), 1 patient après traitement par ADV7103 et 1 patient après les deux traitements.

Tableau 10 : Patients non-répondeurs ayant une hypercalciurie (valeur au-dessus de la valeur normale haute*) après 4 à 5 jours de traitement à dose stable SoC/ADV7103 - Population PP et ITT

Population PP			Population ITT		
Population pédiatrique					
SoC	ADV7103	n/N (%)	SoC	ADV7103	n/N (%)
R	R	18/21 (86%)	R	R	20/23 (87%)
NR	R	1/21 (4,8%)	NR	R	1/23 (4,3%)
R	NR	1/21 (4,8%)	R	NR	1/23 (4,3%)
NR	NR	1/21 (4,8%)	NR	NR	1/23 (4,3%)
Population globale (analyse post-hoc)					
SoC	ADV7103	n/N (%)	SoC	ADV7103	n/N (%)
R	R	25/28 (89%)	R	R	27/30 (90%)
NR	R	1/28 (3,6%)	NR	R	1/30 (3,3%)
R	NR	1/28 (3,6%)	R	NR	1/30 (3,3%)

Abréviations : NR = non-répondeur : R = répondeur : SoC = traitement standard : NR

- Nombre de patients ayant une hypocitraturie après 4 à 5 jours de traitement à dose stable avec le traitement standard et ADV7103

Aucune différence n'a été observée sur la probabilité de survenue d'une hypocitraturie avec l'un ou l'autre des deux traitements alcalinisants.

- Nombre de patients ayant un rapport calcium/citrate urinaire anormalement élevé après 4 à 5 jours de traitement à dose stable avec le traitement standard et ADV7103

Tableau 11 : Patients non-répondeurs ayant des valeurs UCa/UCi anormalement élevées* et à risque de lithogénèse après 4 à 5 jours de traitement à dose stable avec SoC/ADV7103 selon des analyses post-hoc dans les populations PP et ITT

Population PP			Population ITT		
Rapport UCa/UCi urinaire anormalement élevé					
SoC	ADV7103	n/N (%)	SoC	ADV7103	n/N (%)
R	R	1/19 (5,3%)	R	R	2/20 (10%)
NR	R	9/19 (47%)	NR	R	9/20 (45%)
R	NR	1/19 (5,3%)	R	NR	1/20 (5,0%)
NR	NR	8/19 (42%)	NR	NR	8/20 (40%)
Rapport UCa/UCi considéré comme à risque de lithogénèse (> 3 mmol/mmol)					
SoC	ADV7103	n/N (%)	SoC	ADV7103	n/N (%)
R	R	2/19 (11%)	R	R	3/20 (15%)
NR	R	9/19 (47%)	NR	R	9/20 (45%)
R	NR	1/19 (5,3%)	R	NR	1/20 (5,0%)
NR	NR	7/19(37%)	NR	NR	7/20 (35%)

Abréviations : NR = non-répondeur : R = répondeur : SoC = traitement standard

- Palatabilité

La palatabilité moyenne (écart-type) selon le score EVA a été de 74,4 mm (20,60) dans le groupe ADV7103 et de 49,3 mm (33,00) dans le groupe du traitement standard, soit une différence de 24,961 mm (IC_{95%} [10,6818 ; 39,2406]) entre les deux groupes.

► Facilité de prise

La facilité de prise moyenne (écart-type) selon le score EVA a été de 75,7 mm (24,71) dans le groupe ADV7103 et de 60,1 mm (35,89) dans le groupe du traitement standard (différence de 15,477 mm, IC_{95%} [- 0,8782 ; + 31,8329]).

► Facilité d'ingestion

Les scores moyens de l'EVA évaluant la facilité d'ingestion ont 71,2 (29,70) mm dans le groupe ADV7103 et de 68,6 (30,98) mm dans le groupe traitement standard.

► Observance du traitement

Au total, 34 patients sur 37 (91,9%) ont été observants lors de la période I de traitement (traitement standard habituel à dose stable) et 31 sur 32 patients (96,9%) lors de la période III de traitement (ADV7103 à dose stable). Les résultats ont été similaires entre les différents sous-groupes d'âge. Au total, l'observance moyenne a été de 93,32% (ET=17,003) au cours de la période I et de 97,22% (9,110) au cours de la période III.

7.1.2 Etude B22CS

L'étude B22CS est une phase d'extension de l'étude B21CS. Son objectif principal est d'évaluer la tolérance au long terme de l'ADV7103 chez les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'acidose tubulaire rénale distale de forme acquise ou génétique. Le critère principal de jugement était le nombre et la proportion de patients ayant des événements indésirables, leur incidence et leur sévérité. Seules des analyses descriptives ont été prévues. N'ont été inclus au cours de ce suivi que les patients ayant terminé l'étude B21CS, avec des résultats d'efficacité et de tolérance sous ADV7103 jugé satisfaisant (non défini). Tous les patients inclus ont poursuivi le traitement par ADV7103 à la dose optimale définie au cours de l'étude B21CS.

Parmi les 37 patients inclus dans l'étude B21CS (par 12 centres dont 10 en France), 30 patients (81%) (six adultes, huit adolescents et 13 enfants) ont participé à ce suivi et 29 d'entre eux avaient des données collectées jusqu'à 24 mois et 27 jusqu'à 48 mois.

Effets sur la bicarbonatémie et la kaliémie : 13 patients à leur inclusion (52,0% de ceux inclus), puis 21 patients au mois 3 (M3), 12 patients à M6, 14 patients à M12, 16 à M18, 14 patients à M24, 18 à M36 et 13 à M48 ont eu une valeur de bicarbonatémie comprise dans les valeurs usuelles normales. La majorité des patients (>90%) ont eu également des valeurs de kaliémie normales jusqu'à 48 mois (N=17) de suivi.

07.2 Qualité de vie

Des données de qualité de vie ont été recueillies à titre exploratoire uniquement au cours de la phase d'extension de l'étude B21CS, ouverte (tous les patients ont reçu l'ADV7103), à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA¹⁴) aux mois 6 et 24. Il s'agit d'un objectif secondaire de l'étude.

¹⁴ La qualité de vie a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique, avec un score valant 0 si « aucune amélioration de la qualité de vie » et 100 si « une grande amélioration de la qualité de vie » était rapportée. L'échelle était remplie par le patient ou par un parent pour les jeunes enfants.

Tableau 12 : Scores de qualité de vie des patients à 6 et 24 mois de traitement

Qualité de vie	Adultes ≥18 ans	Adolescents entre 12 et 17 ans inclus	Enfants entre 4 et 11 ans inclus	Nourrissons/p etis entre 6 mois et 3 ans inclus	Total
Mois 6					
N	6	8	13	3	30
Moyenne (ET)	84,7 (19,5)	76,4 (27,3)	77,5 (18,4)	98,0 (3,5)	80,7 (20,7)
Médiane	92,0	84,5	76,0	100,0	87,0
Min/Max	46/100	25/100	40/100	94/100	25/100
Mois 24					
N	5	8	13	3	29
Moyenne (ET)	98,6 (2,2)	84,6 (26,0)	86,5 (19,0)	94,7 (6,8)	88,9 (18,9)
Médiane	100,0	93,0	97,0	97,0	97,0
Min/Max	95/100	23/100	44/100	87/100	23/100
Evolution entre M6 et M24					
N	5	8	13	3	29
Moyenne (ET)	6,2 (5,0)	8,3(18,2)	9,0 (19,3)	-3,3 (8,5)	7,0 (16,3)
Médiane	7,0	5,5	9,0	0,0	7,0
Min/Max	0/13	-21/39	-22/42	-13/3	-22/42

A 6 mois, le score moyen (ET) d'amélioration de la qualité de vie des patients en comparaison au traitement alcalinissant standard utilisé avant l'étude a été de 80,7 (20,7) mm et a été globalement similaire entre les différents sous-groupes d'âge. A 24 mois, il a été de 88,9 (18,9) mm.

Compte tenu de la méthodologie de la phase d'extension, notamment de son caractère non comparatif, les données disponibles ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'évaluation comparative de la qualité de vie entre le traitement alcalinissant standard et l'ADV7103.

NB. Une évaluation qualitative de la qualité de vie a été également faite chez les patients volontaires participant à l'étude B22CS (entretiens semi-structurés). Il s'agit de données à caractère exploratoire dont l'interprétation soulève les mêmes réserves méthodologiques que précédemment.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude B21CS

Les événements indésirables (EI) apparus au cours des périodes I (traitement standard) et III (ADV7103) sont présentés ensemble puisque le traitement a été pris dans les mêmes conditions (périodes comparables de 5 jours à dose stable). Ceux rapportés au cours de la période II (titrage d'ADV7103) sont présentés séparément car cette période était une période de définition de dose d'une durée variable selon les patients (jusqu'à 30 jours de traitement), pendant laquelle plus d'EI étaient attendus.

Événements indésirables

Parmi les 37 patients exposés dans l'étude au traitement alcalinissant évalué, un total de 24 patients (64,9%) a rapporté au moins un EI au cours de l'étude :

- périodes I et III : la proportion de patients rapportant un EI a été similaire dans les deux périodes (7 patients [18,9%] pendant la période I et 6 patients [18,8%] pendant la période III),
- période II : 19 patients (55,9%) ont rapporté des EI. Des EI d'intensité sévère ont été rapportés chez 1 patient (2,9%), au cours de la période de titrage (période II). Un événement

indésirable grave (EIG) a été rapporté chez 1 patient (2,9%) au cours de la période II. Il s'agit d'un événement sévère de gastroentérite chez un adolescent, considéré comme non lié au traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés (i.e. pour plus de 10% des patients de la population globale de l'étude pendant une période donnée) ont été attribués, selon la classification par discipline médicale ('system organ classes' – SOC), aux 'affections gastro-intestinales' (16 [43,2%] des patients), aux 'troubles généraux et anomalies au site d'administration' (8 [21,6%] des patients) et aux 'affections du système nerveux' (7 [18,9%] des patients). Ils ont été plus fréquemment rapportés au cours de la période II (titrage d'ADV7103) qu'au cours des périodes I et III. Les événements les plus fréquents ont été : douleur abdominale (8 patients [21,6%]), céphalée (6 patients [16,2%]), douleur abdominale supérieure (5 patients [13,5%]) et fatigue (4 patients [10,8%]).

Effets indésirables (événements indésirables liés au traitement)

Au cours de l'étude, près de 30% des patients (11/37) ont rapporté des effets indésirables :

- périodes I et III : la proportion de patients rapportant un EI lié au traitement a été inférieure sous traitement ADV7103 pendant la période III (1 patient, 3,1%) comparé à la période I sous traitement standard (4 patients, 10,8%),
- période II : 9 patients (26,5%) ont rapporté des EI liés au traitement.

Les plus fréquents appartenaient au SOC 'affections gastro-intestinales' (10 [27,0%] des patients), avec en particulier les douleurs abdominales (7 patients [18,9%] incluant 3 patients en Période I, 1 patient en période III et 5 patients en période II). Aucun des effets indésirables n'a été considéré comme grave.

7.3.1.2 Données issues de l'étude B22CS (sans groupe contrôle)

Pour rappel, la tolérance de l'ADV7103 était l'objectif principal du suivi effectué.

Événements indésirables

Parmi les 30 patients ayant débuté le suivi, 27 patients (90%) ont rapporté au cours des 24 mois 104 événements indésirables. Parmi eux, 20 ont été rapportés chez 4 adultes, 37 EI chez 8 adolescents (100,0%), 37 EI chez 12 enfants (92,3%) et 10 EI chez 3 nourrissons/petits (100,0%). Les plus fréquents appartenaient aux SOC 'troubles du métabolisme et de la nutrition' (14 EI chez 14 patients [46,7%]), 'affections gastrointestinales' (20 EI chez 12 patients [40,0%]) et 'infections et infestations' (29 EI chez 10 patients [33,3%]). Aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement ni au décès d'un patient. A 48 mois, 27 patients (90%) ont rapporté 188 événements indésirables. Parmi eux, 11 rapportés chez 5 patients ont été considérés comme lié au traitement. Il n'y a pas eu de nouveau signal. Parmi les événements indésirables, 23 ont été rapportés chez 4 adultes, 66 EI chez 8 adolescents (100,0%), 72 chez 12 enfants (92,3%) et 27 chez 3 nourrissons/petits (100,0%). Aucun EIG inattendu n'a été identifié au cours de cette étude.

Effets indésirables

Il y a eu 9 effets indésirables chez 5 patients (16,7%) appartenant tous au SOC 'affections gastro-intestinales' à 24 mois et 11 effets indésirables chez 5 patients à 48 mois.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

SIBNAYAL (citrate et bicarbonate de potassium) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) (version 0.4). Il prévoit des mesures de réduction des risques de routine et des mesures additionnelles de réduction du risque important identifié d'hyperkaliémie.

Tableau 12 Liste des risques importants identifiés/ risques importants potentiels/ informations manquantes

Risque important identifié	- Risque d'hyperkaliémie si utilisé chez les patients avec comorbidités comme l'insuffisance rénale.
----------------------------	--

7.3.3 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont les douleurs abdominales (14 %, très fréquentes), les douleurs abdominales hautes (8 %, fréquentes) et les douleurs gastro-intestinales (2 %, fréquentes). Des nausées (2 %, fréquentes) peuvent être ressenties au début du traitement. Les douleurs gastro-intestinales, les douleurs abdominales et les douleurs abdominales hautes étaient généralement d'intensité légère ou modérée et disparaissaient dans les 24 heures sans qu'il soit nécessaire de modifier ou d'arrêter le traitement. Tous les autres effets indésirables gastro-intestinaux (dyspepsie, vomissements, diarrhée) étaient également d'intensité légère ou modérée et disparaissaient sous 1 à 3 jours, sans modification ni interruption du traitement.

Population pédiatrique

Lors des essais cliniques, bien que le nombre des participants ait été faible, le profil de sécurité parmi les patients traités était comparable pour les adultes (N=16 sujets sains et 7 patients ATRd) et pour la population pédiatrique [N=27, dont 10 adolescents (12-17 ans inclus), 14 enfants (4-11 ans inclus) et 3 nourrissons (6 mois - 3 ans inclus)]. »

La rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » fait état des éléments suivants :

« Hyperkaliémie et cardiotoxicité

SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) doit être utilisé avec précaution chez les patients qui présentent des affections les prédisposant à l'hyperkaliémie, telles qu'une insuffisance rénale ou un syndrome de compression, car une augmentation supplémentaire du taux de potassium plasmatique peut entraîner un arrêt cardiaque. SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) doit être utilisé avec précaution en cas d'association avec d'autres produits augmentant le potassium plasmatique ou prédisposant à une arythmie cardiaque (voir rubrique 4.5).

Affections gastro-intestinales

SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux car ils peuvent nuire à l'efficacité et à la sécurité, tels qu'une malabsorption, un retard de la vidange gastrique, de la diarrhée, des nausées ou des vomissements.

Insuffisance rénale

SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) ne doit être utilisé que chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) est $> 44 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$. Pour les patients dont le DFG est compris entre 45 et $59 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$, SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) ne doit être utilisé que si l'on considère que les bénéfices éventuels l'emportent sur les risques potentiel. Pour ces patients, les doses doivent être ajustées au moyen d'un contrôle régulier des taux plasmatiques de bicarbonate et de potassium. Une attention particulière doit être accordée aux personnes âgées, chez lesquelles la fonction rénale peut être diminuée. »

07.4 Données d'utilisation

SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) a fait l'objet d'ATU nominatives puis d'ATU de cohorte dans le cadre de cette demande d'inscription dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 mois et plus.

Depuis la mise à disposition dans le cadre de l'ATUc, soit depuis le 10/01/2020 : parmi les 48 patients inclus, 47 patients ont été traités (c'est-à-dire pour lesquels le traitement a été fourni) depuis le début des inclusions dans l'ATUc), parmi lesquels : 43 patients ont été exposés au traitement (c'est-à-dire pour lesquels il y a eu plus d'une commande en ATUc, ce qui laisse à supposer qu'ils ont bien été exposés au traitement dans le cadre de l'ATUc) ; 3 patients ont arrêté le traitement dans le cadre de l'ATUc. Les informations sur le stade de la maladie de même que les réponses au traitement par ADV7103 ne sont pas disponibles. Trente-sept patients traités dans le cadre de l'ATUc à l'échéance de la période couverte par ce rapport étaient auparavant traités avec une ATU nominative.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) repose sur les résultats d'une étude de phase II/III (B21CS) dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) chez des adultes, adolescents et enfants âgés d'un an et plus. Il s'agit d'une étude visant à établir la non-infériorité de SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) par rapport à un traitement alcalinisant standard en termes de contrôle de la bicarbonatémie moyenne mesurée sur 3 jours (critère de jugement principal). L'étude est séquentielle, ouverte et multicentrique. On dispose aussi de données de suivi (étude B22CS), extension de l'étude B21CS ; l'étude est non comparative et ouverte.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude B21CS a inclus 37 patients dont 30 ont poursuivi le traitement par SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) au cours d'une phase d'extension de l'étude B21CS sans groupe contrôle. L'âge médian des patients était de 11,5 ans et plus de 60% des patients étaient de sexe féminin. La moitié des patients environ recevait un agent alcalinisant en monothérapie (51,4%) majoritairement à base de citrate de potassium (21,6%) et bicarbonate de sodium (18,9%). Les autres patients recevaient une bithérapie d'agents alcalinisants principalement composé d'une association de bicarbonate de potassium/ bicarbonate de sodium (13,5%) et d'une association de citrate de potassium/ bicarbonate de sodium (24,3%).

La bicarbonatémie moyenne mesurée pendant 3 jours de traitement (de J2 à J4 au cours de la période I sous traitement alcalinisant standard (SoC) a été de 21,7 (écart-type de 3,06) mmol/L ; celle mesurée au cours de la période III sous ADV7103 à dose optimisée a été de 23,1 (1,62) mmol/L sous ADV7103 (population PP). La différence de bicarbonatémie moyenne entre les deux périodes de traitement a été de - 1,42 mmol/L, inférieure au seuil de non-infériorité fixée à - 2,5 mmol/L au seuil unilatéral de 2,5% (IC95% [0,41 ; 2,43] ; p<0,0001). Les résultats dans la population ITT concordent avec ceux observés dans la population PP.

Un test de supériorité a également été fait dans la population ITT en tant qu'analyse de sensibilité. Le traitement alcalinisant par ADV7103 a été plus efficace que le traitement alcalinisant standard, avec une différence sur la bicarbonatémie moyenne de 1,64 mmol/L IC95% [0,67 ; 2,60], p=0,0008). L'analyse dans la population PP concorde avec ce résultat.

Les autres critères de jugement de l'efficacité ont tous été analysés de manière exploratoire (critères secondaires) et sont à interpréter avec prudence compte tenu de la méthodologie employée qui ne permet pas de tirer de conclusion de la comparaison des données entre les deux groupes de traitement (méthodologie de type avant/après)

Qualité de vie : au cours du suivi des patients (étude B22CS), des scores moyens élevés à l'échelle visuelle analogique ont été obtenus pour l'amélioration de l'efficacité (91,2%), l'amélioration de la sécurité (72,2%), la formulation plus appropriée (83,9%), le nombre plus commode de prises quotidiennes (90,2%) et l'amélioration du goût (68,6%). Mais aucune conclusion solide ne peut être portée sur l'évolution de la qualité de vie selon le traitement alcalinisant séquentiellement reçu du fait du caractère exploratoire de l'analyse de ces données (critères secondaires sans gestion du risque alpha global), et du schéma non comparatif de l'étude.

► Tolérance

Globalement, le profil de tolérance attendu pour SIBNAYAL est similaire à celui connu pour le traitement alcalinissant standard. Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs abdominales (14 %, très fréquentes), les douleurs abdominales hautes (8 %, fréquentes) et les douleurs gastro-intestinales (2 %, fréquentes). Des nausées (2 %, fréquentes) peuvent être ressenties au début du traitement. Les douleurs gastro-intestinales, les douleurs abdominales et les douleurs abdominales hautes étaient généralement d'intensité légère ou modérée et disparaissaient dans les 24 heures sans qu'il soit nécessaire de modifier ou d'arrêter le traitement. Tous les autres effets indésirables gastro-intestinaux (dyspepsie, vomissements, diarrhée) étaient également d'intensité légère ou modérée et disparaissaient sous 1 à 3 jours, sans modification ni interruption du traitement.

► Discussion

La Commission souligne la mise à disposition de données cliniques dans le contexte d'une maladie rare.

Les données disponibles montrent :

- une efficacité de SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) sur le contrôle de la bicarbonatémie, avec un maintien de ce contrôle pendant 24 mois et jusqu'à 48 mois malgré la variabilité observée (56 à 92%). A noter également qu'une kaliémie normale ($> 3,5$ mmol/L) jusqu'à 48 mois de traitement est obtenue chez la majorité des patients suivis.
- un profil de tolérance attendu similaire à celui du traitement alcalinissant standard.

De plus, du fait de sa galénique (granulés à libération prolongée), une simplification des modalités d'administration du traitement alcalinissant est apportée par le médicament par rapport au traitement alcalinissant actuellement disponible (formes à libération immédiate) ce qui peut représenter un avantage, notamment en pédiatrie : la posologie est en effet de deux prises orales par jour alors que les traitements alcalinisants actuels nécessitent de 3 à 6 prises par jour (y compris parfois la nuit).

La portée des résultats comparant l'efficacité des deux traitements alcalinisants est cependant limitée du fait de réserves méthodologiques importantes :

- aucune conclusion robuste sur la non-infériorité ou la supériorité de SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) par rapport au traitement alcalinissant standard ne peut être faite dans la mesure où :
 - le schéma de l'étude est séquentielle, limitant l'interprétation de la comparaison directe entre les deux traitements,
 - le traitement alcalinissant standard reçu par les patients dans le groupe contrôle a varié selon les patients ,
 - une phase de titration (pouvant aller jusqu'à 30 jours) a été faite pour rechercher la dose optimale de SIBNAYAL, alors que l'hypothèse d'une dose optimale a été faite pour le traitement alcalinissant standard (pas de période de titration permise), ce qui a pu favoriser SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium).
- l'efficacité a été évaluée chez un nombre réduit de patients (34 patients à court terme, et 30 patients jusqu'à 24 mois ; 27 patients ayant poursuivi l'étude jusqu'à 48 mois).

Aucun bénéfice clinique n'a été démontré sur la néphrocalcinose, la néphrolithiase, les paramètres osseux et la croissance compte tenu de la durée d'évaluation.

Au total, compte tenu de ces éléments, il n'est pas attendu d'impact de SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) sur la morbidité des patients adultes, adolescents et enfants âgés de 1 an et plus, atteints d'acidose tubulaire rénale distale (ATRd). Une amélioration des conditions de soins liée à la réduction du nombre de prises, notamment chez l'enfant, est attendue. En conséquence, SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) n'est pas susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Néant.

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cystinurie		
Etude CORAL	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en bras parallèles, contrôlée versus la norme de soin.	Attendue en 2024

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd), un traitement alcalinisant est nécessaire pour corriger l'acidose métabolique. Du bicarbonate de sodium ou du citrate de sodium sont habituellement prescrits aux patients. Les enfants nécessitent des doses plus élevées (4 à 8 mEq/kg/j) que les adultes (1 à 2 mEq/kg/j).

Les produits actuellement disponibles sont des formulations à libération immédiate qui imposent des prises quotidiennes répétées (jusqu'à 6 par jour), parfois nocturne, pour parvenir à contrôler l'acidose métabolique sur 24h et avoir un impact positif sur la croissance et la fonction rénale. Plus de 30 formulations différentes d'alcalinisant sont disponibles en Europe, et l'absence de prise en charge fait que le recours aux préparations magistrales est généralisé.

En France, trois médicaments (dont deux à libération rapide) (hors préparation magistrale) sont aussi disponibles : FONCITRIL4000, granulés en sachet-dose (à base d'acide citrique monohydraté, citrate monopotassique anhydre et citrate monosodique anhydre, soit environ 22 mEq pour un sachet dose ; spécialité non remboursée en ville) ; ALCAPHOR, solution buvable de 250 mL (à base de citrate dipotassique, disodique et de trométamol, soit 25 mEq par cuillère à soupe ; spécialité non remboursée en ville) et UROCIT-K en comprimés de 10 mEq (1 080 mg de citrate de potassium/comprimé) ou de 5 mEq (540 mg de citrate de potassium/comprimé ; disponible en ATU nominative). En pratique clinique, ces spécialités sont peu utilisées.

Place de SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) dans la stratégie thérapeutique :

SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) représente une alternative au traitement alcalinisant de 1ère intention sous forme de préparation magistrale, déjà utilisé chez les patients âgés d'un an et plus.

Chez les enfants tout particulièrement, cette spécialité pharmaceutique, administrée à raison de deux prises par jour, doit permettre de réduire le nombre de prises quotidiennes par rapport à un traitement alcalinisant sous forme de préparation magistrale pouvant nécessiter jusqu'à 6 prises par jour.

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/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- L'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) est une maladie rare, chronique et sévère liée à une altération de la sécrétion nette de protons par le tubule rénal distal. La maladie peut être d'origine héréditaire ou acquise. Elle se traduit biologiquement notamment par une acidose métabolique hyperchlorémique et une bicarbonatémie inférieure à la valeur usuelle normale, et parfois par une hypokaliémie. Cliniquement, elle peut être responsable d'une néphrocalcinose, des lithiases intrarénales, voire une maladie rénale chronique. Un retard de croissance peut aussi survenir. En l'absence de traitement adéquat, elle a un impact sur la morbi-mortalité, se traduit par une altération marquée de la qualité de vie. L'ATRd est chroniquement invalidante en raison d'un retard statural, de déformations squelettiques, de calculs rénaux, d'insuffisance rénale chronique et peut engager le pronostic vital des patients. Certaines formes génétiques s'accompagnent d'une surdité.
- SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) est un médicament à visée curative.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est mal établi : la non-infériorité de SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) par rapport à un traitement alcalinisant standard n'est pas établie du fait de la méthodologie (avant/après) employée dans l'étude l'ayant testée.
- Il existe des alternatives thérapeutiques : traitements alcalinisants essentiellement prescrits sous forme de préparations magistrales.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) et de sa relative rareté,
- du besoin médical déjà partiellement couvert,
- de la réponse au besoin identifié mal établie, avec :
 - o des modalités de prise de SIBNAYAL (2 prises par jour seulement) de nature à améliorer l'observance à moyen et long terme chez les patients nécessitant 4 à 6 prises quotidiennes avec les traitements alcalinisants actuels, mais
 - o avec une démonstration de non-infériorité de SIBNAYAL par rapport à un traitement alcalinisant standard mal établi, et un impact supplémentaire non démontré sur la morbi-mortalité,

SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) 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 SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) est modérée dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé : 35 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une amélioration attendue des conditions de soin du fait de la galénique de cette spécialité pharmaceutique, devant permettre d'alléger les schémas d'administration actuellement pratiqués (avis d'experts) ;
- de la normalisation de la bicarbonatémie chez les patients recevant SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) observée jusqu'à 48 mois, mais avec une démonstration de non-infériorité, en termes de contrôle de la bicarbonatémie, de SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) non formellement établie par rapport à un traitement alcalinissant standard chez des patients atteints d'acidose tubulaire rénale distale, et un faible nombre de patients évalués ;
- de l'absence de démonstration d'une efficacité sur la néphrocalcinose, la néphrolithiase, les paramètres osseux, la stature et la croissance compte tenu de la durée d'évaluation limitée sous SIBNAYAL (données chez 27 patients après 48 mois de suivi) ;
- du besoin médical déjà partiellement couvert par les traitements alcalinisants actuels, utilisés principalement sous forme de préparation magistrale.,

la Commission de la transparence considère que SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au traitement alcalinissant actuellement utilisé sous forme de préparation magistrale dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale dans l'indication de l'AMM.

09.3 Population cible

La population cible de SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) correspond aux adultes, adolescents et enfants âgés de 1 an et plus qui sont atteints par une acidose tubulaire rénale distale.

Une analyse rétrospective réalisée sur la base de données anglaise CPRD (Clinical Practice Research Datalink) a estimé sa prévalence (forme génétique et acquise) entre 0,46 (ATRd documentée) et 1,60 (ATRd prouvée ou suspectée)¹⁵ pour 10 000 habitants. Selon l'EPAR, la prévalence est estimée en Europe à 2,1 pour 10 000 personnes.

La population cible prévalente est estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

- d'après l'INSEE, le nombre de personnes âgées de 1 an et plus en France métropolitaine est estimé à 66 357 321 au 1^{er} janvier 2020¹⁶
- la prévalence de l'acidose tubulaire rénale distale est estimé entre 1,03 au Royaume-Uni (CPRD) et 2,1/10 000 en Europe (EPAR), soit entre 6 800 et 13 900 patients.

Au total, la population cible de SIBNAYAL (citrate de potassium/ bicarbonate de potassium) est estimée entre 6 800 et 13 900 patients.

La prévalence de l'ATRd d'origine génétique serait de l'ordre de 1 cas pour 100 000 ce qui représenterait en France environ 650 enfants (avis d'experts).

¹⁵ Bianic F, Guelfucci F, Robin L, Martre C, Game D, Bockenhauer D: Epidemiology of Distal Renal Tubular Acidosis: A Study Using Linked UK Primary Care and Hospital Data. *Nephron* 2021;145:486-495

¹⁶ Insee, estimations de population (mis à jour au 1^{er} janvier 2020), disponible en ligne : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 27/10/2021 Date d'adoption : 17/11/2021 Audition : 15/12/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>SIBNAYAL 8 mEq, granulés à libération prolongée - 282 mg / 527 mg - Boîte de 60 sachets</u> CIP : 34009 302 230 8 6 <u>SIBNAYAL 24 mEq, granulés à libération prolongée – 847 mg / 1582mg – Boîte de 60 sachets</u> CIP : 34009 302 231 0 9
Demandeur	ADVICENNE S.A
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (européenne centralisée) : 30/04/2021
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I ATU nominative (depuis le 13/07/2018) puis de cohorte (depuis le 10/01/2020) dans le « traitement de l'acidose tubulaire rénale distale chez les patients âgés de 6 mois et plus. »
Code ATC	A12BA30

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire