

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****bicarbonate de sodium
BICAFRES 1000 mg,
comprimé gastro-résistant
Première évaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023**

- Acidose métabolique
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'acidose métabolique chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus présentant une insuffisance rénale chronique.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La MRC est la cause la plus fréquente d'acidose métabolique chronique². L'acidose métabolique se définit par un taux de bicarbonates plasmatiques inférieur à 23 mmol/l¹. L'acidose métabolique a des conséquences cliniques importantes en l'absence de traitement, pouvant accélérer la progression de la maladie rénale, osseuse et surtout un problème cardiaque lié entre autres au risque d'hyperkaliémie **Erreur ! Signet non défini.**

Le traitement de l'acidose métabolique de la maladie rénale chronique prévoit¹ :

- une alimentation alcalinisante (KDOQI 2020¹⁰) ;
- en l'absence de surcharge sodée : 3 à 6 g de bicarbonates de sodium par jour ;
- rechercher et corriger une hyperkaliémie (l'apport de bicarbonates sous forme d'eau de Vichy ou bicarbonates de sodium peut corriger les deux troubles) ;
- en cas d'acidose aiguë sévère (pH < 7,20 et bicarbonate < 10 mmol/l) : une hospitalisation en urgence pour perfusion IV de bicarbonates de sodium ou épuration extra-rénale.

Place du médicament

BICAFRES (bicarbonate de sodium) est un médicament de première intention dans le traitement de l'acidose métabolique chez des patients MRC.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	BICAFRES est indiqué pour le traitement de l'acidose métabolique chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus présentant une insuffisance rénale chronique.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données disponibles reposant sur une analyse bibliographique témoignant du recul de l'utilisation du bicarbonate de sodium dans l'acidose métabolique de la maladie rénale chronique, – de l'absence d'étude clinique robuste réalisée avec BICAFRES (bicarbonate de sodium) chez des patients âgés de plus de 14 ans atteints d'acidose métabolique dans le cadre d'une maladie rénale chronique, – du besoin médical de disposer de médicament indiqué dans le traitement de l'acidose métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique, <p>la Commission de la Transparence considère que BICAFRES (bicarbonate de sodium) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'acidose métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique.</p>
ISP	BICAFRES (bicarbonate de sodium) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	BICAFRES (bicarbonate de sodium) est un traitement de 1 ^{ère} intention de l'acidose métabolique chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus présentant une insuffisance rénale chronique.
Population cible	La population cible de BICAFRES (bicarbonate de sodium) est estimée à 84 000 patients.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Indications	4
3. Posologie	4
4. Besoin médical	5
5. Comparateurs cliniquement pertinents	6
5.1 Médicaments	6
5.2 Comparateurs non médicamenteux	7
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	7
7. Analyse des données disponibles	7
7.1 Efficacité	9
7.2 Qualité de vie	9
7.3 Tolérance	9
7.4 Données d'utilisation	10
7.5 Résumé & discussion	10
7.6 Programme d'études	11
8. Place dans la stratégie thérapeutique	11
9. Conclusions de la Commission	12
9.1 Service Médical Rendu	12
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	13
9.3 Population cible	13
10. Autres Recommandations de la Commission	14
11. Informations administratives et réglementaires	14

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Janvier 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de BICAFRES (bicarbonate de sodium) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « traitement de l'acidose métabolique chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus présentant une insuffisance rénale chronique ».

BICAFRES (bicarbonate de sodium) a obtenu l'AMM le 11 juillet 2018.

Le bicarbonate de sodium a un rôle physiologique comme composant du système tampon $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$. Actuellement, le bicarbonate de sodium au dosage de 1 g est disponible sous la forme de préparation magistrale en gélules.

2. Indications

« BICAFRES est indiqué pour le traitement de l'acidose métabolique chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus présentant une insuffisance rénale chronique ».

3. Posologie

« Adultes

La posologie dépend de la sévérité de l'acidose métabolique à traiter. La cause sous-jacente de l'acidose métabolique doit être clarifiée avant l'instauration du traitement par le bicarbonate de sodium.

Le statut acido-basique du patient doit être contrôlé régulièrement et la posologie doit être modifiée en fonction de la réponse.

Traitement de l'acidose métabolique dans l'insuffisance rénale chronique

Pour le traitement d'une acidose métabolique associée à une insuffisance rénale chronique, un traitement oral par du bicarbonate de sodium est généralement instauré chez les adultes à une posologie de 2 à 3 comprimés par jour, administrés en doses fractionnées.

La posologie est ensuite ajustée afin que la concentration plasmatique en bicarbonates ne soit pas inférieure à 22 mmol/l.

Il a été démontré que des doses allant jusqu'à 8 g par jour de bicarbonate de sodium sous forme gastro-résistante étaient efficaces dans le contrôle de l'acidose métabolique chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique, cependant en fonction de la sévérité de l'acidose, des doses plus élevées peuvent être nécessaires chez certains patients.

[...]

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BICAFRES chez les enfants âgés de moins de 14 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. BICAFRES ne doit pas être utilisé chez cette population de patients. »

4. Besoin médical

La maladie rénale chronique (MRC) est définie indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFG estimé) au-dessous de 60 ml/min/1,73 m² ¹.

Le stade de MRC est défini à partir du DFG estimé et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale (tableau 1).

Tableau 1. Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique Stade DFG (ml/min/1,73 m²)

Stade MRC	DFG (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale (IRCT)

* avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant de plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

La MRC est la cause la plus fréquente d'acidose métabolique chronique². L'acidose métabolique se définit par un taux de bicarbonates plasmatiques inférieur à 23 mmol/l¹. Hormis de rares situations extrêmement sévères, l'acidose métabolique est asymptomatique. Les principales conséquences à long terme de l'acidose métabolique sont résumées dans le tableau 2³ :

Tableau 2. Complications de l'acidose métabolique chronique non traitée.

Progression de la maladie rénale chronique
Déminéralisation osseuse
Catabolisme protéique, protéolyse avec fonte de masse musculaire ⁴
Troubles endocriniens : aggrave l'insulino résistance
Complications cardiovasculaires
Augmentation du risque de décès
Augmentation du risque d'hyperkaliémie

L'acidose plasmatique a des conséquences cliniques importantes en l'absence de traitement. Elle entraîne une déminéralisation osseuse et une fonte musculaire et augmente le risque cardiovasculaire et la progression de l'insuffisance rénale.

¹ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Maladie Rénale Chronique de l'adulte. Juillet 2021, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide__mrc.pdf

² Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. Paediatric nephrology. Jan 2011;26(1):19-28.

³ Kraut JA, Madias N. Metabolic acidosis of CKD: an update. Am J Kidney Dis 2016;67:307-17.

⁴ Movilli E, Zani R, Carli O, Sangalli L, Pola A, Camerini C, Cancarini GC, Scolari F, Feller P and Maiorca R, Correction of metabolic acidosis increases serum albumin concentrations and decreases kinetically evaluated protein intake in haemodialysis patients: a prospective study. Nephrol Dial Transplant.1998;13:1719–1722

L'acidose métabolique grave peut engager le pronostic vital et avoir des conséquences cliniques, telles qu'une diminution du débit cardiaque, une hypotension, une réduction des flux sanguin, hépatique et rénal ou le développement d'une arythmie^{5,6}.

Les taux de mortalité sont plus importants chez les patients atteints de MRC de stades 3 et 4 avec acidose métabolique et une bicarbonatémie inférieure à 22 mmol/l⁷.

Chez le patient MRC transplanté, l'acidose métabolique chronique est associée à une sarcopénie, une ostéoporose, une augmentation des événements cardiovasculaires, un déclin de la fonction rénale, un risque accru de perte de greffon et de décès^{8,9}.

Le traitement prévoit¹ :

- une alimentation alcalinisante (KDOQI 2020¹⁰) ;
- en l'absence de surcharge sodée : 3 à 6 g de bicarbonates de sodium par jour ;
- rechercher et corriger une hyperkaliémie (l'apport de bicarbonates sous forme d'eau de Vichy ou bicarbonates de sodium peut corriger les deux troubles) ;
- en cas d'acidose aiguë sévère (pH < 7,20 et bicarbonate < 10 mmol/l) : une hospitalisation en urgence pour perfusion IV de bicarbonates de sodium ou épuration extra-rénale.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par le bicarbonate de sodium en gélule non gastro-résistante disponible sous forme de préparation magistrale

Le bicarbonate de sodium en perfusion est réservé aux cas d'acidose aiguë sévère.

Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces, bien tolérés et avec une formulation galénique facilitant l'observance dans le traitement de l'acidose métabolique chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus présentant une insuffisance rénale chronique.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de BICAFRES (bicarbonate de sodium) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de l'acidose métabolique chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus présentant une insuffisance rénale chronique.

5.1 Médicaments

Le bicarbonate de sodium au dosage de 1 g est actuellement disponible sous forme de préparation magistrale en gélule non gastro-résistante.

⁵ Ayers P, Dixon C. Simple acid-base tutorial. JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition. Jan 2012;36(1):18-23.

⁶ Adrogué J. Et al. Management of life-threatening acid-base disorders. The New England Journal of Medicine. Jan 1998

⁷ Raphael KL, Zhang Y, Wei G, Greene T, Cheung AK, Beddhu S: Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. Nephrol Dial Transplant 2013 ; 28 : 1207-1213.

⁸ Ritter et al. Causes and Consequences of Metabolic Acidosis in Patients after Kidney Transplantation Kidney Blood Press Res 2020; 45:792–801.

⁹ Tariq H et al. Metabolic acidosis post kidney transplantation. Front. Physiol. 2022. 13 :989816

¹⁰ National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. Am J Kidney Dis 2020;76(3 Suppl 1):S1-S107.<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>

Les solutions de perfusion de bicarbonate de sodium qui disposent d'une AMM dans l'indication les acidoses métaboliques sont utilisées dans les situations d'acidoses métaboliques aiguës (particulièrement lorsque le pH artériel est inférieur à 7,1).

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Les compléments alimentaires à base de bicarbonate de sodium, l'eau minérale riche en bicarbonate ainsi que des régimes alimentaires spécifiques permettant de diminuer l'apport d'acides (régimes à teneur réduite en protéines animales, en céto-analogues ou même un régime riche en fruits et légumes) peuvent être utilisés dans la correction des acidoses métaboliques.

Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de BICAFRES (bicarbonate de sodium) dans l'indication de l'AMM évaluée est la préparation magistrale à base de bicarbonate de sodium.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité BICAFRES (bicarbonate de sodium) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, BICAFRES (bicarbonate de sodium) est pris en charge en Allemagne dans l'indication de l'AMM. Il n'y a pas de demande de prise en charge au Royaume Uni, aux Pays bas, en Belgique, en Espagne, en Italie.

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de BICAFRES (bicarbonate de sodium) repose sur une analyse bibliographique qui a identifié les études suivantes :

- Une étude prospective allemande évaluant l'impact de la prise de BICAFRES (bicarbonate de sodium) sur les concentrations plasmatiques de bicarbonates mesurées chez des patients atteints de MRC à un stade avancé et hémodialysés depuis au moins huit mois entre le début de l'étude et les 4 mois de suivi. Cette étude non comparative porte sur un effectif restreint de 6 patients avec une durée de suivi courte¹¹. Il s'agit de la seule étude clinique disponible avec BICAFRES (bicarbonate de sodium).
- Une étude clinique randomisée, contrôlée, en double aveugle, multicentrique et groupes parallèles chez 300 patients atteints de MRC avancée (stade 4 et 5) ayant une acidose métabolique

¹¹ Seyffart G BM, Ensminger A, Scholz R. Natriumhydrogencarbonat per os bei Hamodialysepatienten. KrankenhausArzt. 1987 ;60(3).

a comparé le bicarbonate de sodium versus placebo. Cette étude a été réalisée à une posologie inférieure à celle de l'AMM¹²,

- Une étude randomisée, contrôlée portant sur 108 patients, non diabétiques, avec une MRC de stade 3b, une néphropathie vasculaire et une protéinurie non diabétiques, suivis pendant 5 ans qui a comparé 3 stratégies thérapeutiques : régime enrichi en fruits et légumes versus supplémentation en bicarbonate de sodium par voie orale versus traitement standard sans supplémentation en bicarbonate de sodium¹³,
- Une étude multicentrique, randomisée, contrôlée, en ouvert portant sur 740 patients avec une acidose métabolique en IRC de stade 3 à 5 suivis pendant 36 mois, a comparé le bicarbonate de sodium versus placebo¹⁴,
- Une étude prospective, randomisée, double aveugle, contrôlée portant sur 120 patients atteint de néphropathie vasculaire, a comparé 3 stratégies thérapeutiques : bicarbonate de sodium (n=40) versus un apport oral de chlorure de sodium (n=40) et versus un placebo (n=40)¹⁵,
- Une étude monocentrique, randomisée en ouvert chez 134 patients atteints de MRC stade 4 (DFG compris entre 15-30 ml/min /1,73m²) et avec des bicarbonatémies comprises entre 16 et 20 mmol/l, a comparé le bicarbonate de sodium versus une absence de traitement alcalinisant avec un suivi de 2 ans¹⁶,
- Une étude randomisée contrôlée a comparé le bicarbonate de sodium versus placebo chez 60 patients traités par dialyse péritonéale¹⁷,
- Une revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques a évalué le bicarbonate de sodium versus placebo ou « aucun médicament » chez des patients atteints de MRC de stade 3-5, suivis pendant au moins 3 mois¹⁸,
- Une revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques a évalué un traitement oral alcalinisant versus un régime alimentaire spécifique versus un autre traitement dans le traitement de l'acidose métabolique (<22 mmol/l) de patients atteints de MRC de stade 3-5, pendant au moins 4 semaines¹⁹,
- Une revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés a évalué les effets d'un traitement alcalinisant par rapport à un placebo ou à un traitement standard seul sur la fonction rénale de patients atteints de MRC non dialysés²⁰,

¹² Witham MD, et al. Sodium bicarbonate to improve physical function in patients over 60 years with advanced chronic kidney disease: the BiCARB RCT. *Health Technol Assess.* 2020 Jun;24(27):1-90.

¹³ Goraya N, Munoz-Maldonado Y, Simoni J, Wesson DE. Fruit and Vegetable Treatment of Chronic Kidney Disease-Related Metabolic Acidosis Reduces Cardiovascular Risk Better than Sodium Bicarbonate. *Am J Nephrol.* 2019;49:438–448.

¹⁴ Di Iorio BR, et al; UBI Study Group. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study. *J Nephrol.* 2019 Dec;32(6):989-1001.

¹⁵ Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney international.* Aug 2010 ;78(3) :303-309.

¹⁶ de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, et al Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2075-84

¹⁷ Szeto CC et al. Oral Sodium Bicarbonate for the Treatment of Metabolic Acidosis in Peritoneal Dialysis Patients: A Randomized Placebo-Control Trial. *J Am Soc Nephrol.* 14: 2119–2126, 2003

¹⁸ Hultin S et al, A systemic review and meta-analysis on effects of bicarbonate therapy on kidney outcomes. *Kidney International Reports* (2021) 6, 695–705 695.

¹⁹ Navaneethan SD, Shao J, Buysse J, Bushinsky DA. Effects of Treatment of Metabolic Acidosis in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Jul 5;14(7):1011-1020. Doi: 10.2215/CJN.13091118. Epub 2019 Jun 13. PMID : 31196951 ; PMCID : PMC6625635.

²⁰ Susantitaphong P, et al. Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *American journal of nephrology.* 2012;35(6):540-547.

- Une étude monocentrique en cross over portant sur 60 patients hémodialysés depuis 59 mois en moyenne a comparé deux stratégies de traitement (dialysat enrichi en bicarbonate versus dialysat standard + 5 g/j de bicarbonate de sodium par voie orale)²¹ ,
- Une étude monocentrique, non contrôlée, mono bras, d'une durée de 12 mois, réalisée chez 20 patients hémodialysés traités par 1g de bicarbonate de sodium, per os, trois fois par jour pendant une période d'un an²²,
- Une étude observationnelle (cross-sectional) monocentrique, a comparé 2 stratégies de traitement dans la correction de l'acidose métabolique (supplémentation orale de bicarbonate versus traitements standards sans supplémentation) chez 110 patients en hémodialyse depuis 48 mois en médiane²³.

Ces études bibliographiques témoignent de l'usage du bicarbonate de sodium dans la MRC.

7.1 Efficacité

Sans objet.

7.2 Qualité de vie

Sans objet.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Sans objet.

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

Le résumé des risques du PGR de [BICAFRES (bicarbonate de sodium) (version 2.1) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Alcalose - Hypokaliémie - Hypernatrémie - Hypocalcémie - Lithiase urinaire au niveau rénal - Elimination d'acides et de bases faibles affectée en raison d'une augmentation du Ph urinaire par le bicarbonate de sodium (par exemple, peut s'appliquer aux sympathomimétiques, aux anticholinergiques, aux antidépresseurs tricycliques, aux barbituriques, aux antihistaminiques H2 au captopril et à la quinidine)
-------------------------------	---

²¹ Bozikas A, Kiriakoutzik I, Petrou I, Touroutzis T, Kitoukidi E, Pisanidou P, Vakiani S, Georgilas N, Martika A, Pangidis P, Spaia S. Aiming for the optimal bicarbonate prescription for maintenance hemodialysis therapy in end-stage renal disease. *Hemodial Int.* 2019 Apr;23(2):173-180. <https://doi.org/10.1111/hdi.12710>.

²² Bossola M, Giungi S, Tazza L, Luciani G, Long-Term Oral Sodium Bicarbonate Supplementation Does Not Improve Serum Albumin Levels in Hemodialysois Patients. *Nephron Clin Pract.* 2007;106:c51-c56.

²³ Movilli E, et al, Correction of metabolic acidosis increases serum albumin concentrations and decreases kinetically evaluated protein intake in haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.*1998;13:1719-1722

	<ul style="list-style-type: none"> – Augmentation de l'excrétion de potassium associés à des interactions fonctionnelles avec les gluco- et minéralocorticoïdes, les androgènes et les diurétiques
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – Utilisation chez l'enfant âgé de moins de 14 ans, – Utilisation chez la femme enceinte et allaitante, – Utilisation chez la femme en âge de procréer, – Utilisation hors AMM

7.3.3 Données issues des PSUR

Entre 2002 et 2010, période couverte par les PSUR n°3 et n°4, il n'a pas été mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

7.3.4 Données issues du RCP

Le RCP mentionne les événements indésirables suivants dont la fréquence n'a pu être déterminée :

- flatulence et douleurs abdominales,
- tétanie hypocalcémique (hyper irritabilité musculaire causée par une hypocalcémie) après une dose excessive ; des troubles préexistants du tractus gastro-intestinal (par ex., des diarrhées) peuvent aggraver ce problème.
- déclenchement d'une lithiase urinaire au niveau rénal (formation de calculs de phosphate de calcium ou de magnésium) après une utilisation prolongée.

7.4 Données d'utilisation

À titre informatif, le laboratoire a fourni les données suivantes qui ne permettent cependant pas d'étayer l'utilisation de BICAFRES (bicarbonate de sodium) :

- une enquête réalisée du 31 mars au 3 avril 2020 auprès de 201 pharmaciens d'officines français issus d'un panel de 342 officines représentatives au niveau national,
- une analyse rétrospective sur la prise en charge thérapeutique des complications de patients atteints de maladie rénale chronique portant sur 420 patients qui avaient débuté la dialyse entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2006²⁴,
- l'analyse d'une cohorte de patients en évaluant la prise en charge des complications liées à la MRC chez 1 038 patients français²⁵.

7.5 Résumé & discussion

→ Efficacité (dont qualité de vie)

La demande d'inscription de BICAFRES (bicarbonate de sodium) repose sur un dossier bibliographique étayant l'utilisation du bicarbonate de sodium dans la MRC. Le bicarbonate de sodium est actuellement utilisé sous la forme de préparation magistrale en gélule non gastro-résistante dosée à 1 g.

²⁴ Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN. Jan 2009;20(1):164-171.

²⁵ Thilly N, Boini S, Kessler M, Briancon S, Frimat L. Chronic kidney disease: appropriateness of therapeutic management and associated factors in the AVENIR study. *Journal of evaluation in clinical practice*. Feb 2009;15(1):121-128.

→ Tolérance

Les données de tolérance sont issues des données bibliographiques étayant le recul d'utilisation du bicarbonate de sodium dans la MRC.

Il existe un risque de rétention hydrosodée pouvant exposer les patients à une prise de poids, des œdèmes, une hypertension artérielle et une insuffisance cardiaque. Selon l'avis d'experts, en pratique clinique, il ne semble pas y avoir de lithiase urinaire associée à la prise de ce médicament.

→ Discussion

On ne dispose pas d'étude clinique de méthodologie robuste réalisée avec BICAFRES (bicarbonate de sodium).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact de BICAFRES (bicarbonate de sodium) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, BICAFRES (bicarbonate de sodium) apporte une réponse partielle besoin médical partiellement couvert identifié.

On ne dispose pas de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de BICAFRES (bicarbonate de sodium).

7.6 Programme d'études

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

Sans objet.

7.6.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

La MRC est la cause la plus fréquente d'acidose métabolique chronique². L'acidose métabolique se définit par un taux de bicarbonates plasmatiques inférieur à 23 mmol/l¹. L'acidose métabolique a des conséquences cliniques importantes en l'absence de traitement, pouvant accélérer la progression de la maladie rénale, osseuse et surtout un problème cardiaque lié entre autres au risque d'hyperkaliémie **Erreur ! Signet non défini..**

Le traitement de l'acide métabolique de la maladie rénale chronique prévoit¹ :

- une alimentation alcalinisante (KDOQI 2020¹⁰) ;
- en l'absence de surcharge sodée : 3 à 6 g de bicarbonates de sodium par jour ;
- rechercher et corriger une hyperkaliémie (l'apport de bicarbonates sous forme d'eau de Vichy ou bicarbonates de sodium peut corriger les deux troubles) ;
- en cas d'acidose aiguë sévère (pH < 7,20 et bicarbonate < 10 mmol/l) : une hospitalisation en urgence pour perfusion IV de bicarbonates de sodium ou épuration extra-rénale.

Place de BICAFRES (bicarbonate de sodium) dans la stratégie thérapeutique :

BICAFRES (bicarbonate de sodium) est un traitement de 1^{ère} intention de l'acidose métabolique chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus présentant une insuffisance rénale chronique.

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/>).

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- L'acidose métabolique est une complication grave de la maladie rénale chronique, pouvant engager le pronostic vital en aggravant la progression de la maladie rénale.
- La spécialité BICAFRES (bicarbonate de sodium) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de BICAFRES (bicarbonate de sodium) est important.
- Il existe une alternative thérapeutique qui est une préparation magistrale.
- BICAFRES (bicarbonate de sodium) est un traitement de première intention de l'acidose métabolique chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus présentant une insuffisance rénale chronique.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, de sa prévalence et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec une absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie en l'absence d'étude clinique disponible de méthodologie robuste, sur l'organisation des soins et sur le parcours de soins et de vie en l'absence de données fournies,

BICAFRES (bicarbonate de sodium) 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 BICAFRES (bicarbonate de sodium) est important 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 sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données disponibles reposant sur une analyse bibliographique témoignant du recul de l'utilisation du bicarbonate de sodium dans l'acidose métabolique de la maladie rénale chronique,
- de l'absence d'étude clinique robuste réalisée avec BICAFRES (bicarbonate de sodium) chez des patients âgés de plus de 14 ans atteints d'acidose métabolique dans le cadre d'une maladie rénale chronique,
- du besoin médical de disposer de médicament indiqué dans le traitement de l'acidose métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique,

la Commission de la Transparence considère que BICAFRES (bicarbonate de sodium) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'acidose métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique.

9.3 Population cible

La population cible de BICAFRES (bicarbonate de sodium) correspond aux patients âgés de plus de 14 ans ayant une acidose métabolique dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique.

Selon le guide de la HAS¹, 7 à 10 % de la population française aurait une atteinte rénale. La principale étude citée dans le guide de la HAS est l'étude Bongard et al.²⁶, qui estime que la prévalence de la MRC en France atteint 8,2%. La MRC étant définie dans cette étude par un DFG < 60 ml/min/1,73m².

Une étude rétrospective française, basée sur une extrapolation des données de l'EGB (Echantillon Généraliste des bénéficiaires), a été menée dans le but de disposer de données épidémiologiques récentes notamment sur les patients IRC non dialysés en France. Cette étude, présentée à la société française de néphrologie dialyse et transplantation en 2021, a estimé la prévalence de l'IRC non dialysée à 0,88% parmi la population adulte soit 8 800 par million d'habitants. Cela correspondrait à une estimation de 470 000 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés^{27,28}.

Le nombre total de patients traités par suppléance rénale (dialyse ou greffe rénale) en 2019 étaient respectivement de 50 501 patients et 41 374 patients soit un total de 91 875 patients souffrant d'insuffisance rénale terminale en France.²⁹

Si on additionne le nombre de patients IRC (~470 000 patients) et le nombre de patients en IRCT (91 875), on peut donc estimer à 562 000 le nombre de patients atteints d'insuffisance rénale diagnostiqués en France.

La prévalence des patients adultes atteint de MRC modérée à sévère et atteint d'acidose métabolique chronique est estimée à 15 %.³⁰

La population cible de BICAFRES (bicarbonate de sodium) est estimée à 84 000 patients.

²⁶ Bongard V, Dallongeville J, Arweiler D, Ruidavets JB, Cotel D, Wagner A, et al. [Assessment and characteristics of chronic renal insufficiency in France]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2012;61(4):239-44.

²⁷ Dardim H et al. DAKOTAH- Etude rétrospective française visant à décrire la prise en charge des patients anémiés avec une insuffisance rénale chronique non dialysés à partir des données secondaires de l'EGB. *Néphrologie et Thérapeutique*. 17 (2021) 375-388.

²⁸ Lobbedez et al. L'intelligence artificielle au service de l'épidémiologie : estimation du nombre de patients avec une insuffisance rénale chronique non dialysée en France. *Néphrologie & Thérapeutiques*. Sept 2021 vol 17 pages 298-299.

²⁹ RAPPORT REIN 2019 – Agence de Biomédecine. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf.

³⁰ Georges B, Huart J, Krzesinski JM, Jouret F. Intérêt du dépistage et du traitement de l'acidose métabolique chez l'insuffisant rénal chronique. *Revue Médicale Suisse*, 2018.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 26 octobre 2022. Date d'examen et d'adoption : 18 janvier 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	BICAFRES 1000 mg, comprimé gastro-résistant – plaquettes PVC-Aluminium de 100 comprimés (CIP : 34009 301 536 0 4)
Demandeur	THERADIAL SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 11 juillet 2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale obligatoire
Code ATC	A02AH Antiacides avec bicarbonate de sodium

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

BICAFRES 1000 mg, 18 janvier 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr