

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
6 avril 2016

### *époétine alpha*

**EPREX 40 000 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie**

B/1 seringue pré-remplie de 0,5 mL (CIP : 34009 369 919 9 6)

**EPREX 40 000 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie**

B/1 seringues pré-remplies de 0,75 mL (CIP : 34009 383 276 4 9)

**EPREX 40 000 UI/mL, solution injectable en seringue pré-remplie**

B/1 seringue pré-remplie de 1 mL (CIP : 34009 369 923 6 8)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	<b>B03XA01 (agent stimulant l'érythropoïèse)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication faisant suite à la modification des conditions d'inscription pour les présentations dosées à 40 000 UI/mL en raison de la modification de la posologie en néphrologie permettant l'utilisation de ce dosage dans cette indication.</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<p><b>« <u>EPREX est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique (IRC) :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>chez les adultes et les enfants âgés de 1 à 18 ans hémodialysés et chez les patients adultes en dialyse péritonéale,</b></li> <li>• <b>chez les adultes insuffisants rénaux non encore dialysés pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients. »</b></li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 06/10/2005 (reconnaissance mutuelle) Extension d'indication dans l'insuffisance rénale chronique : 28/10/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière d'une durée de 1 an. La prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile est également autorisée. Médicament d'exception

## 02 CONTEXTE

Suite aux résultats de deux études de non-infériorité, le schéma d'administration d'EPREX dans l'indication des patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés a été modifié, permettant de choisir, pour la phase d'entretien, entre une dose maximale de 150 UI/kg 3 fois par semaine ou en sous-cutané 240 UI/kg une fois par semaine (jusqu'à un maximum de 20 000 UI) ou 480 UI/kg une fois toutes les deux semaines (jusqu'à un maximum de 40 000 UI). Ainsi, la mise à jour de la section « 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP » a rendu possible l'utilisation du dosage d'EPREX à 40 000 UI/ml en néphrologie.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

**EPREX est indiqué dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique (IRC) :**

- **chez les adultes et les enfants âgés de 1 à 18 ans hémodialysés et chez les patients adultes en dialyse péritonéale,**
- **chez les adultes insuffisants rénaux non encore dialysés pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients.**

EPREX est indiqué chez les adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, un lymphome malin ou un myélome multiple, et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple, état cardiovasculaire, anémie pré-existante au début de la chimiothérapie) pour le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels.

EPREX est indiqué chez les adultes participant à un programme de transfusions autologues différées pour augmenter les dons de sang autologue. Le traitement doit être uniquement administré aux patients présentant une anémie modérée (concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dl [soit 6,2 - 8,1 mmol/l], sans carence martiale) s'il n'existe pas ou peu de méthodes d'épargne du sang lorsqu'une intervention chirurgicale majeure programmée nécessite de grandes quantités de sang (4 unités de sang ou plus chez les femmes et 5 unités de sang ou plus chez les hommes).

EPREX est indiqué chez les adultes, sans carence martiale, devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues. L'utilisation devra être réservée aux patients ayant une anémie modérée (par exemple, concentration d'hémoglobine comprise entre 10 et 13 g/dl) qui n'ont pas accès à un programme de

transfusions autologues différées et chez lesquels on s'attend à des pertes de sang modérées (900 à 1800 ml).

## 03.2 Posologie

« Toutes les autres causes d'anémie (carences en fer, folates ou vitamine B<sub>12</sub>, intoxication à l'aluminium, infection ou inflammation, pertes sanguines, hémolyse et fibrose médullaire quelle qu'en soit l'origine) doivent être évaluées et traitées avant d'instaurer un traitement par époétine alfa, et de décider d'augmenter la posologie. Pour garantir une réponse optimale à l'époétine alfa, des réserves en fer suffisantes doivent être assurées et une supplémentation en fer doit être administrée si besoin (voir rubrique 4.4<sup>1</sup>).

### Traitement de l'anémie symptomatique chez les patients adultes en insuffisance rénale chronique :

Les symptômes et conséquences de l'anémie peuvent varier avec l'âge, le sexe et les comorbidités ; une évaluation par le médecin de l'état de santé et de l'évolution clinique du patient est nécessaire.

L'intervalle recommandé pour la concentration d'hémoglobine désirée est compris entre 10 g/dl et 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l). EPREX doit être administré afin d'augmenter l'hémoglobine à un taux ne dépassant pas 12 g/dl (7,5 mmol/l). Une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure à 2 g/dl (1,25 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si cela se produit, une adaptation appropriée de la dose doit être réalisée comme indiqué.

En raison de la variabilité intra-patient, des valeurs individuelles et occasionnelles du taux d'hémoglobine au-dessus et au-dessous de l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré peuvent être observées chez un même patient. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en compte par l'adaptation de la posologie en tenant compte de l'intervalle de la concentration d'hémoglobine allant de 10 g/dl (6,2 mmol/l) à 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Un taux d'hémoglobine prolongé supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) doit être évité. Si le taux d'hémoglobine augmente de plus de 2 g/dl (1,25 mmol/l) par mois, ou si le taux d'hémoglobine prolongé dépasse 12 g/dl (7,5 mmol/l), réduire la dose d'EPREX de 25 %. Si le taux d'hémoglobine dépasse 13 g/dl (8,1 mmol/l), interrompre le traitement jusqu'à ce que le taux s'abaisse en dessous de 12 g/dl (7,5 mmol/l) et reprendre le traitement par EPREX à une dose de 25 % inférieure à la dose précédente.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de s'assurer que la dose d'EPREX efficace la plus faible soit utilisée pour obtenir un contrôle adéquat de l'anémie et des symptômes de l'anémie tout en maintenant une concentration d'hémoglobine inférieure ou égale à 12 g/dL (7,5 mmol/L).

La prudence s'impose en cas d'augmentation de dose de l'ASE chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique. Chez les patients ayant une réponse faible aux ASE, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être considérés (voir rubriques 4.4 et 5.1<sup>1</sup>).

Le traitement par EPREX est divisé en deux phases : une phase correctrice et une phase d'entretien.

### Patients adultes en hémodialyse :

Chez les patients en hémodialyse, lorsque la voie intraveineuse est déjà disponible, l'administration par la voie intraveineuse est préférable.

---

<sup>1</sup> Du RCP.

- *Phase correctrice*

La posologie initiale est de 50 UI/kg 3 fois par semaine.

Si nécessaire, augmenter ou diminuer la dose de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à atteindre l'intervalle de concentrations d'hémoglobine désiré, compris entre 10 g/dl et 12 g/dl (6,2 mmol/l à 7,5 mmol/l) (ceci doit être réalisé par palier d'au moins 4 semaines).

- *Phase d'entretien*

La dose totale recommandée par semaine est comprise entre 75 UI/kg et 300 UI/kg.

Une adaptation appropriée de la dose devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'hémoglobine dans l'intervalle de concentrations désiré, compris entre 10 g/dl et 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l).

Les patients avec un taux d'hémoglobine à l'instauration très bas (< 6 g/dl ou < 3,75 mmol/l) peuvent avoir besoin de doses d'entretien plus élevées que les patients dont l'anémie à l'instauration est moins sévère (> 8 g/dl ou > 5 mmol/l).

Patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés :

Lorsque la voie intraveineuse n'est pas encore disponible, EPREX peut être administré par voie sous-cutanée.

- *Phase correctrice*

La posologie initiale est de 50 UI/kg 3 fois par semaine, suivie si nécessaire d'une augmentation de dose de 25 UI/kg (3 fois par semaine) jusqu'à atteindre le but désiré (ceci doit être réalisé par palier d'au moins 4 semaines).

- *Phase d'entretien*

**Lors de la phase d'entretien, EPREX peut être administré 3 fois par semaine ou, dans le cas d'une administration par voie sous-cutanée, une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines.**

Une adaptation appropriée de la dose et de l'intervalle d'administration devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'hémoglobine au taux désiré : hémoglobine entre 10 g/dl et 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l). Une prolongation de l'intervalle d'administration peut nécessiter une augmentation de la dose.

La posologie maximale ne doit pas excéder 150 UI/kg 3 fois par semaine, 240 UI/kg (jusqu'à un maximum de 20 000 UI) une fois par semaine, ou 480 UI/kg (jusqu'à un maximum de 40 000 UI) une fois toutes les deux semaines.

Patients adultes en dialyse péritonéale :

Lorsque la voie intraveineuse n'est pas encore disponible, EPREX peut être administré par voie sous-cutanée.

- *Phase correctrice*

La posologie initiale est de 50 UI/kg 2 fois par semaine.

- *Phase d'entretien*

La dose d'entretien recommandée est comprise entre 25 UI/kg et 50 UI/kg, 2 fois par semaine en 2 injections identiques.

Une adaptation appropriée de la dose devra être réalisée pour maintenir les valeurs de l'hémoglobine au taux désiré, entre 10 g/dl et 12 g/dl (6,2 à 7,5 mmol/l).

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 04.1 Médicaments

Spécialités DCI Laboratoire	Indication dans l'IRC	Date du dernier avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
<b>BINOCRIT</b> (biosimilaire d'EPREX) Epoétine alpha  Sandoz	Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant : <ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale.</li> <li>Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés.</li> </ul>	17/04/2013	Important	-	Oui
<b>RETACRIT</b> (biosimilaire d'EPREX) Epoétine zêta  Hospira	Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant : <ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et chez les patients adultes en dialyse péritonéale.</li> <li>Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés.</li> </ul>	18/09/2013	Important	-	Oui
<b>NEORECORMON</b> Epoétine bêta  Roche	Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.  Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré, de poids de naissance compris entre 750 et 1500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines.	06/10/2010	Important	-	Oui
<b>EPORATIO</b> Epoétine théta  Ratiopharm	Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.  Traitement de l'anémie symptomatique des patients atteints d'un cancer adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.	10/02/2010	Important	ASMR : V par rapport aux autres agents stimulants l'érythropoïèse	Oui
<b>ARANESP</b> Darbépoétine alfa  Amgen	Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.  Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.	06/10/2010	Important	-	Oui
<b>MIRCERA</b> Méthoxy polyéthylène glycol- époétine  Roche	Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte.	Avis du 19 décembre 2007	Important	ASMR : V par rapport aux autres agents stimulants l'érythropoïèse	Oui

## 04.2 Autres technologies de santé

Transfusions sanguines.

### ► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents en fonctions des indications considérées.

## 05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni deux études de non-infériorité randomisées ouvertes ayant comparé différents schémas d'administrations :

- 1 injection 3 fois/semaine,
- 1 injection 1 fois/semaine
- 1 injection toutes les 2 semaines
- 1 injection toutes les 4 semaines (schéma non validé par l'AMM).

### 05.1 Efficacité

#### 5.1.1 Etude de 3 schémas thérapeutiques chez des patients naïfs de traitement par ASE et non dialysés

	<b>Etude EPO-AKD-3001 Administration 1 fois/semaine et 1 fois/2 semaines versus 3 fois/semaines, chez des patients non encore dialysés</b>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	<b>Démontrer la non-infériorité des schémas d'administration de l'époétine alpha 1 fois/sem. et 1 fois/2 sem. par rapport à 3 fois/sem. sur le critère de la variation du taux d'Hb entre l'instauration et la moyenne des 8 dernières semaines de traitement jusqu'à la semaine 22.</b>
<b>Méthode</b>	Etude comparative, randomisée, ouverte.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- âge <math>\geq</math> 18 ans,</li><li>- Insuffisance rénale chronique, définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) <math>\geq</math> 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et <math>&lt;</math> 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (stades 3 et 4),</li><li>- Nécessitant la prise d'un ASE comme montré par le taux d'Hb mesuré à la randomisation :<ul style="list-style-type: none"><li>o patient n'ayant jamais reçu d'ASE et avec un taux d'Hb <math>&lt;</math> 10,5 g/dl,</li><li>o patient n'ayant jamais reçu d'ASE, avec un taux d'Hb <math>&lt;</math> 11,0 g/dl et ayant eu une baisse du taux d'Hb <math>\geq</math> 1 g/dl au cours des 12 derniers mois,</li><li>o patient n'ayant pas reçu d'ASE au cours des 2 derniers mois conduisant à une baisse du taux d'Hb <math>\geq</math> 1 g/dl depuis l'arrêt de l'ASE et ayant un taux d'Hb <math>&lt;</math> 11,0 g/dl.</li></ul></li></ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Taux de ferritine sérique <math>&lt;</math> 50 ng/ml et un taux de saturation de la transferrine <math>&lt;</math> 20%,</li><li>- Surcharge ferrique définie par un taux de saturation sérique en fer <math>&gt;</math> 70 % ou un taux de ferritine sérique <math>&gt;</math> 1 000 ng/ml,</li><li>- Pathologie pouvant avoir un impact sur les résultats de l'étude (i.e. hypertension, malnutrition sévère, insuffisance cardiaque congestive sévère, infection ou inflammation active, cancer connu, épilepsie...),</li><li>- Anémie liée à une carence en vitamine B12 ou en folates, à une hémolyse ou à une carence en fer.</li></ul>
<b>Groupes de traitement</b>	Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir l'époétine alpha administrée par voie sous-cutanée avec les doses initiales de : <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Groupe 1</b> : 50 UI/kg <b>3 fois/sem.</b> pendant 22 semaines puis 1 fois/sem. à la dose de 10 000 UI,</li><li>• <b>Groupe 2</b> : 10 000 UI <b>1 fois/sem.</b> pendant 44 semaines,</li><li>• <b>Groupe 3</b> : 20 000 UI <b>1 fois/2 sem.</b> pendant 44 semaines.</li></ul> Les doses étaient ajustées en fonction du taux d'Hb mesurés chaque semaine.
<b>Traitements concomitants</b>	Une supplémentation en fer était fortement recommandée pour maintenir un taux de saturation de la transferrine (TSAT) $>$ 20 %. Les patients pouvaient recevoir une transfusion sanguine selon le jugement du médecin.

<b>Critère de jugement principal</b>	Variation du taux d'Hb entre l'instauration et la moyenne des 8 dernières semaines de traitement jusqu'à la semaine 22.
<b>Principal critère de jugement secondaire</b>	Proportion de patients ayant une augmentation du taux d'Hb $\geq 1$ g/dl.
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	En supposant une différence entre les groupes 1 fois/sem. et 3 fois/sem. ou entre les groupes 1 fois/2 sem. et 3 fois/sem. sur le critère principal de $-0,3$ g/dl, un écart type groupé de $1,7$ g/dl et une marge de non-infériorité de $1$ g/dl, l'inclusion de 375 patients (125 par groupe) devait permettre d'obtenir une puissance de 90 % pour démontrer la non-infériorité avec un niveau de significative bilatéral de 0,05.
<b>Analyse statistique</b>	Il pouvait être conclu à la non-infériorité au schéma d'administration 1 fois/sem. ou 1 fois/2 sem. par rapport au schéma d'administration 3 fois/sem. si la borne inférieure de l'IC <sub>95%</sub> de la différence entre les groupes était supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini de $-1$ g/dl. Gestion de l'inflation du risque $\alpha$ : les comparaisons (3 fois/sem. <i>versus</i> 1 fois/sem. et 3 fois/sem. <i>versus</i> 1 fois/2 sem.) ont été hiérarchisées.

## **Résultats :**

### **► Effectifs et caractéristiques des patients**

Au total, 375 patients ont été randomisés dont 369 ont été inclus dans la population d'analyse (4 patients sans valeur d'Hb post-randomisation, 2 patients du groupe 3 fois/sem. non traités et sans valeur d'Hb post-randomisation).

L'effectif de la population d'analyse (ITT modifiée) était réparti de la façon suivante :

- 121 dans le groupe 3 fois/sem.,
- 124 dans le groupe 1 fois/sem.,
- 124 dans le groupe 1 fois/2 sem.

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 24 %, principalement pour retrait de consentement.

Les patients étaient âgés en moyenne de 69,7 ans, majoritairement des femmes (65,0 %). Leur DFG moyen était de 29,98 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, compris entre 15 et 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez 57,3 % des patients. Le taux d'Hb moyen était de 9,72 g/dl et le taux de ferritine était de 545,98 pmol/l. Les causes de l'insuffisance rénale chronique étaient l'hypertension (69 %) et la néphropathie diabétique (59 %) dans la majorité des cas.

### **► Critère de jugement principal**

Dans la population ITT modifiée, les deux schémas d'administration de l'époétine 1 fois/sem. et 1 fois/2 sem. ont été non-inférieurs au schéma 3 fois/sem. en termes de variation moyenne du taux d'Hb entre l'instauration et la moyenne des 8 dernières semaines de traitement jusqu'à la semaine 22 (voir tableau 1).

Les différences moyennes entre les groupes en terme d'augmentation du taux d'Hb étaient respectivement de  $-0,17$ , IC<sub>95%</sub> =  $[-0,380 ; 0,037]$  et  $-0,43$ , IC<sub>95%</sub> =  $[-0,641 ; -0,221]$  pour les comparaisons 1 fois/sem. *versus* 3 fois/sem. et 1 fois/2 sem. *versus* 3 fois/sem.. La borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> était supérieure au seuil de non-infériorité ( $-1$  g/dl) dans les deux cas.

Les analyses réalisées sur la population en *per protocole* (PP) ont conduit à des résultats similaires, avec respectivement  $-0,12$ , IC<sub>95%</sub> =  $[-0,335 ; 0,101]$  et  $-0,41$ , IC<sub>95%</sub> =  $[-0,625 ; -0,198]$  pour les comparaisons 1 fois/sem. *versus* 3 fois/sem. et 1 fois/2 sem. *versus* 3 fois/sem..

### **► Critère de jugement secondaire**

Un taux d'Hb  $\geq 1$  g/dl à la semaine 9 a été obtenu chez 95,9 %, 87,1 % et 85,5 % dans les groupes 3 fois/sem., 1 fois/sem. et 1 fois/2 sem.). Ce pourcentage a été plus élevé dans le groupe 3 fois/sem. par rapport aux groupes 1 fois/sem. (différence moyenne de  $-8,8$  %, IC<sub>95%</sub> =  $[-16 ; -1,9]$ ) et 1 fois/2 sem. (différence moyenne de  $-10$  %, IC<sub>95%</sub> =  $[-18 ; -3,2]$ ).

**Tableau 1 : Etude EPO-AKD-3001 - Résultats sur le critère de variation du taux d'Hb entre l'instauration et la moyenne des 8 dernières semaines de traitement jusqu'à la semaine 22 (population mITT, n = 369)**

	3 fois/sem. N = 121	1 fois/sem. N = 124	1 fois/2 sem. N = 124
Nombre de patients évalués (population ITT modifiée)	121	124	123*
Taux d'Hb à l'instauration (g/dl)	9,63	9,71	9,82
Variation moyenne du taux d'Hb (ET) (g/dl)	1,81 (0,91)	1,59 (0,10)	1,27 (0,91)
Différence moyenne par rapport à 3fois/sem. (ET) (g/dl) IC <sub>95%</sub>		<b>-0,17 (0,11)</b> <b>[-0,380 ; 0,037]</b>	<b>-0,43 (0,11)</b> <b>[-0,641 ; 0,221]</b>

\* Les données post-dialyses n'ont pas été incluses dans l'analyse de la population mITT.

### 5.1.2 Etude de 3 schémas thérapeutiques chez des patients traités et non dialysés

	<b>Etude EPO-AKD-3002</b> <b>1 fois/sem. versus 1 fois/2 sem. et 1 fois/4 sem. chez des patients non encore dialysés, déjà traités par époétine alpha</b>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	<b>Démontrer la non-infériorité des schémas d'administration de l'époétine alfa 1 fois/2 sem. et 1 fois/4 sem. par rapport à 1 fois/sem. sur le critère de la variation du taux d'Hb entre l'instauration et la moyenne des 12 dernières semaines de traitement.</b>
<b>Méthode</b>	Etude comparative, randomisée, ouverte.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age ≥ 18 ans,</li> <li>- Insuffisance rénale chronique, définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) ≥ 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (stades 3 et 4),</li> <li>- Taux d'Hb compris entre 10,0 g/dl et 11,9 g/dl sur 2 mesures consécutives espacées d'au moins 1 semaine, au cours des 4 semaines précédant la randomisation,</li> <li>- Traitement stable par époétine alfa à une dose ≤ 20 000 UI 1 FOIS/SEM. au cours des 4 semaines précédant la randomisation,</li> <li>- Augmentation ≥ 1 g/dl du taux d'Hb suite à l'instauration du traitement par ASE.</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de ferritine sérique &lt; 50 ng/ml et un taux de saturation de la transferrine &lt; 20 %,</li> <li>- Surcharge ferrique définie par un taux de saturation sérique en fer &gt; 70 % ou un taux de ferritine sérique &gt; 1 000 ng/ml,</li> <li>- Pathologie pouvant avoir un impact sur les résultats de l'étude (i.e. hypertension, malnutrition sévère, insuffisance cardiaque congestive sévère, infection ou inflammation active, cancer connu, épilepsie...),</li> <li>- Anémie liée à une carence en vitamine B12 ou en folates, à une hémolyse ou à une carence en fer.</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir l'époétine alpha administrée par voie sous-cutanée:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Groupe 1</u> : à la même dose que la dernière reçue avant la randomisation, administrée <b>1 fois/sem.</b>,</li> <li>- <u>Groupe 2</u> : à 2 fois la dernière dose reçue avant la randomisation, arrondie au 10 000 UI le plus proche, administrée <b>1 fois/2 sem.</b>,</li> <li>- <u>Groupe 3</u> : à 4 fois la dernière dose reçue avant la randomisation, arrondie au 20 000 UI le plus proche, administrée <b>1 fois/4 sem.</b></li> </ul> <p><b>Note : le schéma 1 fois/4 sem. n'ayant pas été retenu par l'AMM, les résultats relatifs à ce schéma d'administration ne seront pas présentés.</b></p>
<b>Traitements concomitants</b>	<p>Une supplémentation en fer était fortement recommandée pour maintenir un taux de saturation de la transferrine (TSAT) &gt; 20 %.</p> <p>Les patients pouvaient recevoir une transfusion sanguine selon le jugement du médecin.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	Variation du taux d'Hb entre l'instauration et la moyenne des 12 dernières semaines de traitement jusqu'à la semaine 36.
<b>Critère de jugement secondaire</b>	Pourcentage de semaines entre les semaines 13 et 37 au cours desquelles les patients ont maintenu un taux d'Hb entre 10,0 g/dl et 11,9 g/dl.

<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	En supposant une différence entre les groupes 1 fois/2 sem. et 1 fois/sem. ou entre les groupes 1 fois/4 sem. et 1 fois/sem. sur le critère principal de -0,3 g/dl, un écart type groupé de 1,5 g/dl et une marge de non-infériorité de 1 g/dl, l'inclusion de 300 patients (100 par groupe) permet d'obtenir une puissance de 90 % pour démontrer la non-infériorité avec un niveau de significative bilatéral de 0,05. A noter que le nombre de patients à inclure dans le groupe 1 fois/4 sem. a été doublé afin de faciliter la comparaison aux résultats des groupes 1 fois/sem. et 1 fois/2 sem. pour lesquels 100 patients avaient été inclus dans 2 études (EPO-AKD-3001 et la présente étude EPO-AKD-3002), conduisant à un total de 200 patients par groupe. Ainsi, 400 patients devaient être inclus au total.
<b>Analyse statistique</b>	Il pouvait être conclu à la non-infériorité du schéma d'administration 1 fois/2 sem. ou 1 fois/4 sem. par rapport au schéma d'administration 1 fois/sem. si la borne inférieure de l'IC <sub>95%</sub> de la différence entre les groupes était supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini de -1 g/dl.

## **Résultats :**

### **Effectifs et caractéristiques des patients**

Au total, 430 patients ont été randomisés dont 428 ont été inclus dans la population d'analyse (2 patients sans valeur d'Hb post-randomisation).

L'effectif de la population d'analyse (ITT modifiée) était réparti de la façon suivante :

- 107 dans le groupe 1 fois/sem.,
- 106 dans le groupe 1 fois/2 sem.,
- 215 dans le groupe 1 fois/4 sem..

Le nombre de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 16 %, principalement pour événement indésirable (4 %).

Les patients étaient âgés de 71,1 ans en moyenne, majoritairement des femmes (61,9 %).

Ils avaient un DFG moyen de 28,09 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, compris entre 15 et 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez 60,7 % des patients. Le taux d'Hb moyen était de 11,12 g/dl et le taux de ferritine était de 537,72 pmol/l.

Les principales causes de l'insuffisance rénale chronique étaient l'hypertension (86 %) et la néphropathie diabétique (52 %).

La dose moyenne hebdomadaire d'époétine alpha avant la randomisation était de 5 503 UI, 6 348 UI et 5 991 UI respectivement dans les groupes 1 fois/sem., 1 fois/2 sem. et 1 fois/4 semaines.

### **Critère de jugement principal**

Dans la population ITT modifiée, le schéma d'administration 1 fois/2 sem. a été non-inférieur au schéma 1 fois/sem. (voir tableau 2).

La différence entre les groupes a été de -0,03 g/dl (IC<sub>95%</sub> = [-0,208 ; 0,153]), la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> étant supérieure au seuil de non-infériorité préfini (-1 g/dl).

Les analyses réalisées sur la population en *per protocole* (PP) ont conduit à un résultat similaire, avec une différence de +0,10 g/dl (IC<sub>95%</sub> = [-0,079 ; 0,281]).

### **Critère de jugement secondaire**

La proportion de semaines (médiane), entre les semaines 13 et 37, au cours desquelles les patients ont maintenu un taux d'Hb entre 10,0 g/dl et 11,9 g/dl a été de 87 % dans le groupe 1 fois/sem. et de 88 % dans le groupe 1 fois/2 sem. et 1 fois/4 sem.. Aucune analyse statistique n'a été réalisée sur ce critère car les données n'étaient pas distribuées selon une loi normale.

**Tableau 2 : Etude EPO-AKD-3002 - Résultats sur le critère de variation du taux d'Hb entre l'instauration et la moyenne des 12 dernières semaines de traitement (population mITT, n = 369)**

	1 fois/sem . N=107	1 fois/2 sem. N=106
Nombre de patients évalués (population ITT modifiée)	107	105*
Taux d'Hb à l'instauration	11,03	11,13
Variation moyenne du taux d'Hb (ET)	-0,02 (0,73)	-0,10 (0,77)
Différence moyenne par rapport à 1 fois/sem. (ET) IC <sub>95</sub>		<b>-0,03 (0,09)</b> <b>[-0,208 ; 0,153]</b>

\* Les données post-dialyses n'ont pas été incluses dans l'analyse de la population mITT.

## 05.2 Tolérance/Effets indésirables

### 5.2.1 Données issues des études cliniques

#### Etude EPO-AKD-3001 : administration 3 fois/sem. versus 1 fois/sem. et 1 fois/2 sem. chez des patients non encore dialysés, non précédemment traités par ASE

##### Evénements indésirables

Au cours des 44 semaines de l'étude, la fréquence des événements indésirables (EI), des événements indésirables graves (EIG) et des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été comparable entre les différents groupes.

Les EI les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) ont été une infection urinaire (11 %), une diarrhée (10 %), une hyperkaliémie (11 %), des vertiges (10 %) et une hypertension (12 %).

Les autres EI fréquents ( $\geq 5\%$  et  $< 10\%$ ) ont été œdème (9 %), une nausée (8 %), des vomissements (7 %), une asthénie (7 %), une somnolence (7 %), une hypoglycémie (5 %), et une céphalée.

Les seuls EIG survenus chez plus d'1 % des patients étaient les insuffisances cardiaques congestives (7 patients [2 %]) et les insuffisances rénales chroniques (6 patients [2 %]).

Les EI d'hypertension ont été de 13 %, 14 % et 10 % respectivement dans les groupes 3 fois/sem., 1 fois/sem. et 1 fois/2 sem.) et les événements thromboemboliques ont été de 2 %, 4 % et 6 % respectivement dans les groupes 3 fois/sem., 1 fois/sem. et 1 fois/2 sem..

Le détail des événements thromboemboliques est le suivant :

- 2 patients dans le groupe 3 fois/sem. (1 EI d'accident vasculaire cérébral [AVC] et 1 EI de thrombose veineuse profonde [TVP]) à 22 semaines et aucun patient supplémentaire à 44 semaines,
- 2 patients dans le groupe 1 fois/sem. (1 EI d'AVC, 1 EI de syndrome coronarien aigu et 1 EI de thrombose artérielle) à 22 semaines et 3 patients supplémentaires à 44 semaines (2 EI de syndrome coronaire aigu et 1 EI de thrombose artérielle),
- 3 patients dans le groupe 1 fois/2 sem. (1 EI d'AVC, 1 EI de syndrome coronaire aigu et 1 EI de thrombose artérielle) à 22 semaines et 5 patients supplémentaires à 44 semaines (1 EI d'AVC, 3 EI de syndrome coronaire aigu et 1 EI de TVP).

Respectivement 6,5 %, 4,8 % et 8,8 % des patients des groupes 3 fois/sem., 1 fois/sem. et 1 fois/2 sem. ont débuté une dialyse au cours des 44 semaines de suivi.

##### Fréquence des transfusions sanguines

Au cours des 44 semaines de l'étude, 24 patients ont nécessité une transfusion (2,5 % des patients du groupe 3 fois/sem., 6,5 % du groupe 1 fois/sem. et 10,5 % du groupe 1 fois/2 sem.).

Parmi ces patients, 19/24 (79,2 %) ont été transfusés suite à une anémie survenue à l'hôpital au cours d'une maladie ou intervention chirurgicale intercurrente. Avant cet événement, ces 19 patients avaient répondu de façon adéquate au traitement par époétine alpha.

Par ailleurs, 3 patients du groupe 1 fois/2 sem. ont été transfusés après seulement 1 à 2 doses d'époétine alpha.

Pourcentage de patients ayant eu un taux d'Hb  $\geq 11,9$  g/dl au cours de 22 semaines de traitement  
Ce pourcentage a été de 86,2 % dans le groupe 3 fois/sem., 78,4 % dans le groupe 1 fois/sem. et de 71,2 % dans le groupe 1 fois/2 sem.. Une différence significative a été observée uniquement entre les groupes 3 fois/sem. et 1 fois/2 sem. (différence de -15,0 %, IC<sub>95%</sub> = [-25,0 ; -5,0]).

Taux maximum d'Hb obtenu au cours des 22 semaines de traitement  
Le taux d'Hb maximum obtenu jusqu'à S22 a été de 12,87 g/dl dans le groupe 3 fois/sem., 12,61 g/dl dans le groupe 1 fois/sem. et 12,42 g/dl dans le groupe 1 fois/2 sem.. Une différence significative a été observée uniquement entre les groupes 3 fois/sem. et 1 fois/2 sem. (différence de -0,45 g/dl, IC<sub>95%</sub> = [-0,75 ; -0,15]).

### **Etude EPO-AKD-3002 : 1 fois/sem. versus 1 fois/sem. et 1 fois/4 sem. chez des patients non encore dialysés, déjà traités par époétine alpha**

#### Evénements indésirables

Au cours des 37 semaines de suivi, la fréquence des EI, des EIG et des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement était comparable entre les différents groupes.

Les EI les plus fréquents ( $\geq 10$  %) ont été les hypertensions (11 %).

Les autres EI fréquents ( $\geq 5$  % et  $< 10$  %) ont été l'aggravation d'une hypertension (8 %), une hyperkaliémie (8 %), une infection urinaire (6 %), une infection des voies respiratoires hautes (5 %), un œdème (8 %), l'aggravation d'un œdème (7 %), une diarrhée (6 %), une constipation (5 %), des vomissements (5 %), une somnolence (6 %), une céphalée (5 %), une toux (5 %), une aggravation de l'anémie (5 %).

Les EIG survenus chez plus d'1 % des patients ont été les insuffisances cardiaques congestives (17 patients [4 %]), insuffisances rénales aiguës (11 patients [3 %]), les douleurs thoraciques (9 patients [2 %]) et les anémies (7 patients [2 %]).

La fréquence des EI d'hypertension a été, respectivement, de 12 %, 13 % et 12 % dans les groupes 1 fois/sem., 1 fois/2 sem. et 1 fois/4 sem. et celle des événements thromboemboliques vasculaires, respectivement, de 3 %, 5 % et 3 % dans les groupes 1 fois/sem., 1 fois/2 sem. et 1 fois/4 sem..

Le détail des événements thromboemboliques au cours du suivi est le suivant :

- 3 patients dans le groupe 1 fois/sem. (2 EI de syndrome coronarien aiguë et 1 EI thromboembolique artériel autre),
- 5 patients dans le groupe 1 fois/2 sem. (2 EI de syndrome coronarien aiguë, 1 EI d'accident ischémique transitoire, 1 EI d'AVC et 1 EI thromboembolique artériel autre),
- 7 patients dans le groupe 1 fois/4 sem. (2 EI de syndrome coronarien aiguë, 2 EI d'accident ischémique transitoire, 2 EI de TVP et 1 EI thromboembolique artériel autre).

Une dialyse a été débutée par 2 % des patients de chaque groupe au cours du suivi.

Pourcentage de patients ayant eu un taux d'Hb  $\geq 11,9$  g/dl au cours de 37 semaines de suivi  
Le pourcentage de patients ayant eu un taux d'Hb  $\geq 11,9$  g/dl au cours des 37 semaines de suivi a été plus important dans le groupe 1 fois/2 sem. que dans le groupe 1 fois/sem. (84,8 % versus 73,8 %, soit une différence moyenne de +10,9 %, IC<sub>95%</sub> = [0,1 ; 21,7]).

La fréquence des élévations du taux d'Hb  $\geq 11,9$  g/dl au cours des 37 semaines de suivi a été plus importante dans le groupe 1 fois/2 sem. par rapport au groupe 1 fois/sem. (4,35 versus 3,31 événements).

#### Taux maximum d'Hb obtenu au cours des 37 semaines de suivi

Le taux d'Hb maximum obtenu au cours des 37 semaines de suivi a été comparable dans les groupes 1 fois/sem. et 1 fois/2 sem. (respectivement 12,35 g/dl et 12,48 g/dl).

## 5.2.2 Données issues du RCP

Il est précisé que dans les deux études au cours desquelles EPREX a été administré avec un intervalle prolongé (3 fois par semaine, une fois par semaine, une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les 4 semaines), certains patients traités avec des intervalles d'administration prolongés n'ont pas maintenu un taux d'hémoglobine approprié et ont atteint le taux limite d'hémoglobine défini dans le protocole comme critère de sortie d'étude (0 % dans le groupe une fois par semaine, 3,7 % dans le groupe une fois toutes les 2 semaines et 3,3 % dans le groupe une fois toutes les 4 semaines).

## 05.3 Résumé & discussion

Deux études de non-infériorité randomisées, ouvertes, ont comparé 3 schémas d'administration de l'époétine alpha pour traiter une anémie chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, non encore dialysés : 3 injections/semaine (3 fois/sem.), 1 injection/semaine (1 fois/sem.) et 1 injection toutes les 2 semaines (1 fois/2 sem.). L'époétine alpha était administrée par voie sous-cutanée quel que soit le schéma d'administration.

Dans la première étude, chez patients non précédemment traités par ASE, le taux d'Hb moyen était de 9,72 g/dl. La variation du taux d'Hb (mesuré au cours des 8 dernières semaines des 22 semaines de traitement) par rapport à l'inclusion a été de 1,81 g/dl, 1,55 g/dl et 1,27 g/dl respectivement dans les groupes 3 fois/sem., 1 fois/sem. et 1 fois/2 sem. et il a été conclu à la non-infériorité des schémas d'administration 1 fois/sem. et 1 fois/2 sem. par rapport au schéma 3 fois/sem. (borne de non-infériorité de -1 g/dl).

Dans la deuxième étude, chez des patients déjà traités par époétine alpha à dose stable à raison de 1 injection sous-cutanée/semaine, la variation du taux d'Hb (mesuré les 12 dernières semaines des 36 semaines de traitement) a été de -0,02 dans le groupe 1 fois/sem. et de -0,10 dans le groupe 1 fois/2 sem. et il a été conclu à la non-infériorité du schéma d'administration 1 fois/2 sem. par rapport au schéma 1 fois/sem. (borne de non-infériorité de +1 g/dl).

Ces résultats ont été obtenus à la fois dans la population ITT modifiée et dans la population PP. Il convient de noter que les bornes de non-infériorité choisies (1 g/dl en valeur absolue) sont peu contraignantes compte tenu de la taille de l'effet observé dans ces études, entre 1,2 et 1,8 g/dl pour la première et  $\leq 0,1$  g/dl dans la deuxième et du fait que le taux d'Hb doit être maintenu entre 10 et 12 g/dl. La borne d'équivalence recommandée par l'EMA est de  $\pm 0,5$  g/dl<sup>2</sup>.

Le profil de tolérance dans ces études a été conforme aux mentions du RCP et il n'est pas apparu de différences majeures entre les différents schémas d'administration.

On note toutefois un pourcentage de patients ayant un taux d'Hb  $\geq 11,9$  g/dl plus important avec le schéma 3 fois/sem. qu'avec le schéma 1 fois/2 sem. (86,2 % versus 71,2 %, soit une différence de -15,0 %, IC<sub>95%</sub> = [-25,0 ; -5,0]) dans la première étude et plus important avec le schéma 1 fois/2 sem. qu'avec le schéma 1 fois/sem. (84,8 % versus 73,8 %, soit une différence de +10,9 %, IC<sub>95%</sub> = [0,1 ; 21,7]) dans la deuxième étude. Il semble, par conséquent, que l'espacement des injections, qui nécessite l'administration d'une dose importante (jusqu'à 40 000 U), peut être associée à un risque plus important d'avoir un taux d'Hb  $> 11,9$  g/dl.

---

<sup>2</sup> Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision). EMA 18 March 2010. EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008 Corr.\*

## 06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le but du traitement est d'améliorer la survie, la qualité de vie des patients et de ralentir les complications, notamment cardiaques.

Chez tout patient ayant une maladie rénale chronique et une hémoglobine inférieure à 11 g/dL, il est recommandé de :

- rechercher une cause extra-rénale de l'anémie, la première des causes étant la carence en fer ;
- traiter la carence en fer, si elle existe ;
- proposer un traitement par un ASE (époétine alpha, bêta ou delta, darbépoétine alpha ou méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta), après s'être assuré de l'absence d'une cause curable de l'anémie autre que l'insuffisance rénale.

Les bénéfices cliniques des ASE ne sont démontrés que chez les patients atteignant une valeur d'hémoglobine supérieure à 11 g/dL.

Les bénéfices attendus de la prescription d'un ASE sont :

- une amélioration de la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche obtenue dès qu'une cible supérieure à 10 g/dL est atteinte,
- une amélioration de la qualité de vie,
- une diminution des transfusions et de l'hyper immunisation HLA, sans bénéfice net en termes de transplantation rénale.

La dose administrée doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dL chez l'adulte et 9,5 à 11 g/dL chez l'enfant (RCP européen des érythropoïétines).

Les traitements complémentaires sont : supplémentation en fer, en vitamines (C, B12, acide folique) et en L-Carnitine.

Les transfusions doivent être évitées autant que possible chez les malades insuffisants rénaux chroniques et chez les patients en attente de transplantation (risque d'allo-immunisation).

## 07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 07.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'anémie a des conséquences sur la qualité de vie. Ses complications (insuffisance cardiaque, coronaire, diminution des performances intellectuelles, troubles endocriniens ou sexuels) ont des conséquences sur la morbidité ou la mortalité.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans ces indications est important.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▮ Il existe une alternative médicamenteuse.

#### ▮ Intérêt de santé publique

Il n'est pas attendu pour la spécialité EPREX d'impact sur la santé publique, compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes et de l'absence d'impact populationnel supplémentaire sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins..) par rapport à la prise en charge actuelle de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique.

**La Commission considère que le service médical rendu par EPREX 40 000 UI/ml, solution injectable en seringue pré-remplie, est important dans le traitement d'entretien des adultes**

insuffisants rénaux non encore dialysés pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients.

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 le traitement d'entretien des adultes insuffisants rénaux non encore dialysés pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

## 07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

EPREX 40 000 UI/ml, solution injectable en seringue pré-remplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres ASE.

## 07.3 Population cible

La population cible d'EPREX 40 000 UI/ml est définie par les adultes ayant une IRC modérée à sévère (non encore dialysés) pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale nécessitant un traitement par ASE.

Selon une étude épidémiologique américaine, la prévalence de l'IRC est 9,4 %, celle des formes légères de 5,6 %, celle des formes modérées à sévères de 3,7 % et celle des formes terminales de 0,13 %<sup>3</sup>. Les données d'une seconde étude américaine ont permis d'estimer la prévalence des formes sévères à terminales à 2 %<sup>4</sup>.

Les données françaises du registre REIN, ont mis en évidence des chiffres similaires avec une prévalence de 10 % pour l'IRC et de 0,15 % pour les formes terminales<sup>5</sup>. Par conséquent, la prévalence des patients ayant une IRC modérée à sévère peut être estimée à 3,7 % dans la population française, soit 1 860 000 adultes en France (données INED 2016).

Selon l'étude de Moranne (2008)<sup>6</sup>, environ 40 % des patients ayant une IRC modérée à sévère nécessitent un traitement par ASE, soit une population de 744 000 patients.

En pratique, dans 90 % des cas, les patients sont traités par un ASE de longue durée d'action.

# 08 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception

---

<sup>3</sup> Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180-8

<sup>4</sup> Saydah S, Eberhardt M, Rios-Burrows N, et coll. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors—United States, 1999-2004. *MMWR* 2007; 56(08);161-5.

<sup>5</sup> BEH – L'insuffisance rénale chronique – 23/12/2014

<sup>6</sup> Moranne O, Froissart M, Rossert J et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:164–171. doi: 10.1681/ASN.2008020159