HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 octobre 2009

RENVELA 800 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 180, code CIP : 396 702-7

RENVELA 2,4 g, poudre pour suspension buvable
Boîte de 90 sachets, code CIP : 396 707-9

Laboratoires GENZYME SAS

Carbonate de sevelamer
Code ATC : V03AE02

Liste I

Date de l'AMM : 10 juin 2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif
Carbonate sevelamer

1.2. Indication
« RENVELA est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale.

RENVELA est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé, dont le taux de phosphates sériques est supérieur ou égal à 1,78 mmol/l.

RENVELA doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale. »

1.3. Posologie

« Dose initiale
La dose initiale recommandée de carbonate de sevelamer est de 2,4 g ou de 4,8 g par jour en fonction des besoins cliniques et du taux de phosphates sériques. Renvela doit être pris trois fois par jour avec les repas.

Taux de phosphate sérique du patient	Dose quotidienne totale de carbonate de sevelamer à prendre trois fois par jour au cours des repas
1,78 – 2,42 mmol/l (5,5 – 7,5 mg/dl)	2,4* g
> 2,42 (> 7,5 mg/dl)	4,8* g

*Avec augmentation ultérieure de la dose conformément aux instructions

Chez les patients précédemment sous chélateurs de phosphate (chlorhydrate de sevelamer ou chélateurs à base de calcium), RENVELA doit être administré à posologie équivalente en grammes tout en surveillant les taux de phosphates sériques jusqu'à obtention des doses quotidiennes optimales.

Augmentation des doses et posologie d'entretien
Les taux de phosphates sériques doivent être surveillés et la dose de carbonate de sevelamer ajustée toutes les 2-4 semaines jusqu'à obtention d'un taux de phosphates sériques acceptable. Par la suite, une surveillance régulière doit être maintenue.

Les patients sous Renvela doivent respecter le régime qui leur a été prescrit.

En pratique clinique, le traitement doit être continu afin d'équilibrer les taux de phosphates sériques, et la dose quotidienne attendue est, en moyenne, d'environ 6 g par jour.

Population pédiatrique : La tolérance et l'efficacité de Renvela n'ont pas été établies chez des enfants de moins de 18 ans. Renvela n'est donc pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Mode d'administration
Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être écrasés, mâchés ou coupés en morceaux avant administration. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009) :

V : divers
V03 : tous autres médicaments
V03A : tous autres médicaments
V03AE : médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphorémie
V03AE02 : sevelamer

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

Sevelamer (chlorhydrate) : RENAGEL, qui a les mêmes indications que RENVELA à l'exception du « contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé, dont le taux de phosphates sériques est supérieur ou égal à 1,78 mmol/l ».

Carbonate de lanthane : FOSRENOL (250, 500, 750 et 1000 mg), comprimés à croquer, indiqué dans indiqué dans « le contrôle de l'hyperphosphorémie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) ».

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sel d'aluminium (gel de carbonate / hydroxyde d'aluminium) : LITHIAGEL suspension buvable en flacon

Chélateurs calciques (carbonate de calcium) : CALCIDIA 1,54 g, granulé pour suspension buvable en sachet

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de RENVELA repose sur quatre études cliniques de phase III :

- les études d'équivalence SVCARB00205 et GD3-163-201 dont l'objectif était de comparer le carbonate de sevelamer (RENVELA) au chlorhydrate de sevelamer (RENAGEL) en termes de contrôle du taux de phosphate sérique chez des patients insuffisant chronique hémodialysés.
- l'étude GD3-199-301 qui a été réalisée avec une posologie de RENVELA non conforme à l'AMM ne sera pas développée dans cet avis.
- l'étude SVCARB00105 dont l'objectif était dévaluer l'efficacité et la tolérance de RENVELA chez des patients insuffisants rénaux non dialysés.

3.1.1. Patients insuffisants rénaux en hémodialyse

- **Etude SVCARB00205**

Méthode : étude d'équivalence versus RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer), ouverte, randomisée, en cross-over réalisée chez 30 patients insuffisants rénaux en hémodialyse, suivis pendant 2 périodes de 4 semaines.

L'équivalence était admise si les bornes de l'intervalle de confiance [IC 90%] de la variation du taux de phosphate plasmatique ne dépassait ni la limite inférieure fixée à 0,80 mg/dl ni la limite supérieure fixée à 1,25 mg/dl. L'analyse a été effectuée en *per protocole.* Douze

patients analysables par séquence thérapeutique (soit un total de 24 patients) étaient nécessaires pour conclure à une équivalence.

Critères d'inclusion : patients adultes insuffisants chroniques hémodialysés 3 fois par semaine depuis au moins 3 mois traités par chlorhydrate de sevelamer (RENAGEL), seul ou en association depuis moins de 60 jours à une dose totale n'excédant pas 14,4 g :

- un taux de phosphate sérique compris entre 3 et 7 mg/dl (0,96 à 2,56 mmol/l), à deux reprises consécutives au cours des 60 jours précédents l'inclusion ;
- un taux sérique de parathormone PTHi ≤ 900 pg/ml (≤ 99 µmol/l),
- un taux de calcium sérique normal.

Traitement :
Au cours de la période de pré-inclusion, tous les patients étaient traités par RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer). Ces patients ont été ensuite randomisés en deux groupes :

- RENVELA (carbonate de sevelamer) 800 mg poudre 3x/jour pendant 4 semaines puis RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) comprimés 3x 800 mg pendant 4 semaines,
- RENAGEL comprimés 3x 800 mg pendant 4 semaines puis RENVELA 800 mg poudre 3x/jour pendant 4 semaines.

Critère principal : Taux de phosphate sérique après 2 périodes de 4 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

RESULTATS :
Les caractéristiques des patients étaient comparables à l'inclusion.

Taux de phosphates sériques par rapport à l'inclusion à 8 semaines

	RENVELA (carbonate de sevelamer) moyenne ± DS	RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) moyenne ± DS	Moyenne géométrique	IC 90%
Analyse PP mg/dl (mmol/l)	**n=21** **5 ± 1,5** **(1,6 ± 0,5)**	n=21 5,2 ± 1,1 (1,7 ± 0,4)	 0,95 (0,96)	 0,87 – 1,03 (0,88 – 1 ,05)
Analyse ITT mg/dl (mmol/l)	n=25 5 ± 1,5 (1,6 ± 0,5)	n=28 5,1 ± 1,1 (1,6 ± 0,5)	 0,95 (0,96)	 0,87 – 1,03 (0,88 – 1 ,05)

Après 8 semaines de traitement, les bornes inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance observées ont été de 0,87 et 1,03 mg/dl, soit comprises dans les limites fixées dans le protocole [0,80 ; 1,25 mg/dl]. L'équivalence de RENVELA par rapport à RENAGEL en termes de phosphate sérique a été démontrée.
L'analyse en ITT confirme les résultats observés en *per protocole*.
Note : selon le protocole, douze patients analysables par séquence thérapeutique (soit un total de 24 patients) étaient nécessaires pour conclure à une équivalence. Or, l'analyse en *per protocole* n'a été réalisée que chez 21 patients.

- **Etude GD3-163-201**

Méthode : étude d'équivalence versus RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer), randomisée en double-aveugle, en cross-over réalisée chez 79 patients ayant une insuffisance rénale chronique en hémodialyse, suivis pendant 2 périodes de 8 semaines.

L'équivalence était admise si les bornes de l'intervalle de confiance [IC 90%] de la variation du taux de phosphate plasmatique ne dépassait ni la limite inférieure fixée à 0,80 mg/dl ni la limite supérieure fixée à 1,25 mg/dl. L'analyse a été effectuée en *per protocole.* Sept patients

analysables par séquence thérapeutique (soit un total de 14 patients) étaient nécessaires pour conclure à une équivalence.

Critères d'inclusion : patients adultes insuffisants chroniques hémodialysés 3 fois par semaine depuis au moins 3 mois traités par chlorhydrate de sevelamer (RENAGEL° seul ou en association depuis moins de 60 jours à une dose totale n'excédant pas 13,6 g :

- un taux de phosphate sérique compris entre 3 et 6,5 mg/dl, à deux reprises consécutives au cours des 60 jours précédents l'inclusion ;
- un taux sérique de parathormone PTHi ≤ 600 pg/ml au cours des 90 jours précédents l'inclusion,
- un taux de calcium sérique normal au cours des 60 jours précédents l'inclusion.

Traitement :
Au cours de la période de pré-inclusion, tous les patients étaient traités par RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer). Ces patients ont été ensuite randomisés en deux groupes :

- RENVELA (carbonate de sevelamer) 800 mg comprimés 3x/jour pendant 8 semaines puis RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) comprimés 3x 800 mg pendant 8 semaines,
- RENAGEL comprimés 3x 800 mg pendant 8 semaines puis RENVELA 800 mg poudre 3x/jour pendant 8 semaines.

Critère principal : Taux de phosphate sérique après 2 périodes de 8 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

RESULTATS :
Les caractéristiques des patients étaient comparables à l'inclusion.

Taux de phosphate sérique par rapport à l'inclusion (mg/dl) à 16 semaines

	RENVELA (carbonate de sevelamer) moyenne ± DS	RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) moyenne ± DS	Moyenne géométrique	IC 90%
Analyse PP	**n=56** **4,6 ± 0,9**	n=56 4,7 ± 0,9	0,99	0,95 – 1,03
Analyse ITT	n=73 4,8 ± 0,9	n=78 4,8 ± 1,0	0,99	0,96 – 1,02

Après 16 semaines de traitement, les bornes inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance observées ont été de 0,95 et 1,03 mg/dl, soit comprises dans les limites fixées dans le protocole [0,80 ; 1,25 mg/dl]. L'équivalence de RENVELA par rapport à RENAGEL en termes de phosphate sérique a été démontrée.
L'analyse en ITT confirme les résultats observés en *per protocole*.

3.1.2. Patients insuffisants rénaux en dialyse péritonéale
Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec RENVELA chez les patients en dialyse péritonéale. Néanmoins, dans la mesure où l'équivalence thérapeutique du carbonate de sevelamer (RENVELA) et du chlorhydrate de sevelamer (RENAGEL) a été démontrée chez les patients en hémodialyse, le CHMP a validé cette indication pour RENVELA sur la base des données disponibles avec le chlorhydrate de sevelamer (RENAGEL) dans cette population de patients.

3.1.3. Patients insuffisants rénaux non dialysés avec phosphates sériques ≥1,78 mmol/l.

Etude SVCARB00105
Méthode : étude non comparative réalisée chez 46 patients insuffisants rénaux non dialysés, suivis 56 jours.

Critères d'inclusion : patients adultes insuffisants chroniques non dialysés avec :

- un taux de phosphate sérique supérieur à 5,5 mg/dl (1,78 mmol/l),
- un taux de 25-hydroxyvitamine D ≥ 10 ng/ml,
- un taux sérique de PTHi ≤ 800 pg/ml.

Traitement :
Au cours des 8 semaines de traitement, tous les patients ont été traités par RENVELA 800 mg comprimé à la dose initiale de 4,8 g/jour. Les doses pouvaient être augmentées jusqu'à 12g/jour.

Critère principal : variation du taux de phosphate sérique après 56 jours de traitement par rapport à l'inclusion.

RESULTATS :

Variation du taux de phosphate sérique par rapport à l'inclusion (mg/dl) à 8 semaines

	Moyenne mg/dl (mmol/l)	Médiane mg/dl (mmol/l)	p
Inclusion	6,2 ± 0,8 (2 ± 0,3)	6 [4,7 ; 8,4] (2 [1,5 ; 2,7])	
Après 56 jours de traitement par RENVELA N=46	4,8 ± 1,0 (1,6 ± 0,3)	4,5 [2,6 ; 7,3] (1,5 [0,9 ; 2,4])	
Variation par rapport à l'inclusion	-1,4 ± 1,0 (-0,5 ± 0,3)	-1,5 [-3,7 ; 0,7] (-0,5 [-1,2 ; -0,2])	< 0,001

Compte-tenu de la méthodologie de cette étude, avant / après sans comparateur, elle ne permet pas de conclure formellement à l'efficacité de RENVELA dans cette indication.

3.2. Effets indésirables

Etude SVCARB00205
Au cours de cette étude, 4 événements indésirables ont été observés chez 3 patients (9,7%) sous RENVELA. Aucun événement n'a été observé sous RENAGEL.
Ces événements indésirables, d'intensité légère à modérée ont été les suivants : nausées (6,5%), constipation (3,2%), vomissements (3,2%).

Etude GD3-163-201
Au cours de cette étude, 20 événements indésirables ont été observés chez 12 patients (16,4%) du groupe RENVELA versus 33 événements chez 15 patients (19,2%) du groupe RENAGEL.
Ces événements indésirables, d'intensité légère à modérée ont été les suivants :
- nausées : 2,7% versus 2,6%,
- reflux gastrooesophagien : 1,4% versus 3,8%,
- vomissements : 2,7% versus 1,3%.

Etude SVCARB00105
Au cours de cette étude, 44 événements indésirables ont été observés chez 19 patients traités par RENVELA (38,8%). Ces événements indésirables, d'intensité légère à modérée ont été les suivants : nausées (16,3%), constipation (10,2%), vomissements (6,1%), diarrhée (6,1%).

3.3. Conclusion
L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de RENVELA ont été évaluées dans le cadre de trois études cliniques de phase III.

Patients hémodialysés :

Dans les études SVCARB00205 et GD3-163-201, après 8 et 16 semaines de traitement, l'équivalence de RENVELA 800 mg poudre et comprimé 3x/jour par rapport à RENAGEL 800 mg comprimés 3x/jour en termes de phosphate sérique a été démontrée chez respectivement 21 et 56 patients insuffisants rénaux hémodialysés hyperphosphorémiques (analyse en *per protocole*). L'analyse en ITT confirme les résultats observés en *per protocole*.

Patients en dialyse péritonéale :
Aucune étude spécifique n'a été réalisée avec RENVELA chez les patients en dialyse péritonéale. Néanmoins, dans la mesure où l'équivalence thérapeutique du carbonate de sevelamer (RENVELA) et du chlorhydrate de sevelamer (RENAGEL) a été démontrée chez les patients en hémodialyse, le CHMP a validé cette indication pour RENVELA sur la base des données disponibles avec le chlorhydrate de sevelamer (RENAGEL) dans cette population de patients.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous RENVELA ont été : nausées, vomissement, diarrhée, constipation et reflux gastro-œsophagien.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu
L'hyperphosphorémie, surtout par ses complications osseuses et cardiovasculaires, peut être une situation grave chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique.

Les spécialités RENVELA entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.
Ces spécialités sont des traitements de première intention.
Il existe des alternatives thérapeutiques, constituées principalement par le chlorhydrate de sevelamer, les chélateurs calciques et le carbonate de lanthane.

Le service médical rendu par RENVELA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu
RENVELA (carbonate de sevelamer) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients insuffisants rénaux chroniques :
- hémodialysés ou en dialyse péritonéale avec hyperphophorémie,
- non dialysés avec une hyperphophorémie ≥ 1,78 mmol/l (55 mg/l).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique
Chez les patients dialysés pour insuffisance rénale chronique, l'hyperphosphorémie est associée à un risque accru de morbidité (Block, 1998 et 2000), notamment osseuse et cardiovasculaire.

Malgré la mise en place de mesures de contrôle du taux de phosphate sérique par le régime alimentaire et la dialyse, ces patients nécessitent le plus souvent le recours à des médicaments capteurs de phosphate. Dans cette situation, les patients peuvent bénéficier de traitements comme les sels de calcium, le sevelamer, ou le carbonate de lanthane.

4.4. Population cible
La population cible de RENVELA est définie par les patients insuffisant rénaux chroniques hémodialysés ou en dialyse péritonéale hyperphosphorémiques ainsi que les patients non dialysé avec un taux de phosphate sérique supérieur à 1,78 mmol/l.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- Selon le rapport REIN 2007, le nombre de patients en insuffisance rénale chronique dialysés est estimé à 35 000 patients en France.
- Selon les experts, le nombre de patients adultes insuffisants rénaux non dialysés au stade 4 peut être estimé à 0,35% de la population adulte et 0,06% au stade 5 (Go As et al. 2004[1] et de Coresh et al. 2007), soit respectivement 166 000 et 27 000 patients.
- Selon A. Levin, 18% des patients en stade 4 et 38% en stade 5 seraient hyperphosphorémiques soit environ 32 000 patients.

Sur ces bases, la population cible de RENVELA peut être estimée à environ 77 000 patients

4.5. .″ Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

1 Go As et al. "Chronic kidney disease and risks of death, cardiovascular events and hospitalization" N. Engl. J. Med 2004;351:1296-305.