



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 juin 2008

RENAGEL 400 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 360, code CIP : 357 264-2

RENAGEL 800 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 180, code CIP : 357 265-9

Laboratoires GENZYME SAS

sevelamer

Liste I

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 23 avril 2001

Date du rectificatif d'AMM (extension) : 1^{er} juin 2007

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication : « RENAGEL est indiqué pour le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte **en dialyse péritonéale** »

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

sevelamer

1.2. Indication

« RENAGEL est indiqué pour le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé **ou en dialyse péritonéale**.

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

1.3. Posologie

Enfants : La tolérance et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies chez des patients de moins de 18 ans.

Adultes et personnes âgées (> 65 ans) : Chez des patients qui ne prennent pas de chélateur du phosphate, la posologie est établie au cas par cas, comme indiqué dans le tableau suivant, en fonction de la concentration sérique de phosphate :

Taux de phosphate sérique chez les patients non traités par chélateurs du phosphate	Posologie initiale de RENAGEL
1,76 – 2,42 mmol/l	2 comprimés à 400 mg 3 fois par jour ou 1 comprimé à 800 mg 3 fois par jour
2,42 – 2,91 mmol/l	3 comprimés à 400 mg 3 fois par jour ou 2 comprimés à 800 mg 3 fois par jour
> 2,91 mmol/l	4 comprimés à 400 mg 3 fois par jour ou 2 comprimés à 800 mg 3 fois par jour

La posologie peut varier entre 1 et 5 comprimés à 800 mg par repas (ou entre 1 et 10 comprimés à 400 mg par repas). La dose moyenne administrée lors des études cliniques a été de 4 gélules par repas ce qui équivaut à 2 comprimés de 800 mg par repas (ou 4 comprimés à 400 mg par repas).

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007 :

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

Carbonate de lanthane :

FOSRENOL (250, 500, 750 et 1000 mg), comprimés à croquer.

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

- EUCALCIC 1,2 g/15 ml, suspension buvable en sachet

Note : l'acétate de calcium (comparateur utilisé dans l'étude versée au dossier) n'est pas commercialisé en France.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de RENAGEL dans cette extension d'indication chez les patients en dialyse péritonéale repose sur une étude clinique de phase III (étude REN00304, non publiée).

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de RENAGEL (sevelamer) par rapport à l'acétate de calcium en termes de variations du taux de phosphate plasmatique chez des patients en dialyse péritonéale.

Méthode : étude de non-infériorité versus acétate de calcium (non commercialisé en France), ouverte, randomisée, réalisée chez 143 patients (groupe RENAGEL : n = 97 ; groupe acétate de calcium : n = 46) en dialyse péritonéale, suivis pendant 12 semaines.

La non-infériorité était admise si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence de la variation du taux de phosphate plasmatique ne dépassait pas une limite fixée à 0,94 mg/dl (0,3 mmol/l). L'analyse a été effectuée en *per protocole*.

Critères d'inclusion : patients adultes insuffisants chroniques en dialyse péritonéale pendant 8 semaines ou plus avec :

- un taux de phosphate plasmatique supérieur à 5,5 mg/dl (1,77 mmol/l) après une période de 2 semaines sans traitement chélateur de phosphates,
- un taux de calcium sérique normal (compris entre 8,40 et 10,40 mg/dl [2.10-2.60 mmol/l]) après une période de 2 semaines sans traitement chélateur de phosphates.

Traitement :

Après 2 semaines sans traitement, tous les patients ont été randomisés en deux groupes selon une répartition 2 :1 :

- RENAGEL 2x 800 mg, 3 fois par jour (n=97),
- Acétate de calcium 538 mg, 3 fois par jour (n=46).

Critère principal : variation du taux de phosphate plasmatique après 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

RESULTATS :

Les caractéristiques des patients étaient comparables à l'inclusion.

Variation du taux de phosphate plasmatique par rapport à l'inclusion (mg/dl) à 12 semaines

	RENAGEL moyenne [IC 95%]	Acétate de calcium moyenne [IC 95%]	Différence moyenne IC 95% (Borne supérieure de l'IC)	p
Analyse PP	N=72 -1,612 [-1,62 ; -1,6]	N=31 -1,809 [-1,83 ; -1,79]	0.197 (0.741)	<0,001
Analyse ITT	N=95 -1,586 [-1,59 ; -1,58]	N=44 -1,630 [-1,65 ; -1,62]	0.045 (0.514)	<0,001

Après 12 semaines de traitement, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence observée a été de 0,741 mg/dl, soit inférieure à la limite fixée dans le protocole (0,94 mg/dl). La non-infériorité de RENAGEL par rapport à l'acétate de calcium a été

démontrée.

L'analyse en ITT confirme les résultats observés en *per protocole*.

3.2. Effets indésirables

Au cours de cette étude, 107 événements indésirables ont été observés : 80 chez 35 patients (36,1%) traités par RENAGEL et 27 chez 16 patients (34.8 %) traités par acétate de calcium.

Les événements indésirables ont été généralement d'intensité légère à modérée.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés sous RENAGEL ont été les troubles gastro-intestinaux : 26,8% sous RENAGEL [dyspepsie (12.4%), diarrhée (5.2%), nausées (5.2 %)] versus 13% sous acétate de calcium.

L'événement indésirable le plus fréquemment observé sous acétate de calcium a été une hypercalcémie : 10,9% sous acétate de calcium versus 0% sous RENAGEL.

Dans cette étude, des péritonites (événements indésirables graves) ont été observées chez huit patients sous RENAGEL et deux patients sous acétate de calcium.

Ces effets indésirables sont similaires à ceux observés lors du traitement par RENAGEL chez les patients hémodialysés ; aucun effet indésirable spécifique lié à l'indication thérapeutique chez les patients en dialyse péritonéale n'a été identifié.

3.3. Conclusion

Dans l'étude REN00304, l'efficacité et la tolérance de RENAGEL ont été évaluées chez les patients en dialyse péritonéale.

Après 12 semaines de traitement, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence observée a été de 0,741 mg/dl, soit inférieure à la limite fixée dans le protocole (0,94 mg/dl). La non-infériorité de RENAGEL par rapport à l'acétate de calcium a été démontrée. L'administration de RENAGEL 2x800 mg 3 fois par jour a entraîné une diminution moyenne des taux de phosphate plasmatique de 1,612 mg/dl (cf. tableau 1).

Les événements indésirables observés dans cette étude ont été généralement d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous RENAGEL ont été des troubles digestifs : dyspepsie, diarrhée et nausée.

Selon le RCP, aucune donnée n'est disponible sur l'effet d'un traitement par RENAGEL sur l'os.

Aucune donnée comparative versus carbonate de lanthane (FOSRENOL) n'est actuellement disponible.

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 RENAGEL entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialité dans cette indication est important.

Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques, constituées principalement par les chélateurs calciques et le carbonate de lanthane.

Intérêt de santé publique :

L'hyperphosphorémie est fréquente chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, mais les conséquences morbides de l'hyperphosphorémie sont mal établies. En conséquence, le fardeau de la maladie ne peut être quantifié.

Le besoin thérapeutique est au moins partiellement couvert par les médicaments existants (FOSRENOL et sels de calcium).

Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de RENAGEL sur la morbidité liée à l'hyperphosphorémie par rapport aux médicaments de comparaison.

En conséquence, compte tenu des traitements existants, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour RENAGEL.

Le service médical rendu par RENAGEL dans cette extension d'indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'extension d'indication chez les patients en dialyse péritonéale, RENAGEL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

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

Le nombre de patients avec insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ou dialyse péritonéale peut être estimé à environ 31 000 en France.

Selon les experts, entre 70% et 95% de ces patients présenteraient une hyperphosphorémie nécessitant une prise en charge thérapeutique soit entre 20 000 et 30 000 patients.

Le rapport annuel du registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique (REIN 2005, Agence de biomédecine), estime à 8% la proportion de patients bénéficiant de dialyse péritonéale dans la population totale des patients dialysés.

Ainsi, le nombre de patients en dialyse péritonéale serait comprise entre 1600 et 2400 patients.

Sur ces bases, la population cible de RENAGEL chez les patients en dialyse péritonéale peut être estimée entre 1600 et 2400 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 l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%