



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 juin 2008

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 5 mai 2003 (JO du 23 mai 2003).

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

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

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.

RENAGEL doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxyD3 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. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 18 décembre 2002

SMR : Le niveau de service médical rendu est important.

ASMR : Les nouvelles données confirment l'ASMR importante (niveau II) de RENAGEL, gélule ou comprimé, par rapport au sel de calcium. (Avis de la Commission de Transparence RENAGEL gélule, 4 avril 2000).

Avis favorable à l'inscription des spécialités RENAGEL 400 mg et RENAGEL 800 mg comprimé pelliculé, 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 à la posologie et dans l'indication de l'AMM.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2007 :

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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

Carbonate de lanthane :
FOSRENOL (250, 500, 750 et 1000 mg), comprimés à croquer.

3.3. 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
- EU-CALCIC 1,2 g/15 ml, suspension buvable en sachet

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé les résultats de trois nouvelles études :

- L'étude DCOR GTC-68-401, décrite ci-après, dont l'objectif était de comparer RENAGEL aux chélateurs calciques en termes de mortalité,
- L'étude RIND dont l'objectif était de comparer RENAGEL aux chélateurs calciques en termes d'impact sur la progression des scores de calcifications coronariennes.
- Une analyse complémentaire¹ de l'étude 49-301 portant sur un sous-groupe de patients de l'étude pivot, défini a posteriori, ce qui ne confère aux résultats qu'une valeur exploratoire. Compte-tenu des limites méthodologiques de cette analyse, ses résultats ne seront pas pris en compte dans cet avis.

4.1.1. Etude DCOR (Dialysis clinical outcomes revised) : GTC 68-401

Objectif : évaluer l'impact en termes de mortalité et la tolérance de RENAGEL (sevelamer) par rapport aux chélateurs calciques chez des patients en hémodialyse.

Méthode : étude versus chélateurs calciques, ouverte*, randomisée, réalisée chez 2103 patients (groupe RENAGEL : n = 1053 ; groupe chélateurs calciques: n = 1050) en hémodialyse suivis pendant une durée maximale de 45 mois (moyenne 19 mois).

¹ Ferramosca et al. « Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients » American Heart Journal 2005, may, volume 149:820-5.

Critères d'inclusion : patients adultes insuffisants chroniques en hémodialyse depuis plus de 3 mois et traités par chélateurs de phosphate.

Traitement :

- RENAGEL, n=1053
- Chélateurs calciques, n=1050

La posologie a été établie pour chaque patient en fonction de la concentration sérique de phosphate .

Note : Les chélateurs calciques utilisés dans cette étude étaient dans 70% des cas de l'acétate de calcium (non commercialisé en France) et dans 30% des cas le carbonate de calcium.

Critère principal : mortalité toutes causes

RESULTATS : analyse en ITT (cf. tableau 1)

Tableau 1 : Nombre et pourcentage d'événements observés

	RENAGEL n=1053	Chélateurs calciques n=1050	Hazard ratio (HR) [IC 95%]	p
Mortalité toutes causes	267 (25,4%)	275 (26,2%)	0,93 [0,79 – 1,10]	NS

Après une durée maximale de traitement de 45 mois (19 mois en moyenne), aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en termes de mortalité.

Tolérance

Dans l'étude DCOR, l'évaluation de la tolérance repose uniquement sur le suivi des événements indésirables graves conformément au protocole de l'étude.

Dans cette étude, 8 patients ont présenté 11 événements indésirables graves :

- 8 chez 5 patients sous chélateurs calciques : calciphylaxie* (n=3), hypercalcémies (n=1) et vomissements (n=1),
- 3 chez 3 patients sous RENAGEL : constipation (n=1), vomissements (n=1) et ostéoporose (n=1).

Ces effets indésirables sont similaires à ceux précédemment observés lors du traitement par RENAGEL.

** nécrose ischémique, cutanée et parfois systémique, dû à l'oblitération des artérioles.*

4.1.2. Etude RIND (Renagel In New Dialysis patients trial)²

Objectif : évaluer l'impact sur les calcifications coronariennes du traitement par RENAGEL (sevelamer) par rapport aux chélateurs calciques chez des patients nouvellement hémodialysés.

Méthode : étude versus chélateurs calciques, ouverte, randomisée, réalisée chez 129 patients nouvellement hémodialysés suivis pendant 18 mois de traitement.

Critères d'inclusion : patients adultes insuffisants chroniques nouvellement hémodialysés.

² Block et al. "Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis", *Kidney international* Vol 68 (2005) 1815-24.

Traitement :

- RENAGEL, n=54
- Chélateurs calciques, n=55 (38 patients sous carbonate de calcium, 14 patients sous carbonate de calcium + acétate de calcium et 3 sous acétate de calcium seul).

Critère principal : augmentation moyenne du score de calcification CACS absolu (Coronary Artery Calcium Score d'Agatston) évaluée à 6, 12 et 18 mois.

RESULTATS :

Tableau 2 : augmentation moyenne du score CACS à 6, 12 et 18 mois

	RENAGEL	Chélateurs calciques	p
A l'inclusion : - nombre de patients, - score moyen (DS)	N=54 648±1499	N=55 667±1248	NS
A 6 mois - nombre de patients, - variation moyenne (DS)	N=51 16±286	N=53 48±452	NS
A 12 mois - nombre de patients, - variation moyenne (DS)	N=45 87±324	N=47 169±311	NS
A 18 mois - nombre de patients, - variation moyenne (DS)	N=40 138±412	N=45 338±707	0,015

Après 6 et 12 mois de traitement, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en termes d'augmentation du score de calcification CACS absolu. A 18 mois, ce score a été significativement augmenté dans le groupe chélateurs calciques par rapport au RENAGEL.

Une analyse secondaire, non prévue au protocole, a évalué l'impact de la calcification coronarienne sur la mortalité (Block 2007). Cette analyse qui a été définie *a posteriori*, ne confère aux résultats qu'une valeur exploratoire et ne peut être prise en compte dans cet avis.

4.1.3. Autre donnée : méta-analyse Tonelli et al. 2007³

Cette méta-analyse a évalué les effets du sevelamer (RENAGEL) dans le traitement des hyperphosphorémies chez des patients adultes dialysés.

Les critères de sélection prévisionnels des études étaient les suivants : études publiées entre 1966 et 2007, prospectives, randomisées, en double aveugle ou cross-over, versus comparateurs actifs ou placebo.

Quatorze études (n=3193) ont été finalement sélectionnées et seule dix d'entre elles ont été retenues dans l'analyse finale (n=2991) : une étude double-aveugle, trois études en cross-over et six études ouvertes.

³ Tonelli et al. "Systematic review of clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients" Nephrol Dial Transplant 2007;22:2856-66.

Les critères de jugement principaux étaient différents en fonction des études avec notamment : le taux de phosphore et de calcium plasmatique et/ou l'impact en termes de morbi-mortalité. La durée des études était de 8 semaines à 2 ans. Les posologies de sevelamer étaient comprises entre 4 à 8 g/jour.

Résultats :

Les taux de phosphate plasmatique ont été diminués significativement sous chélateurs calciques par rapport au sevelamer : 0,12 mmol/l, IC 95% [0,05 – 0,19].

Les taux de calcium plasmatique ont été diminués significativement sous sevelamer par rapport aux chélateurs calciques : 0,10 mmol/l, IC 95% [-0,12 ; -0,07].

Aucune différence en termes de mortalité n'a été mise en évidence.

Commentaires :

Compte-tenu des résultats observés, le traitement des patients dialysés par sevelamer semble associé à :

- une réduction des taux de phosphore plasmatique significativement moins importante,
- une réduction des taux de calcium plasmatique significativement plus importante, à celles observées avec les chélateurs calciques.

Aucune différence en termes de morbi-mortalité n'a été montrée.

4.2. Conclusion

L'impact du traitement par RENAGEL en termes de calcification et de mortalité a été évalué dans le cadre de trois études (DCOR, RIND et l'analyse complémentaire de l'étude 49-301) chez des patients insuffisants chroniques en hémodialyse.

Dans l'étude DCOR, après un suivi moyen de 19 mois, aucune différence significative n'a été observée en termes de mortalité toutes causes confondues (critère principal) entre RENAGEL et les chélateurs calciques : 267 (25,4%) événements observés dans le groupe RENAGEL versus 275 (26,2%) dans le groupe chélateurs calciques (HR 0,93 [0,79 – 1,10], NS).

Dans cette étude, les événements indésirables graves observés sous RENAGEL ont été : constipation, vomissements et ostéoporose.

Dans l'étude RIND, après 6 et 12 mois de traitement, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en termes d'augmentation du score de calcification CACS absolu. En revanche, à 18 mois, ce score a été significativement inférieur dans le groupe RENAGEL que dans le groupe chélateurs calciques: 138±412 versus 338±707, p=0.015.

Dans une méta analyse, aucune différence en termes de morbi-mortalité n'a été montrée entre sevelamer et chélateurs calciques.

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

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données de l'EPPM-IMS, le nombre de prescriptions de RENAGEL en cumul mobile annuel à novembre 2007 est de 4 000 prescriptions. Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du 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.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

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

Les spécialités RENAGEL sont des traitements de première intention.

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

Le service médical rendu par RENAGEL reste important.

6.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

En première intention chez les patients hyperphosphorémiques hémodialysés, il n'a pas été montré de bénéfice en termes de morbi-mortalité de l'administration de RENAGEL par rapport aux comparateurs. Aussi, la commission considère que RENAGEL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

6.3. 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.

6.4. Population cible

La population cible de RENAGEL correspond aux patients hyperphosphorémiques hémodialysés.

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 hémodialyse peut être estimé entre 18 400 et 27 600 patients.

Sur ces bases, la population cible de RENAGEL chez les patients hémodialysés peut être estimée entre 18 400 et 27 600 patients.

6.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%