



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

28 mars 2012

**OSVAREN 435 mg/235 mg, comprimé pelliculé**  
**Flacon de 180, (CIP : 382 886-3)**

**Laboratoires FRESENIUS MEDICAL CARE FRANCE**

acétate de calcium/carbonate de magnésium

Code ATC : V03AE04 (médicament de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphorémie)

Liste II

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle) : 14 décembre 2007

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

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

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Acétate de Calcium  
Carbonate de magnésium

### 1.2. Indication

« Traitement de l'hyperphosphatémie associée à l'insuffisance rénale chronique chez des patients sous dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale) ».

### 1.3. Posologie

« Chez les adultes :

3 à 10 comprimés pelliculés par jour, selon le taux de phosphate sérique. La dose quotidienne doit être répartie selon le nombre de repas pris par jour (généralement trois par jour).

La dose initiale recommandée est de trois comprimés par jour.

Le cas échéant, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 12 comprimés pelliculés par jour.

Pour assurer une chélation optimale du phosphate, OSVAREN ne doit être pris qu'au moment d'un repas et les comprimés ne doivent pas être broyés ou croqués.

Pour en faciliter l'ingestion, les comprimés doivent être avalés avec du liquide. Lorsqu'un patient a des difficultés à avaler le comprimé en raison de sa grosseur, ce dernier peut être coupé le long de la barre de cassure juste avant ingestion pour éviter qu'il ne développe un goût d'acide acétique.

Etant donné que la vitesse ou le degré d'absorption d'autres produits administrés par voie orale peuvent varier lors d'une utilisation concomitante avec OSVAREN, aucun autre médicament par voie orale ne doit être pris dans une période de 2h avant et 3h après une prise d'OSVAREN ([voir rubrique 4.5](#) du RCP).

En cas de dose oubliée, la dose suivante doit être prise au moment normal (ne pas prendre de dose complémentaire pour compenser la dose manquée). OSVAREN peut être prescrit sur une longue durée.

Chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans) :

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation d'OSVAREN chez les patients de ce groupe d'âge. Par conséquent, OSVAREN n'est pas recommandé chez ces patients ([voir rubrique 4.4](#) du RCP) ».

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2010)

V	: divers
V03	: tous autres médicaments à visée thérapeutique
V03A	: tous autres médicaments à visée thérapeutique
V03AE	: Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphorémie
V03AE04	: Acétate de calcium et carbonate de magnésium

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les autres chélateurs calciques utilisés dans le traitement de l'hyperphosphatémie associée à l'insuffisance rénale chronique :

- carbonate de calcium : CALCIDIA (laboratoire BAYER), EUCALCIC (laboratoire NYCOMED) (**SMR important**),
- acétate de calcium : PHOSPHOSORB (laboratoire Fresenius) (**avis du 22/07/2009 : SMR important, ASMR V dans la prise en charge**).

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Carbonate de lanthane :

- FOSRENOL (laboratoire SHIRE) (250, 500, 750 et 1000 mg), comprimé à *croquer* (**avis du 12/04/2006 : SMR important, ASMR V/sevelamer**).

Sevelamer :

- RENAGEL (laboratoire GENZYME) (**avis d'inscription du 18/12/2002 : SMR important, AMSR II / sels de calcium – avis de renouvellement d'inscription du 11/06/2008 : SMR important / ASMR V dans la prise en charge**),
- RENVELA (laboratoire GENZYME) (**avis du 21/10/2009 : SMR important, ASMR V dans la prise en charge**).

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'OSVAREN repose sur :

- une étude clinique de phase III (CALMAG-01<sup>1</sup>), dont l'objectif était de déterminer la non-infériorité d'OSVAREN par rapport au sevelamer (RENAGEL) en termes de taux de phosphate sérique chez des patients insuffisants rénaux dialysés.
- une étude supportive<sup>2</sup> dont l'objectif était de comparer l'efficacité d'OSVAREN par rapport au carbonate de calcium en termes de phosphorémie et de calcémie chez des patients hémodialysés.

A l'appui de sa demande le laboratoire a également cité :

- 8 études cliniques concernant l'acétate de calcium en monothérapie (Emmett 1991, Hervas 2003, Qunibi 2004 et 2008, Bleyer 1999, Pflanz 1994, Conolly 1995 et Janssen 1996),
- 4 études concernant le carbonate de magnésium en monothérapie (Tzanakis 2008, Spiegel 2007, Delmez 1996 et O'Donovan 1986)

Ces études n'ayant pas évalué l'intérêt de l'association des deux principes actifs, telle que contenue dans OSVAREN, elles ne seront pas développées dans cet avis.

Enfin, le laboratoire a cité un certain nombre d'études pour justifier de l'intérêt du magnésium sur la réduction du phosphore, la réduction de la quantité de calcium délivrée au patient, les taux de PTH, les calcifications artérielles, l'épaisseur de l'intima média ...qui, compte tenu de leur faible qualité méthodologique (notamment avis d'expert, faibles effectifs, études ouvertes, études *in vitro*...) ne permettent pas de tirer de conclusion.

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1. Etude CALMAG-01

Méthode : étude de non-infériorité OSVAREN versus RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer), randomisée, en simple-aveugle (investigateur masqué) en groupe parallèle, chez 244 patients en hémodialyse ou hémodiafiltration en ligne, suivis pendant 24 semaines.

La non-infériorité était admise si la limite supérieure de l'intervalle de confiance ne dépassait pas la limite fixée à 0,15 mmol/l.

Critères d'inclusion : patients de 18 à 85 ans, stables, en hémodialyse ou hémodiafiltration en ligne 3 fois par semaine depuis au moins 3 mois et les continuant, et :

- volontaires pour poursuivre leur régime alimentaire pendant la durée de l'étude,
- avec un taux de phosphate sérique  $\geq 1,78$  mmol/l (5,5 mg/dl) après la période de 2 semaines de wash-out,
- ne nécessitant pas de traitement à base de vitamine D ou de calcimimétiques ou sous traitement depuis au moins 1 mois,
- avec une espérance de vie non inférieure à la durée de l'étude.

1 De Francisco et al. Evaluation of calcium acetate / magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients : a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25:3707-17.

2 Deuber et al. Long-term efficacy and safety of an oral phosphate binder containing both calcium acetate and magnesium carbonate in haemodialysis patients. *Nieren Hochdruck* 2004 ;33 :403-8.

### Traitement :

Au cours de la période de pré-inclusion (2 à 3 semaines), tous les patients prétraités par chélateurs de phosphate ont arrêté leur traitement et ont été ensuite randomisés en deux groupes :

- OSVAREN (calcium acetate 435-468 mg, magnesium carbonate 235 mg), n=122 (105 en per protocole),
- RENAGEL 800 mg, n=122 (99 en per protocole).

La dose initiale des deux traitements était d'au moins 4 comprimés par jour ; la dose a ensuite été augmentée progressivement de 2-3 comprimés / jour afin d'atteindre et de maintenir un taux de phosphate sérique < 1,78 mmol / L (5,5 mg / dL) jusqu'à la fin de l'étude.

Critère de jugement principal : Taux de phosphate sérique à 25 semaines de traitement.

Critères de jugement secondaires : Taux de calcium et de magnésium sérique à 25 semaines de traitement.

### RESULTATS :

Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables à l'inclusion. Les patients du groupe OSVAREN étaient plus âgés que dans le groupe RENAGEL : 59,2 ± 13,72 ans versus 55,9 ± 11,75 ans.

#### *Taux de phosphates sériques à 25 semaines*

	<b>OSVAREN</b> (calcium+magnesium) moyenne ± DS	RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) moyenne ± DS	Différence OSVAREN vs RENAGEL
<b>Analyse PP</b> mmol/l	<b>n=105</b> <b>1,704 ± 0,4806</b> <b>[0,87 ; 3,04]</b>	<b>n=99</b> 1,7069 ± 0,6066 [0,59 ; 3,93]	-0,0693 IC 97,5%(-∞ ; 0,0692]

Après 25 semaines, la borne supérieure de l'intervalle de confiance observée a été de 0,0692, soit inférieure à la limite fixée dans le protocole [0,15 mmol/l]. La non infériorité d'OSVAREN par rapport à RENAGEL en termes de taux phosphate sérique a été démontrée.

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

### Critères secondaires :

Après 24 semaines de traitement une augmentation significative a été observé dans le groupe OSVAREN par rapport à RENAGEL en termes de :

- taux de calcium sérique: 0,071 ± 0,1790 mmol/l versus 0,004 ± 0,1522 mmol/l, différence 0,0477 mmol/l, IC 95% [0,0162 ; 0,0793], p=0,0032,
- taux de magnésium sérique : 0,304 ± 0,2285 mmol/l versus 0,043 ± 0,1453 mmol/l, différence 0,2597 mmol/l, IC 95% [0,2137 ; 0,3056], p<0,0001.

### 3.1.2. Etude Deuber 2004<sup>2</sup>

Méthode : étude comparative (acétate de calcium 435 mg + carbonate de magnésium 235 mg versus carbonate de calcium 500 mg) randomisée, ouverte, réalisée chez 50 patients insuffisants rénaux hémodialysés depuis 18 à 36 mois, suivis pendant 36 mois.

Avant l'inclusion dans cette étude, une phase rétrospective de 1 an, au cours de laquelle tous les patients étaient traités par carbonate de calcium 500 mg seulement, a été réalisée.

#### Traitement :

- acétate de calcium 435 mg + carbonate de magnésium 235 mg, n=25,
- carbonate de calcium 500 mg, n=25.

Les informations relatives aux posologies et leur évolution potentielle au cours de l'étude ne sont pas disponibles dans la publication.

Critères d'évaluation : taux de phosphate et de calcium sérique évalués tous les mois, taux de parathormone et taux de magnésium évalués tous les 6 mois jusqu'à 36 mois. Ces critères n'ont pas été hiérarchisés.

#### Résultats :

Après 36 mois de traitement une réduction significative a été observée dans le groupe traité par acétate de calcium + carbonate de magnésium par rapport au carbonate de calcium en termes de :

- taux de phosphates : réduction de  $0,39 \text{ mmol/l} \pm 0,27$  versus  $0,15 \text{ mmol/l} \pm 0,27$ ,  $p < 0,05$ ,
- taux de calcium : réduction de  $0,14 \text{ mmol/l} \pm 0,13$  versus  $0,01 \text{ mmol/l} \pm 0,19$ ,  $p < 0,05$ ,

Par ailleurs, une augmentation significative des taux de magnésium a été observée dans le groupe traité par acétate de calcium + carbonate de magnésium par rapport au carbonate de calcium : augmentation de  $0,10 \text{ mmol/l} \pm 0,13$  versus  $-0,01 \text{ mmol/l} \pm 0,13$ ,  $p < 0,001$ .

Enfin, la quantité de chélateurs utilisée dans cette étude était significativement plus importante dans le groupe traité par acétate de calcium + carbonate de magnésium par rapport au carbonate de calcium en termes de :

- nombre moyen de comprimés/jour :  $7,92 \pm 2,58$  versus  $6,24 \pm 2,28$ ,  $p = 0,013$ ,
- dose de chélateurs :  $2,20 \pm 1,66$  versus  $0,60 \pm 2,12$ ,  $p = 0,002$ .

Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (ouverte, faible effectif, absence de calcul *a priori* du nombre de sujet nécessaire, critères de jugement multiples non hiérarchisés, posologie moyenne du comparateur supérieure à celle recommandée par l'AMM), les résultats de cette étude sont exploratoires, doivent être interprétés avec prudence et confirmés par des études de meilleur niveau de preuve réalisées chez un plus grand nombre de patients.

### **3.2. Effets indésirables**

Dans l'étude CALMAG-01 des effets indésirables ont été observés chez 89/125 patients (71,2%) du groupe OSVAREN et 95/127 (74,8%) du groupe RENAGEL. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des :

- troubles musculosquelettiques (principalement spasmes musculaires): 1,7% versus 0,2%,
- troubles gastro-intestinaux (principalement diarrhées et nausée) : 3,6% versus 9,1%,
- troubles métaboliques : 3,1% versus 1,4% avec notamment des hypermagnésémies (2,1% versus 0,5%),

### 3.3. Conclusion

L'efficacité et de la tolérance d'OSVAREN ont été évaluées dans deux études cliniques comparatives randomisées : une étude de non-infériorité de phase III versus RENAGEL (Sevelamer) et une étude « supportive » versus carbonate de calcium.

Après 25 semaines de traitement, chez 244 patients âgés de 18 à 85 ans, stables, en hémodialyse ou hémofiltration depuis au moins 3 mois et les continuant, la borne supérieure de l'intervalle de confiance (0,0692) était inférieure à la limite fixée dans le protocole [0,15 mmol/l], démontrant ainsi la non infériorité d'OSVAREN par rapport à RENAGEL en termes de taux phosphate sérique (critère de jugement principal). L'analyse en ITT confirme les résultats observés en *per protocole*.

Dans l'étude « supportive », réalisée chez 50 patients insuffisants rénaux hémodialysés depuis 18 à 36 mois, après 36 mois de traitement une réduction significative a été observée dans le groupe traité par acétate de calcium/carbonate de magnésium par rapport au carbonate de calcium en termes de réduction de la :

- phosphatémie : - 0,39 mmol/l  $\pm$  0,27 versus - 0,15 mmol/l  $\pm$  0,27, p<0,05,
- calcémie : - 0,14 mmol/l  $\pm$  0,13 versus - 0,01 mmol/l  $\pm$  0,19, p<0,05.

Par ailleurs, l'augmentation de la magnésémie a été plus importante dans le groupe traité par acétate de calcium/carbonate de magnésium par rapport au carbonate de calcium : + 0,10 mmol/l  $\pm$  0,13 versus -0,01 mmol/l  $\pm$  0,13, p<0,001.

Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (ouverte, faible effectif, absence de calcul *a priori* du nombre de sujet nécessaire, critères de jugement multiples non hiérarchisés, posologie moyenne du comparateur supérieure à celle recommandée par l'AMM), ses résultats doivent être interprétés avec prudence et confirmés par des études de meilleur niveau de preuve réalisées chez un plus grand nombre de patients.

Dans l'étude versus RENAGEL les effets indésirables les plus fréquemment observés avec acétate de calcium/carbonate de magnésium ont été : spasmes musculaires (1,7% vs 0,2% avec sevelamer), diarrhées (1,2% vs 1,4%) et nausée (1% vs 1,7%), troubles métaboliques (3,1% vs 1,4%) notamment des hypermagnésémies (2,1% vs 0,5%).

On ne dispose pas d'étude ayant pour objectif principal de comparer l'efficacité d'OSVAREN à celle de l'acétate de calcium (PHOSPHOSORB) ou du carbonate de lanthane (FOSRENOL)

Par ailleurs, il persiste des incertitudes quant aux effets potentiels à long terme de l'accumulation osseux du magnésium chez les dialysés.

## 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 ayant une insuffisance rénale chronique.

OSVAREN entre dans le cadre d'un traitement préventif.

L'efficacité d'OSVAREN a été démontrée en terme de réduction de la phosphatémie chez des patients insuffisants rénaux dialysés ; l'efficacité de cette spécialité en termes de morbi-mortalité, n'a, à ce jour, pas été établie.

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

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques, constituées principalement par le carbonate de calcium, l'acétate de calcium, le sevelamer et le carbonate de lanthane.

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

La réduction du retentissement de l'IRC sur la qualité de vie est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité de santé publique établie (loi de Santé publique de 2004).

Toutefois, en termes de réduction de l'hyperphosphatémie, ce besoin est au moins partiellement couvert par les médicaments existants (sevelamer, autres sels de calcium et sel de lanthane).

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

Par ailleurs, il existe une incertitude sur la tolérance de OSVAREN en termes d'accumulation tissulaire de magnésium (notamment osseuse).

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

Le service médical rendu par OSVAREN est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

OSVAREN, association d'acétate de calcium et de carbonate de magnésium, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'hyperphosphatémie des patients insuffisants rénaux chroniques en hémodialyse ou dialyse péritonéale..



### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Chez les patients dialysés pour insuffisance rénale chronique, l'hyperphosphatémie 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, on utilise les sels de calcium, le sevelamer ou le carbonate de lanthane.

OSVAREN, représente une alternative aux autres chélateurs de phosphate en cas d'hyperphosphatémie associée à l'insuffisance rénale chronique traitée par hémodialyse, ou dialyse péritonéale.

### **4.4. Population cible**

La population cible d'OSVAREN correspond aux patients insuffisants rénaux chroniques dialysés et hyperphosphorémiques.

Le nombre de patients avec insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ou dialyse péritonéale peut être estimé à environ 31 000 (Rapport REIN 2007<sup>3</sup>) 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.

### **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'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

---

3 Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie, <http://www.soc-nephrologie.org/REIN/index.htm>