

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juillet 2009

PHOSPHOSORB 660 mg, comprimé pelliculé
Flacon de 200, (CIP : 381 466-0)

Laboratoires FRESenius MEDICAL CARE FRANCE

Acétate de calcium

Liste II

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle) : 7 septembre 2007

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Acétate de Calcium

1.2. Indication

« Hyperphosphatémie chez des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés ».

1.3. Posologie

« PHOSPHOSORB 660 mg doit toujours être utilisé sous surveillance médicale stricte (cf. RCP, paragraphe « mises en garde et précautions particulières d'emploi »).

Chez les adultes : La dose initiale recommandée est de deux comprimés (334 mg de calcium) trois fois par jour. La dose doit être progressivement augmentée jusqu'à ce que le taux de phosphore sérique souhaité soit atteint, à condition qu'il n'y ait pas d'hypercalcémie. Pour la plupart des patients, 3 à 4 comprimés sont nécessaires à chaque repas.

Il peut être nécessaire d'augmenter ou de diminuer la dose en fonction de l'apport alimentaire en phosphate ou de son élimination au cours de la dialyse.

Chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans) : Il n'existe pas de données suffisantes concernant les effets de l'acétate de calcium en fonction de l'âge en pédiatrie. Par conséquent, PHOSPHOSORB 660 mg ne peut être recommandé chez ces patients.

Chez les personnes âgées : Une posologie normale est recommandée chez les personnes âgées. Les comprimés ne doivent être pris qu'au moment des repas pour assurer une chélation optimale du phosphate. Les comprimés doivent, de préférence, être avalés entiers. 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, en deux moitiés qui seront avalées l'une après l'autre. Dans ce cas, les comprimés doivent être divisés en deux, juste avant ingestion pour éviter qu'ils ne développent un goût d'acide acétique. En cas de dose oubliée, la dose suivante doit être prise au moment normal (ne pas prendre de dose complémentaire pour remplacer la dose manquée) ».

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

A : voies digestives et métabolisme
A12 : suppléments minéraux
A12A : calcium
A12AA : calcium
A12AA12 : calcium acetate anhydre

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sel d'aluminium (gel de carbonate/hydroxyde d'aluminium) : LITHIAGEL suspension buvable
Carbonate de lanthane : FOSRENOL (250, 500, 750 et 1000 mg), comprimé à croquer.
Sevelamer : RENAGEL 800 mg, comprimé pelliculé

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité et tolérance

Le laboratoire a fourni 18 études.

- une étude versus placebo (Emmett 1991¹),
- cinq études versus sevelamer (Hervas 2003², Qunibi 2004³ et 2008⁴, Bleyer 1999⁵ et Brewster 2006⁶). L'étude Brewster 2006⁷, étude rétrospective sur données médicales, ne sera pas développée dans cet avis.
- une étude versus carbonate de lanthane (Finn 2008⁷). Dans cette étude le carbonate de lanthane a été comparé aux autres traitements hypophosphorémiants. En l'absence de comparaison directe (analyse spécifique en sous-groupe) entre les différents traitements hypophosphorémiants et notamment l'acétate de calcium (PHOSPHOSORB), cette étude ne sera pas développée dans cet avis.
- huit études versus carbonate de calcium (Schaefer 1991⁸, Delmez 1992⁹, Caravaca 1992¹⁰, Ring 1993¹¹, Ben Hamida 1993¹², Pflanz 1994¹³, Almirall 1994¹⁴, Conolly 1995¹⁵),
- une étude versus hydroxyde d'aluminium (Janssen 1996¹⁶).

Deux études pédiatriques ont également été fournies (études Pieper 2006¹⁷ et Wallot 1996¹⁸). Dans la mesure où l'AMM ne recommande pas l'utilisation de PHOSPHOSORB chez les enfants et les adolescents, ces études ne seront pas développées dans cet avis.

Ces études ont toutes été réalisées chez des patients insuffisants rénaux chroniques hémodialisés.

Seules les études comparatives versus placebo ou comparateur actif dans lesquelles des tests statistiques ont été réalisées entre les groupes comparés et ayant inclus plus de 30 patients seront développées dans cet avis. Selon ces critères, 8 études ont été retenues. Leurs caractéristiques méthodologiques et leurs principaux résultats sont présentés dans le tableau joint en annexe.

Dans la mesure où les critères principaux et secondaires n'étaient pas clairement identifiés et hétérogènes d'une étude à l'autre, seuls les résultats relatifs à la phosphatémie (S-PO₄) et

1 Emmett M et al. "Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients". Am J Kidney Dis 1991; 17(5), 544-550

2 Hervas JG et al. "Treatment of hyperphosphatemia with sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients: a comparison with calcium acetate". Kidney International, Vol.63, Supplement 85 (2003), pp 569-572.

3 Qunibi W et al. "Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study)". Kidney International, Vol. 65 (2004), pp 1914-1926.

4 Qunibi W et al. "A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the calcium acetate renagel evaluation-2 (CARE-2) study". Am J Kidney Dis 2008; 51(6):952-65.

5 Bleyer et al. "A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients" American Journal of Kidney diseases Vol 33,N°4 (april), 19 99:694-701

6 Brewster U et al. "Long-term comparison of sevelamer hydrochloride to calcium-containing phosphate binders". Nephrology 2006; 11, 142-146.

7 Finn WF et al. "Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia:safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients Clinical" Nephrology, Vol. 65 – No. 3/2006 (191-202).

8 Schaefer K et al. "The treatment of uraemic hyperphosphatemia with calcium acetate and calcium carbonate: a comparative study". Nephrol Dial Transplant 1991; 6:170-175.

9 Delmez JA et al. "Calcium Acetate as a Phosphorus Binder in Hemodialysis Patients". J Am Soc Nephrol 1992 Jul;3(1):96-102.

10 Caravaca F et al. "Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate binders in hemodialysis patients". Nephron 1992;60:423-427.

11 Ring T , et al. "Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphorus binders in patients on chronic haemodialysis: a controlled study". Nephrol Dial Transplant (1993) 8:341-346.

12 Ben Hamida F et al. "Long-Term (6 Months) Cross-Over Comparison of Calcium Acetate with Calcium Carbonate as Phosphate Binder". Nephron 1993;63(3):258-62.

13 Pflanz S et al. "Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate-binding agents in chronic haemodialysis". Nephrol Dial Transplant (1994) 9:1121-1124.

14 Almirall J et al. "Calcium acetate versus calcium carbonate for the control of serum phosphorus in hemodialysis patients". Am J Nephrol 1994;14:192-196.

15 Connolly J et al. "Calcium acetate versus calcium carbonate in chronic haemodialysis". Nephrology 1995; 1, 47-50.

16 Janssen MJ et al. "Aluminium hydroxide, calcium carbonate and calcium acetate in chronic intermittent hemodialysis patients". Clinical Nephrology 1996; 45(2):111-119.

17 Pieper AK et al. "A randomized crossover trial comparing sevelamer with calcium acetate in children with CKD". Am J Kidney Dis 2006, 47:625-635.

18 Wallot M et al. "Calcium acetate versus calcium carbonate as oral phosphate binder in pediatric and adolescent hemodialysis patients". Pediatr Nephrol (1996) 10:625-630.

la survenue d'une hypercalcémie seront présentés (cf. annexe). La multiplicité des critères de jugement en l'absence de hiérarchisation rendent l'interprétation des résultats difficile.

Note : L'hypercalcémie chez l'insuffisant rénal est un facteur de risque de mortalité globale¹⁹

3.2. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance de PHOSPHOSORB reposent sur 8 études versus placebo, sevelamer, carbonate de calcium. La majorité de ces études ont été réalisées en ouvert, sur des effectifs modestes avec des durées de suivi courtes (quelques semaines) à l'exception des études Qunibi 2008 et Janssen 1996 (1an).

Etude versus placebo :

Dans l'étude Emmett 1991, une réduction significative de la phosphatémie (S-PO₄) a été observée sous acétate de calcium (PHOSPHOSORB) par rapport au placebo.

Etudes versus sevelamer :

Dans les études Hervas 2003 et Bleyer 1999, aucune différence significative en termes de réduction de la S-PO₄ n'a été démontrée entre les groupes traités par acétate de calcium (PHOSPHOSORB) et sevelamer. Un nombre d'hypercalcémie significativement plus important a été observé sous acétate de calcium que sous sevelamer :

- étude Hervas 2003 : 8,9% versus 7,1% (NS),
- étude Bleyer 1999 : 27% versus 5%, p<0,0001.

Dans l'étude Qunibi 2004, une diminution significative de la S-PO₄ a été montrée sous acétate de calcium versus sevelamer (différence -1,08 mg/dl, p=0,0006) associée à une augmentation de la calcémie (S-Ca) (différence 0,63 mg/dl, p<0,0001).

Dans l'étude Qunibi 2008, la non-infériorité de l'acétate de calcium par rapport au sevelamer a été démontrée en termes de score de calcification de l'artère coronaire.

Etudes versus carbonate de calcium :

Dans l'étude Janssen 1996, aucune différence significative en termes de réduction de la S-PO₄ n'a été démontrée entre les groupes traités par acétate de calcium (PHOSPHOSORB) et carbonate de calcium. Un nombre d'hypercalcémie significativement plus important a été observé sous carbonate de calcium que sous l'acétate de calcium (31% versus 18%).

Dans l'étude Conolly 1995, aucune différence significative en termes de réduction de la S-PO₄ n'a été démontrée entre les groupes traités par acétate de calcium (PHOSPHOSORB) et carbonate de calcium. Cette étude a montré un apport en calcium élément moindre sous acétate de calcium que sous carbonate de calcium sans démonstration d'une différence en termes d'absorption effective de calcium. Par ailleurs, cet apport réduit en quantité de calcium élément observée sous acétate de calcium a été associé à une moins bonne tolérance digestive que sous carbonate de calcium.

Enfin, un nombre d'hypercalcémie significativement plus important a été observé sous carbonate de calcium que sous l'acétate de calcium 11/32 patients versus 4/32 patients.

Dans l'étude Pflanz 1994, une diminution significative de la S-PO₄ a été démontrée sous acétate de calcium (PHOSPHOSORB) versus carbonate de calcium : 1,51 ± 0,65 mmol/l vs. 1,80 ± 0,50, p<0,005. Des hypercalcémies ont été observées chez 2 patients du groupe acétate de calcium ; aucune hypercalcémie n'a été observée dans le groupe carbonate de calcium.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous acétate de calcium ont été : hypercalcémie, nausées, vomissement, diarrhée, constipation.

Aucune étude dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité de l'acétate de calcium (PHOSPHOSORB) à celle du carbonate de lanthane (FOSRENOL) n'est actuellement

19 Greneche et al. « Le choix entre dialyse pritonéale et hémodialyse : une revue critique de la littérature » Néphrologie et thérapeutique (2005) 213-220.

disponible. Il n'y a pas non plus d'étude concernant l'acétate de calcium chez des patients en dialyse péritonéale.

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.

PHOSPHOSORB entre dans le cadre d'un traitement préventif.

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, carbonate de lanthane et le sevelamer.

Intérêt de santé publique :

L'hyperphosphorémie est fréquente chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Si il est admis que l'hyperphosphorémie est associée à un risque accru de morbidité, l'impact sur la mortalité n'est pas établi. En conséquence, le fardeau de la maladie ne peut être quantifié.

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

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

Le service médical rendu par PHOSPHOSORB est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

PHOSPHOSORB (acétate de calcium) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés avec hyperphosphorémie.

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 PHOSPHOSORB 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 2007²⁰) 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.

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

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

Annexe - Résumé des études

S-Ca : calcium sérique,
S-PO₄ : phosphore sérique,
CaAc : acétate de calcium,
Ca x P : produit phosphocalcique,

PTH : parathormone,
HD-Ca : Ca dans le bain de dialyse
IRC : insuffisance rénale chronique

Pbo : placebo
ND : non disponible
ATV : atorvastatine

Etude	Méthode	Patients	Traitements	Résultats	Effets indésirables
Etude versus placebo					
Emmett, 1991 14 semaines	Etude prospective séquentielle en 2 parties Partie A : ouverte, 1 seul bras (CaAc) (12 semaines) Partie B : contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle et croisée (2 semaines) <u>Critères d'évaluation</u> : S-PO ₄ , S-Ca	Patients adultes IRC en hémodialyse 3 fois par semaine Partie A : n = 91 Partie B : n = 68 Agé moyen : 55 ans	Partie A : CaAc, n = 91 Partie B : n = 68 CaAc : n=36 Pbo : n=32	Partie B : Après 2 semaines : - S-PO ₄ : -0,52 mmol/l sous CaAc vs +0,23 mmol/l sous Pbo, p<0,01 - S-Ca : +0,15 mmol/l sous CaAc vs -0,05 mmol/l sous Pbo.	Cinq cas d'hypercalcémie modérée transitoire sous CaAc
Etudes versus sevelamer					
Hervas, 2003 34 semaines	Etude comparative CaAc vs sevelamer, randomisée <u>Critères d'évaluation</u> : S-PO ₄	Patients adultes en hémodialyse 3 fois par semaine ≥ 3 mois n = 51 Age moyen : 60,4±15,1 ans	Sevelamer, n= ND CaAc, n=ND	Après 34 semaines S-PO ₄ : -1,6 ± 0,1 mg/dl (-21,3%) sous CaAc vs -2,29 ± 0,05 mg/dl (-28,3%) sous sevelamer, NS	Au moins 1 épisode d'hypercalcémie chez 8,9% sous CaAc et 7,1% des patients sous sevelamer (NS) Incidence des EI identique dans les 2 groupes EI les plus fréquents : diarrhées (38 vs 36%), constipation.
Qunibi, 2004 (CARE) 8 semaines	Etude comparative CaAc vs sevelamer, randomisée, en double aveugle <u>Critères d'évaluation</u> : Ca x P S-PO ₄ S-Ca	Patients adultes en hémodialyse ≥ 3 mois n = 98 Age moyen : 53,1±14,0 ans	Sevelamer, n= 50 CaAc, n=48	S-PO ₄ : diminution plus importante sous CaAc vs sevelamer, différence -1,08 mg/dl, p=0,0006 S-Ca : augmentation plus importante sous CaAc vs sevelamer, différence 0,63 mg/dl, p<0,0001 Ca x P : diminution plus importante sous CaAc vs sevelamer, différence 6,1 mg ² /dl ² , p<0,0001	Significativement plus d'hypercalcémie sous CaAc vs sevelamer : OR 6,1 [2,8 ; 13,3], p<0,0001 Incidence des EI, notamment gastro-intestinaux, identique dans les 2 groupes

Etude	Méthode	Patients	Traitements	Résultats	Effets indésirables
Etudes versus sevelamer					
Qunibi, 2008 (CARE-2) 52 semaines	Tester l'hypothèse selon laquelle la progression de la calcification serait identique chez des patients hémodialisés traités par CaAc ou par sevelamer lorsque le LDL-C est diminué jusqu'à un niveau cible <70 mg/dL (<1,81 mmol/L) Etude de non-infériorité (borne supérieure à 1,8), randomisée, contrôlée, en ouvert CaAc + ATV vs. Sevelamer ± ATV <u>Critères d'évaluation</u> : Variation du score de calcification de l'artère coronaire (CAC)	Patients adultes en hémodialyse chronique > 3 mois (et ≤5 ans) S-PO ₄ >5,5 mg/dL n = 203 Age moyen : 59 ans	CaAc + atorvastatine, n= 103 91% des patients sous atorvastatine Sevelamer ± atorvastatine n=100 79% des patients sous atorvastatine	Après 52 semaines : Augmentation moyenne des scores CAC de 35% sous CaAc vs. 39% sous sevelamer, avec un rapport ajusté pour la covariable CaAc/sevelamer = 0,994, IC 95% [0,851-1,161] <1,8 → non-infériorité démontrée	Incidence des EI identique dans les 2 groupes EI les plus fréquents : diarrhées (16 vs 16%), nausées (17 vs 17%), vomissements (17 vs 18%).
Bleyer, 1999 2 x 8 semaines	Etude comparative CaAc vs sevelamer randomisée, en ouvert et croisée <u>Critères d'évaluation</u> : S-PO ₄ S-CA, Ca x P	Patients adultes en hémodialyse S-PO ₄ > 6 mg/dL n = 83 Age moyen : 54,5 ± 15 ans	CaAc, n=ND Sevelamer, n=ND	Pas de différence (NS) significative en termes de diminution de S-P O ₄ , Ca x P S-CA : augmentation sous CaAc vs sevelamer (0,2 mg/dl vs 0,6 mg/dl, p<0,0001	Incidence des EI identique dans les 2 groupes. Au moins 1 épisode d'hypercalcémie chez 27% des patients sous CaAc contre 5% sous sevelamer (p<0,0001).
Etude versus carbonate de Calcium					
Pflanz, 1994 2 x 6 semaines	Etude comparative CaAc vs. CaCO ₃ randomisée, en ouvert et croisée, réalisée dans un seul centre <u>Critères d'évaluation</u> : S-PO ₄ S-Ca	Patients adultes en hémodialyse chronique n = 31 Age moyen : 59,5 ans	CaAc, n= 31 CaCO ₃ n= 31	S-PO ₄ : diminution plus importante sous CaAc vs Ca CO ₃ : 1,51 ± 0,65 vs. 1,80 ± 0,50 mmol/l, p<0,005 S-Ca : augmentation sous CaAc vs CaCO ₃ : 2,40 vs. 2,32 mmol/l, p<0,005.	Arrêt de traitement en raison de troubles GI : 2 patients sous CaAc vs. 1 sous CaCO ₃ . S-Ca >2,70 mmol/l chez 2 patients sous CaAc et 6 d'hypercalcémie légère
Connolly, 1995 12 semaines	Etude comparative CaCO ₃ vs. CaAc randomisée, en aveugle, croisée <u>Critères d'évaluation</u> : S-PO ₄ S-Ca	Patients adultes en hémodialyse chronique n = 32 Age moyen : 51 ± 24 ans S-PO ₄ ≤ 1,85 mmol/l	CaAc, n= 32 CaCO ₃ n= 32	S-PO ₄ : Pas de différence (NS) significative en termes de diminution de S-PO ₄ S-Ca : Pas de différence (NS) significative en termes de diminution de S-Ca.	Hypercalcémie : 4 patients sous CaAc vs 11 sous CaCO ₃ Arrêt de traitement pour effets indésirables GI : 5 patients sous CaAc
Janssen, 1996 12 mois	Evaluer l'efficacité de Al(OH) ₃ , CaCO ₃ et CaAc chez des patients hémodialisés. Etude comparative Al(OH) ₃ [3 mois] vs. Puis CaAc [9 mois] vs CaAc vs. CaCO ₃ prospective ouverte, randomisée, <u>Critères d'évaluation</u> : S-PO ₄ S-Ca	Patients adultes en hémodialyse chronique n = 53 Age moyen : 57 ± 2 ans	Al(OH) ₃ [3 mois] vs. Puis CaAc [9 mois], n=15 CaAc, n=18 CaCO ₃ , n=20	S-PO ₄ : Pas de différence (NS) significative en termes de diminution de S-PO ₄ entre CaAc et CaCO ₃ En ingestion préprandiale S-Ca : ND entre les deux sels	Hypercalcémie : 18% sous CaAc (18%) vs 31% sous CaCO ₃