

AVIS DE LA COMMISSION

18 décembre 2002

**RENAGEL 400 mg , comprimé pelliculé Boîte de 360**  
**RENAGEL 800 mg , comprimé pelliculé Boîte de 180**

**Laboratoires GENZYME**

sevelamer

Liste I

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

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1 Principe actif

Sevelamer

### 1.2 Originalité

RENAGEL est un chélateur du phosphate, polymère du chlorhydrate de polyallylamine non absorbé, dépourvu d'aluminium et de calcium.

RENAGEL 403mg, gélule a obtenu une AMM le 28 janvier 2000 dans la même indication.

Originalité de la forme RENAGEL comprimé : dosage à 800 mg.

### 1.3 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.

### 1.4 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
1,94 – 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 plage posologique 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/repas ce qui équivaut à 2 comprimés de 800mg/repas (ou 4 comprimés à 400 mg/repas).

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1 Classement ATC (2002)

V	:	Divers
03	:	Tous autres médicaments
A	:	Tous autres médicaments
E	:	Médicament de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphorémie
02	:	Sevelamer

### 2.2 Médicaments de comparaison

- Sel d'aluminium  
LITHIAGEL (gel de carbonate et d'hydroxyde d'aluminium), suspension buvable en flacon
- Sel de calcium :
  - CALCIDIA 1,54 g (carbonate de calcium), granulé pour suspension buvable en sachet B20
  - EUCALCIC 1,2 g/15 ml (carbonate de calcium), suspension buvable en sachet B30

### 2.3 Evaluation concurrentielle

- le premier en nombre de journées de traitement :  
CALCIDIA 1,54 g, (carbonate de calcium), granulé pour suspension buvable en sachet

- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :  
LITHIAGEL (gel de carbonate et d'hydroxyde d'aluminium), suspension buvable en flacon

-le dernier inscrit :  
EUCALCIC 1,2 g/15 ml, (carbonate de calcium), suspension buvable en sachet (JO 30/01/1993)

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire dépose les études examinées en avril 2000 (pour la forme gélule 403 mg) plus une étude : étude multicentrique randomisée ouverte comparant RENAGEL 800mg comprimé à un SEL DE CALCIUM (acétate en Amérique du Nord et carbonate en Europe) chez 202 patients hémodialysés traités pendant 52 semaines.

Inclusion : patients hémodialysés dont la phosphorémie après une période de wash-out de 1 à 2 semaines atteignait une valeur supérieure à 5,5mg/dl (1,78mmol/l)

Une première phase de titration (semaines 1 à 12) permettait d'adapter la dose de sevelamer ou du sel de calcium pour obtenir une phosphorémie comprise entre 3 et 5mg/dl tout en maintenant une calcémie inférieure à 10,5mg/dl.

Pendant la seconde phase de l'étude (semaines 13 à 52), en complément des ajustements de dose du sevelamer ou du sel de calcium, une adaptation de la dose de vitamine D ou du calcium étaient réalisés en fonction des valeurs de la phosphorémie, calcémie et concentration plasmatique d'iPTH (ciblée entre 150 et 300pg/ml).

#### 3.1 Efficacité

Critères de jugement :

Critères primaires : phosphorémie (P), concentration sérique du produit calcium/phosphate, concentration sérique en parathormone intact (iPTH).

Critères secondaires :

- critères biochimiques :
  - calcémie, incidence des épisodes hypercalcémiques
  - patients dont la concentration plasmatique iPTH est supérieure à 300pg/ml à la 12<sup>ème</sup> semaine,
  - pourcentage de patients équilibrés (valeurs des concentrations plasmatiques en Ca, P et iPTH dans des valeurs optimales définies),
  - fréquence des ajustements
  - profil lipidique.
- calcifications cardiovasculaires (variation du Score AGATSTON qui intègre volume et densité des calcifications)

Les doses moyennes de sevelamer et de sels de calcium étaient respectivement de 6,5g et de 4,3g par patient et par jour.

## Résultats :

Valeurs à 52 semaines	RENAGEL (n= 99)	SEL de CALCIUM (n=101)	p intergroupe
Phosphorémie moyenne (mmol/l)	1,68	1,68	
Variation de phosphorémie pendant la phase chronique (mmol/l)	-0,71	-0,71	NS
Concentration plasmatique moyenne du produit Ca x P (mmol/l) <sup>2</sup>	4	4,24	
Variation du produit Ca x P pendant la phase chronique (mmol/l) <sup>2</sup>	-1,72	-1,30	NS
iPTH : répondeurs* en phase chronique	37%	25%	NS
Valeur moyenne calcémie (mmol/l)	2,34	2,43	
Variation de calcémie pendant la phase chronique (mmol/l)	- 0,004	+ 0,1165	S
Pourcentage de patients ayant une calcémie supérieure à 10,5mg/dl pendant la phase chronique	17%	43%	S
Cholestérol total moyen (mmol/l)	3,87	4,95	S
Variation par rapport baseline	(- 1,1)	(aucune)	
Cholestérol LDL (mmol/l)	1,76	2,80	S

\* sont considérés répondeurs les patients dont la concentration plasmatique en iPTH est comprise entre 150 et 300 pg/ml.

### - Calcémie :

Les épisodes hypercalcémiques ont été moins fréquents pour les patients du groupe traités par sevelamer que pour les patients du groupe traités par sel de calcium.

- La proportion de patients équilibrés (Ca, P, iPTH) n'est pas différente entre les deux groupes (46% groupe sevelamer versus 41% groupe sel de calcium en phase chronique).

### - Calcifications cardiovasculaires :

La progression des calcifications a été moins importante dans le groupe RENAGEL que dans le groupe traité par sel de calcium (progression de la médiane du score AGATSTON de 25% contre 5,77% pour les calcifications des artères coronaires et 28% versus 5,6% pour les calcifications aortiques).

### 3.2 Effets indésirables

Effets indésirables:

	RENAGEL (n=99)	Sel de CALCIUM (n=101)	p
Effets indésirables gastro-intestinaux*	62%	64,4%	NS
Effets indésirables gastro-intestinaux considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement	37,4%	16,8%	S
Effets indésirables d'ordre général	37%	55%	S
Effets indésirables musculo-squelettique	29%	47%	S
Effets indésirables respiratoires	22%	38%	S
Patients ayant présenté au moins un effet indésirable grave	42	57	NS
Sortie d'étude pour effet indésirable (effet probablement lié au traitement)	27 (19)	10 (5)	

\* exprimés en pourcentage de patients ayant présenté l'effet indésirable

La dyspepsie est plus fréquemment rapportée dans le groupe traité par RENAGEL que dans le groupe traité par sel de calcium (16,2% versus 6,9%).

Les effets indésirables graves étaient majoritairement gastro-intestinaux et plus fréquents sous RENAGEL que sous sel de calcium (6,1% versus 2%). Un cas mortel pouvant être lié à la prise du sevelamer a été rapporté (obstruction intestinale).

Sorties d'essai totales: 39/100 groupe RENAGEL versus 28/102 groupe CALCIUM

### 3.3 Conclusion

Après 1 an de traitement, RENAGEL, comme les SELS DE CALCIUM, permet de diminuer et de contrôler la phosphorémie et la concentration du produit Ca x P.

Ce contrôle est assuré pour les patients traités par RENAGEL sans augmentation de la calcémie et avec moins d'épisodes d'hypercalcémie que pour les patients traités par sel de calcium.

Les concentrations des différents paramètres (phosphorémie, produit Ca x P, cholestérol, iPTH) obtenues à la 12<sup>ème</sup> semaine étaient le plus souvent maintenues jusqu'à la fin du traitement.

Au niveau des calcifications cardiovasculaires, la progression des calcifications au niveau de l'aorte et des coronaires dans le groupe sevelamer est moins importante par rapport au groupe sel de calcium. Les conséquences sur ce critère en termes de morbidité ne sont cependant pas établies.

En termes de tolérance, les troubles gastro-intestinaux sont nombreux, peuvent être sévères et conduire à un arrêt de traitement.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1 Service médical rendu

L'hyperphosphorémie, est une complication de l'hémodialyse chronique. L'hyperphosphorémie de l'insuffisant rénal hémodialysé contribue au développement d'une hyperparathyroïdie secondaire et est associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire importante.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

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

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu est important.

### 4.2 Amélioration du service médical rendu

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).

### 4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

RENAGEL doit être utilisé en complément des mesures diététiques, dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple.

La tolérance, notamment gastro-intestinale, n'est pas connue au delà de 1 an, de même que les interactions du sevelamer avec les vitamines liposolubles.

### 4.4 Population cible

La population cible de RENAGEL est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- une population française de 60 millions d'habitants,
- une prévalence des insuffisants rénaux traités d'environ 700/million d'habitants,
- une incidence des insuffisants rénaux traités d'environ 110/million d'habitants
- les 2/3 de ces insuffisants rénaux sont traités par dialyse.
- l'hémodialyse est utilisée chez 91% des patients dialysés

Sur ces bases, et considérant que la quasi-totalité d'entre eux présente une hyperphosphorémie, la population cible de RENAGEL serait d'environ 25 000 patients insuffisants rénaux terminaux traités par hémodialyse (dont 4 000 cas incidents chaque année).

## **4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence**

4.5.1 Avis favorable à l'inscription des spécialités RENAGEL 400mg et RENAGEL 800mg 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.

4.5.2 Conditionnement : adapté à un mois de traitement.

4.5.3 Taux de remboursement : 65%

*N.B* : La commission souhaite être informée des résultats de l'étude comparative sevelamer versus sel de calcium en cours, dont le critère primaire d'évaluation est la mortalité toutes causes confondues.