



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

12 avril 2006

FOSRENOL 250 mg, comprimé à croquer

B/90 (369 270-2)

FOSRENOL 500 mg, comprimé à croquer

B/90 (369 275-4)

FOSRENOL 750 mg, comprimé à croquer

B/90 (369 283-7)

FOSRENOL 1000 mg, comprimé à croquer

B/90 (369 290-3)

Laboratoires SHIRE France SA

carbonate de lanthane

Liste I

Date de l'AMM : 04 juillet 2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

carbonate de lanthane

1.2. Indication

Fosrenol est un chélateur du phosphate, indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

1.3. Posologie

Voie orale. L'expérience de l'utilisation au-delà de 2 ans est limitée. Le rapport bénéfice / risque pour une administration au long cours au-delà de 2 ans devrait être évalué avec précaution. Les comprimés doivent être croqués et non avalés entiers. Fosrenol doit être pris au cours ou immédiatement après un repas, la dose quotidienne étant répartie entre les principaux repas.

Adultes et personnes âgées (> 65 ans)

Chez les patients qui prennent Fosrenol pour la première fois, la dose initiale doit être déterminée individuellement sur la base du taux de phosphate sérique, comme indiqué ci-dessous :

Taux de phosphate sérique avant traitement	Dose quotidienne initiale recommandée de Fosrenol
> 1,8 et ≤ 2,4 mmol/l	750 mg
> 2,4 et ≤ 2,9 mmol/l	1500 mg
> 2,9 mmol/l	2250 mg

Les patients doivent suivre le régime alimentaire qui leur a été recommandé pour contrôler la consommation de phosphate et l'apport liquidien. Fosrenol est présenté sous forme de comprimé à croquer, ce qui évite d'avoir à consommer un liquide en supplément. Le taux de phosphate sérique doit être contrôlé et la dose de Fosrenol ajustée toutes les 2 à 3 semaines jusqu'à ce qu'une phosphorémie acceptable soit atteinte, avec un suivi régulier par la suite. Un contrôle de la phosphorémie a été obtenu dès la dose de 750 mg, la plupart des patients ayant atteint un taux de phosphate sérique acceptable avec une dose de 1500 à 3000 mg de lanthane par jour.

Enfant et adolescent

La tolérance et l'efficacité de Fosrenol n'ont pas été établies chez le patient de moins de 18 ans.

Insuffisant hépatique

Aucune donnée n'étant disponible, il conviendra d'être prudent chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère car (voir rubriques 4.4 et 5.2).

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005 :

V : Divers
03 : Tous autre médicaments
A : Tous autre médicaments
E : Médicaments de hyperkaliémie et de l'hyperphosphorémie
03 : Carbonate de lanthane

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique : médicaments faisant partie de la même classe ATC, indiqués dans la prise en charge de l'hyperphosphorémie de l'insuffisance rénale chronique.

Sevelamer : RENAGEL

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sels de calcium : CALCIDIA, EUCALCIC

Sels d'aluminium : LITHIAGEL

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité du carbonate de lanthane a été évaluée dans le cadre d'études de phase II (deux études) et de phase III (deux études), versus placebo ou comparateurs.

Les deux études de phase III ont eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du carbonate de lanthane. Le critère principal de jugement a été la réduction de la concentration plasmatique de phosphate à moins de 1,8 mmol/l et le maintien de cette valeur. Une hypercalcémie significative et une augmentation importante des concentrations de parathormone (PTH > 1000 pg/ml) ont été des critères d'exclusion.

- Une étude ouverte, multicentrique, menée pendant 30 semaines chez 800 patients randomisés en groupes parallèles, a comparé l'efficacité et la tolérance du carbonate de lanthane à celles du carbonate de calcium. Cette étude comprenait une période de 5 semaines de titration suivie d'une période de 25 semaines de maintenance du traitement.

Au terme des 5 semaines de titration, la concentration plasmatique de phosphate a été abaissée en dessous de 1,8 mmol/L chez 57,8 % des patients du groupe carbonate de lanthane versus 70,3% des patients du groupe carbonate de calcium. Cette différence a été expliquée par l'utilisation d'une trop faible dose de carbonate de lanthane en début de titration (375 mg) comparée à la dose de 1500 mg de carbonate de calcium.

Pendant la phase de maintenance, la concentration plasmatique de phosphate est restée en dessous de 1,8 mmol/L chez 65,8 % des patients du groupe carbonate de lanthane versus 63,9% des patients du groupe carbonate de calcium. Cette différence n'était pas significative.

Au terme de la phase de maintenance, les patients de cette étude ont été traités par du carbonate de lanthane pendant une période totale de 2 ans, afin d'avoir un recul sur la tolérance du produit. La prolongation de cette étude était encore en cours au moment de l'octroi de l'AMM. Avec un nombre très limité de patients étudiés et de nombreuses sorties d'essai, l'analyse des données intermédiaires a montré un maintien de l'effet du carbonate de lanthane jusqu'à 2 ans de traitement.

- Une étude randomisée, menée pendant 10 semaines chez 94 patients, a évalué l'efficacité et la tolérance du carbonate de lanthane versus placebo. Cette étude a comporté une période de 6 semaines de titration (en ouvert) suivie d'une période de maintenance du traitement de 4 semaines (en double-insu).

Pendant la phase de maintenance, la concentration plasmatique de phosphate a été maintenue au dessous de 1,8 mmol/L chez 59% des patients du groupe carbonate de lanthane versus 23% des patients du groupe placebo. Cette différence était statistiquement significative.

3.2. Effets indésirables

La tolérance de Fosrenol a été évaluée dans le cadre de trois études versus placebo, de trois études versus comparateur et trois études ouvertes à long terme.

Au total, 1754 patients ont reçu du carbonate de lanthane, parmi lesquels 495 patients traités pendant plus d'un an et 130 patients traités pendant 2 ans.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous carbonate de lanthane ont été les troubles digestifs : 50 % des patients sous carbonate de lanthane, 45 % sous carbonate de calcium et 14 % sous placebo. Ces différentes manifestations digestives ont été : douleurs abdominales, diarrhée, constipation, dyspepsie, flatulence, nausées et vomissements. Dans les études versus carbonate de calcium, l'incidence des effets indésirables a été comparable, mise à part l'hypercalcémie (<1% contre 22% sous carbonate de calcium)

Par rapport au placebo mais pas par rapport aux traitements standards, une fréquence augmentée d'effets indésirables potentiellement liés à des troubles du rythme a été observée : malaises, vertiges, arythmies, mort subite.

Une augmentation significative de l'intervalle QT (de 6 à 9 ms en moyenne), constante et qui s'est maintenu même après 2 ans de traitement, a été observée pour le carbonate de lanthane mais pas pour le carbonate de calcium. Cette augmentation n'était pas associée à une augmentation significative du nombre des effets indésirables cardiaques.

Dans une étude, les concentrations osseuses de lanthane mesurées avant et après un an de traitement, sont passées de 0,03 à 1,8 µg/g de tissu (en valeur médiane). Ces résultats ont montré qu'il n'y avait pas d'évolution vers un état d'os adynamique après un an de traitement chez les patients traités. Les conséquences de cette accumulation ne sont pas encore clairement connues.

On ne dispose pas de données sur l'accumulation du lanthane dans le foie. Aucune donnée ne laisse prévoir d'hépatotoxicité après administration prolongée de carbonate de lanthane par voie orale aux posologies recommandées.

Le carbonate de lanthane n'a pas exercé d'effet direct significatif sur les concentrations plasmatiques de PTH.

La sécurité d'emploi à long terme du carbonate de lanthane n'est pas, à ce jour, suffisamment établie, notamment en rapport avec l'accumulation du lanthane dans l'os, le cœur et le cerveau. Ainsi, après commercialisation, le produit sera soumis à un programme précis de surveillance et notamment à un suivi osseux, un suivi des troubles liés à l'allongement du QT et des fonctions cognitives.

3.3. Conclusion

Dans l'ensemble des études, l'efficacité du carbonate de lanthane ne paraît pas différente de celle des autres traitements utilisés comme comparateurs (notamment carbonate de calcium et sevelamer). L'avantage du carbonate de lanthane par rapport au carbonate de calcium est d'induire très peu d'hypercalcémies. Le carbonate de lanthane est efficace pour abaisser la concentration de phosphate sérique en dessous de 1,8 mmol/L ; des doses supérieures ou égales à 1350 mg/jour semblent le plus souvent nécessaires. L'adaptation posologique doit se faire au cas par cas.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous carbonate de lanthane ont été les troubles digestifs : 50 % des patients sous carbonate de lanthane, 45 % sous carbonate de calcium et 14 % sous placebo. Ces différentes manifestations digestives ont été : douleurs abdominales, diarrhée, constipation, dyspepsie, flatulence, nausées et vomissements.

La sécurité d'emploi à long terme du carbonate de lanthane n'est pas, à ce jour, suffisamment établie, notamment en rapport avec l'accumulation du lanthane dans l'os, le cœur et le cerveau.

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 FOSRENOL sont un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques, constitués principalement par le sevelamer et aussi par les sels de calcium.

Intérêt en termes 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 vraisemblablement couvert par les médicaments existants (sevelamer et aussi sels de calcium).

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

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des traitements existants, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour FOSRENOL.

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

Le service médical rendu par FOSRENOL dans cette indication est important

4.2. Amélioration du service médical rendu :

La prise en charge de l'hyperphosphorémie chez les patients dialysés pour insuffisance rénale chronique fait aujourd'hui appel principalement au sevelamer et aussi aux sels de calcium. FOSRENOL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au sevelamer. Cependant, il représente un moyen supplémentaire de prise en charge pour ces patients.

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 des taux de phosphore 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 le sevelamer ou comme les sels de calcium. Le carbonate de lanthane peut représenter une alternative au sevelamer et constitue un moyen supplémentaire de prise en charge pour ces patients.

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.

Sur ces bases, la population cible de FOSRENOL serait comprise 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.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%