

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 septembre 2013

RENAGEL 400 mg, comprimé pelliculé

B/360 (34009 357 264 2 1)

RENAGEL 800 mg, comprimé pelliculé

B/180 (34009 357 265 9 9)

Laboratoire SANOFI

DCI	sévélamer
Code ATC (2012)	V03AE02 (Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« RENAGEL est indiqué pour le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte en hémodialyse ou dialyse péritonéale. RENAGEL doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM initiale : 23/04/2001 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2012 V Divers V03 Tous autres médicaments V03A Tous autres médicaments V03AE Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie V03AE02 Sévélamer

02 CONTEXTE

Examen de la demande de réinscription des spécialités RENAGEL, inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, pour une durée de 5 ans à compter du 23/05/2008 (avis publié au JO du 15/04/2009).

Dans son avis du 11/06/2008 les conclusions de la commission concernant la spécialité Renagel ont été les suivantes :

- « Le service médical rendu par RENAGEL reste important »,
- « RENAGEL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique »,
- « 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. »

Depuis le dernier avis de la commission en date du 11 juin 2008, des modifications de RCP ont été apportées en date du 27/07/2009 et du 02/06/2010 ; elles concernent les rubriques « posologies », « Mise en garde et précautions particulières d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions », « Grossesse et allaitement », « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacologiques ».

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« RENAGEL est indiqué pour le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte en hémodialyse ou dialyse péritonéale.

RENAGEL doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale. »

03.2 Posologie

« Dose initiale :

La dose initiale recommandée de Renagel est de 2,4 g, ou de 4,8 g, par jour en fonction des besoins cliniques et du taux de phosphates sériques. Renagel doit être pris trois fois par jour au cours des repas.

Taux de phosphate sérique chez les patients non traités par chélateur du phosphate	Posologie initiale de Renagel (800 mg cp)
1,76 à 2,42 mmol/l (5,5 à 7,5 mg/dl)	1 cp 3 fois/jour
> 2,42 mmol/l (> 7,5 mg/dl)	2 cp 3 fois/jour

Coût du traitement journalier : 3,20 à 9,58 euro(s) (soit 9 cp : dose quotidienne moyenne réelle utilisée).

Chez les patients précédemment sous chélateurs de phosphate, la posologie initiale de Renagel doit correspondre gramme par gramme à la dose du chélateur, avec surveillance ultérieure des taux de phosphates sériques jusqu'à obtention de la dose quotidienne optimale.

Augmentation des doses et posologie d'entretien :

La concentration sérique de phosphate doit être régulièrement contrôlée et la dose de Renagel ajustée en conséquence, en vue de réduire ce taux à 1,76 mmol/l (5,5 mg/dl) ou moins. Le phosphate sérique doit être mesuré toutes les deux à trois semaines jusqu'à stabilisation du taux sérique de phosphate, puis régulièrement par la suite.

La plage posologique peut varier entre 1 et 5 comprimés de 800 mg par repas. La dose quotidienne moyenne réelle utilisée au cours de la phase chronique d'une étude clinique d'une durée d'un an était de 7 grammes de sévélamer.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de ce produit chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de Renagel n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale :

La tolérance et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies chez les patients en pré dialyse. Renagel n'est pas recommandé chez ces patients. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 6 nouvelles études issues de la littérature qui ont évalué l'efficacité du sévelamer chez les patients hémodialysés.

Aucune nouvelle étude réalisée chez les patients en dialyse péritonéale n'a été fournie.

04.1 Efficacité

L'efficacité du traitement par chlorhydrate de sévelamer sur le contrôle de la phosphatémie (critère principal de jugement) chez des patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés a été évaluée dans deux études cliniques :

- l'étude Sprague *et al.*¹ : Étude de type cross-over, multicentrique randomisée, ouverte dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du chlorhydrate de sévelamer versus carbonate de lanthane. Aucune différence significative, n'a été observée entre le chlorhydrate de sévelamer et le carbonate de lanthane.
- l'étude Francisco *et al.*² : Étude de non-infériorité, multicentrique, randomisée en simple aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association acétate de calcium/carbonate de magnésium (OSVAREN) versus chlorhydrate de sévelamer. Dans cette étude, la non-infériorité entre l'association acétate de calcium/carbonate de magnésium (OSVAREN) et le chlorhydrate de sévelamer a été établie.

L'impact du traitement par chlorhydrate de sévelamer sur la progression des calcifications cardiovasculaires (critère de jugement principal) chez des patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés a été évalué dans deux études cliniques et une méta-analyse :

- l'étude Quinibi *et al.*³ : Étude de non-infériorité, multicentrique, randomisée, ouverte dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du chlorhydrate de sévelamer versus acétate de calcium.
- l'étude Kakuta *et al.*⁴ : Étude multicentrique, randomisée ouverte dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du chlorhydrate de sévelamer versus carbonate de calcium sur la progression des calcifications coronaires, l'évolution de paramètres biologiques et la proportion de patients avec calcifications coronaires à 1 an (critères non hiérarchisés).
- la méta-analyse de Zhang *et al.*⁵ : Méta-analyse de 14 études cliniques randomisées ayant comparé l'efficacité du chlorhydrate de sévelamer versus sels de calcium.

Ces études ne permettent pas de conclure sur l'impact du chlorhydrate de sévelamer sur la progression des calcifications cardio-vasculaires par rapport aux autres traitements disponibles.

L'impact du traitement par chlorhydrate de sévelamer sur la mortalité toutes causes (critère de jugement principal) des patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés a été évalué dans une méta-analyse (Jamal *et al.*)⁶. Cette revue systématique a inclus 8 études cliniques randomisées, contrôlées versus sels de calcium (carbonate de calcium et/ou acétate de calcium).

La population concernée était constituée de patients en insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse à l'exception d'une étude pour laquelle les patients étaient en pré-dialyse. Au total

¹ Sprague SM, Ross EA, Nath SD *et al.* Lanthanum carbonate vs. sevelamer hydrochloride for the reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study. *Clin Nephrol.* 2009 Oct;72(4):252-8

² de Francisco AL, Leidig M, Covic AC *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 Nov;25(11):3707-17

³ Quinibi W, Moustafa M, Muenz LR *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 Jun;51(6):952-65

⁴ Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T *et al.* Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011 Mar;57(3):422-31

⁵ Zhang Q, Li M, Lu Y *et al.* Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2010;115(4):c259-67

⁶ Jamal SA, Fitchett D, Lok CE *et al.* The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Oct;24(10):3168-74

2873 patients étaient inclus (1434 dans le groupe sévélamer et 1439 dans le groupe sels de calcium). La durée des études était comprise entre 5 et 44 mois.

Les auteurs ont conclu qu'aucune différence significative n'est apparue entre le chlorhydrate de sévélamer et les chélateurs calciques : RR = 0,68, IC95 [0,41 ;1,11]. Ces conclusions doivent être interprétées avec prudence compte tenu du faible nombre d'études incluses et de leurs insuffisances méthodologiques (Cause du décès non précisée, perte de vue de nombreux patients, et haut risque de biais suivant les études).

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance dont :

- Le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 01/05/2011 au 30/04/2012 ;
- Le dernier rapport du RDPLF (Registre de dialyse péritonéale de langue française) portant sur le suivi de la survenue de péritonite chez les patients traités par dialyse péritonéale et couvrant la période du 01/07/2007 au 31/12/2011.

L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

D'autre part, des modifications du RCP ont été réalisées depuis la dernière évaluation par la commission, les informations suivantes concernant la sécurité d'emploi ont été ajoutées :

- mention sur les difficultés de déglutition et le risque d'étouffement (rubrique 4.4 du RCP),
- risque d'hypothyroïdie en cas d'association de Renagel® avec la levothyroxine (rubriques 4.4 et 4.5 du RCP),
- effets indésirables observés depuis la commercialisation : prurit, éruption cutanée, douleur abdominale, occlusion intestinale, iléus/subiléus, diverticulite, perforation intestinale (rubrique 4.8 du RCP).

Par ailleurs, les informations suivantes concernant la sécurité d'emploi ont été supprimées :

- Affections intestinales
Très fréquent : Nausées, vomissements
- Affections du système nerveux
Très fréquent : Céphalée
- Affections vasculaires
Très fréquent : Hypotension, hypertension
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Très fréquent : Douleur
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Très fréquent : Prurit
Fréquent : Rash
- Infections et infestations
Fréquent : Pharyngite

La plupart de ces effets sont fréquemment observés chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique en phase terminale (stade 5) et ne sont pas nécessairement imputables à Renagel.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2012), RENAGEL a fait l'objet de 5 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative de ces données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hyperphosphorémie chez les patients dialysés ou hémodialysés avec une insuffisance rénale chronique et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{7,8,9}.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 11 juin 2008, la place de RENAGEL 400 mg et 800mg comprimé pelliculé, dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 11 juin 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques, constituées principalement par les chélateurs calciques utilisés seuls ou en association avec le carbonate de magnésium et le carbonate de lanthane.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités RENAGEL 400 mg et 800 mg reste important dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

⁷ KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Août 2009. Disponible en ligne : [URL] : <http://www.kdigo.org/pdf/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf>

⁸ Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. Nephrol Dial Transplant. 2010 Dec;25(12):3823-31.

⁹ Haute Autorité de Santé, Guide du parcours de soin. Maladie rénale chronique de l'adulte. Février 2012. Disponible en ligne : [URL] : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf