

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

4 février 2015

**VELPHORO 500 mg, comprimé à croquer**

Flacon (PEHD) de 30 comprimés (CIP : 34009 280 226 4 6)

Flacon (PEHD) de 90 comprimés (CIP : 34009 280 227 0 7)

Blister de 30 comprimés (CIP : 34009 280 228 7 5)

Boîte de 90 comprimés (3 blisters de 30 comprimés) (CIP : 34009 280 229 3 6)

Laboratoire FRESenius MEDICAL CARE FRANCE

DCI	oxyhydroxyde sucro-ferrique
Code ATC (2014)	V03AE05 (Médicament de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<b>« Contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique (NPC) sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale. »</b>

SMR	<b>Important</b>
ASMR	VELPHORO n'apporte <b>pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</b> dans le contrôle du taux de phosphate sérique des patients insuffisants rénaux chroniques sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 26 août 2014  Suivi particulier : le plan de gestion des risques (PGR) prévoit la mise en place d'une étude PASS (Post Authorization Safety Study) non interventionnelle.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014 V V03 V03A V03AE V03AE05	Divers Tous autres médicaments Tous autres médicaments Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie oxyhydroxyde sucro-ferrique
--------------------	--	---

## 02 CONTEXTE

---

Le laboratoire sollicite l'inscription de la spécialité VELPHORO 500 mg, comprimé à croquer sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « **contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale** ».

VELPHORO est un chélateur du phosphate non calcique, à base d'oxyhydroxyde sucro-ferrique. Il se présente sous forme de comprimés à croquer, contenant 500 mg de fer.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« VELPHORO est indiqué pour le contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique (NPC) sous hémodialyse (HD) ou sous dialyse péritonéale (DP).

VELPHORO doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, qui peut inclure un supplément en calcium, de la 1,25dihydroxyvitamine D3 ou l'un de ses analogues, ou des calcimimétiques pour contrôler le développement de l'ostéodystrophie rénale. »

## 04 POSOLOGIE

---

### « Posologie

#### Dose de départ

La dose de départ recommandée de VELPHORO est de 1 500 mg de fer (3 comprimés) par jour, à répartir sur les repas de la journée. VELPHORO est uniquement réservé à l'administration par voie orale et doit être pris au cours des repas.

Les patients recevant VELPHORO doivent respecter le régime qui leur est prescrit.

#### Ajustement de la dose et dose de maintenance

Le taux de phosphate sérique doit être surveillé et la dose de VELPHORO augmentée ou diminuée par incréments de 500 mg de fer (1 comprimé) par jour toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à ce qu'un taux acceptable de phosphate sérique soit atteint, avec ensuite une surveillance régulière.

En pratique clinique, le régime de traitement sera établi en fonction de l'objectif de contrôle du taux de phosphate sérique, toutefois les patients qui répondent au traitement par VELPHORO atteignent généralement un taux optimal de phosphate sérique à des doses de 1 500 mg à 2 000 mg de fer par jour (3 à 4 comprimés).

En cas d'oubli d'une dose ou plus, la dose normale du médicament doit être administrée avec le repas suivant.

#### Dose journalière tolérable

La dose maximale recommandée est de 3 000 mg de fer (6 comprimés) par jour.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VELPHORO chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Personnes âgées (≥ 65 ans)

VELPHORO a été administré à plus de 245 personnes âgées (65 ans et plus) selon le schéma thérapeutique habituel. Sur le nombre total de sujets ayant pris part aux études cliniques de VELPHORO, 29,7 % étaient âgés de 65 ans et plus, et 8,7 % étaient âgés de 75 ans et plus. Il n'y a pas eu de recommandations particulières sur la dose et l'administration pour les personnes âgées lors de ces études, et les schémas posologiques n'ont été associés à aucun problème significatif.

#### Insuffisance rénale

VELPHORO est indiqué pour le contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes souffrant de néphropathie chronique (NPC) sous HD ou DP. Il n'existe pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation de VELPHORO chez les patients aux premiers stades de l'insuffisance rénale.

#### Insuffisance hépatique

Généralement, les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave ont été exclus des études cliniques réalisées avec VELPHORO. Cependant, il n'a pas été observé de signe d'insuffisance hépatique ou de modification significative des enzymes hépatiques lors des études cliniques avec VELPHORO. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1,2,3</sup>

La maladie rénale chronique (MRC) est définie indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale<sup>4</sup> ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) en dessous de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

La maladie rénale chronique est classée en 5 stades de sévérité selon le débit de filtration glomérulaire.

**Tableau 1: Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique.**

Stade	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

Sur la base des études épidémiologiques disponibles en population générale on peut estimer à près de 3 millions le nombre de personnes ayant une maladie rénale chronique. L'hypertension et le diabète sont responsables à eux seuls de près d'un cas sur deux de MRC. La MRC est une affection souvent progressive, entraînant une réduction des fonctions d'épuration et des fonctions endocrines (sécrétion d'érythropoïétine, métabolisme de la vitamine D, etc...). Ses complications sont donc multiples : anémie, troubles phosphocalciques (dont hyperphosphorémie), anomalies lipidiques, troubles hydro-électrolytiques (dont hyperkaliémie) ou encore dénutrition.

Au stade de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), il est nécessaire d'instaurer un traitement de suppléance : dialyse ou greffe rénale. Ces traitements sont complémentaires et peuvent être proposés de manière successive. Au 31 décembre 2012, on dénombrait près de 73 500 malades en traitement de suppléance, dont 56 % en dialyse et 44 % porteuses d'un greffon rénal fonctionnel. Parmi les patients dialysés, la grande majorité était traitée par hémodialyse (93,4%), les autres par dialyse péritonéale.

D'après le rapport REIN, l'âge médian des patients ayant débuté un traitement par dialyse en 2012 était de 70,4 ans. Soixante-deux pour cent des patients en dialyse ont plus de 65 ans et 39 % ont plus de 75 ans. Ces patients se caractérisent par des comorbidités associées fréquentes notamment le diabète (38 % des patients) et les comorbidités cardiovasculaires (60 % des patients) dont la fréquence augmente avec l'âge. La survie en dialyse est fortement influencée par l'âge. Ainsi, à un an, la survie des patients de moins de 65 ans est de plus de 90 %. Après 5 ans, chez les plus de 85 ans, elle n'est plus que de 16 %. Les maladies cardiovasculaires sont responsables de plus de la moitié des décès chez les patients dialysés et les taux de mortalité cardiovasculaire sont très élevés chez le dialysé en comparaison à la population générale.

<sup>1</sup> « Néphropathie chronique grave », Guide ALD n° 19, HAS, juin 2007.

<sup>2</sup> « KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kiney Disease », Official Journal of the International Society of Nephrology, vol. 3, n° 1, janvier 2013. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)

<sup>3</sup> Le registre REIN, géré par l'Agence de la biomédecine, recueille les données des patients atteints d'insuffisance rénale traités, par dialyse ou par greffe rénale. Rapport annuel REIN disponible sur le site Agence de la biomédecine : <http://www.agence-biomedecine.fr/professionnels/le-programme-rein.html>.

<sup>4</sup> Marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

Quel que soit le stade de la MRC, les traitements mis en place ont pour objectif de traiter la maladie causale, ralentir la progression de la maladie rénale et prévenir la survenue des complications cardio-vasculaire. Il est primordial de préparer le recours à la dialyse bien avant qu'il soit indispensable.

La dialyse a pour objectif de pallier à une fonction rénale défaillante (élimination des toxines et maintien de l'équilibre hydro-électrolytique notamment) afin d'éviter l'apparition des complications graves liées à l'IRCT.

L'hyperphosphatémie est une complication très fréquente chez l'insuffisant rénal dialysé. Les taux de phosphates sériques sont avant tout déterminés par la capacité des reins à éliminer les phosphates alimentaires. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, l'hyperphosphatémie est une conséquence de la diminution de la filtration et de l'excrétion rénales du phosphore. Elle s'accompagne en général d'une baisse de la synthèse rénale des formes actives de la vitamine D et d'une diminution de l'absorption digestive du calcium.

L'hyperphosphatémie contribue au développement de l'hyperparathyroïdie secondaire, qui aggrave notamment les conséquences osseuses de l'IRC, et est associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire importante en particulier à la survenue de calcifications cardiovasculaires. Le contrôle de la phosphatémie chez les patients dialysés est donc capital. Selon les recommandations K/DIGO actuelles, publiées en 2009<sup>5</sup>, l'objectif de la prise en charge est de faire tendre la phosphatémie vers des valeurs normales (0,81 – 1,45 mmol/L).

La correction de l'hyperphosphatémie chronique repose en premier lieu sur la diminution des apports alimentaires en phosphore qui passe par l'éducation thérapeutique du patient et sur l'élimination du phosphore par la dialyse. Les méthodes de dialyse traditionnelles ne permettent cependant pas d'éliminer suffisamment de phosphore pour atteindre la phosphatémie cible recommandée. Il est alors nécessaire de recourir aux médicaments chélateurs de phosphate afin de limiter l'absorption digestive, médicaments parfois associés pour permettre le contrôle de l'hyperphosphatémie.

Différents chélateurs de phosphate sont actuellement disponibles. On distingue habituellement deux groupes :

- les chélateurs non calciques : sevelamer (sous forme de chlorhydrate ou de carbonate) et carbonate de lanthane ;
- les chélateurs calciques : calcium sous forme d'acétate ou de carbonate.

Les chélateurs du phosphate complexent le phosphore dans la lumière intestinale. Ils réduisent ainsi la phosphorémie et freinent l'hyperparathyroïdisme secondaire. L'usage des sels d'aluminium est pratiquement abandonné du fait des risques à long terme d'encéphalopathie et de ralentissement de la formation osseuse.

VELPHORO est un nouveau chélateur du phosphate à base de fer qui en est la molécule active. Cette spécialité se présente sous forme de comprimé à croquer contenant 500 mg de fer sous forme d'oxyhydroxyde sucro-ferrique. La dose initiale recommandée est de 3 comprimés par jour (1 comprimé par repas), pouvant être augmentée jusqu'à 6 comprimés par jour.

Il s'agit d'une nouvelle substance active, mélange d'oxyhydroxyde de fer polynucléaire (III), de saccharose et d'amidons. La liaison au phosphate se fait par échange de ligands entre les groupes hydroxyles et/ou l'eau et les ions phosphates dans l'intervalle des valeurs physiologiques de pH du tractus gastro-intestinal. Cette chélation au niveau intestinal permet de diminuer l'absorption digestive du phosphore apporté par l'alimentation, qui est alors éliminé dans les selles. L'oxyhydroxyde de fer polynucléaire contenu dans VELPHORO est pratiquement insoluble.

---

<sup>5</sup> Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): S1-S130.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Ce sont les autres chélateurs des phosphates, pouvant être utilisés dans la prise en charge de l'hyperphosphatémie chez les patients en insuffisance rénale chronique sous dialyse.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis (motif d'examen)	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Chélateurs non calciques</b>				
RENAGEL 800 mg, comprimés (Chlorhydrate de sevelamer) GENZYME S.A.S	Contrôle de l'hyperphosphatémie chez l'adulte en hémodialyse	18/12/2002 (inscription) 11/06/2008 (renouvellement d'inscription et réévaluation de l'ASMR)	SMR important ASMR II / aux sels de calcium SMR important ASMR V	Oui
	Contrôle de l'hyperphosphatémie chez l'adulte en dialyse péritonéale	11/06/2008 (extension d'indication)	SMR important ASMR V	
	Contrôle de l'hyperphosphatémie chez l'adulte en hémodialyse ou dialyse péritonéale	04/09/2013 (renouvellement)	SMR important	
RENVELA 800 mg comprimés RENVELA 2,4 g, poudre pour suspension buvable (Carbonate de sevelamer) GENZYME S.A.S	Contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale	21/10/2009 (inscription)	SMR important ASMR V	Oui
FOSRENOL 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg, comprimés à croquer (Carbonate de lanthane) SHIRE FRANCE SA	Contrôle de l'hyperphosphatémie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA)	12/04/2006 (inscription)	SMR important ASMR V	Oui
		18/01/2012 (renouvellement d'inscription)	SMR important (en deuxième intention)	
FOSRENOL 750 mg et 1000 mg, poudre orale en sachet (Carbonate de lanthane) SHIRE FRANCE SA			20/02/2013 (inscription)	SMR important (en deuxième intention)

Chélateurs calciques				
PHOSPHOSORB 660 mg, comprimé  (Acétate de calcium)  <i>FRESENIUS MEDICAL CARE</i>	Hyperphosphatémie chez des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés	22/07/2009 (inscription)	SMR important ASMR V	Oui
CALCIDIA 1,54g, granulés pour suspension buvable  (Carbonate de calcium)  <i>BAYER SANTE FAMILIALE</i>	Hyperphosphorémie et hypocalcémie de l'insuffisance rénale chronique	12/09/2007 3/10/2012 (renouvellement d'inscription)	SMR important	Oui
OSVAREN 435 mg/235 mg, comprimé *  (Acétate de calcium / carbonate de magnésium)  <i>FRESENIUS MEDICAL CARE</i>	Hyperphosphatémie chez des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés	28/03/2012 (inscription)	SMR important ASMR V	<b>Non</b>
EUCALCIC 1,2g/15ml, suspension buvable en sachet *  (Carbonate de calcium)  <i>NYCOMED</i>	Hyperphosphorémie et hypocalcémie de l'insuffisance rénale chronique	18/10/2006 19/10/2011 (renouvellements d'inscription)	SMR important	Oui

\* Ces spécialités ne sont pas ou plus commercialisées.

## ► Conclusion

**Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	OUI(date)/NON/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Union européenne	26 août 2014	VELPHORO est indiqué pour le contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique (NPC) sous hémodialyse (HD) ou sous dialyse péritonéale (DP)
Etats-Unis	27 novembre 2013	VELPHORO® (oxyhydroxyde sucro-ferrique) est un chélateur du phosphate indiqué dans le contrôle du niveau de phosphatémie chez les patients dialysés en insuffisance rénale chronique.
Suisse	Evaluation en cours	-
Singapour	Evaluation en cours	-

### ► Prise en charge à l'étranger

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI(date de début)/NON/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (depuis le 1 <sup>er</sup> octobre 2014)	-
Royaume-Uni	Evaluation en cours	-

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de cette demande d'inscription, le laboratoire a présenté les données suivantes :

- une étude de phase II de recherche de dose (PA-CL-03A), réalisée chez des patients hémodialysés. Cette étude comportait un bras comparateur avec du chlorhydrate de sevelamer ;
- une étude de phase III (PA-CL-05A) randomisée, comparative, en ouvert, multicentrique, qui s'est déroulée en 2 phases :
  - o une première phase comparative VELPHORO versus carbonate de sevelamer (RENVELA) sur 24 semaines, ayant inclus des patients hémodialysés ou en dialyse péritonéale, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de VELPHORO par rapport au RENVELA ;
  - o une seconde phase d'une durée de 3 semaines, menée chez des patients hémodialysés ayant terminé la 1<sup>ère</sup> phase, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de VELPHORO à dose d'entretien versus l'oxyhydroxyde sucro-ferrique à dose faible.

A l'issue de cette étude, les patients avaient la possibilité de participer à une phase d'extension en ouvert de 28 semaines dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long de terme de VELPHORO (étude PA-CL-05B).

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude de phase II PA-CL-03A<sup>6</sup>

Il s'agit d'une étude de recherche de dose, randomisée, multicentrique, ayant évalué l'efficacité de cinq doses fixes de VELPHORO en termes de diminution de la phosphatémie chez des patients hémodialysés.

Les patients traités par dialyse péritonéale ne pouvaient être inclus dans cette étude. Parmi les critères de non-inclusion figuraient notamment la présence de troubles gastro-intestinaux ou hépatiques, ou d'anomalies du stockage en fer.

Au cours des 6 semaines de l'étude, les traitements reçus ont été :

- VELPHORO, à une dose de 250 mg/j, 1 g/j, 1,5 g/j, 2 g/j ou 2,5 g/j de fer, soit l'équivalent de ½ à 5 comprimés de VELPHORO 500 mg par jour ;
- chlorhydrate de sevelamer (RENAGEL), à la dose de 4,8 g par jour soit 6 comprimés dosés à 800 mg.

Les traitements étaient administrés à doses fixes et ne pouvaient être ajustées sur la période de traitement.

Le critère de jugement principal était la variation de la phosphorémie entre l'inclusion et la fin de traitement. Il n'était pas prévu de comparaison statistique entre les groupes, notamment versus le sevelamer.

#### Résultats

Au total 154 patients ont été randomisés dans l'un des 6 groupes de traitements. A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes en particulier en termes de phosphorémie. Environ 30% des patients inclus étaient diabétiques et 70% souffraient d'hypertension.

Au terme des 6 semaines de traitement, il a été observé une diminution significative de la phosphorémie par rapport à l'inclusion dans tous les groupes, à l'exception du groupe traité par VELPHORO à 250 mg équivalent fer par jour. Dans ce groupe, la diminution a été de 0,042 ±

<sup>6</sup> Wüthrich RP, Chonchol M, Covic A, Gaillard S, Chong E, Tumin JA. Randomized clinical trial of the iron-base phosphate binder VELPHORO in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Feb ;8(2):280-9.

0,650 mmol/L. Dans les autres groupes, cette diminution a été comprise entre 0,348 mmol/L (groupe traité par 1 g équivalent fer par jour) et 0,644 mmol/L (groupe traité par 2 g équivalent fer par jour). A l'exception du groupe traité par la dose la plus faible de VELPHORO, le pourcentage de patients ayant atteint une phosphorémie comprise dans les valeurs cibles ( $\geq 1,13$  et  $\leq 1,78$  mmol/L) était supérieur en fin de traitement par rapport à l'inclusion.

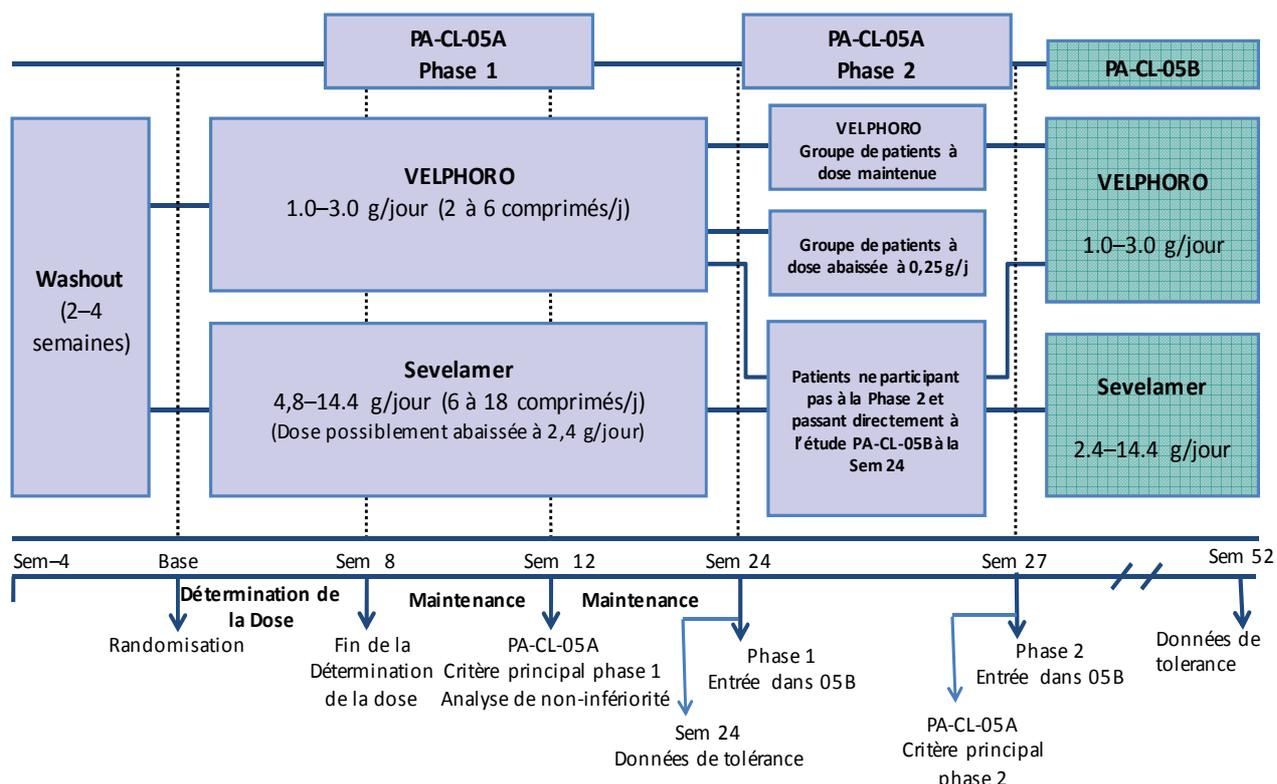
Au vu de ces résultats, le laboratoire a conclu que la dose de VELPHORO équivalente à 250 mg de fer (soit ½ comprimé de VELPHORO 500 mg) était inefficace.

### 8.1.2 Etude de phase III PA-CL-05A<sup>7</sup>

L'étude PA-CL-05A est une étude de phase III randomisée, contrôlée, en ouvert, multicentrique, d'une durée de 27 semaines, en 2 phases, ayant évalué VELPHORO chez des patients dialysés (cf. Figure 1).

Les objectifs principaux de cette étude étaient d'une part de démontrer la non-infériorité de VELPHORO par rapport au carbonate de sevelamer (RENVELA) après 12 semaines de traitement, et d'autre part de démontrer l'efficacité supérieure de VELPHORO à dose d'entretien par rapport à VELPHORO « dose faible » au terme de 27 semaines de traitement<sup>8</sup>.

Figure 1 : Schéma de l'étude PA-CL-05A sur 27 semaines et de sa phase d'extension PA-CL-05B



<sup>7</sup> Floege J, Covic AC, Ketteler et Al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 2014;86:638-47.

<sup>8</sup> La dose dite « faible », équivalente à 250 mg de fer, a été considérée comme une dose inefficace par le laboratoire sur la base des résultats de l'étude de recherche de dose PA-CL-03A, et donc assimilée à un placebo dans cette étude. Ce choix a été validé par l'EMA.

## 8.1.2.1 Méthodes

### Critères d'inclusion

- patients âgés de 18 ans et plus ;
- hémodialyse 3 fois par semaine, avec un index Kt/V  $\geq 1,2$  ou sous dialyse péritonéale avec un index Kt/V  $\geq 1,7$  pendant les 3 derniers mois. Les patients sous dialyse nocturne ou à domicile ne pouvaient être inclus ;
- patients recevant un à deux chélateurs de phosphate à doses stables depuis au moins 1 mois avant leur sélection ;
- phosphatémie  $\geq 1.94$  mmol/L ( $\geq 6$ mg/dL) pendant la période de wash-out d'une durée minimale de 2 semaines.

### Principaux critères de non inclusion

- PTH intacte  $> 800$  pg/mL ou parathyroïdectomie programmée dans les 12 prochains mois ;
- patients traités par chélateurs de phosphate non calciques présentant une hypercalcémie ;
- patients ayant, au cours des 3 années précédentes, fait l'objet d'une chirurgie digestive majeure susceptible d'influencer l'efficacité d'un traitement par chélateur de phosphate ou présenté des troubles hépatiques ou gastro-intestinaux importants ;
- ferritine  $> 2\ 000$   $\mu$ g/L ou antécédent d'hémochromatose ou d'un autre trouble de l'accumulation du fer pouvant conduire à une surcharge en fer.

### Critères de sortie de l'étude

Les patients sortaient de l'étude à tout moment si :

- le recours à un chélateur de phosphate supplémentaire était nécessaire ;
- phosphorémie  $> 2,75$  mmol/L (8,5 mg/dL) ou  $< 0,81$  mmol/L (2,5 mg/mL), malgré un ajustement de la dose de VELPHORO ;
- calcémie total  $> 2,75$  mmol/L (11 mg/dL) malgré la mise en place de mesures appropriées (diminution ou arrêt des suppléments calciques et de la vitamine D, augmentation de la dose de calcimimétique, réduction de la teneur en calcium du dialysat).

Tous les patients sortis prématurément de l'étude devaient néanmoins être suivis 14 jours après leur dernière visite.

### Traitements administrés

#### Première phase de l'étude PA-CL-05A (24 semaines de traitement)

Après une période de wash-out sans chélateurs de phosphate comprise entre 2 et 4 semaines, les patients ont été randomisés en deux groupes de traitement (2 :1) :

- groupe VELPHORO : les patients débutaient leur traitement par 2 comprimés de VELPHORO 500 mg (équivalente à 1 g de fer) répartis en deux prises par jour, qui était également la dose minimale autorisée. Pendant la phase de titration d'une durée de 8 semaines, la dose pouvait être ajustée par palier de 1 comprimé toutes les deux semaines sans dépasser 6 comprimés par jour.
- groupe carbonate de sevelamer (RENVELA) : la dose initiale était de 4,8 g/j, soit 6 comprimés, répartie en trois prises. Pendant la phase de titration, la dose pouvait être ajustée par palier de 2,4 g/j (soit 3 comprimés) jusqu'à un maximum de 14,4 g/j (18 comprimés) et un minimum de 2,4 g/j.

A partir de la 8<sup>ème</sup> semaine, les patients poursuivaient leur traitement à dose stable dite d'entretien jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine. Les ajustements n'étaient autorisés que pour des raisons de tolérance.

### Seconde phase de l'étude PA-CL-05A (3 semaines de traitement)

Les 100 premiers patients du groupe VELPHORO ayant terminé la première phase avec une phosphatémie < 1,78 mmol/L étaient de nouveau randomisés (1 :1) en deux groupes de traitement :

- groupe VELPHORO « à dose d'entretien » : maintien de la dose reçue au cours de la première phase ;
- groupe VELPHORO « à faible dose » : les patients recevaient une dose fixe d'oxyhydroxyde de fer équivalente à 250 mg/j de fer<sup>9</sup> (soit équivalent en fer à 1/2 comprimé de VELPHORO 500 mg).

A noter que cette phase ne pouvait inclure que des patients hémodialysés. Ceux traités par dialyse péritonéale ne pouvaient pas y participer.

### **Critère de jugement principal**

Variation de la phosphatémie

### **Critères de jugement secondaires**

Parmi ces critères figuraient :

- le pourcentage de patients contrôlés<sup>10</sup> à S12 et S24, selon les valeurs cibles K/DOQI et K/DIGO ;
- les paramètres biologiques liés au fer.

En plus de ces critères, les données relatives au nombre de comprimés nécessaire au traitement ont été recueillies.

### **Analyses statistiques**

#### Phase 1 : analyse principale de non-infériorité

L'analyse de non-infériorité ayant comparé les variations de la phosphatémie entre S12 et l'inclusion dans le groupe VELPHORO et le groupe sevelamer a été réalisée à l'aide d'une analyse de la covariance ANCOVA-LOCF, stratifiée sur la phosphatémie à l'inclusion, le type de dialyse et la région.

En considérant une diminution de la phosphatémie par rapport à l'inclusion de 0,65 mmol/L dans chacun des groupes, la limite de non-infériorité fixée à 0,19 mmol/L, une estimation des sorties d'étude de 20%, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 636 (424 dans le groupe VELPHORO et 212 dans le groupe sevelamer) pour démontrer la non-infériorité de VELPHORO avec une puissance de 90 %.

Il était néanmoins prévu d'inclure jusqu'à 940 patients afin d'avoir un nombre suffisant de patients pour l'évaluation de la tolérance à 52 semaine (52 semaines).

#### Phase 2 : analyse principale de supériorité

Les variations de phosphatémie entre S27 et S24 des deux groupes de traitement VELPHORO dose d'entretien et VELPHORO dose faible ont été comparées par une analyse de la covariance stratifiée sur la phosphatémie à S24 et la région. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode LOCF.

En considérant une différence de la variation moyenne de la phosphorémie entre les groupes de 0,42 mmol/L, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 50 par groupe pour démontrer la supériorité de VELPHORO à dose d'entretien avec une puissance de 90 %.

---

<sup>9</sup> Dose inefficace d'après les résultats de l'étude PA-CL-03A.

<sup>10</sup> Deux référentiels ont établi des objectifs thérapeutiques :

- les K/DOQI qui préconisent de faire revenir la phosphatémie à une valeur cible comprise entre 1,13 et 1,78 mmol/L (soit 3.5 à 5.5 mg/dl) chez les patients au stade 5 de la MRC ;
- les K/DIGO recommandent de faire tendre les niveaux de phosphatémie vers les valeurs normales (0.8 à 1.45 mmol/L soit 2.5 à 4.5 mg/dl).

## Populations d'analyse

Populations d'analyse définies pour la phase 1 :

- Population FAS (Full Analysis Set) : sujets randomisés et ayant reçu au moins une dose de produit et ayant au moins une évaluation post inclusion ;
- Population PP (Per Protocol) : sujets conformes aux critères de la population FAS et ayant terminé la phase de titration et ayant au moins une évaluation en semaine 12 ou au-delà, sans déviation majeure au protocole.

Populations d'analyse définies pour la phase 2 :

- Population PES (Primary Efficacy Set) : sujets randomisés dans la phase 2 et ayant reçu au moins une dose de produit pendant la phase 2 et ayant au moins une évaluation post inclusion en phase 2 ;
- Population PESPP (PES Per Protocol): sujets de la population PES, sans déviation majeure au protocole.

### 8.1.2.2 Résultats

#### **Exposition au traitement**

Au cours de la première phase de cette étude, 1 059 patients ont été randomisés en deux groupes de traitement : VELPHORO (n=710) et sevelamer (n=349). Au total 27,5% (195/710) des patients dans le groupe VELPHORO et 16% (56/349) des patients dans le groupe sevelamer sont sortis prématurément de l'étude, principalement en raison d'un événement indésirable ou d'un retrait de consentement.

Au cours de la seconde phase de l'étude, 99 patients ont été randomisés en deux groupes de traitement : VELPHORO à dose d'entretien (n=50) et VELPHORO à dose faible (n=49). Au cours de cette phase, 8 patients sont sortis prématurément de l'étude dans le groupe VELPHORO et 3 dans le groupe « dose faible ».

Les effectifs des différentes populations d'analyse sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

**Tableau 2. PA-CL-05A : populations d'analyse.**

Phase 1	VELPHORO	Sevelamer	Total
Patients randomisés	710	349	1059
Population analysée pour la tolérance (SS)	707	348	1055
Population Efficacité (FAS)	694	347	1041
Population Per Protocol (PP)	461	224	685
Phase 2	VELPHORO	Dose faible 250mg/j	Total
Patients randomisés	50	49	99
Population analysée pour la tolérance (SS2)	45	49	94
Population primaire Efficacité (PES)	44	49	93
Population PES Per Protocol (PESPP)	31	27	58

#### **Caractéristiques des patients**

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement, à l'exception de la proportion de femmes qui était plus élevée dans le groupe VELPHORO que dans le groupe sevelamer (44,8 % versus 36,9 %). La majorité des patients étaient âgés de moins de 65 ans et moins de 10 patients étaient âgés de plus de 85 ans. Près de 92% des patients étaient traités par hémodialyse et 8% par dialyse péritonéale. Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 3 ci-dessous (population FAS).

Tableau 3. PA-CL-05A - Principales caractéristiques des patients inclus dans la phase 1.

	VELPHORO N=694	Carbonate sevelamer N=347	Total N=1041
Age moyen (écart type)	56.3 ans (13.4)	55.8 ans (14.6)	56.1 ans (13.8)
Proportion de femmes	44.8%	36.9%	42.2%
Temps depuis début IRCT (médiane)	44.4 mois	45.5 mois	45.3 mois
Temps depuis la première dialyse (médiane)	35.9 mois	38.3 mois	37 mois
Hémodialyse (n, %)	638 (91.9%)	318 (91.6%)	956 (91.8%)
Dialyse péritonéale (n, %)	56 (8.1%)	29 (8.4%)	85 (8.2%)
Traitement par chélateur avant l'étude (n, %)			
1 chélateur	570 (82.1%)	291 (83.9%)	861 (82.7%)
2 chélateurs ou +	105 (15.1%)	47 (13.5%)	152 (14.6%)
Etiologie de l'IRCT			
Hypertension	22,8%	25,4%	23,6%
Glomérulonéphrite	22,3%	25,1%	23,2%
Diabète	28,2%	27,1%	27,9%
Pyélonéphrite	3,9%	3,7%	3,8%
Polykystose rénale	9,5%	6,1%	8,4%
Néphrite interstitielle	2,6%	2,9%	2,7%
Autre	10,7%	9,8%	10,3%

Les caractéristiques des 100 patients inclus dans la 2<sup>ème</sup> phase de l'étude étaient également comparables entre les deux groupes. A noter que seuls les patients hémodialysés pouvaient être inclus dans cette phase.

### Critère de jugement principal

- 1<sup>ère</sup> phase : VELPHORO versus carbonate de sevelamer

VELPHORO a été non-inférieur au carbonate de sevelamer en termes de diminution de la phosphatémie après 12 semaines de traitement (borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5% de la différence inférieure à la marge prédéfinie de 0,19 mmol/L dans les populations PP et FAS).

Dans la population per protocol (cf. tableau 4), la diminution moyenne de la phosphatémie dans le groupe traité par VELPHORO a été de 0,71 mmol/L versus 0,79 mmol/L dans le groupe sevelamer. Dans la population FAS, la diminution observée a été de 0,66 mmol/L avec VELPHORO versus 0,76 mmol/L, soit une différence de 0,10 mmol/L.

Tableau 4. PA-CL-05A : variation de la phosphatémie entre S12 et l'inclusion (Population PP, ANCOVA-LOCF)

	VELPHORO n= 461	Carbonate de sevelamer n=224
Phosphatémie à l'inclusion (mmol/L) Moyenne LS* (SD)	2,48 (0,59)	2,45 (0,62)
Variation phosphatémie inclusion/S12 Moyenne LS* (SD)	-0,71 (0,03)	-0,79 (0,04)
Différence [IC unilatéral à 97,5%]	<b>0,08 (0,03)</b> <b>[-inf ; 0,15]</b>	

\* calculée par la méthode des moindres carrés.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées (ANCOVA cas observés, MMRM-MAR) et ont confirmé la non-infériorité de VELPHORO par rapport au sevelamer à 12 semaines.

- 2<sup>nde</sup> phase : VELPHORO dose d'entretien versus VELPHORO « dose faible »

Entre la 24<sup>ème</sup> et la 27<sup>ème</sup> semaine, la phosphatémie des patients du groupe VELPHORO continuant à recevoir leur dose d'entretien est restée stable (+0,08 mmol/L). En revanche, dans le groupe de patients ayant reçu une « dose faible », elle a augmenté en moyenne de 0,62 mmol/L. L'analyse statistique a montré que cette différence était significative (cf. tableau 5). Ces résultats ont été confortés par l'analyse sur la population per protocole. Il a donc été conclu que l'efficacité de VELPHORO à dose maintenue était supérieure à celle de VELPHORO « dose faible » en termes de contrôle de la phosphatémie.

**Tableau 5. Variation de la phosphatémie entre S24 et S27 (Population PES, ANCOVA-LOCF)**

	<b>VELPHORO dose entretien n= 44</b>	<b>Faible dose 250 mg n=49</b>
<b>Phosphatémie à l'inclusion S24 (mmol/L)</b> Moyenne LS* (SD)	1,53 (0,33)	1,61 (0,37)
<b>Variation phosphatémie S24/S27 (mmol/L)</b> Moyenne LS* (SD) IC à 95%	+0,08 (0,08) [-0,07 ; 0,23]	+0,62 (0,07) [0,47 ; 0,77]
<b>Différence entre les groupes [IC 95%]</b>	<b>0,54 [0,37 ; 0,71] p &lt; 0,001</b>	

\* calculée par la méthode des moindres carrés.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées (ANCOVA cas observés, MMRM-MAR) et ont confirmé l'efficacité supérieure de VELPHORO à dose d'entretien sur le maintien de la phosphorémie par rapport à la dose faible d'oxyhydroxide ferrique.

### **Critères de jugements secondaires**

- Patients contrôlés selon les valeurs cibles K/DOQI (population FAS).

Après 12 semaines de traitement, la proportion de patients ayant atteint une phosphatémie comprise dans les valeurs cibles a été plus importante dans le groupe sevelamer que dans le groupe VELPHORO : 54,7% versus 44,8% (OR=0,69 ; IC<sub>95%</sub>[0,52-0,91] ; p=0,01). Néanmoins, à 24 semaines, la différence entre les groupes n'était plus significative : 54,4% dans le groupe sevelamer versus 52,6% (OR=0,99 ; IC<sub>95%</sub>[0,73-1,34]).

- Patients contrôlés selon les recommandations K/DIGO (population FAS).

Après 12 semaines de traitement, davantage de patients ont atteint une phosphatémie comprise dans les valeurs cibles dans le groupe sevelamer par rapport au groupe VELPHORO : 27,4% versus 19,2% (OR=0,65 ; IC<sub>95%</sub>[0,47-0,90] ; p=0,01). A 24 semaines, la différence entre les groupes n'était plus statistiquement significative : 29,8% dans le groupe sevelamer versus 24,0% (OR=0,78 ; IC<sub>95%</sub>[0,56-1,08]).

- Nombre de comprimés nécessaires au traitement

Les patients traités par VELPHORO ont pris un nombre de comprimés moindre par rapport à ceux traités par sevelamer, en moyenne 3,1 versus 8,1 comprimés par jour au cours des 24 premières semaines. Les données détaillées sont présentées dans le tableau 6 ci-dessous.

**Tableau 6. PA-CL-05A : nombre de comprimés pris pendant la phase 1 (population SS, N=1055)**

	<b>VELPHORO N=707</b>	<b>Carbonate de sevelamer N=348</b>
<b>Nombre moyen de comprimés/j pris en phase 1 (SD)</b>		
Semaines 0 à 24	3.1 (1.14)	8.1 (3.15)
Pendant la titration : semaines 0 à 12	2.8 (0.96)	7.6 (2.61)
Pendant la phase d'entretien : semaines 12 à 24	3.6 (1.75)	8.7 (4.26)
<b>Nombre total de comprimés pris en phase 1 (SD)</b>		
Moyenne	464.9 (247.16)	1275 (606.71)
Médiane	472.0	1202.0
Min/Max (en nombre total de comprimés)	2.0 / 1089	53.0 / 3138

### 8.1.3 Phase d'extension de l'étude PA-CL-05A : PA-CL-05B

Les patients ayant terminé l'étude PA-CL-05A avaient la possibilité de participer à une phase d'extension, permettant un suivi à 52 semaines. Les patients pouvaient entrer dans cette étude en fin de phase 1 ou en fin de phase 2 sauf ceux du groupe oxyhydroxyde sucro-ferrique à faible dose.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la tolérance à long terme de VELPHORO et secondairement d'obtenir des données sur son efficacité.

Au total, cette étude a inclus 659 patients (391 dans le groupe VELPHORO et 268 dans le groupe carbonate de sevelamer). Parmi eux 61 étaient sous dialyse péritonéale.

Les principaux résultats relatifs à l'évolution de la phosphatémie (cf. tableau 7 ci-dessous) suggèrent un maintien de l'efficacité au terme des 28 semaines supplémentaires de traitement.

**Tableau 7. Phosphatémie au cours de l'extension PA-CL-05B (population FAS05B)\***

	<b>VELPHORO</b>	<b>Sevelamer</b>
<b>Phosphatémie (mmol/L) (SD)</b>		
S 24**	1.75 (0.48) n=384	1.68 (0.46) n=260
S 52	1.75 (0.51) n=287	1.71 (0.46) n=210
<b>Sujets avec une phosphatémie dans les valeurs cibles K/DOQI</b>		
S 24**	205 / 384 53.4%	139 / 260 53.5%
S 52	149 / 287 51.9%	116 / 210 55.2%

\*FAS05B (Full Analysis Set) : sujet ayant reçu au moins une dose de produit pendant l'extension 05B et ayant au moins une évaluation post-inclusion dans l'extension.

\*\*Inclusion dans l'extension

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données issues de l'étude PA-CL-05A et de sa phase d'extension

#### Première phase de l'étude PA-CL-05A, sur les 24 premières semaines de traitement

Au cours de cette phase, 39,6% (280/707) des patients traités par VELPHORO et 19,8% de ceux traités par RENVELA (69/348) ont rapporté au moins un effet indésirable (EI). Cette différence s'explique principalement par une fréquence plus élevée des EI gastro-intestinaux (31,5 %) dans le

groupe VELPHORO, en particulier de la diarrhée (12,7% versus 2,3%) et coloration noire des selles (14,9% versus 0,3%).

Les EI les plus fréquents dans le groupe sevelamer ont été des nausées (5,2% versus 3,5% dans le groupe VELPHORO) et la constipation (4,6% versus 2,4%).

Parmi ces EI, deux cas ont été jugés graves dans le groupe VELPHORO dont un cas d'ulcère duodénal hémorragique.

#### Données groupées des études PA-CL-05A et PA-CL-05B, sur 52 semaines

Au total, sur les 52 semaines de traitement, près de la moitié des patients traités par VELPHORO (45,3% ; 320/707) et près d'un quart des patients traités par sevelamer (24,7% ; 86/348) ont rapporté au moins un EI. Comme cela a été observé au cours des 24 premières semaines de traitement, cette différence s'explique principalement par une fréquence plus élevée des EI gastro-intestinaux, dont la fréquence a été plus élevée dans le groupe VELPHORO, en particulier la coloration noire des selles (15,6% versus 0,3%), de la diarrhée (13% versus 2,3%) et du goût anormal des aliments (3,8% versus 0,6%). Ces EI ont également été ceux le plus fréquemment rapportés sous VELPHORO, avec les nausées (4%) et l'hypophosphatémie (4,0%). La plupart de ces effets ont été d'intensité légère à modérée.

Comme le mentionne le RCP, la vaste majorité des effets gastro-intestinaux sont survenus tôt au cours du traitement par VELPHORO et ont diminué au cours du temps avec la poursuite de l'administration.

Il n'a par ailleurs pas été observé d'effet-dose dans le profil des effets indésirables de VELPHORO.

### **8.2.2 Risque de surcharge en fer**

L'absorption du fer libéré par VELPHORO et son éventuelle accumulation dans l'organisme a été discutée par l'EMA au cours de la procédure d'AMM. Une étude de pharmacocinétique ayant inclus 8 patients hémodialysés, âgés pour la majorité de moins de 65 ans, a montré qu'au maximum 0,04 % du fer serait absorbé par l'organisme d'un sujet dialysé. Le fer sous forme d'oxyhydroxide de fer (III) polynucléaire est en effet quasi insoluble. En considérant un traitement à la dose maximale de 6 comprimés par jour (soit 3 000 mg de fer), la quantité de fer absorbée quotidiennement par un patient dialysé semble faible.

L'évolution des paramètres biologiques liés au fer a également été évaluée au cours de l'étude pivot PA-CL-05A. Au terme de 6 mois de traitement, une augmentation de la ferritinémie et du coefficient de saturation en fer de la transferrine a été observée aussi bien dans le groupe VELPHORO que le groupe carbonate de sevelamer, mais plus importante avec VELPHORO. A la demande du CHMP, différentes analyses post-hoc stratifiées selon que les patients recevaient du fer en IV ou non ont été réalisées. Elles suggèrent que ces augmentations seraient liées essentiellement à l'administration de fer IV et non au seul traitement par VELPHORO.

Ces différentes données ne permettent néanmoins pas d'exclure tout risque d'accumulation du fer, en particulier à long terme. Dans le cadre du PGR, l'EMA a donc demandé au laboratoire de réaliser une étude post-AMM afin de surveiller la tolérance à long terme de VELPHORO et notamment ce risque l'accumulation de fer dans l'organisme.

En pratique, la surveillance des paramètres martiaux est réalisée en routine chez les patients dialysés. A noter que VELPHORO est par ailleurs contre-indiqué en cas d'hémochromatose ou de tout autre trouble d'accumulation du fer.

### 8.2.3 Arrêts de traitements liés à un événement indésirable

Au cours de l'étude PA-CL-05A, les arrêts de traitement motivés par la survenue d'un événement indésirable ont été plus fréquents dans le groupe VELPHORO que dans le groupe sevelamer : 15,7% (111/707) versus 6,6% (23/348).

Les principaux événements ayant conduit à l'arrêt dans le groupe VELPHORO ont été avant tout d'ordre gastro-intestinal : diarrhée (2,8% versus 0,6% dans le groupe sevelamer), nausée (1,6% versus 0,6%), goût anormal des aliments (1,6% versus 0,3%). Dans le groupe sevelamer, c'est la constipation qui a été le plus souvent à l'origine des arrêts (1,4%).

A noter que les hyperphosphatémies (>2,75 mmol/L) ont justifié 1,5% des arrêts de traitement par VELPHORO et aucun dans le groupe sevelamer.

### 8.2.4 Plan de gestion des risques

Un plan de gestion des risques (PGR) a été mis en place dans le cadre de l'enregistrement européen de VELPHORO, afin d'assurer une surveillance des risques identifiés ou potentiels liés à son utilisation et de fournir des informations complémentaires sur son profil de sécurité.

Sur la base des données cliniques disponibles, l'EMA a identifié la diarrhée comme un risque important lié à la prise de VELPHORO. La possible surcharge en fer ainsi que le fait qu'un saignement gastro-intestinal puisse être masqué par la coloration noire des selles ont été considérés comme des risques potentiels importants.

En raison de ces préoccupations, une étude PASS (Post-authorization safety study) observationnelle a été demandée dans le cadre de ce PGR. Il est prévu d'y inclure 2 000 patients dialysés en insuffisance rénale chronique (hémodialyse ou dialyse péritonéale) suivis prospectivement sur 18 mois et de collecter des données rétrospectives sur 6 mois. Cette étude a pour objectifs d'apporter des données concernant :

- le mécanisme de survenue de la diarrhée, à l'aide de marqueurs de l'irritation et de l'inflammation gastro-intestinale ;
- l'accumulation potentielle de fer dans l'organisme ;
- la possibilité qu'un saignement gastro-intestinal soit masqué par la coloration noire des selles liée à VELPHORO ;
- la tolérance à long terme (au-delà d'un an) ;
- l'utilisation de VELPHORO chez les patients en dialyse péritonéale.

## 08.3 Résumé & discussion

Les données cliniques sur l'efficacité et la tolérance de VELPHORO chez les patients dialysés sont issues principalement de l'étude de phase III PA-CL-05A, d'une durée de 27 semaines.

Cette étude s'est déroulée en deux phases : une première phase d'une durée de 24 semaines comparative VELPHORO versus carbonate de sevelamer, et une seconde phase d'une durée de 3 semaines comparative VELPHORO à dose d'entretien versus une faible dose de VELPHORO assimilée à un placebo.

Un peu plus de 1 000 patients ont été inclus dans la première phase de l'étude, dont une majorité traités par hémodialyse (92%), les autres par dialyse péritonéale. Au terme de 12 semaines de traitement, VELPHORO a été non-inférieur au carbonate de sevelamer en termes de diminution de la phosphatémie, avec une diminution de -0,71 mmol/L dans le groupe VELPHORO versus -0,79 mmol/L, soit une différence entre les deux groupes de 0,08 mmol/L (borne supérieure de l'intervalle de confiance égale à 0,15 mmol/L). A noter que le traitement par VELPHORO a été instauré à une dose initiale de 2 comprimés par jour, inférieure à celle recommandée dans le RCP qui est de 3 comprimés. Pour une efficacité non-inférieure à celle du carbonate de sevelamer, VELPHORO a nécessité la prise d'un nombre inférieur de comprimés, en moyenne 3,1 versus 8,1 comprimés par jour au cours des 24 premières semaines.

Les 100 premiers patients sous hémodialyse ayant terminé la première phase dans le groupe VELPHORO avec une phosphatémie < 1,78 mmol/L (valeur cible K/DOQI) ont été inclus dans la seconde phase. Ces patients ont de nouveau été randomisés soit pour continuer à recevoir VELPHORO à dose d'entretien, c'est-à-dire à la même dose qu'en fin de première phase, soit pour recevoir VELPHORO à la « dose faible » de 250 mg (dose considérée comme un placebo car jugée inefficace au cours d'une phase II de recherche de dose).

Au terme de ces 3 semaines de traitement, VELPHORO à dose d'entretien s'est montré supérieur à VELPHORO à « dose faible » en termes de maintien de la phosphatémie (variation moyenne de +0,08 mmol/L versus +0,62 mmol/L).

VELPHORO a été globalement moins bien toléré que le carbonate de sevelamer, avec une survenue plus fréquente d'effets indésirables (39,6 % versus 19,8%) en particulier gastro-intestinaux. Les patients sous VELPHORO ont principalement rapportés diarrhée (12,7% versus 2,3%) et coloration noire des selles (14,9% versus 0,3%). Comme le mentionne le RCP, la vaste majorité des effets gastro-intestinaux sont survenus tôt au cours du traitement

Les événements indésirables ont d'ailleurs justifié un arrêt prématuré de traitement pour 15,7% des patients sous VELPHORO contre 6,6% sous sevelamer. Dans le groupe VELPHORO la diarrhée a été le principal motif (2,8%), suivi de la nausée.

D'après les données cliniques disponibles, une faible quantité de fer serait libérée par VELPHORO et absorbée par l'organisme. Ces données restent néanmoins limitées, notamment à long terme. C'est pourquoi le plan de gestion des risques de VELPHORO prévoit une surveillance particulière de ce risque, notamment par la mise en place d'une étude observationnelle permettant d'apporter des données complémentaires de tolérance, en particulier au-delà d'un an.

En pratique, la surveillance des paramètres martiaux est réalisée en routine chez les patients dialysés. VELPHORO est de plus contre-indiqué en cas d'hémochromatose ou de tout autre trouble d'accumulation du fer.

## 08.4 Programme d'études

En plus de l'étude demandée dans le cadre du PGR, une étude en population pédiatrique est prévue. Les résultats sont attendus pour 2017.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>11,12,13</sup>

Chez les patients dialysés, 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 de la phosphatémie par le régime alimentaire et la dialyse, ces patients nécessitent le plus souvent le recours à des médicaments chélateurs de phosphate. Dans cette situation, les patients peuvent actuellement bénéficier d'un traitement par les sels de calcium, le sevelamer ou le carbonate de lanthane.

VELPHORO représente une nouvelle alternative aux autres chélateurs de phosphate dans le traitement d'hyperphosphatémie associée à l'insuffisance rénale chronique traitée par hémodialyse, ou dialyse péritonéale.

<sup>11</sup> KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Août 2009.

<sup>12</sup> Haute Autorité de Santé, Guide du parcours de soin. Maladie rénale chronique de l'adulte. Février 2012.

<sup>13</sup> 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.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 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.
- ▀ La spécialité VELPHORO entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses, constituées principalement par les sels de sevelamer (sous forme de chlorhydrate ou de carbonate), le carbonate de lanthane et les sels de calcium (sous forme de carbonate ou d'acétate).
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▀ Intérêt de santé publique :

L'hyperphosphatémie est fréquente chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, mais ses conséquences en termes de morbidité sont mal établies. En conséquence, le poids sur la santé publique 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, sel de lanthane, sels de calcium).

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

En conséquence, compte tenu des traitements déjà existants, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique de VELPHORO dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VELPHORO est important dans l'indication de l'AMM.**

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

VELPHORO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le contrôle du taux de phosphate sérique des patients insuffisants rénaux chroniques traités par hémodialyse ou par dialyse péritonéale.

## 010.3 Population cible

La population cible de VELPHORO est représentée par les patients adultes atteints de néphropathie chronique dialysés (hémodialyse ou dialyse péritonéale) et hyperphosphorémiques.

D'après le rapport REIN 2012<sup>14</sup>, le nombre de patients avec insuffisance rénale chronique terminale sous hémodialyse et/ou dialyse péritonéale peut être estimé à environ 41 000 en France au 31 décembre 2012, dont 99,6 % d'adultes. Sur 20 régions contribuant au registre depuis 2008, on note une augmentation annuelle de la prévalence des patients dialysés d'environ 2 %.

Sur la base de ces éléments, le nombre de patients adultes en insuffisance rénale actuellement traités par dialyse peut être estimé à 42 500 patients.

Selon les chiffres publiés par l'étude DOPPS<sup>15</sup> (Dialysis Outcomes and Practices Patterns Study) en 2012, environ 80% des patients dialysés en France auraient recours à un traitement par chélateur de phosphate.

**Ainsi la population cible de VELPHORO peut être estimée à environ 34 000 patients.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale » et aux posologies de l'AMM.**

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

---

<sup>14</sup> Réseau Epidémiologie, Information, Néphrologie. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Rapport annuel 2012.

[http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_vdef\\_2012.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_vdef_2012.pdf)

<sup>15</sup> Données disponibles sur le site [www.dopps.org](http://www.dopps.org).