



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

18 janvier 2012

Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 16 novembre 2011 a fait l'objet d'une audition le 18 janvier 2012.

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 20 novembre 2006 (JO du 1<sup>er</sup> décembre 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

Code ATC : V03AE03 (Médicament de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphorémie)

Liste I

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Suède) : 04 juillet 2005

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

« 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).

FOSRENOL est également indiqué chez les patients adultes non dialysés avec des taux de phosphates sériques  $\geq 1,78$  mmol/l et chez qui un régime alimentaire pauvre en phosphate est insuffisant pour contrôler les niveaux de phosphate sérique. **Indication non remboursable**<sup>1</sup>. »

Posologie : cf. R.C.P

<sup>1</sup> Cette indication a fait l'objet d'un examen séparé par la Commission de la Transparence lors de la séance du 19 octobre 2011 mais la demande a été retirée par le laboratoire.

### Données de prescriptions :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mai 2011), FOSRENOL a fait l'objet de 2 000 prescriptions en ville. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### Analyse des nouvelles données disponibles

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques :

- des études qui confirment l'efficacité de FOSRENOL en termes de réduction de la phosphorémie chez les patients hémodialysés (Shigematsu 2008<sup>2,3</sup>, Sprague 2009<sup>4</sup> et Finn 2006<sup>5</sup>) ;
- une analyse post-hoc (Wilson 2009<sup>6</sup>) qui a étudié l'impact de FOSRENOL par rapport aux traitements standards sur la mortalité toutes causes sans pouvoir mettre en évidence de différence entre les groupes. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude, l'interprétation des résultats reste délicate.
- Une étude qui a démontré l'impact de FOSRENOL et des traitements standards sur le déclin des fonctions cognitives (Altmann 2007<sup>7</sup>) ;
- des études de suivi en ouvert (Shigematsu 2009<sup>8</sup> et 2010<sup>9</sup>, Hutchinson 2006<sup>10</sup>, 2008<sup>11</sup> et 2009<sup>12</sup>) ; compte-tenu de leur méthodologie et du fait qu'un très faible pourcentage de patients inclus ait été suivi plus de deux ans, les résultats de ces études sont difficilement interprétables.

Les études qui ont évalué l'efficacité de FOSRENOL sur des critères d'évaluation non cliniquement pertinents (Toussaint 2011, Malluche 2008, Spasovski 2006) ainsi que l'étude réalisée à des doses supérieures à celles de l'AMM (Mehrotra 2008) ne peuvent être prises en compte par la Commission.

L'analyse des données des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR), couvrant la période du 19 mars 2006 au 18 mars 2011, a permis d'estimer l'exposition des patients à 225 224 patients-années.

Les principaux effets indésirables observés ont été des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, constipations, dyspepsies, flatulences).

---

<sup>2</sup> Shigematsu T. Lanthanum Carbonate Research Group. Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2008 Feb;12(1):55-61

<sup>3</sup> Lanthanum Carbonate Group. Multicenter prospective randomized, double-blind comparative study between lanthanum carbonate and calcium carbonate as phosphate binders in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Clin Nephrol.* 2008 Nov;70(5):404-10

<sup>4</sup> Sprague SM 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

<sup>5</sup> Finn WF, on behalf of the SPD405-307 Lanthanum study group. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clinical Nephrology*, Vol 65(3)/2006:191-202.

<sup>6</sup> Wilson R et al. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med res Opin.* 2009 Dec;25(12):3021-8.

<sup>7</sup> Altmann P, on behalf of the SPD405-307 Lanthanum Carbonate Study Group. Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis : non adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney International* (2007) 71, 252-259

<sup>8</sup> Shigematsu et al. One year efficacy and safety of lanthanum carbonate for hyperphosphatemia in Japanese chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2009 :12-19.

<sup>9</sup> Shigematsu. Three-year extension study of lanthanum carbonate therapy in Japanese hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* (2010) 14:589-597

<sup>10</sup> Hutchinson AJ et al. Long-term efficacy and tolerability of Lanthanum Carbonate: results from a 3-year study. *Nephron Clin Pract* 2006;102:c61-c71

<sup>11</sup> Hutchison AJ Lanthanum Study Group. Long-term efficacy and safety profile of lanthanum carbonate: results for up to 6 years of treatment. *SPD405-309. Nephron Clin Pract.* 2008;110(1):c15-23

<sup>12</sup> Hutchison AJ. Lanthanum Carbonate Study Group. Lanthanum carbonate treatment, for up to 6 years, is not associated with adverse effects on the liver in patients with chronic kidney disease Stage 5 receiving hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2009 Mar;71(3):286-95

Des cas de radio opacité ont été rapportés et ont conduit à une modification du paragraphe « mises en garde et précautions d'emploi » du RCP.

Trois points de tolérance restent sous surveillance :

- les cas de réactions allergiques systémiques sévères.
- Les cas de fibrose systémique néphrogénique.
- L'exposition à long terme et le dépôt de lanthane dans les tissus, en particulier dans l'os, le foie et le tractus gastro-intestinal.

Les données acquises de la science sur l'hyperphosphorémie<sup>13,14,15,16</sup> et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 12 avril 2006.

#### Réévaluation du Service Médical Rendu :

L'hyperphosphorémie, surtout par ses complications osseuses et cardiovasculaires, peut être une situation grave chez les patients avec insuffisance rénale chronique hémodialysés ou sous dialyse péritonéale.

Les spécialités FOSRENOL entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important. Compte-tenu des risques potentiels liés à l'accumulation du lanthane dans les os et les tissus, et dans l'attente des résultats des études en cours, notamment mises en place pour évaluer la tolérance du carbonate de lanthane à long terme (ex : étude SPD 405-404), ces spécialités doivent être considérées comme des traitements de seconde intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques, constituées principalement par les chélateurs calciques et le sevelamer.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important**, en deuxième intention, dans l'indication « l'hyperphosphorémie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale ».

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux uniquement dans l'indication citée ci-dessus et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

<sup>13</sup> Block et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis. 1998 Apr;31(4):607-17.

<sup>14</sup> Block et al. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. Am J Kidney Dis. 2000 Jun;35(6):1226-37. Review.

<sup>15</sup> Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Service des recommandations et références professionnelles. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. ANAES, septembre 2002.

<sup>16</sup> Guide médecin ALD n°19, juin 2007, HAS : Néphropathie chronique grave