

## RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

(septembre 2005)

### FOSRENOL 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg, comprimé à croquer

#### INTRODUCTION

Le 04 juillet 2005, une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée au laboratoire Shire Pharmaceuticals Contracts pour les spécialités Fosrenol® 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg, comprimé à croquer.

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

Le principe actif du Fosrenol® est le lanthane, qui est un métal du groupe des terres rares (correspondant au numéro atomique 57). Il s'agit d'un ion trivalent ( $\text{La}^{3+}$ ), sous forme de carbonate de lanthane hydraté, proposé comme alternative aux chélateurs du phosphore actuellement disponibles (à base d'aluminium ou de calcium) ou de polymères ne contenant pas de métaux (sévélamer).

#### 1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données pharmaceutiques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de reproductivité et de stabilité.

#### 2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Le lanthane n'est pas métabolisé, il est très faiblement absorbé par voie orale, sa biodisponibilité absolue est de l'ordre de  $7.10^{-4}$  % (0.0007 %) chez le rat et  $5.10^{-5}$  % (0.00005 %) chez le chien. Sa concentration tissulaire est supérieure à sa concentration plasmatique, notamment dans le foie et l'os.

Le dossier préclinique de sécurité induit non seulement les études mentionnées dans les recommandations européennes, mais également des études après administration intraveineuse de chlorure de lanthane et des études chez des rats insuffisants rénaux.

De ces études, on peut conclure à l'absence de génotoxicité et de cancérogénicité du carbonate de lanthane.

Les études de toxicité chronique et de cancérogénicité par voie orale chez le rat et la souris permettent de conclure à une toxicité hépatique inconstante. Les seuls effets toxiques observés concernent le tractus digestif, et notamment des modifications histopathologiques de l'estomac. Ces effets sont attribués à la concentration locale élevée due à l'importance des doses administrées (jusqu'à 1500 mg/kg). Ils ne sont pas vus chez le chien.

Il n'y a pas d'effet visible sur le cœur et le cerveau.

La toxicité directe sur l'os, pour laquelle la documentation manque de résultats histomorphométriques apparaît infirmée par les études spéciales de toxicologie mises en œuvre chez les rats urémiques qui oriente plus vers la capacité du lanthane à chélater les phosphates que vers un effet toxique direct pour expliquer l'ostéomalacie observée.

En revanche, après administration intraveineuse chez le rat et le chien, les concentrations plasmatiques et tissulaires hépatiques sont très élevées et les effets hépatiques, notamment stéatose et élévation dans le plasma des enzymes de la cytolyse et des phosphatases alcalines, sont clairement visibles.

Malgré les doses importantes administrées, jusqu'à 2000 mg/kg par voie orale, la faible biodisponibilité du lanthane ne permet pas d'atteindre dans les tissus des concentrations qui provoqueraient des effets toxiques, notamment dans le cerveau, le foie et l'os.

### 3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Le phosphate de lanthane étant plus insoluble que le carbonate de lanthane, les ions phosphates apportés par l'alimentation déplacent le carbonate du lanthane et forment du phosphate de lanthane, ce qui réduit l'absorption digestive des phosphates à cause de l'insolubilité du sel formé. L'échange est favorisé en milieu gastrique par la formation intermédiaire de chlorure de lanthane.

Le lanthane n'est pas métabolisé. Sa très faible concentration dans le plasma et la très faible quantité éliminée dans l'urine indiquent que sa biodisponibilité doit être faible, comme chez l'animal.

La liaison du lanthane et du phosphate alimentaire se produisant dans la lumière de l'estomac et dans la partie haute de l'intestin grêle, l'efficacité thérapeutique de Fosrenol ne dépend pas de son absorption ni de sa concentration plasmatique.

Le lanthane est présent dans l'environnement. La mesure des concentrations de base chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique non traités par carbonate de lanthane au cours des essais cliniques a révélé des concentrations de lanthane allant jusqu'à 0,90 ng/ml dans le plasma et 1,0 µg/g dans les échantillons de biopsie osseuse.

Chez des patients en dialyse rénale traités pendant 10 jours par 1000 mg de lanthane 3 fois par jour, la concentration plasmatique maximale moyenne de lanthane ( $\pm$  écart-type) a été de 1,06 ( $\pm$  1,04) ng/ml. Le suivi régulier des concentrations plasmatiques de lanthane chez 1707 patients en dialyse rénale traités par le carbonate de lanthane pendant 2 ans maximum n'a mis en évidence aucune augmentation des concentrations plasmatiques de lanthane au cours de cette période.

Une étude a également montré que la concentration médiane de lanthane dans les biopsies osseuses prélevées chez des patients en dialyse rénale traités par 500 à 3750 mg/jour de lanthane a augmenté de 0,03 µg/g lors de l'évaluation initiale à 1,8 µg/g de tissu (poids humide) après un an de traitement (extrêmes 0,12 – 5,51 µg/g). Une augmentation de 0,03 µg/g lors de l'évaluation initiale à 0,06 µg/g de tissu (poids humide) après un an de traitement (extrêmes 0,17-1,0 µg/g) a été observée dans le groupe traité par les chélateurs à base de calcium.

Le lanthane est éliminé principalement dans les fèces, seul environ 3.10<sup>-5</sup> % (0.00003 %) d'une dose orale étant éliminé dans l'urine chez le sujet sain (clairance rénale d'environ 1 ml/min).

### 4. DONNEES CLINIQUES

Toutes les études cliniques ont été réalisées chez des patients insuffisants rénaux sous dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale). Après une période de wash-out, seuls les patients avec une concentration plasmatique de phosphate > 1,8 mmol/L ont été inclus.

#### 4.1. Recherche de dose

Deux études avaient pour objectif de déterminer la dose de carbonate de lanthane réduisant la concentration plasmatique de phosphate en dessous de 1,8 mmol/L.

Une étude (LAM-IV-202) a évalué l'efficacité du carbonate de lanthane versus placebo. Cette étude comprenait une période de 4 semaines de titration<sup>1</sup> non randomisée (59 patients) suivie d'une période de 4 semaines de maintenance du traitement chez 36 patients (randomisée en double-insu contre placebo).

Une deuxième étude (LAM-IV-204) menée chez 145 patients randomisés en double-insu versus placebo, a évalué sur une période de 6 semaines, l'efficacité du carbonate de lanthane. Il n'y a pas eu de période de titration ; les 5 groupes de traitement ont reçu une dose fixe tout au long de l'étude.

Ces études ont montré que la dose minimale efficace de carbonate de lanthane se situait entre 675 et 750 mg/j et que de nombreux patients nécessitaient au moins 1350 mg/j.

Afin d'affiner le schéma posologique recommandé, une analyse réalisée a posteriori à partir de l'étude LAM-IV-301 (cf chapitre 4.2), a calculé, pour chaque dose de lanthane, le nombre de patients.

---

<sup>1</sup> Une titration est une augmentation de dose jusqu'à obtention de l'effet recherché.

**Tableau 1** : Répartition des patients contrôlés, en fonction de la dose reçue (en fin de titration) et de la concentration plasmatique basale de phosphate (LAM-IV-301)

Dose de carbonate de lanthane (mg)	Concentration basale de phosphate		
	>1.8 et ≤2.4mmol/l	> 2.4 et ≤2.9mmol	>2.9mmol/l
375	4	1	0
750	24	5	0
1500	20	23	4
2250	5	18	15
3000	5	8	9

Au vu de ces résultats, il est recommandé de déterminer individuellement la dose initiale du produit à partir de la concentration de base de phosphate.

## 4.2. Efficacité

Deux études pivots avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité du carbonate de lanthane. Le critère principal d'évaluation était la réduction de la concentration plasmatique de phosphate à 1,8 mmol/l ou moins et le maintien de cette valeur. Une hypercalcémie significative et une augmentation importante des concentrations de parathormone (PTH > 1000 pg/ml) étaient des critères d'exclusion

- Une étude européenne (LAM-IV-301), multicentrique, ouverte, 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 (en ouvert) suivie d'une période de 25 semaines de maintenance du traitement (en ouvert).

**Tableau 2** : Dose de carbonate de lanthane atteinte après 5 semaines de titration et pourcentage de patients à chaque dose

Dose de carbonate de lanthane (mg/j)	375	750	1500	2250	3000
% de patients	5,5%	16,2%	27,1%	28,9%	22,3%

**Tableau 3** : Dose de carbonate de calcium atteinte après 5 semaines de titration et pourcentage de patients à chaque dose

Dose de carbonate de calcium (mg/j)	1500	3000	4500	6000	9000
% de patients	26,5	34,2	22,6	8,4	8,4

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 sur 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. Malgré le nombre très limité de patients étudiés et les 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 deuxième étude américaine (LAM-IV-302), menée pendant 10 semaines chez 94 patients randomisés, a évalué l'efficacité et la tolérance du carbonate de lanthane versus placebo. Cette étude comprenait une période de 6 semaines de titration (en ouvert) suivie d'une période de maintenance du traitement de 4 semaines (en double-insu).

**Tableau 4** : Dose de carbonate de lanthane atteinte après 6 semaines de titration et pourcentage de patients à chaque dose

Dose de carbonate de lanthane (mg/j)	375	675	750	1500	2250	3000
% de patients	8%			17%	29%	46%

Pendant la phase de maintenance, la concentration plasmatique de phosphate a été maintenue en 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.

### 4.3. Tolérance

L'évaluation de la sécurité d'emploi du carbonate de lanthane a été basée sur les données des études LAM-IV-202, LAM-IV-204, LAM-IV-301, LAM-IV-302 et de 4 études spécifiques:

- l'étude LAM-IV-205 était une prolongation de 48 semaines en ouvert de l'étude LAM-IV-204 (n = 42) ;
- l'étude LAM-IV-308 était une prolongation de 12 mois en ouvert des études LAM-IV-205 et LAM-IV-302 (n = 77) ;
- l'étude LAM-IV-307, randomisée en ouvert pendant 2 ans, a comparé la tolérance du carbonate de lanthane (n = 616) versus d'autres chélateurs de phosphore de la famille des sels de calcium (n = 612) ;
- l'étude LAM-IV-303 a comparé l'état osseux des patients sous carbonate de lanthane versus celui des patients sous carbonate de calcium administrés pendant un an (n = 68).

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

Dans les études contrôlées versus carbonate de calcium, l'incidence des effets indésirables a été comparable, mis à part les effets sur la calcémie : le carbonate de lanthane induit très peu d'hypercalcémies : <1% contre 22% sous carbonate de calcium.

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, pouvant avoir un caractère invalidant, ont été : douleurs abdominales, diarrhée, constipation, dyspepsie, flatulence, nausées et vomissements. 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 QTc (de 6 à 9 ms en moyenne), qui est constante et se maintient 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 l'étude LAM-IV-303, 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 de faible renouvellement osseux (os adynamique) après un an de traitement chez les patients traités. Les conséquences de cette accumulation ne sont pas encore clairement établies.

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

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

## 5. RAPPORT BENEFIC/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque du produit a été considéré comme positif dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et traités par hémodialyse ou dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Les effets indésirables les plus fréquents du carbonate de lanthane sont d'ordre gastro-intestinal. Les données cliniques de sécurité versées au dossier ne dépassant pas 2 ans, la durée du traitement a été limitée à 2 ans dans l'attente de données complémentaires sur la tolérance sur le plus long terme et particulièrement en ce qui concerne la tolérance osseuse.

## CONCLUSION

L'efficacité du carbonate de lanthane ne paraît pas différente de celle des autres traitements (notamment le carbonate de calcium), utilisés dans l'hyperphosphorémie chez l'insuffisant rénal chronique dialysé. 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.

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 (Risk Management Plan) et notamment à un suivi osseux, un suivi des troubles liés à l'allongement du QT et des fonctions cognitives.