

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
9 november 2010

Uw kenmerk
Farma-3033504

Datum
20 juni 2011

Ons kenmerk
ZA/2011062451

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 11/32: herbeoordeling calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (Osvaren®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 november 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een herbeoordeling uit te voeren over de plaats van het middel calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (Osvaren®) in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-herbeoordelingsrapport 11/32: dat als bijlage is toegevoegd.

Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is een combinatiepreparaat bestaande uit twee fosfaatbinders. Het is geregistreerd voor de behandeling van hyperfosfatemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan. Het produkt bevat per tablet 435 mg calciumacetaat en 235 mg magnesiumcarbonaat.

Bij de eerste beoordeling in april 2010 is geconcludeerd dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat bij de behandeling van hyperfosfatemie een therapeutische waarde heeft die vergelijkbaar is met die van calciumacetaat, calciumcarbonaat en calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat (CFH rapport 10/10). Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is als onderling vervangbaar beoordeeld met calciumacetaat (Phosex®, Phoslo®) en op grond daarvan op bijlage 1A geplaatst in cluster OA12AACO.

Bij de herbeoordeling zijn de nieuw beschikbare gegevens sinds de eerste beoordeling gewogen. Op basis van deze gegevens blijft de CFH bij haar oordeel dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat een therapeutisch gelijke waarde heeft als calciumacetaat. Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is op grond van bovenstaande overwegingen nog steeds onderling vervangbaar met calciumacetaat.

Het CVZ adviseert u dan ook de bestaande plaatsing van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat op bijlage 1A te handhaven.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Wvd. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

**CFH-rapport 11/32
calciumacetaat/magnesiumcarbonaat
(OsvaRen®), herbeoordeling**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 23 mei 2011

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	2011001270
<i>Afdeling</i>	Zorg Advies
<i>Auteur</i>	Dhr. Dr. M. van der Graaff
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 88 92

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Achtergrond
2	2. Motivatie herbeoordeling
3	3. Uitgangspunten herbeoordeling
6	4. Overwegingen therapeutische waarde
6	4.a. Nieuwe onderzoeken/gegevens over OsvaRen
10	4.b. Conclusies uit de nieuwe gegevens
11	5. Eindconclusie
12	6. Literatuur
13	Bijlage

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een herbeoordeling uitgevoerd voor de combinatie calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (OsvaRen®). Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat is bestemd voor de behandeling van hyperfosfatemie. Magnesiumcarbonaat is toegevoegd om de totale dagelijkse calciuminname ten behoeve van fosfaatbinding te minimaliseren.

De CFH heeft calciumacetaat/magnesiumcarbonaat eerder beoordeeld in april 2010 (CFH-rapport 10/10, 26 april 2010). De commissie concludeerde toen dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat door de lagere calciumdosering mogelijk minder risico's heeft, maar deze effecten nog niet klinisch zijn gemeten. Gebaseerd op een directe vergelijking met calciumcarbonaat en een extrapolatie naar overige calciumhoudende fosfaatbinders is besloten dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat als onderling vervangbaar kan worden beschouwd met calciumacetaat. De fabrikant is het niet met het oordeel van de CFH eens en verzoekt om calciumacetaat/magnesiumcarbonaat een meerwaarde toe te kennen op basis van nieuw gepubliceerde gegevens.

De CFH heeft zich in de herbeoordeling op deze nieuwe gegevens gericht. Deze geven geen informatie over de klinisch relevante verschillen van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat en calciumacetaat monotherapie, maar betreffen een directe vergelijking met het middel sevelamer. De commissie blijft bij haar oordeel dat OsvaRen® vanwege het ontbreken van klinisch relevante onderzoeksgegevens gelijke waarde heeft ten opzichte van calciumacetaat .

1. Achtergrond

- Verzoek minister** In de brief van 9 november 2010 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een herbeoordeling uit te voeren over calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (OsvaRen®). Hiertoe heeft de fabrikant Fresenius een dossier ingediend voor herbeoordeling van de therapeutische waarde van OsvaRen®. Fresenius meent dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (OsvaRen®) belangrijke voordelen heeft ten opzichte van calciumacetaat en een andere plaats in de behandeling kent en dat het daarom niet geclusterd kan blijven, maar in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B.
- Eerder oordeel CFH** De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een eerdere (=eerste) beoordeling van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (OsvaRen®) uitgebracht in april 2010 (CFH-rapport 10/10, 26 april 2010). De CFH concludeerde toen dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat bij de geregistreerde indicatie een gelijke therapeutische waarde heeft als calciumacetaat, calciumcarbonaat en calciumcarbonaat/calciumlactogluconaat. Deze conclusie was gebaseerd op aanwijzingen dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat mogelijk effectiever is dan calciumcarbonaat in het reduceren van de fosfaatspiegel zonder verhoging van de calciumspiegel. Maar de onderzoeksgegevens waren zeer beperkt en lange termijn effecten op vasculaire calcificaties of botziekten waren onbekend.

2. Motivatie herbeoordeling

Claim van de fabrikant

De claim van de fabrikant is dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat een andere plaats in de behandeling heeft dan calciumacetaat of sevelamer en dat dit samen met nieuwe gegevens, die in de vorige beoordeling niet aan de orde zijn geweest, voldoende is voor (een ontclustering uit de groep met o.a. calciumacetaat en) opname op bijlage 1B.

Argumenten van de fabrikant

De fabrikant baseert zijn claim voor een deel op nieuwe aspecten en gegevens die tijdens de eerste beoordeling van OsvaRen nog niet voorhanden waren:

Nieuwe aspecten

- nieuw gepubliceerde gegevens; zie hiervoor onder 4a.
- voorstel van de fabrikant voor een stratificering in de toepassing van calciumhoudende en niet-calciumhoudende fosfaatbinders door splitsing in de populatie patiënten in laag serumcalcium, normaal en hoog serumcalcium, gebaseerd op de lagere hoeveelheid calcium die dagelijks wordt ingenomen bij calciumacetaat/magnesiumcarbonaat t.o.v. overige calciumhoudende fosfaatbinders (zie bijlage, tabel 1 voor dagelijkse doseringen).

Verder is er een nieuwe Nederlandse richtlijn uitgekomen sinds de vorige beoordeling:

- De NfN richtlijn 'Mineraal- en botstoornis', 2010, die gebaseerd is op de 'Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009'. Deze KDIGO richtlijn vervangt een eerdere richtlijn uit 2003 (de KDOQI).

Daarnaast herhaalt de fabrikant in het dossier argumenten en gegevens die al in de eerste beoordeling aan de orde zijn geweest, zonder dit met nieuwe onderzoeksgegevens te onderbouwen. Het betreft vooral:

- de gunstige correlatie tussen hoge magnesiumspiegels en klinisch relevante eindpunten (onderzoek gedaan buiten de context van het hier besproken product).

Oude argumenten en discussiepunten

De CFH benadrukt dat deze herbeoordeling geen herhaling mag zijn van de eerste beoordeling en richt zich met name op de nieuwe gegevens. Op de discussie over onderlinge vervangbaarheid met calciumacetaat en de vergelijkende behandeling zal de CFH hier onder "Uitgangspunten" opnieuw ingaan. Verder zijn de richtlijnen gewijzigd en is de oorspronkelijke splitsing tussen laag- serumcalcium en hoog-serumcalcium niet langer relevant. Daarom bekijkt de CFH of er reden is een andere plaats in de behandeling aan calciumhoudende en niet-calciumhoudende fosfaatbinders toe te kennen.

3. Uitgangspunten herbeoordeling

Werkwijze

In deze herbeoordeling richt de CFH zich in eerste instantie op de therapeutische waarde van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (OsvaRen®). Hiervoor wordt ingegaan op enkel de nieuwe gegevens die de fabrikant heeft ingebracht en de claims die deze nieuwe gegevens ondersteunen en de veranderingen in de richtlijn.

Argumentatie van de fabrikant voor ontclustering en plaatsing op bijlage 1B

Ontclustering van calciumacetaat. De fabrikant stelt dat uit de direct vergelijkende studie tussen calciumacetaat/magnesiumcarbonaat en calciumcarbonaat blijkt dat de eerste superieur is aan de tweede, vanwege een *minder grote stijging in de calciumspiegel* en een *verlaagd risico op hypercalciëmie*. De fabrikant heeft een systematische review geïnccludeerd, welke als bewijs dient dat de therapeutische waarde van calciumacetaat overeenkomt met die van calciumcarbonaat.³

Gelijke waarde als sevelamer. De fabrikant beargumenteert in dit dossier dat een vergelijking van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat met sevelamer aantoont dat deze middelen gelijkwaardig zijn aan elkaar.

Plaatsing op bijlage 1B. De fabrikant draagt een splitsing in de behandeling aan tussen laag serumcalcium spiegels voor overige calciumhoudende fosfaatbinders, normale spiegels voor calciumacetaat/magnesiumcarbonaat en hoge spiegels voor de overige fosfaatbinders. Wegens deze andere plaats in de behandeling tussen de niet calciumhoudende fosfaatbinder sevelamer en calciumacetaat/magnesiumcarbonaat kunnen deze middelen niet geclusterd worden. Daarom komt calciumacetaat/magnesiumcarbonaat in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

Reactie van de CFH op deze argumentatie

Bij een eerdere beoordeling werden mogelijk voordelen van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat t.o.v. calciumcarbonaat gezien, maar bewijs voor meer effectiviteit op klinisch relevante eindpunten ontbrak en de betreffende studie was klein van opzet. Superioriteit is daarom niet aangetoond en dient uit nieuwe studiegegevens te blijken. Verder zou een verschil van de plaats in de behandeling uit de richtlijnen moeten blijken.

Uitgangspunt Richtlijnen behandeling van chronische nierziekte, mineraal- en botstoornissen

De officiële richtlijn voor de behandeling van hyperfosfatemie is de NfN richtlijn 'Mineraal- en botstoornis', 2010. Deze is gebaseerd op de 'Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease- Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)', 2009. Deze richtlijn vervangt een eerdere richtlijn uit 2003 (de KDOQI). De belangrijkste wijziging is dat de KDIGO het grote gebrek aan evidence blootlegt. Hierdoor geeft de NfN richtlijn veelal suggesties i.p.v. aanbevelingen. Veranderingen in de 2009 richtlijn t.o.v. de 2003 richtlijn zijn:

- De in het eigen laboratorium gevonden normaal calcium

hyperfosfatemie	<p><u>waarden</u> gebruiken.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Te <u>streven naar normaal fosfaat</u> (0,7-1,3 mmol/l). Hiermee is het behandeldoel naar beneden toe bijgesteld. • Het gebruik van het calcium-fosfaat product te verlaten • PTH tussen 2 en 9 keer de bovengrens van normaalwaarden • Ontmoediging van het doen van botdensitometries. • Het meten van alkalische fosfatase is van belang. • De behandelingsstrategie is niet langer gericht op streefwaarden, maar op trends en samenhang tussen labwaarden. <p>Wat therapie betreft zijn er de volgende wijzigingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niet langer wordt het criterium laag/hog serumcalcium gehandhaafd. Nu luidt het advies: bij het bestaan van aanhoudende of recidiverende hypercalciëmie, vasculaire calcificaties, adynamische botziekte of een onderdrukt PTH wordt geadviseerd het <u>gebruik van calciumhoudende fosfaatbinders te beperken</u>. • De optie van fosfaatverlaging middels een intensiever dialyseschema. • Het nastreven van een neutrale calciumbalans.
Plaats in de behandeling	<p>De richtlijn benadrukt niet langer het onderscheid tussen laag en hoog serumcalcium. Ook het door de fabrikant voorgestelde onderscheid tussen laag, normaal en hoog wordt niet beschreven.</p>
Keuze vergelijkende behandeling	<p>Aangezien gekozen is voor een vergelijking met sevelamer als vergelijkende behandeling, zal voor de motivering van een eventuele ontclustering het FT-rapport van sevelamer worden meegenomen. Daarnaast zal middels een indirecte vergelijking, de effectiviteit ten opzichte van calciumacetaat indien mogelijk worden bepaald.</p>
Uitkomstparameters	<p>Er is geen officiële EMA-richtlijn voor de eindpunten voor klinisch onderzoek van geneesmiddelen ter behandeling van hyperfosfatemie. De NfN richtlijn bericht over uitkomsten in de diagnostiek en de interpretatie hiervan. Er wordt veelal gebruik gemaakt van labwaarden en interpretatie hiervan door te kijken naar samenhang tussen waarden en trends. Behandeling dient erop gericht te zijn de primaire uitkomstmaat, de fosfaatspiegel, te reduceren tot binnen de normaalwaarden (0,7-1,3 mmol/l). Verder mag de calciumspiegel niet boven de bandbreedte voor de normaalwaarden uitstijgen (voor streef- en grenswaarden zie bijlage, tabel 2).</p> <p><u>Diagnose van botafwijkingen</u> middels een botbiopt kan volgens de KDIGO om verschillende redenen worden uitgevoerd. Botbiopten geven de mate van botmetabolisme, mineralisatie en volume. Zij helpen te bepalen wat de kwaliteit en de onderliggende fysiologie is. De NfN richtlijn benadrukt terughoudendheid voor het uitvoeren van botbiopten, onder andere omdat expertise beperkt is tot academische centra. De KDIGO geeft aan dat PTH of bot-specifieke alkalische fosfatase (AP) kunnen worden gemeten. De NfN richtlijn geeft aan dat een stijgen AP zonder toename van het gamma-GT gehalte wijst op een verhoogde botomzet. Een dalend of laag PTH of</p>

AP wijst op een verlaagde omzet.

Diagnose van vasculaire calcificatie kan volgens de KDIGO richtlijn middels echocardiografie of een CT-scan. De NfN richtlijn pleit echter voor beperking van stralingbelasting voor de patiënt. Aanwezigheid van vasculaire calcificaties gaat gepaard met een verhoogd cardiovasculair risico. Verder geeft de richtlijn aan dat de serumconcentratie van calcium geen goede maat is voor de calciumbalans, omdat een overmaat aan calcium eerder zal leiden tot calciumafzetting in de weefsels (vooral bot, en onder pathologische omstandigheden ook weke delen, waaronder de vaatwand) dan tot hypercalciëmie.

4. Overwegingen therapeutische waarde

4.a. Nieuwe onderzoeken/gegevens over OsvaRen

Hieronder bespreken we de nieuwe gegevens die de fabrikant heeft ingebracht en de claims die door deze nieuwe gegevens worden ondersteund:

- het artikel van **De Francisco, 2010**.²
- de gepubliceerde systematische review van Navaneethan, 2009.³

De studies staan verder beschreven in bijlage tabel 3.

De systematische review geeft vaak geen uitgangswaarden weer en geen doseringen van de fosfaatbinders. Daarom is gekozen om hoofdzakelijk gebruik te maken van het FT-rapport van sevelamer door de CFH meegenomen in de beoordeling, waarin de Bleyer studie staat beschreven.^{7,8}

De vergelijking tussen calciumacetaat/ magnesiumcarbonaat en calciumacetaat zal indirect af worden geleid uit vergelijkingen met sevelamer. Alhoewel de studieduur verschillend is, lijken de studiepopulaties en doseringen van sevelamer redelijk overeen te komen tussen de De Francisco en Bleyer studies.

Studiebezwaren

De studie van De Francisco² kent een aantal bezwaren:

- De vergelijking is niet gemaakt met calciumacetaat, maar met sevelamer.
- Alhoewel de uitgangswaarden voor serumcalcium in de patiëntenpopulatie binnen het normaalbereik lagen, waren deze lager dan het te verwachten gemiddelde. Het is daarom niet zeker of deze patiënten representatief zijn voor de algehele dialyse-populatie en of de uitkomst hypercalciëmie vertekend is.
- De maat in de De Francisco studie is gedefinieerd als het gemiddeld aantal bezoeken met hypercalciëmie. Het is niet geheel duidelijk of dit vergelijkbaar is met de beschrijving van hypercalciëmie in de andere onderzoeken, die is gedefinieerd als percentages patiënten met hypercalciëmie.
- Het is de vraag of de hoge PTH waarden in de studiepopulatie representatief zijn voor de Nederlandse populatie patiënten met chronische nierschade stadium 5.

Reductie in serumfosfaat

Het primaire doel van behandeling met fosfaatbinders is om de serumfosfaatspiegel te verlagen tot de normaalwaarden (dit was voorheen een verlaging tot onder de bovengrens van 1,78 mmol/l). In de De Francisco studie was de afname van serumfosfaat na 25 weken behandeling met calciumacetaat/magnesiumcarbonaat enigzins groter dan de afname in de sevelamer-arm. Maar dit verschil is niet statistisch significant. Ook calciumacetaat laat een grotere, maar niet statistisch significante afname zien van serumfosfaatspiegels dan sevelamer (zie tabel 1). Tot slot bevestigt de systemische review dat calciumacetaat en

sevelamer vergelijkbaar effectief zijn in het reduceren van de serumfosfaatspiegel.

Tabel 1 Dalingen in de serumfosfaatspiegel na behandeling met sevelamer en òf calciumacetaat/ magnesiumcarbonaat (24 weken) òf calciumacetaat (8 weken).

De Francisco ²	sevelamer	CaAc/MgCO ₃	p-waarde
verandering in serum fosfaat	-0,71 mmol/l (tot 1,77)	-0,76 mmol/l (tot 1,70)	n.a.
Bleyer ⁷	sevelamer	calciumacetaat	
verandering in serum fosfaat	-0,65 mmol/l (tot 2,1)	-0,68 mmol/l (tot 1,91)	= 0,71

CaAc/MgCO₃= calciumacetaat/magnesiumcarbonaat
n.a. = 'not applicable'; het betrouwbaarheidsinterval toonde geen relevant verschil
Tussen haken wordt de eindwaarde weergegeven (tot...)

Conclusie fosfaatreductie

De effectiviteit van calciumacetaat/ magnesiumcarbonaat op fosfaatreductie komt overeen met die van sevelamer en indirect met die van calciumacetaat. In de eerdere beoordeling waren er aanwijzingen dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat significant effectiever te zijn in het reduceren van de serumfosfaat spiegels dan calciumcarbonaat. Echter, de systematische review duidt erop dat sevelamer ongeveer gelijkwaardig is met de calciumzouten calciumacetaat en calciumcarbonaat op dit eindpunt. Dus zowel de nieuwe gegevens als de data uit de review vormen geen bevestiging van de eerdere veronderstelling van de CFH dat calciumacetaat/ magnesiumcarbonaat mogelijk effectiever is dan calciumhoudende fosfaatbinders.

Stijging calciumspiegel, hypercalciëmie en vasculaire calcificaties

Een stijging van serumcalcium is van belang, omdat deze kan leiden tot het optreden van hypercalciëmie. Na 25 weken behandeling met calciumacetaat/ magnesiumcarbonaat toont de calciumspiegel een geringe doch statistisch significante stijging t.o.v. het niveau bij sevelamerbehandeling. Uit de beoordeling van sevelamer blijkt ook voor calciumacetaat een hogere stijging op te treden dan voor sevelamer (zie tabel 2).

Tabel 2. Stijgingen in de serumcalciumspiegel na behandeling met sevelamer en òf calciumacetaat/ magnesiumcarbonaat (24 weken) òf calciumacetaat (8 weken).

De Francisco ²	sevelamer	CaAc/MgCO ₃	p-waarde
Δ serum calcium	+0,004 mmol/l (tot 2,19)	+0,071 mmol/l (tot 2,22)	=0,0032
Bleyer ⁷	sevelamer	calciumacetaat	
Δ serum calcium	+0,05 mmol/l (tot 2,33)	+0,15 mmol/l (tot 2,43)	<0,0001

Δ = verandering t.o.v. uitgangswaarde
CaAc/MgCO₃ = calciumacetaat/magnesiumcarbonaat
Tussen haken wordt de eindwaarde weergegeven (tot...)

De uitgangswaarden voor calcium in de De Francisco studie waren lager dan gemiddelde calciumconcentraties en verschilden van de Bleyer studie (2,15-2,18 versus 2,28 in de Bleyer studie). Het is niet duidelijk of deze populatie met lagere calciumwaarden representatief is voor de gemiddelde Nederlandse populatie met chronische nierschade stadium 5D en of de populaties uit de 2 studies genoeg overeen komen om een indirecte vergelijking mogelijk te maken. Daarom is niet uit deze nieuwe resultaten af te leiden of calciumacetaat/magnesiumcarbonaat een minder grote stijging van de calciumspiegel veroorzaakt dan calciumacetaat. In de vorige beoordeling werd uit de Deubner studie geconcludeerd dat er aanwijzingen waren dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat mogelijk een minder grote stijging veroorzaakt dan calciumcarbonaat. Echter, dit lijkt niet voldoende houvast te bieden, onder andere vanwege de kleine opzet van de Deubner studie en de afwijkende PTH waarden in de calciumcarbonaat-arm. Het aantal patiënten met hypercalciëmie of het risico hierop is niet bepaald in de De Francisco studie. Wel het aantal bezoeken met het serumcalcium boven de normaal waarden, welke een niet-significante stijging vertoonde voor calciumacetaat/magnesiumcarbonaat t.o.v. sevelamer behandeling. In de sevelamer beoordeling trad hypercalciëmie op bij 5% van de patiënten in de sevelamer arm en 22-27% van de patiënten in de calciumacetaat-arm (p=0,0001). Opgemerkt werd dat in de sevelamer-arm vaker comedatie met calciumcarbonaat nodig was om de serum calciumspiegel op peil te houden.

Ook het meten van vasculaire calcificaties is van belang, vanwege de correlatie met cardiovasculaire mortaliteit. Deze klinisch relevante uitkomst is onbekend voor calciumacetaat/magnesiumcarbonaatbehandeling en het is niet duidelijk hoe de effectiviteit van dit middel zich verhoudt tot de effectiviteit van calciumacetaat.

Conclusie over calcium-gerelateerde uitkomsten

Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat leidt net als calciumacetaat tot een statistisch significante verhoging van de calciumspiegel t.o.v. behandeling met sevelamer. Het is mogelijk dat dit een minder grote verhoging is bij behandeling met calciumacetaat/magnesiumcarbonaat dan bij calciumacetaat monotherapie en dat hypercalciëmie minder optreedt, maar hiervoor is met deze indirecte vergelijking niet voldoende bewijs geleverd.

Renale botziekten en mortaliteit

De effecten op de eindpunten renale botziekten en mortaliteit zijn onbekend voor calciumacetaat/magnesiumcarbonaat. Wel zijn de surrogaatparameters PTH en de alkalische fosfatase gemeten, welke een indicatie kunnen geven voor de kans op het ontstaan van botziekten.⁵ Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat behandeling resulteerde in een grotere afname van de PTH niveaus dan sevelamer

behandeling. Daarnaast nam alkalische fosfatase bijna niet toe in de calciumacetaat/ magnesiumcarbonaat arm maar wel in de sevelamer arm. Deze verschillen waren beide significant (zie tabel 3).

Tabel 3. Veranderingen in de serumgehalten voor PTH en alkalische fosfatase (AP) na behandeling met sevelamer en òf calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (24 weken) òf calciumacetaat (8 weken).

De Francisco ²	sevelamer	CaAc/MgCO ₃	p-waarde
Δ PTH (pg/ml)	-44 (tot 385)	-109 (tot 337)	= 0,0085*
Δ AP (U/l)	+33 (tot 126)	+7 (tot 107)	<0,0001*
Bleyer ⁷	sevelamer	CaAc	p-waarde
Δ PTH (pg/ml)	-48.2 (tot 382)	-100.6 (tot 330)	= 0,17
Δ AP (U/l)	+28 (tot 114)	-10 (tot 96)	n.a.

Δ = verandering t.o.v uitgangswaarde

CaAc/MgCO₃= calciumacetaat/magnesiumcarbonaat

CaAc = calciumacetaat

Het verschil werd berekend met de kleinste-kwadraten methode. Tussen haken wordt de eindwaarde weergegeven (tot...)

n.a. = niet beschikbaar

Bijwerkingen

De sevelamer beoordeling rapporteerde ook een verhoging van de alkalische fosfatase in de sevelamer-arm t.o.v. calciumacetaat behandeling. Wat de PTH waarden betreft, deze lagen vrij hoog in deze studie en het is onduidelijk of de patiëntenpopulatie representatief is. Een bijwerking van calciumzouten is sterke PTH verlaging welke kan leiden tot adynamisch bot. Het is onduidelijk of dit bij calciumacetaat/magnesiumcarbonaat minder voorkomt dan bij calciumacetaat.

De magnesiumspiegel stijgt bij calciumacetaat/magnesiumcarbonaat behandeling, waardoor dit middel een verhoogd risico kent op (asymptomatische) hypermagnesiëmie. Het is mogelijk dat sevelamer en calciumacetaat meer gastro-intestinale bijwerkingen kennen dan calciumacetaat/magnesiumcarbonaat. Voor een overzicht van de bijwerkingen zie bijlage tabel 4.

Oordeel CFH over nieuwe onderzoeksgegevens

Tezamen genomen bieden de nieuwe gegevens onvoldoende bewijs voor klinisch relevante verschillen met calciumacetaat welke nodig zijn om ontclustering te rechtvaardigen.

Wijzigingen in de richtlijnen

De richtlijnen hanteren niet langer de bovengrens voor serumcalcium, waardoor de scheiding tussen laag en hoog serumcalcium is verdwenen. Het is onduidelijk waarop de door de fabrikant voorgestelde scheiding tussen laag, normaal en hoog serumcalcium is gebaseerd. Wel is de volgende aanpassing doorgevoerd: "Bij het bestaan van aanhoudende of recidiverende hypercalciëmie, vasculaire calcificaties,

adynamische botziekte of een onderdrukt PTH wordt geadviseerd het gebruik van calciumhoudende fosfaatbinders te beperken."

Oordeel CFH over de wijzigingen in de richtlijnen Deze wijziging van de richtlijn heeft geen consequenties voor de farmacotherapeutische waarde van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat, maar wel voor het CFH advies.

Conclusie De CFH blijft bij haar mening dat vanwege het ontbreken van een directe vergelijking en onderzoeksgegevens op klinisch relevante uitkomstmaten, calciumacetaat/magnesiumcarbonaat geen therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van calciumacetaat.

4.b. Conclusies uit de nieuwe gegevens

De CFH meent dat de nieuwe gegevens de indruk bevestigen dat de effectiviteit van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat overeenkomt met die van calciumacetaat. Mogelijk is er een daling in het optreden van hypercalciëmie, daar staat een stijging in het optreden van veelal asymptomatische hypermagnesiëmie tegenover.

huidig CFH-advies

In het Farmacotherapeutisch rapport en het CFH-advies dat is gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas adviseert de commissie richting voorschrijvers de volgende plaats in de behandeling: "Voor de behandeling van hyperfosfatemie bij patiënten met lage gehalten van serumcalcium die dialyse ondergaan, gaat de voorkeur uit naar calciumhoudende fosfaatbinders. Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat heeft mogelijk een grotere effectiviteit op het serumfosfaatgehalte met minder effect op de calciumspiegel dan de overige calciumhoudende fosfaatbinders, maar op grond van meer ervaring gaat de voorkeur uit naar de laatste groep. Bij patiënten met hoge gehalten van serumcalcium, lage serum PTH concentratie, of met cardiovasculaire calcificaties komen alleen niet-calciumhoudende fosfaatbinders in aanmerking."

voorstel CFH-advies

'Calciumacetaat/magnesiumcarbonaat komt in aanmerking voor behandeling van hyperfosfatemie bij patiënten die dialyse ondergaan. Op grond van meer ervaring gaat de voorkeur echter uit naar overige calciumhoudende fosfaatbinders. Bij patiënten met aanhoudende of recidiverende hypercalciëmie, cardiovasculaire calcificaties, adynamische botziekte of lage serum PTH concentraties komen alleen niet-calciumhoudende fosfaatbinders in aanmerking.'

5. Eindconclusie

De commissie blijft bij haar oordeel dat er onvoldoende gegevens zijn op klinisch relevante uitkomsten om te oordelen dat calciumacetaat/ magnesiumcarbonaat een therapeutische meerwaarde heeft en ontclusterd kan worden van calciumacetaat. Daarom blijft de commissie bij haar oordeel dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (OsvaRen®) bij de behandeling van hyperfosfatemie een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van calciumacetaat. .

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

6. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch rapport calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (OsvaRen®). Commissie Farmaceutische Hulp. CFH-rapport 10/10, 26 april 2010. + de literatuurreferenties uit dit rapport.
2. De Francisco ALM, 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.
3. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Kidney Dis.* 2009 54(4):619-37.
4. Assessment report Mutual recognition Procedure. Osvaren Calcium-acetate/magnesium-carbonate DE/H/0929/01/MR 2007.
5. Sijpkens YWJ, NfN Richtlijn Mineraal- en botstoornis, gebaseerd op Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). 2010.
6. 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:S1-S130.
7. Bleyer A.J., et al. Comparison of the Calcium-Free Phosphate Binder Sevelamer Hydrochloride With Calcium Acetate in the Treatment of Hyperphosphatemia in Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 33, No 4 (April), 1999: pp 694-708.
8. Farmacotherapeutisch rapport sevelamer (Renagel®), 2000.

Bijlage

Tabel 1. calciuminname per tablet

	Calciumcarbonaat	calciumacetaat (PhosLo en Phos-ex)	calciumacetaat/magnesiumcarbonaat
hoeveelheid calcium/per tablet	500 - 1000 mg	169 en 250 mg	110 mg
aantal tabletten/per dag	4 - 8	6 - 12 en 4 - 6	3 - 12
totale dagelijkse hoeveelheid calcium	2 - 8 g	1,0 - 2,0 g	330 mg - 1,3 g

Bron: SmPC's
Geadviseerde dagelijkse dietaire inname; 1,0-1,2 g/dag, max. 2,5 g/dag
Richtlijn adviseert 1,500 mg calcium via fosfaatbinders/dag

Tabel 2. Streef- en grenswaarden

hyperfosfatemie als serum fosfaatspiegel	>1,8 mmol/l	>5,5 mg/dl
normaal serum fosfaat	0,7-1,3 mmol/l	
hypercalciemie als serum calciumspiegel	>2,54 mmol/l	>10,5 mg/dl
normaal serum calcium	2,1-2,4 mmol/l	
hypermagnesiemie als serum magnesiumspiegel	>1,02 mmol/l	>3,5 mg/dl
streefwaarden iPTH plasmaspiegels voor patiënten met stadium 5 chronische nierschade	16,5-33 pmol/l	150-300 pg/ml

uit de Richtlijn Chronische Nierschade 2009⁶, de National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) guidelines², Navarro et al. 2007⁹,
* In de NfN richtlijn uit 2010 wordt aangeraden binnen de normaalwaarden te blijven

Tabel 3.a. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoeksoptzet (level of evidence) [ITT, PP]	patiënten		interventie en controle [‡]	Duur (mnd)	primaire en secundaire uitkomst-maten	Kans op bias
		N	Kenmerken				
Navanee-than, 2009 ¹³	<u>Systematische review van 40 studies. (A1)</u>	6406	Patiënten ouder dan 18 jaar met Chronische Nierschade (CNS)*	fosfaatbinders	1 tot 18 maanden**	serum fosfaat, calcium, PTH concentraties, incidentie van hypercalciëmie, mortaliteit, bijwerkingen.	gering
De Francisco, 2010 ²	gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter <u>non-inferioriteits studie (A2)</u>	255	Patiënten met leeftijd 18-85 jaar met dialysebehandelingen	Ca-acetaat/Mgcarbonaat (7,3±3,03 tabletten/dag =0,8 g calcium/dag) versus sevelamer (8,1±2,87 tabletten/dag)	24 weken	serum fosfaat, calcium en magnesium, PTH, AP concentraties.	gering
Bleyer , 1999 ⁷	open-label, gerandomiseerde studie	84	Patiënten ouder dan 18 jaar met dialysebehandelingen	Ca-acetaat (7,5 tabletten /dag = 1,27 g calcium/dag) versus sevelamer (10,5 tabletten/dag)	8 weken	serum fosfaat, calcium, PTH en AP concentraties.	gering

PTH = parathyroïd hormoon; AP = alkalische fosfatase

0,5* mEq/L = 1 mmol/l

* Patiënten met CNS stadium 3 tot 5 en 5D (dialyse) zijn geïncludeerd (zie voor indeling CNS richtlijn voor de behandeling met CNS, 2009)

** Eén studie was geïncludeerd met een duur van meer dan 24 maanden voor 42% van de hierin geïncludeerde patiënten.

‡ De weergegeven doseringen zijn gemiddelden

Tabel 3.b. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
studies opgenomen in tabel 6 uit vergoedingsdossier; omgekeerde relatie tussen vasculaire calcificaties en magnesium.	Dit zijn geen studies die zijn uitgevoerd met calciumacetaat/magnesiumcarbonaat of de vergelijkende behandeling calciumacetaat.
studies opgenomen in tabel 7 uit vergoedingsdossier; correlatie tussen magnesiumspiegel en mortaliteit.	Dit zijn geen studies die zijn uitgevoerd met calciumacetaat/magnesiumcarbonaat of de vergelijkende behandeling calciumacetaat.

Tabel 3.c. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Assessment report Mutual recognition Procedure ⁴	BfArM Calcium-acetaat/magnesium-carbonate 2007
NfN Richtlijn Minerale- en botstoornis 2010 ⁵	richtlijn van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN)
KDIGO richtlijn 2009 ⁶	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)
KDOQI richtlijn 2003	The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)

Tabel 4. Bijwerkingen van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat en vergeleken behandelingen.

	<i>calciumacetaat/ magnesium-carbonaat</i>	<i>calciumacetaat</i>	<i>sevelamer</i>
meest frequent	-maagdarmsstelsel aandoeningen. -hypercalciëmie -asymptomatische hypermagnesiëmie.	-maagdarmsstelsel aandoeningen (zeer vaak). -hypercalciëmie -pruritus	-maagdarmsstelsel aandoeningen (zeer vaak)
ernstig	-ernstige hypercalciëmie (soms) -symptomatische hypermagnesiëmie (soms) -magnesium geïnduceerde stoornis van de botmineralisatie (zeer zelden) -hyperkaliëmie (zeer zelden)	-ernstige hypercalciëmie -mogelijke progressie van vasculaire verkalking of verkalking van weke delen	-darmobstructie ileus/subileus (zelden)

Zeer vaak: ($\geq 1/10$), Vaak: ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), Soms: ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$),
Zelden: ($\geq 1/10\ 000$ en $< 1/1000$), Zeer zelden: ($< 1/10\ 000$)

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: **calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (Osvaren®)**

Aanvraag: 1B

Besproken op: 24 januari 2011 en 23 mei 2011

24 januari 2011

Agendapunt 8

Calciumacetaat magnesiumcarbonaat (Osvaren®;h1B; behandeling van hyperfosfatemie bij patienten met chronische nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan) CFH 166/6

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking met als claim een plaatsing op 1B. Voor deze herbeoordeling draagt de fabrikant nieuwe studiegegevens aan en vraagt om ontclustering uit het cluster met calciumacetaat, vanwege een geclaimde meerwaarde t.o.v. calciumacetaat op grond van een minder grote verhoging van serumcalcium en het minder optreden van hypercalciëmie. De bewijskracht hiervoor zou blijken uit een 'non-inferiority' studie met sevelamer. Daarnaast claimt de fabrikant dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat een andere plaats in de behandeling kent dan overige calciumhoudende fosfaatbinders. Een indirecte vergelijking met o.a. deze nieuwe studiegegevens geven aanwijzingen dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat behandeling tot minder hypercalciëmie zou kunnen leiden dan calciumacetaat monotherapie. Net als bij de vorige beoordeling ontbreken de effecten van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat op harde klinische eindpunten als vasculaire calcificaties of renale botziekten. Daarnaast is het de vraag of de studiepopulatie representatief is voor patiënten met chronische nierziekte stadium 5. Het verschil in plaats van de behandeling voor calciumacetaat/magnesiumcarbonaat t.o.v. overige zouten komt niet terug in de richtlijnen.

Discussie

FT-rapport

"Hypercalciëmie" moet op één plaats in het rapport veranderd worden in "hyperfosfatemie". De CFH kan zich vinden in het rapport. Zo is de studie van De Francisco uitgevoerd in landen als Spanje welke niet representatief zijn voor de Nederlandse situatie. Dit blijkt onder meer uit de hoge PTH waarden bij de patiëntenpopulatie in de studie. De Nederlandse aanpak is erop gericht om in een vroeg stadium de PTH waarden te onderdrukken. Voorgesteld werd dat in de praktijk met bestaande middelen combinaties kunnen worden gemaakt, waardoor voor dit product weinig argumenten zijn voor ontclustering, ondanks het feit dat het maken van die combinaties niet expliciet voorkomt in de richtlijnen of de labels. De CFH vraagt om de nadruk op de hypermagnesiëmie wat te verminderen, omdat deze merendeels asymptomatisch was.

CFH-rapport

Op het CFH-rapport was geen commentaar.

Besluit

Het rapport behoeft verder geen aanpassingen. De CFH is het eens met de voorlopige conclusie dat Osvaren® geclusterd kan blijven met calciumacetaat.

23 mei 2011

Agendapunt 15

calciumacetaat/magnesiumcarbonaat (Osvaren®; 1B; behandeling van hyperfosfatemie bij patienten met chronische nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan) CFH 171/13

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat voor hyperfosfatemie. Bij de vorige bespreking is op basis van beperkte onderbouwing met studiegegevens geoordeeld dat calciumacetaat/magnesiumcarbonaat geclusterd kon worden met calciumacetaat. De fabrikant heeft nieuwe studiegegevens aangeleverd en vraagt om ontclustering uit het cluster met calciumacetaat, vanwege een geclaimde therapeutische meerwaarde van calciumacetaat/magnesiumcarbonaat.

Discussie

De Commissie mist een directe studie om het argument van de fabrikant te onderbouwen, dat behandeling met calciumacetaat/magnesiumcarbonaat minder vaak tot hypercalciëmie zou leiden ten opzichte van behandeling met calciumacetaat. De indirecte vergelijking is gemaakt tussen calciumacetaat ten opzichte van sevelamer aan de ene kant en calciumacetaat/magnesiumcarbonaat ten opzichte van sevelamer anderzijds. De Commissie is van mening dat de stijging van het magnesiumgehalte bij behandeling met calciumacetaat/magnesiumcarbonaat niet tot klinische problemen leidt, als uitgegaan wordt van de gemeten waarden in de De Francisco studie. De Commissie beschikt over te weinig gegevens om een uitspraak te kunnen doen over een mogelijk relevant klinisch verschil tussen calciumacetaat/magnesiumcarbonaat en calciumacetaat dat een ontclustering zou verantwoorden. Verder heeft de beroepsgroep nog aangegeven te willen reageren, maar deze zal pas binnenkort hierover kunnen vergaderen.

Besluit

De Commissie besluit om de reactie van de beroepsgroep af te wachten mits deze snel beschikbaar komt. Mocht in deze reactie wetenschappelijk bewijs naar voren komen waardoor ontclustering mogelijk wordt, dan zal calciumacetaat/magnesiumcarbonaat opnieuw geagendeerd worden. Zo niet, dan blijft de Commissie bij haar eerdere besluit van een therapeutisch gelijke waarde als de overige calciumhoudende fosfaatbinders.