

EVALUATIE rapport dag 60**PHOSLO 667 mg capsules, hard**
200 harde capsule 667 mg

oraal

A12AA12
calciumacetaat**registratie**Titul.: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH
Delegation of Power : fresenius medical care belgium

reg.n°: 3539 IE 68 F 4

reg. datum: 14-04-2008 (valid.: 28-01-2012)

Procedure:

BE - loi - 25.03.1964 Art.6 § 1, 3de lid

-

contract.

FRESENIUS MEDICAL CARE BELGIUM, Boomsesteenweg 939, 2610 WILRIJK

1. Identificatie van de specialiteit

1.1. volledige naam van de specialiteit

PHOSLO 667 mg capsules, hard

1.2. werkzaam bestanddeel (werkzame bestanddelen)

calciumacetaat, 667 mg

1.3. galenische vorm

harde capsule

1.4. primaire verpakking

HDPE fles

1.5. totaal volume in de verkoopsverpakking

200 harde capsule

1.6. andere geregistreerde verpakkingen en hun vergoedingsstatuut op datum van de huidige aanvraag

-

1.7. toedieningsweg

oraal

1.8. ATC code

A12AA12

Nieuwe ATC code	Advies vragen aan werkgroep « forfait »
-----------------	---

1.9. identiteit van de aanvrager

FRESENIUS MEDICAL CARE BELGIUM

Boomssteenweg 939

2610 WILRIJK

delegation of power: fresenius medical care belgium

1.10. registratie

n° : 3539 IE 68 F 4

datum : 14/04/2008

uiterste geldigheidsdatum : 1/28/2012

statuut en gevolgde procedure :

BE - loi - 25.03.1964 Art.6 § 1, 3de lid

-

1.11. Wetenschappelijke bijsluiter (datum : 14/04/2008) :

Indicatie(s):

Preventie/behandeling van hyperfosfatemie bij patiënten met nierfalen in een gevorderd stadium die dialyse moeten ondergaan.

Dosering en wijze van gebruik:

Voor oraal gebruik.

Aanvankelijk 2 capsules bij elke maaltijd. De dosering kan worden verhoogd – op voorwaarde dat dit geen hypercalciëmie veroorzaakt – tot het gewenste fosfaatgehalte in serum wordt bereikt. De meeste patiënten hebben 3 of 4 capsules nodig bij elke maaltijd zodat het fosforgehalte in serum doeltreffend onder controle kan worden gebracht.

Er is geen ervaring bij kinderen.

Het wordt aanbevolen dat bij aanvang van de behandeling het calciumgehalte tweemaal per week gecontroleerd wordt en dat de dosering na deze procedure aangepast wordt. Bij hypercalciëmie moet de dosering worden verminderd of moet de behandeling onderbroken worden.

2. Voorstel voor terugbetaling en verantwoording, zoals door de aanvrager voorgesteld

INSCHRIJVING IN DE VERGOEDBAARHEID			
type specialiteit	Klasse 2 B		
Vergoedingsvoorwaarden	Hoofdstuk IV, nieuwe § Code M: blanco G, C: niet van toepassing Open officina, *, ** Tarifieringseenheid: blanco Tarifieringsschijf : blanco		
Referentietrugbetaling	Niet van toepassing	-	
Vergoedingscategorie en – groep	B - 256	V.5.4 Producten, specifiek bestemd voor de behandeling van: Hyperfosforemie bij de gehemodialiseerde rechthebbenden	
basis van tegemoetkoming (EURO)	42,49		
		Bedrijf	ECONOM
ter informatie	verkoopprijs publiek (EURO)	42,49	Niet toegekend
	verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)	30,00	Niet toegekend

Hoofdstuk IV, nieuwe §

De volgende specialiteit komt in aanmerking voor vergoeding als ze is toegediend voor de controle van hyperfosforemie bij gehemodialiseerde rechthebbenden of rechthebbenden in continue peritoneale dialyse (CAPD) waarbij een optimale behandeling, waarin diëetmaatregelen ,niet toelaat het product Ca x P lager dan 60 te houden.

Het product Ca x P wordt berekend door de calcium-serum-spiegel te vermenigvuldigen met de fosfaat-serum-spiegel, beide uitgedrukt in mg %.

Op basis van een omstandig verslag van de geneesheer specialist verbonden aan een erkend dialysecentrum, verantwoordelijk voor de behandeling, levert de adviserend geneesheer aan de rechthebbende een machtiging af waarvan het model is vastgesteld onder "b" van de bijlage III bij het koninklijk besluit van 21.12.2001 en waarvan de geldigheidsduur beperkt is tot een periode van maximum 12 maanden.

Deze machtiging tot vergoeding kan vernieuwd worden voor een nieuwe periode van twaalf maanden, op basis van een gemotiveerde aanvraag van de geneesheer specialist, hierboven bedoeld. Voor het verlengen van deze machtiging , dient de geneesheer specialist verbonden aan een erkend dialysecentrum, opnieuw een omstandig verslag in te dienen dat de aanvraag tot verlenging van een langere termijn dan 2 jaar verantwoordt en dat in het bijzonder, het behoud van het gunstig therapeutisch effect en de goede tolerantie van de behandeling bevestigt.

3. Evaluatie

3.1 Toepassingsgebied

3.1.1. Toelichting over de ziekte

Chronisch nierfalen wordt gekenmerkt door een verminderde glomerulaire filtratiesnelheid gepaard gaande met een verminderde nefronmassa. Klinisch verloopt chronisch nierfalen meestal progressief en eindigt met terminaal nierfalen, een toestand die niet verenigbaar is met het leven tenzij niervervangende therapie wordt ingesteld.

Chronisch nierfalen heeft een nadelige weerslag op verschillende orgaansystemen, ondermeer op de calcium-fosforhuishouding en het botmetabolisme. De regeling van deze lichaamsfuncties staat onder invloed van het bijschildklierhormoon (parathormoon; PTH) en de actieve metaboliet van het vitamine D (1,25 di-OH-cholecalciferol).

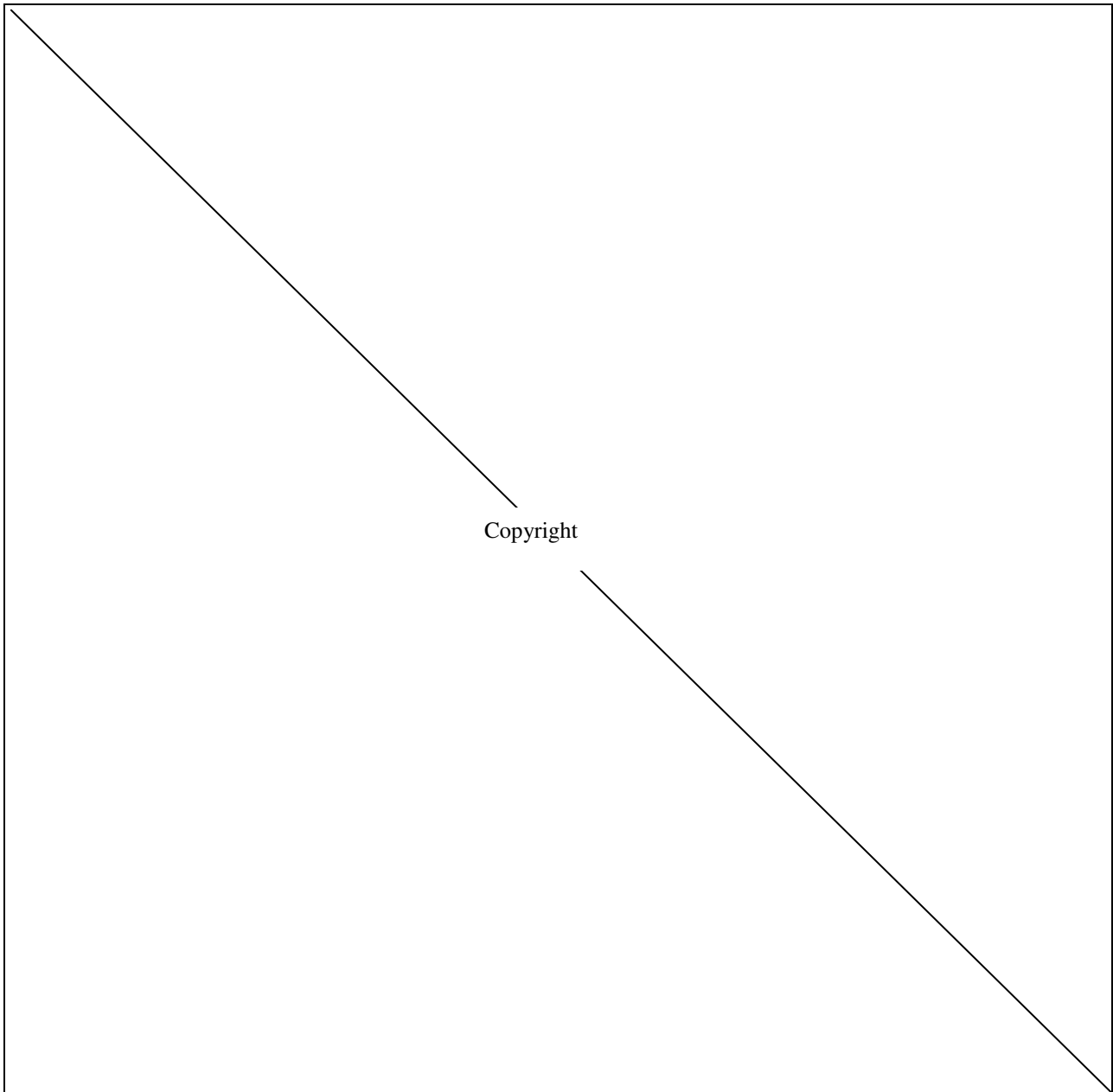
Het PTH is een eiwit geproduceerd door de bijschildklieren. De productie en secretie hiervan staat onder strikte controle van het (niet-eiwitgebonden) calcium, namelijk in de zin dat bij toename van Ca^{++} er minder PTH wordt vrijgesteld en vice versa. Daarenboven beïnvloedt het PTH op zich ook de calciëmie, namelijk t.h.v. de nier waar er meer Ca^{++} geabsorbeerd wordt en t.h.v. het bot waar de botafbraak, en dus ook Ca^{++} -vrijstelling wordt gestimuleerd. Hierdoor ontstaat een negatief 'feedback' systeem dat het calcium en PTH binnen nauwe grenzen controleert. Het effect van calcium op de bijschildklier wordt gemedieerd door de calciumreceptor, die tevens het aangrijpingspunt is van cinacalcet.

Naast het calcium speelt het vitamine D ook een belangrijke regulerende rol. Dit vitamine wordt pas actief na omzetting in de lever en de nier tot het 1,25-di-OH-vitamine D (calcitriol) via het gereguleerde enzym 1α -hydroxylase. Ook dit vitamine is nauw verbonden met het PTH, enerzijds via zijn invloed op de calciumabsorptie in de darm, anderzijds door zijn rechtstreekse regulerende rol t.h.v. de bijschildklier zelf (actief vitamine D onderdrukt PTH-secretie via de vitamine-D-receptor).

Tenslotte werd de laatste jaren ook duidelijk dat de fosfatemie eveneens een regulerende invloed uitoefent: hyperfosfatemie stimuleert de productie van PTH rechtstreeks t.h.v. de bijschildklier. Het PTH doet echter zelf de fosfatemie stijgen door zowel het fosfaat t.h.v. het bot te mobiliseren als het 1α -hydroxylase t.h.v. de nier (met verhoogde fosfaatreabsorptie t.h.v. de darm tot gevolg) te stimuleren. M.a.w. hier ontstaat een positief feedback mechanisme, zeker in het geval van verminderde nierfunctie en dus verminderde fosfaatexcretie. Bij chronisch nierfalen ontstaat uiteindelijk door de combinatie van hypocalciëmie, hyperfosfatemie en een tekort aan actief vitamine D, een toestand van secundaire hyperparathyroïdie, zoals schematisch weergegeven in onderstaande figuur (in JT McCarthy, R Kumar. www.kidneyatlas.org).

Naast de verhoogde secretie van PTH speelt ook de verminderde excretie van PTH via de nier een rol in de stijging van de PTH-concentraties bij nierfalen. Er zijn aanwijzingen dat bij nierinsufficiëntie er een gewijzigde eindorgaangevoeligheid is voor PTH; met andere woorden dezelfde effecten komen bij nierinsufficiëntie tot stand bij hogere PTH-concentraties.

Bij langdurige stimulatie van de bijschildklieren ontstaat een irreversibele vorm van hyperparathyroïdie die niet meer beantwoordt aan correctie van calciëmie en fosfatemie, in de literatuur bekend als 'tertiaire hyperparathyroïdie'. Klinisch uit de hyperparathyroïdie van de nierpatiënt zich voornamelijk door stoornissen in het botmetabolisme. Uiteraard kunnen hyperfosfatemie, en in een later stadium ook hypercalciëmie aanleiding geven tot typische symptomen zoals rode ogen, uitgesproken jeuk, en extraskeletale calcificaties. Wanneer calciumfosfaat kristallen neerslaan in pezen of gewrichten geeft dit aanleiding tot pijnlijke ontstekingsverschijnselen.



Er is eveneens aangetoond dat dialysepatiënten reeds op jonge leeftijd vasculaire verkalkingen (ook in de kransslagaders) vertonen (Goodman *et al*, 2000). De calcificaties die aangetroffen worden bij secundaire hyperparathyroïdie zijn echter van een andere aard dan deze bij atherosclerose: zij zijn gelocaliseerd ter hoogte van de media van de slagaders, geven zelden aanleiding tot obstructie van het vat en gaan niet gepaard met veralgemeende ontstekingsverschijnselen (gestegen CRP). Dus de progressie van arteriële vaatziekte in nierfalen is minder het gevolg van acute plaqueruptuur maar eerder van de stijfheid van de vaatwand (Goldsmith *et al.*, 2004). Dit uit zich in het klinische spectrum van de hart- en vaatziekten bij dialysepatiënten: acute coronaire syndromen komen slechts 2 tot 3 maal frequenter voor dan in de normale populatie daar waar plotse dood 100-maal en hartfalen en CVA 20-maal frequenter is. Het verband tussen calcium-fosfor-stoornissen, kransslagaderverkalkingen en klinisch belangrijk ischemisch hartlijden blijft bovendien controversieel wegens het ontbreken van interventiestudies met harde eindpunten (Fatica & Dennis, 2002).

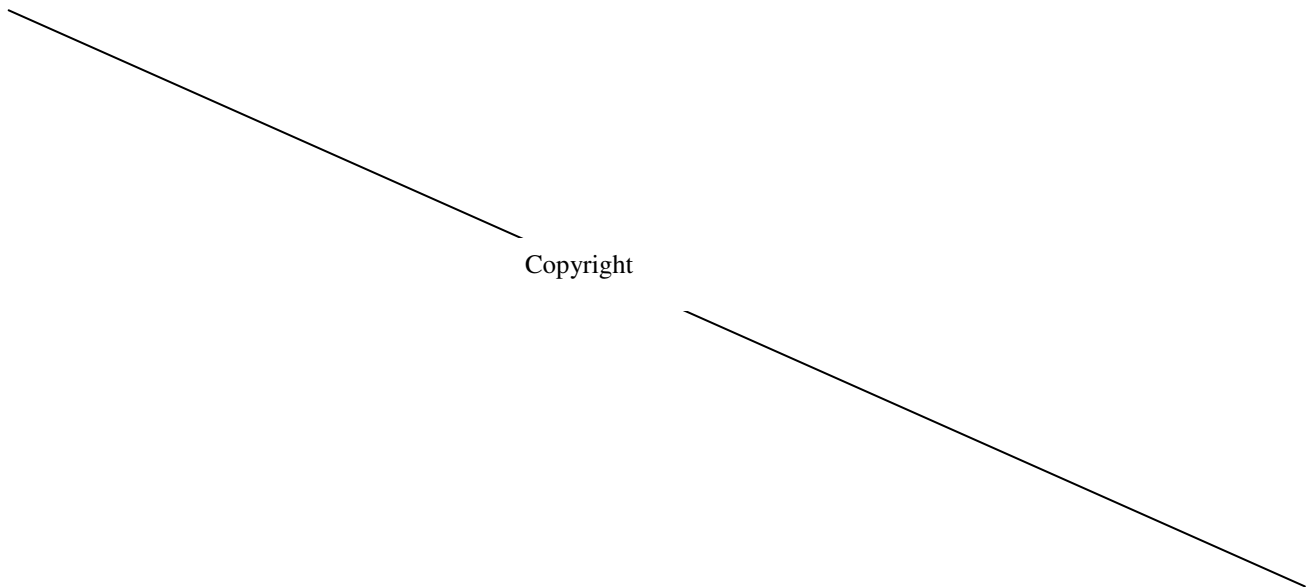
Ter hoogte van het bot wordt de pathologie niet uitsluitend gedetermineerd door de hyperparathyroïdie: deficiënties (bv. van vitamine D), accumulaties van toxines (bv. aluminium, strontium) genereren een spectrum van aandoeningen, algemeen bestempeld als renale osteodystrofie. Dit spectrum gaat van hoge botomvorming (zuivere hyperparathyroïdie) over overwegend osteomalacie (door vitamine-D-deficiëntie) tot een toestand van uiterst vertraagde botomvorming, het zogenaamde adynamisch bot. Deze entiteit neemt sinds een tiental jaren belangrijk toe in prevalentie. Vermoedelijk is de etiologie multifactorieel. Belangrijk is dat door de verminderde botombouw deze patiënten wanneer zij blootgesteld worden aan een calciumbelasting, deze moeilijk kunnen opnemen in het bot en gemakkelijk hypercalciëmie vertonen (met risico van extraskeletale calcificaties).

Relaties tussen de verschillende biomarkers van SHPT (PTH, serum calcium, fosfor, en Ca x P) en morbi/mortaliteit werden vastgesteld, en de correlaties bepaald op basis van een analyse bij meer dan 100.000

patiënten (Block 2004, Belozeroff 2005). Door de invloed van fosfor en calcium parameters te combineren, werd er aangetoond dat het Ca x P product het risico van morbiditeit en mortaliteit kan voorspellen (Block 2004).

Block et al. analyseerden gegevens van 40.538 patiënten en toonden een duidelijk verband aan tussen het relatieve risico van overlijden en verschillende Ca x P categorieën.

Figuur: CaxP-product spiegels en relatief risico van overlijden (Block 2004).



Marco et al (Marco 2003) toonden ook aan dat het cardiovasculaire mortaliteitsrisico bijna verdrievoudigd was als gevolg van hoge CaxP-product spiegels ($>52 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$). De overlevingspercentages na 6 jaar daalden van ongeveer 85% tot 67% als de CaxP-product spiegels stegen boven de aanbevolen drempel bij patiënten die hemodialyse ondergingen.

Bij peritoneaal dialyse wordt het bloed in het lichaam gezuiverd, waarbij het buikvlies of peritoneum wordt gebruikt als filter. De toegang tot de buikholte is mogelijk dankzij een soepel buisje of peritoneaal catheter. Tijdens een kleine operatieve ingreep, onder algemene verdoving, wordt deze catheter in de buik ingeplant. Het grootste gedeelte hiervan bevindt zich inwendig. De catheter wordt zodanig ingeplant dat hij gemakkelijk weggestoken kan worden zodat de patiënt er geen hinder van ondervindt.

Peritoneaal dialyse verloopt in drie fasen: de inloofase, de verblijftijd en de uitloofase. Samen vormen zij één cyclus. Tijdens de inloofase laat men via de catheter een hoeveelheid dialysaat in de buik lopen. Deze vloeistof blijft gedurende enkele uren ter plaatse. Dit is de verblijftijd. Tijdens deze fase verplaatsen afvalstoffen en overtollig vocht zich vanuit het bloed naar het dialysaat. Ondertussen kan de patiënt zich vrij bewegen. Ten slotte laat men tijdens de uitloofase via de catheter, het vocht weer uit de buik lopen.

Deze cyclus wordt enkele malen per dag herhaald. Wanneer men deze cycli overdag manueel uitvoert spreekt men van CAPD (continue ambulante peritoneaal dialyse). Deze wisselingen kunnen thuis, op het werk of eventueel op reis uitgevoerd worden. Een ziekenhuisverblijf zoals bij de klassieke hemodialyse is hiervoor niet nodig. Een andere mogelijkheid is dat een machine volautomatisch deze handelingen overneemt. De behandeling gebeurt dan 's nachts terwijl de patiënt slaapt. Deze vorm van peritoneaal dialyse noemt men van APD (automatische peritoneaal dialyse) of CCPD (continue cyclische peritoneaal dialyse). APD of CCPD laat toe overdag vrij te zijn, hoewel vaak overdag nog één of meerdere manuele spoelingen nodig zijn. Om voldoende effectief te zijn is het bovendien bijna onontbeerlijk nog een beperkte eigen nierfunctie (= restfunctie) te hebben.

Bij peritoneaal dialyse bestaat de kans op ontsteking van het buikvlies (peritonitis). Om dit te voorkomen zijn voorzorgsmaatregelen op het gebied van hygiëne zeer belangrijk. De voortdurende aanwezigheid van vocht in de buikholte kan een onaangenaam of vol gevoel geven.

3.1.2. Epidemiologische gegevens

De prevalentie en incidentie van terminaal nierfalen en een aantal daarmee verband houdende aspecten zijn zeer goed bekend dank zij het register dat beheerd wordt door de vereniging van nefrologen in het nederlandsstalige landsgedeelte: www.nbvn.be. Voor het franstalige landsgedeelte is dit www.gnfb.be. Met prevalentie in Vlaanderen wordt bedoeld het aantal patiënten in behandeling in één van de vlaamse centra op 31 december van een bepaald jaar. De jaarlijkse toename bedraagt over de jaren 1994 tot en met 2003 gemiddeld

5,5% per jaar. Wanneer deze cijfers geëxtrapoleerd worden naar België, kan men het aantal dialysepatiënten schatten op 5.700 in 2005. Iets meer dan 10% van de patiënten wordt met peritoneaal dialyse behandeld, de rest met hemodialyse.

Volgens een andere bron (Fresenius Medical Care 2007) waren er in 2006 6.279 dialysepatiënten in België met 88,72% met hemodialyse.

Ongeveer 80% van de patiënten onder dialyse zou nood hebben aan een behandeling van hyperfosfatemie, dus ongeveer 4.811 patiënten (80% voor de patiënten met hemodialyse en 50% voor de patiënten met peritoneaal dialyse).

3.1.3. Huidige therapeutische mogelijkheden en therapeutische en sociale behoeften

De behandeling van hyperfosfatemie berust op 3 principes:

- beperking van fosfaatopname via de voeding (dieet)
- extracorporale fosfaatverwijdering door middel van dialyse (dialyse)
- remmen van gastro-intestinale fosforabsorptie (geneesmiddelen).

De huidige goedgekeurde geneesmiddelen om fosfor te binden zijn de "klassieke" binders zoals calciumacetaat, calciumcarbonaat en aluminiumhydroxyde en de "nieuwere" fosfaatchelatoren sevelamer (Renagel), lanthaancarbonaathydraat (Fosrenol).

De langst gebruikte fosforbinders zijn de stoffen gebaseerd op calcium. Patiënten die deze stoffen nemen hebben een absorptie van calcium die tot 20 à 40% kan bedragen. Hierdoor kan een chronische overdosis calcium ontstaan, met als gevolg hypercalciëmie en opstapeling van calcium in de zachte weefsels. De K/DOQI richtlijnen raden aan niet meer dan 1,5g elementair calcium op te nemen komende van calciumbevattende fosforbinders.

Het gebruik van fosforbinders gebaseerd op aluminium wordt beperkt door het gevaar dat het gebruik systemisch opgestapeld aluminium kan geven en de toxiciteit die men met deze stoffen zag op lange termijn ("dialysis dementia, severe bone disease (osteomalacia), muscle weakness, anemia (FRIEDMAN Kidney Int Suppl 2005(90):S2-S6).

Van de fosfaatchelatoren zijn lanthaancarbonaat (Fosrenol) en sevelamer (Renagel) de laatste geregistreerde geneesmiddelen.

Cinacalcet (Mimpara) is het enige geneesmiddel dat tegelijkertijd inwerkt op de vier biomarkers (calcium, fosfor Ca x P, iPTH). Mimpara wordt terugbetaald na falen van vitamine D-sterolen en fosfaatbinders, wanneer PTH > 800 pg/ml of PTH tussen 300 en 800 pg/ml en een CaxP-product > 55 mg²/dl².

Subtotale parathyroïdectomie is aangewezen bij hyperparathyroïdie die niet meer reageert op medicatie en die gepaard gaat met niet te corrigeren hypercalciëmie en hyperfosfatemie. Een Europese studie rapporteerde dat er bij ongeveer 22% van de patiënten met een dialyseuduur tussen de 10 en 15 jaar een parathyroïdectomie werd uitgevoerd (Malberti 2001). Het is geen definitieve oplossing omdat patiënten vaak recidiveren (Locatelli 2002).

3.2. Werkingsmechanisme, plaats in de farmacotherapeutische groep, voorgestelde posologie en toedieningswijze

Werkingsmechanisme

Hemodialyse en voedingsbeperking zijn niet afdoende om een positieve fosforbalans te voorkomen. Vandaar dat bij de meeste patiënten met chronische nierinsufficiëntie behandeling met fosfaatbindende middelen nodig is. Veel van de therapeutische kenmerken van calciumacetaat komen overeen met die van calciumcarbonaat, maar een aantal van zijn fosfaatbindende eigenschappen is verschillend. Calciumacetaat en calciumcarbonaat vergroten beide niet de aluminiumabsorptie. In tegenstelling tot calciumcarbonaat blijft calciumacetaat oplosbaar bij een neutraal pH en is het in staat intestinaal fosfor te binden bij zeer uiteenlopende pH-waarden. Om die reden wordt de fosfaatbindende capaciteit van calciumacetaat niet belemmerd door een verstoorde maagzuursecretie. Calciumacetaat bevat minder elementair calcium (25%) dan calciumcarbonaat.

Posologie

Aanvankelijk 2 capsules bij elke maaltijd. De dosering kan worden verhoogd – op voorwaarde dat dit geen hypercalciëmie veroorzaakt- tot het gewenste fosfaatgehalte in serum wordt bereikt. De meeste patiënten hebben 3 of 4 capsules nodig bij elke maaltijd zodat het fosforgehalte in serum doeltreffend onder controle kan worden gebracht.

3.3. Evaluatie van de therapeutische waarde en het belang van de specialiteit

3.3.1. Evidentie afgeleid uit klinische studies

3.3.1.1. Werkzaamheid

1. Calciumacetaat

STUDIE VAN EMMETT (EMMETT 1991)

Emmett M, Sirmon MD, Kirkpatrick WG, et al. Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1991 May;17(5):544-50.

- 91 dialysepatiënten met hyperfosfatemie
- calciumacetaat als enige fosfaatbinder: initiële dosis van 325 mg 3 maal per dag, uiteindelijke dosis 586 mg per maaltijd
- 16 patiënten met lichte tijdelijke hypercalciëmie (11,4 mg/dl)
- gemiddelde fosfatemie: 7,4 mg/dl in het begin, 5,9 na een maand, 5,2 na drie maanden
- voor calcium op dezelfde tijdstippen: 8, , 9,5 en 9,7 9 mg/dl.

STUDIE VAN SHEIKH (SHEIKH 1989)

Sheikh MS, Maguire JA, Emmett M, et al.. Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders. A theoretical, in vitro, and in vivo study. *J Clin Invest.* 1989 Jan;83(1):66-73.

- deze studie geeft resultaten over werkzaamheid voor fosfaatbinders in vivo op basis van theoretische en in vitro gegevens
- volgens deze berekening zijn calciumacetaat en aluminiumcarbonaat beter dan calciumcarbonaat en calciumcitraat voor inhibitie van fosforabsorptie bij normale patiënten.

2. Calciumacetaat versus calciumcarbonaat

De firma schrijft in haar rapport:

Calciumacetaat versus calciumcarbonaat

“In diverse onderzoeken is de betere werkzaamheid en de goede verdraagbaarheid van calciumacetaat bij het binden van fosfor in vergelijking met calciumcarbonaat aangetoond (EMMETT 1991, SHEIKH 1989, MAI 1989). Hypercalciëmie komt minder vaak voor bij calciumacetaat dan bij calciumcarbonaat, omdat het een grotere bindingscapaciteit heeft en minder elementair calcium bevat (25%) (CARAVACCA 1992, SCHAEFER 1991).”

SYNTHESE VAN EMMETT (EMMETT 2004 Emmett M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney International* 2004;66(Suppl 90):S25-S32)

Multiple long term large studies of serum phosphorus control in dialysis patients confirmed that half as much elemental calcium is required for phosphorus binding when the acetate salt is used compared with the carbonate salt [Referenties = 6 studies tussen 1989 en 1992 gepubliceerd].

Therefore, if half as much calcium could be administered as the acetate salt, it was predicted that less than half as much calcium would be absorbed. If true, this finding would be of critical importance in reducing excess calcium absorption when patients chronically use calciumsalts. Unfortunately, the only clinical correlate of calcium absorption that has been studied in long-term comparative human trials is the average serum calcium concentration and the frequency of hypercalcemia. Although some reported a lower frequency of hypercalcemia with the calcium acetate, others found no difference.

Medical Letter 2006;28(6):29-30

Comparées à celles du carbonate de calcium, la solubilité et la capacité de liaison des phosphates de l'acétate de calcium (PhosLo – USA; non commercialisé – F, CH, B) sont bien moins affectées par un pH gastrique élevé. Les essais cliniques ayant comparé les deux substances pour le traitement de l'hyperphosphatémie, ont montré une efficacité similaire ; l'incidence de l'hypercalcémie semble également similaire, même avec des doses inférieures d'acétate de calcium. L'acétate de calcium peut aussi provoquer une gêne gastro-intestinale. (FRIEDMAN EA. An introduction to phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005;96:S2).

Martindale The Complete Drug Reference 35th edition

Dit referentiewerk maakt geen onderscheid tussen calciumacetaat en calciumcarbonaat :

Treatment [of renal osteodysrophy] is aimed at preventing bone disease by controlling the plasma concentrations of phosphate, calcium, parathyroid hormone, and correcting vitamin D deficiency; it should therefore be begun early in the course of renal impairment.

Hyperphosphataemia is initially controlled with a low-phosphate diet but many patients, especially those on dialysis, also need an oral phosphate binder to complex with dietary phosphate in the gastrointestinal tract and reduce its absorption.

Calcium salts such as the carbonate or acetate are effective phosphate binders and have been found to suppress parathyroid hormone concentrations. Calcium citrate is not recommended, because it increases intestinal aluminium absorption. Calcium salts also raise plasma-calcium concentrations but hypercalcaemia can occur. The use of dialysis fluids with a lower calcium content has been suggested for these patients. Use of calcium can also contribute to the development of adynamic bone disease and precipitate exogenous calcium deposition in the soft tissues; coronary artery calcification is a particular problem contributing to cardiac mortality in patients with chronic renal failure. Hyperphosphataemia or use of vitamin D can exacerbate calcification.

Aluminium-based phosphate binders have been given but relatively large doses are required and, as mentioned above, aluminium accumulation can lead to osteomalacia and adynamic bone disease in patients with impaired renal function; their use is no longer generally recommended. Magnesium carbonate also binds phosphate, but may cause hypermagnesaemia and interfere with bone mineralisation. Dialysate magnesium content may need to be reduced.

Other phosphate binders that do not contain calcium or aluminium have been tried. Sevelamer is a cationic polymer capable of binding phosphate without affecting serum calcium. It has been shown to be equivalent to calcium-based binders, and is effective in dialysis patients. It has been reported to reduce calcium scores in the coronary artery when compared with calcium salts. Lanthanum carbonate is a cation with a high affinity for phosphate and similar efficacy to calcium carbonate. It has been used effectively in dialysis patients but long-term potential toxic effects are as yet undetermined.

3. Calciumacetaat versus sevelamer

STUDIE CARE (QUNIBI 2004)

Karakteristieken van de studie

- prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde studie
- populatie: 100 dialysepatiënten
- interventie: calciumacetaat of sevelamer hydrochloride
- primair eindpunt: serumfosforgehalte ≤ 5.5 mg/dL en Ca x P product ≤ 55 mg²/dL
- duur van de studie: 8 weken

Resultaten

- patiënten op calciumacetaat hadden beter serumfosforgehalte (1.08 mg/dL verschil, $p = 0.0006$), grotere serumcalciumwaarde (0.63 mg/dL verschil, $p < 0.0001$), en lagere Ca x P (6.1 mg²/dL verschil, $p = 0.022$) dan sevelamer patiënten.
- tijdelijk hypercalciëmie bij 8 van 48 (16.7%) calciumacetaatpatiënten, alle met vitamine intraveneus D. Bij regressieanalyse komt hypercalciëmie frequenter voor met calciumacetaat (OR 6.1, 95% BI 2.8-13.3, $p < 0.0001$)

Commentaar

- besluit van de auteurs: « Calcium acetate controls serum phosphorus and calcium-phosphate product more effectively than sevelamer hydrochloride. Cost-benefit analysis indicates that in the absence of hypercalcemia, calcium acetate should remain the treatment of choice for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. »

STUDIE CARE 2

De resultaten van de studie over serumfosfaat zijn nog niet gepubliceerd. Er bestaat wel een publicatie (Budoff MJ, Kessler P, Gao YL, et al. The interscan variation of CT coronary artery calcification score: analysis of the Calcium Acetate Renal Comparison (CARE)-2 study. Acad Radiol 2008;15(1):58-61), maar deze gaat over de meting van het verergeren van coronary artery calcifications (CACs) met monitoring met dual electron beam tomography (EBT).

STUDIE REN00304

In een rapport voor sevelamer (niet gepubliceerd, volledig rapport door de firma ter beschikking gegeven)

KENMERKEN VAN DE STUDIE

- open label, gerandomiseerde, non-inferioriteit, parallel design studie (fase III), multicenter, multinational
- populatie: 253 patiënten gescreend met chronisch nierfalen, onder peritoneaal dialyse vanaf ten minste 8 weken en met $P > 5,50 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ 2 weken na washout van fosfaatbinders ; 143 gerandomiseerd
- exclusiecriteria: o.a. peritonitis in de laatste 30 dagen of > 2 episodes in de laatste 12 maanden, actieve dysphagia, occlusie, onstabiele medische toestand, kanker, anti-aritmica, middelenmisbruik (behalve roken)
- interventie: wash-out periode van 2 weken, randomisatie (2:1) naar sevelamer in monotherapie (sevelamer groep, $n=97$, opgestart met $2 \times 800\text{mg}$ sevelamer TID; versus calcium-acetaat TID (calciumgroep, $n=46$, start dosis $3 \times 538 \text{ mg}$ TID); de dosis werd getitreerd waar nodig tijdens de studie om de doelconcentratie P in het serum $< 5,50 \text{ mg/dl}$ te bekomen; dosisescalatie gebeurde per 3 tabletten (3×1) per dag.
- behandelingsperiode: 12 weken
- primair eindpunt: verandering in fosforwaarde
- secundaire eindpunten: Ca x P, cholesterol, LDL cholesterol, non HDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden
- non-inferioriteit: verschil voor P minder dan $0,94 \text{ mg/dl}$
- parameters voor werkzaamheid werden om de 2 weken gemeten tijdens de behandelingsperiode.
- Jadad-score: 3/5.

RESULTATEN

- primaire analyse is gebaseerd op de PP set die 74 patiënten bevat in de sevelamergroep en 31 patiënten in de calciumgroep
- gemiddelde voorgeschreven dosis was $6,9 \text{ g}$ in de sevelamer groep; gemiddelde actuele dosis op het einde van de studie was $5,88 \text{ g}$
- primaire eindpunt: berekend op de Per Protocol Populatie (sevelamer $n=75$, calcium $n=31$); significante daling van de gemiddelde fosforwaarde in beide groepen: $-1,61 \text{ mg/dl}$ voor sevelamer, $-1,81 \text{ mg/dl}$ voor calcium = non-inferioriteit
- secundaire eindpunten: statistisch meer verhoging van calciumwaarde in de calciumgroep; geen statistisch significant verschil tussen beide groepen voor CaxP en iPTH ; statistisch significante daling van aanvangswaarden t.o.v. eindpunt in totaal-, LDL- en niet HDL cholesterol voor de sevelamergroep ($p < 0,001$); dit werd niet waargenomen in de calciumgroep; significant verschil ($p < 0,001$) tussen beide groepen voor deze waarden; voor de triglyceridenwaarden was er een statistisch significante stijging in percentage voor het verschil tussen aanvang en einde van de studie voor beide groepen.

COMMENTAREN

- voor het primaire eindpunt toont deze studie een non-inferioriteit voor sevelamer in monotherapie versus calcium
- studie uitval: sevelamer 24%, calcium 35%
- startdosis $4,8 \text{ g}$ sevelamer in de sevelamergroep om een snellere titratie toe te laten
- deze studie gebruikt sevelamer in monotherapie versus calciumzouten.

DCOR-studie (SUKI 2005)

Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) (BLAIR 2006), een open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie,. Dit drie jaar durende onderzoek, waaraan 2.103 patiënten deelnamen, was opgezet om, met een power van 80%, een relatieve risicoreductie van 22% aan te tonen voor de globale mortaliteit (= het primaire eindpunt) tussen de patiënten behandeld met Renagel ($n=1.053$) en deze behandeld met calciumhoudende binders, calciumcarbonaat of acetaat ($n=1.050$), rekening houdende met een mortaliteit van 20% in deze controlegroep. De globale mortaliteit in de sevelamergroep was 15,0 per 100 patiëntjaren en 16,2 per 100 patiëntjaren in de calciumgroep, met een niet-significant verschil: RR 0,91 (95% BI 0.77 tot 1.08; $p=0.2995$).

Een subgroepanalyse zou een significante risicovermindering van de globale mortaliteit aantonen bij patiënten van 65 jaar en meer (NVDR = hypothese) en een post-hoc analyse op verschillende leeftijden zou aantonen dat er reeds een significante risicovermindering optreedt bij patiënten vanaf 50 jaar en ouder.

Rekening houdende met de splitsing van de Kaplan-Meier-overlevingscurves na twee jaar behandeling, werd eveneens een post-hoc analyse uitgevoerd bij patiënten die twee jaar en langer onder behandeling waren (43 % van de studiepopulatie). Bij patiënten die gedurende twee jaar en langer met Renagel® behandeld werden, verminderde het mortaliteitsrisico met 34% ten opzichte van patiënten die calciumhoudende binders toegediend kregen ($p=0,02$). Bij patiënten van 65 jaar en ouder die gedurende twee jaar en langer Renagel® toegediend kregen, daalde het relatieve mortaliteitsrisico zelfs met de helft in vergelijking met patiënten die calciumhoudende binders namen (-54% , $p < 0,0001$). Wat betreft cardiovasculaire mortaliteit waren de resultaten volgens de firma vergelijkbaar met deze voor globale mortaliteit. Dit betekent dus eveneens een niet-significant verschil: RR 0.80 (75% BI van 0.60 tot 1.08; $p=0.1424$). Met slechts 53% van de overlijdens door cardiovasculaire oorzaken was de studie echter niet in staat verschillen te detecteren op vlak van cardiovasculair overlijden.

De analyse van de resultaten van de DCOR-studie (BLAIR 2006) wat betreft morbiditeit toont een trend voor minder hospitalisaties per patiëntjaar ten gunste van sevelamer (mediaan 1,0 versus 1,3 ; $p=0,06$) en voor een

lager aantal hospitalisatiedagen (mediaan 5,0 versus 5,8; $p=0,09$) maar er is evenmin een significant verschil. Bij een subgroepanalyse (= hypothese) is er opnieuw een verschil bij patiënten van 65 jaar en ouder (mediaan 1,3 versus 1,6; $p=0,03$) en een trend voor een lager aantal hospitalisatiedagen bij patiënten onder Renagel® (mediaan 6,9 versus 7,9 dagen ; $p=0,08$).

Commentaar:

Er zijn momenteel geen argumenten die bewijzen dat sevelamer leidt tot minder globale mortaliteit of minder cardiovasculaire mortaliteit dan calciumfosfaatbinders.

4. Calciumacetaat versus lanthaancarbonaat

STUDIE VAN HUTCHISON 2005

Randomized Controlled Trial (RCT), open label, Europese multicenter studie met 800 dialysepatiënten met een serumfosfaatspiegel $>5,58$ mg/dl na de washout-periode. In deze studie wordt een behandeling met lanthaancarbonaat kauwtabletten ($n= 633$) vergeleken met calciumcarbonaat ($n=267$). Na de 5 weken titratie bereikte 57.8% patiënten in de lanthaancarbonaat groep en 70.3% in de calciumcarbonaatgroep een serumfosfaatspiegel ≤ 5.58 mg/dl, $p=0.002$

5. Calciumacetaat versus cinacalcet

Studie OPTIMA (MESSA 2008)

Karakteristieken van de studie

- open-label, multicenter studie
- populatie: 52 hemodialysepatiënten met slecht gecontroleerde secundaire hyperparathyroïdie ($PTHi \geq 300$ pg/ml en $Ca \times P \geq 8,4$ mg/dl); 212 patiënten met $Ca \times P >55$ mg²/dl²
- interventie: conventionele behandeling (vitamine D en fosfaatbinders, $n=184$) versus cinacalcet ($n=368$), startdosis 30 mg/d tot nadien 180 mg/d; aanpassing van de doses gedurende 16 weken dosisoptimalisatiefase.
- eindpunten : primaire eindpunt : aantal patiënten met $PTHi \leq 300$ pg/ml ; secundaire eindpunt: aantal patiënten dat de andere KDOQI biologische targets bereikt
- duur van de studie: 7 weken.

Resultaten

Copyright

- alle verschillen zijn statistisch significant ($p<0,001$) behalve $p=0,002$ voor P
- voor de patiënten ($n=212$) met een initiële $Ca \times P \geq 55$ mg²/dl² , bedraagt het percentage dat de streefwaarde (<55 mg²/dl²) bereikt 55% in de cinacalcetgroep en 31% in de conventionele behandelingsgroep; geen statistische toets

Commentaren

- doses cinacalcet: gemiddeld 56 mg/d; mediaan 30 mg/d; mediane dosis van 30 mg voor patiënten met initiële PTH 300 tot 500 pg/ml en 60 mg bij de patiënten met $PTH > 500$ tot 800 pg/ml
- patiënten met $PTH > 800$ pg/ml werden in deze studie geëxcludeerd
- ongeveer 1 patiënt (met initiële $Ca \times P \geq 55$ mg²/dl² en $iPTH \geq 300$ pg/ml en <800 pg/ml) op twee bereikt de streefwaarde <55 mg²/dl² met cinacalcet; met de conventionele behandeling is dit ongeveer 1 op drie.

3.3.1.2. Bijwerkingen

Medical Letter 2006;28(6):29-30

L'acétate de calcium peut aussi provoquer une gêne gastro-intestinale. (FRIEDMAN EA. An introduction to phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2005;96:S2).

Samenvatting van de productkenmerken

- misselijkheid bij ongeveer 14% van de patiënten in klinische studies
- hypercalciëmie (lichte, ernstiger)
- het effect van PhosLo op lange termijn op progressie van vasculaire verkalking van weke delen is niet bepaald
- ongeveer 5% van de patiënten ondervond pruritus dat waarschijnlijk als een allergische reactie beschouwd kan worden.

3.3.1.3. Toepasbaarheid

Orale toediening.

De meeste patiënten hebben 3 of 4 capsules nodig bij elke maaltijd.

3.3.1.4. Gebruiksvriendelijkheid

Het rapport bevat geen bewijs dat het inslikken van 3 of 4 capsules PhosLo per maaltijd tot betere therapietrouw leidt dan het inslikken van 3 gelules 1g calciumacetaat of calciumcarbonaat (magistrale voorbereiding) bij elke maaltijd.

3.3.1.5. Graad van evidentie van de klinische studies

Graad 3B voor calciumacetaat.

Graad 1B voor calciumacetaat versus sevelamer en 1C versus cinacalcet.

3.3.2. Evidentie afgeleid uit de dagelijkse praktijk

Doeltreffendheid, bijwerkingen, toepasbaarheid, gebruiksvriendelijkheid

In Europa is calciumcarbonaat veel meer gebruikt dan calciumacetaat.

Met magistrale voorbereidingen van calciumacetaat klagen veel patiënten over de azijnzuursmaak van deze bereiding (wat niet het geval is met calciumcarbonaat).

3.4. Budgettaire impact

- Kostenberekening zoals voorgesteld door de firma

Budgettaire impact

De economische last van eindstadium nierfalen is aanzienlijk. Bij patiënten met hyperfosfatemie is het dialyseproces de grootste kostenpost, maar ook de medicatie heeft een belangrijk aandeel in de kosten. Het gebruik van middelen als gevolg van secundaire aandoeningen is ook aan de orde gekomen, maar er zijn maar weinig gegevens over beschikbaar en daarom is het moeilijk een eenduidige evaluatie te maken van de impact van de verschillende fosfaatbinders.

In de bovengenoemde kosten-van-ziekten-onderzoeken kan de gebruikte calciumhoudende fosfaatbinder niet altijd met zekerheid worden geïdentificeerd. Om die reden is het moeilijk om de specifieke effecten van de verschillende fosfaatbinders op secundaire aandoeningen of complicaties vast te stellen. Desondanks is het wel van essentieel belang om onderscheid te maken tussen de calciumhoudende fosfaatbinders, aangezien hypercalciëmie minder vaak voorkomt bij calciumacetaatbinders dan bij calciumcarbonaatbinders.

Om indicaties te verschaffen over de consequenties van het op de markt brengen van PhosLo, is er een begrotingsimpactmodel ontwikkeld dat analyseert wat de gevolgen zouden zijn van het veranderen van de huidige combinatie van behandelingen met fosfaatbinders bij patiënten met eindstadium nierfalen en hyperfosfatemie **in het Verenigd Koninkrijk (VK)**.

Er kleeft ook een **aantal beperkingen aan dit model**. Er zijn heel weinig deugdelijke literatuurgegevens beschikbaar over de verschillen in het gebruik van middelen als gevolg van verschillende fosfaatbinders. De modellering wordt belemmerd door statistisch insignificantie of door analyseresultaten waarin geen onderscheid wordt gemaakt tussen de verschillende calciumhoudende fosfaatbinders. Daarom is het niet mogelijk om op basis van gepubliceerd bewijsmateriaal berekeningen te maken voor één bepaalde fosfaatbinder, zoals PhosLo.

Daarnaast is er zeer weinig informatie beschikbaar over de precieze impact van de verschillende fosfaatbinders op HVZ en andere secundaire aandoeningen. De precieze impact moet dan ook eerst worden vastgesteld in geschikte klinische studies, waarbij de specifieke comparatoren duidelijk worden genoemd.

Therapietrouw aan verschillende fosfaatbinders kan ook invloed hebben op de klinische parameters en op de ontwikkeling van secundaire aandoeningen, en daarmee gevolgen hebben voor de budgetimpact. Dit gegeven kan nu echter nog niet worden meegenomen.

Calciumhoudende fosfaatbinders zijn beduidend minder duur dan niet-calciumhoudende fosfaatbinders. De besparingen die kunnen worden gerealiseerd door het marktaandeel van de momenteel beschikbare calciumacetaatbinders te vergroten zijn aanzienlijk en ze bieden relevante kostenbesparende mogelijkheden voor gezondheidszorgsystemen. De besparingen zouden zelfs nog voldoende zijn als PhosLo tegen een hogere prijs op de markt zou worden gebracht dan de nu beschikbare calciumacetaat fosfaatbinders, mede gezien het feit dat PhosLo binnen de groep calciumhoudende binders vooroploopt als het gaat om therapietrouw en werkzaamheid. In vergelijking met de uitgaven voor niet-calciumhoudende fosfaatbinders heeft een hogere prijs van PhosLo maar een heel beperkte impact op het budget van een gezondheidszorgsysteem.

- **Opmerkingen door de CTG over de budgetimpact zoals voorgesteld door de firma**

In tegenstelling tot andere landen (United Kingdom inbegrepen) is er in België geen specialiteit met calciumacetaat beschikbaar. Het voorgestelde model is dus helemaal niet extrapoleerbaar naar België. De firma geeft ook geen enkel cijfer voor België.

Kosten voor het RIZIV (en voor de patiënt)

	Dosis	Hoeveelheid PP in euro	Patiëntkost (€) GV/VV	RIZIVkost (€) per hoeveelheid		Aantal dagen per verpakking (aantal tabl om de DDD te bereiken)	RIZIVkost (€) per dag	
				GV	VV		GV	VV
Calcium-carbonaat	1 gr x 2 tot 9	60 caps 1 g	6.6 / 1.8	6.8	11.6	6 tot 30	0,22 tot 1,13	0,38 tot 1,93
Calcium-Acetaat	1 g x 2 tot 9	60 caps 1 g*	6.6 / 1.8	10.22	15.02	6 tot 30 10 met 6d/d	0,34 tot 1,70 1,022	0,50 tot 2,50 1,502
Calcichew (calcium-carbonaat)	1,26g 2 tot 3	1,26g x 100 PP 21,91	21,91	-		33 tot 50	-	-
Steocar	625mg 3 tot 6	625 mg x 120 co PP 14,25	14,25	-		30 tot 60	-	-
PhosLo	9 tot 12 caps	200 caps 667 mg PP 42,49	13,5 / 8,9 10,62/6,37	28,99 31,87	33,59 36,12	16 tot 22	1,32 tot 1,81 1,45 tot 1,99	1,53 tot 2,10 1,64 tot 2,25
Sevelamer Renagel ®	DDD 6,4g	180 tabl 800 mg (PP 202,25) cat B	13,5 / 8,9	188,75	193,35	22.5 (8)	8,39	8,59
Fosrenol ®	DDD 2,25 g	90 tabl 500 mg (PP 201,56) cat B	13,5 / 8,9	188,06	192,66	18 (5)	10,45	10/70
Fosrenol ®	DDD 2,25 g	90 tabl 750 mg (PP 249,51) cat B	13,5 / 8,9	236,01	240,61	30 (3)	7,87	8,02

* 12,44euro voor honorarium

De vergelijking tussen calciumacetaat in magistrale bereiding en PhosLo toont het volgende aan:

- in ieder geval een grotere patiëntenkost met PhosLo

- RIZIV-kost:

- calciumacetaat in magistrale bereiding aan maximale dosis (9g) en PhosLo maximale dosis (12 caps = 8,496g niet waterdrij calciumacetaat): grotere RIZIV-kost voor VV, minder RIZIV-kost voor GV

- calciumacetaat in magistrale bereiding 6g/d en PhosLo 9 caps/d (= 6,375 g niet waterdrij calciumacetaat): grotere RIZIV-kost voor VV en voor GV met PhosLo.

4. Algemene conclusie

- **Therapeutische waarde (gebaseerd op punten 3.3.1 et 3.3.2)**

Werkzaamheid/Doeltreffendheid

Calciumacetaat is effectief als fosfaatbinder: bij dialysepatiënten met hyperfosfatemie doet PhosLo de gemiddelde fosfatemie dalen.

Of er op lange termijn minder calciumacetaat dan calciumcarbonaat moet gebruikt worden is niet in klinische studies bewezen.

Een voordeel van calciumacetaat versus calciumcarbonaat is in de klinische praktijk wel niet goed bewezen.

Bijwerkingen

- misselijkheid bij ongeveer 14% van de patiënten in klinische studies
- hypercalciëmie (lichte, ernstiger)
- het effect van PhosLo op lange termijn op progressie van vasculaire verkalking van weke delen is niet bepaald
- ongeveer 5% van de patiënten ondervond pruritus dat waarschijnlijk als een allergische reactie beschouwd kan worden.

Toepasbaarheid

Orale toediening.

De meeste patiënten hebben 3 of 4 capsules nodig bij elke maaltijd.

Gebruiksvriendelijkheid

Het rapport bevat geen bewijs dat het inslikken van 3 of 4 capsules PhosLo per maaltijd tot betere therapietrouw leidt dan het inslikken van 3 gelules 1g calciumacetaat of calciumcarbonaat (magistrale voorbereiding) bij elke maaltijd.

- **Therapeutische meerwaarde versus alternatieven**

Er zijn theoretische argumenten voor een voordeel van calciumacetaat versus calciumcarbonaat.

Of er op lange termijn minder calciumacetaat dan calciumcarbonaat moet gebruikt worden is niet in klinische studies bewezen.

- **Budget**

De firma geeft in haar rapport geen enkel cijfer voor België.

De vergelijking tussen calciumacetaat in magistrale bereiding en PhosLo toont het volgende aan:

- in ieder geval een grotere patiëntenkost voor PhosLo

- RIZIV-kost:

- calciumacetaat in magistrale bereiding aan maximale dosis (9g) en PhosLo maximale dosis (12 caps = 8,496 g niet waterdrij calciumacetaat): grotere RIZIV-kost voor VV, minder RIZIV-kost voor GV

- calciumacetaat in magistrale bereiding 6g/d en PhosLo 9 caps/d (= 6,375 g niet waterdrij calciumacetaat): grotere RIZIV-kost voor VV en voor GV met PhosLo.

5. Referenties waarop de evaluatie steunt

Blair A. DCOR final Clinical Study Report – May 2006.

Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):2208-18*

Budoff MJ, Kessler P, Gao YL, et al. The interscan variation of CT coronary artery calcification score: analysis of the Calcium Acetate Renigel Comparison (CARE)-2 study. *Acad Radiol* 2008;15(1):58-61.

Caravaca F, Santos I, Cubero JJ, Esparrago JF, Arrobas M, Pizarro JL *et al*. Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate binders in hemodialysis patients. *Nephron* 1992;60:423-7.

Emmett M, Sirmon MD, Kirkpatrick WG, et al. Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1991 May;17(5):544-50.

Fatica RA, Dennis VW. Cardiovascular mortality in chronic renal failure : hyperphosphatemia, coronary calcification, and the role of phosphate binders. *Cleve Clinic J Med* 2002 ; 69 (suppl 3) : S21-S27*

Hutchison A, Maes B, Vanwalleghem J et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract* 2005;100:c8-C19.

Mai ML, Emmett M, Sheikh MS, Santa Ana CA, Schiller L, Fordtran JS. Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int*. 1989;36:690-5.

Messa, P., Macario, F., et al. (2008). "The OPTIMA Study: Assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism." *Clin J Am Soc Nephrol*, accepted, in press.

Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, Meyer MS, Simon M, Garza RO *et al*. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renigel Evaluation (CARE Study). *Kidney Int*. 2004;65:1914-26.

Schaefer K, Scheer J, Asmus G, Umlauf E, Hagemann J, von Herrath D. The treatment of uraemic hyperphosphataemia with calcium acetate and calcium carbonate: a comparative study. *Nephrol.Dial.Transplant*. 1991;6:170-5.

Sheikh MS, Maguire JA, Emmett M, Santa Ana CA, Nicar MJ, Schiller LR *et al*. Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders. A theoretical, in vitro, and in vivo study. *J.Clin.Invest* 1989;83:66-73.

Studie REN00304. Evenepoel et A. An Open Label, Randomised, Parallel Design Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sevelamer Hydrochloride (Renigel) Compared with Calcium Acetate in Peritoneal Dialysis Patients.

Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L *et al*. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007.

Suki, W., Zabaneh, R., Cangiano, J., Reed, J., Fischer, D., and Swan, S. The DCOR Trial - A Prospective, Randomized Trial Assessing the Impact on Outcomes of Sevelamer in Dialysis Patients. *American Society of Nephrology* . 2005.

★ Referenties met een asterisk komen niet van de aanvragende firma

6. Vragen aan de firma (facultatief)