HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 avril 2017

Date d'examen par la Commission : 5 avril 2017

ételcalcetide

PARSABIV 2,5 mg solution injectable
B/1 flacon – 0,5 ml (CIP : 34009 300 787 4 7)
B/6 flacons – 0,5 ml (CIP : 34009 300 787 5 4)
B/12 flacons – 0,5 ml (CIP : 34009 300 787 7 8)

PARSABIV 5 mg solution injectable
B/1 flacon – 1 ml (CIP : 34009 300 787 8 5)
B/6 flacons – 1 ml (CIP : 34009 300 787 9 2)
B/12 flacons – 1 ml (CIP : 34009 300 788 0 8)

PARSABIV 10 mg solution injectable
B/1 flacon – 2 ml (CIP : 34009 300 788 1 5)
B/6 flacons – 2 ml (CIP : 34009 300 788 3 9)
B/12 flacons – 2 ml (CIP : 34009 300 788 4 6)

Laboratoire AMGEN

Code ATC	**H05BX04 (agent anti-parathyroïdien)**
Motif de l'examen	**Inscription**
Liste concernée	**Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indications concernées	**« Parsabiv est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) chez les patients adultes hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC). »**

SMR	**Important**
ASMR	**Prenant en compte :** - **la différence statistiquement significative en faveur de PARSABIV par rapport à MIMPARA sur un critère d'efficacité biologique : la proportion de patients ayant sous traitement une diminution de plus de 50% et de plus de 30% du taux moyen de PTH sérique avant dialyse par rapport à l'inclusion dans l'étude,** - **l'absence de donnée d'efficacité concernant l'effet de PARSABIV sur la morbi-mortalité consécutive à l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients adultes hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique,** - **la plus grande fréquence des hypocalcémies et troubles cardiaques dans le groupe traité par PARSABIV par rapport au groupe traité par MIMPARA,** **la Commission considère que PARSABIV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à MIMPARA dans l'indication de l'AMM.**
ISP	**PARSABIV n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) chez les patients adultes hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC).**
Recommandations de la Commission	◗ **Demandes de données** **La Commission souhaite :** - **être informée des données de pharmacovigilance concernant PARSABIV, en particulier concernant les événements indésirables cardiovasculaires.** - **que soit étudié un schéma d'administration de PARSABIV compatible avec une hémodialyse quotidienne à domicile.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	11 novembre 2016 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2016 H Hormones systémiques, hormones sexuelles et insulines exclues H05 Médicaments de l'équilibre calcique H05B Agents anti-parathyroïdiens H05BX Autres agents anti-parathyroïdiens H05BX04 Etelcalcétide

02 CONTEXTE

Le laboratoire demande l'inscription des spécialités PARSABIV sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) chez les patients adultes hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC).

PARSABIV est le premier agent calcimimétique administré par voie intraveineuse. Il est administré dans la ligne veineuse du circuit de dialyse en fin de séance d'hémodialyse ou par voie intraveineuse après la phase de restitution.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Parsabiv est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) chez les patients adultes hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC). »

04 POSOLOGIE

Posologie

La dose initiale recommandée d'ételcalcétide est de 5 mg administrée par injection en bolus 3 fois par semaine. La calcémie corrigée doit être égale ou supérieure à la limite inférieure des valeurs normales avant l'administration de la première dose de Parsabiv, l'augmentation de la dose ou la reprise du traitement après interruption (voir également : Adaptations posologiques en fonction du taux de calcium sérique). Parsabiv ne doit pas être administré plus de 3 fois par semaine.

Adaptations posologiques

Le traitement par Parsabiv doit être ajusté individuellement par titration à des doses comprises entre 2,5 mg et 15 mg. La dose peut être augmentée par paliers de 2,5 mg ou 5 mg, en respectant un intervalle d'au moins 4 semaines, jusqu'à une dose maximale de 15 mg, 3 fois par semaine, afin d'obtenir le taux cible de parathormone (PTH) souhaité.

Adaptations posologiques en fonction du taux de PTH

Le taux de PTH doit être mesuré 4 semaines après l'instauration du traitement par Parsabiv ou après chaque adaptation posologique, et tous les 1 à 3 mois environ pendant la phase d'entretien.

Des adaptations posologiques peuvent s'avérer nécessaires à tout moment au cours du traitement, y compris pendant la phase d'entretien.
Si le taux de PTH est inférieur à 100 pg/mL (10,6 pmol/L), la dose doit être réduite ou le traitement temporairement interrompu. Si la réduction de la dose ne permet pas un retour à un taux de PTH > 100 pg/mL, le traitement doit être interrompu. Chez les patients pour lesquels le traitement a été interrompu, Parsabiv devra être réinstauré à une dose inférieure, sous réserve d'un taux de PTH > 150 pg/mL (15,9 pmol/L) et d'une calcémie corrigée (Cac) avant dialyse ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L). Si la dernière dose administrée au patient était de 2,5 mg, le traitement par Parsabiv peut être réinstauré à la dose de 2,5 mg, sous réserve d'un taux de PTH > 300 pg/mL (31,8 pmol/L) et d'une Cac avant dialyse la plus récente ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L).
Des recommandations supplémentaires concernant la prise en charge des patients présentant de faibles taux de calcium sont fournies dans le tableau ci-dessous.
Parsabiv peut être utilisé dans le cadre d'un traitement incluant des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D, selon les besoins.

Doses non administrées
Si une séance d'hémodialyse programmée à intervalles réguliers n'a pas lieu, la dose non reçue par le patient ne doit pas être administrée. Parsabiv doit être administré lors de la séance d'hémodialyse suivante à la dose habituellement utilisée. Si l'administration des doses n'a pas lieu pendant plus de 2 semaines, Parsabiv doit être administré à la dose de 5 mg (ou de 2,5 mg s'il s'agissait de la dernière dose administrée au patient), puis ajusté jusqu'à l'obtention du taux de PTH souhaité.

Adaptations posologiques en fonction du taux de calcium sérique
La calcémie doit être mesurée au cours de la semaine suivant l'instauration du traitement par Parsabiv ou suivant chaque adaptation posologique. Une fois la phase d'entretien établie pour un patient, la calcémie corrigée doit être mesurée toutes les 4 semaines environ. Lors des études, la calcémie totale a été mesurée à l'aide d'automates Modular Roche. La limite inférieure des valeurs normales pour la calcémie corrigée était de 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L). Les autres tests de laboratoire peuvent présenter des valeurs seuils différentes pour la limite inférieure des valeurs normales.
En cas de diminution cliniquement significative de la calcémie corrigée en dessous de la limite inférieure des valeurs normales et/ou d'apparition de symptômes d'hypocalcémie, la prise en charge suivante est recommandée:

Valeur de la calcémie corrigée ou symptômes cliniques d'hypocalcémie*	**Recommandations**
< 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) et ≥ 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L)	• Selon l'état clinique : - instaurer l'administration ou augmenter la dose de suppléments de calcium, de chélateurs du phosphate à base de calcium et/ou d'analogues de la vitamine D. - augmenter la concentration en calcium du dialysat. - envisager une réduction de la dose de Parsabiv.
< 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) ou symptômes d'hypocalcémie	• Interrompre le traitement par Parsabiv jusqu'à l'obtention d'une calcémie corrigée ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) et la résolution des symptômes d'hypocalcémie (s'ils étaient présents). • Selon l'état clinique : - instaurer l'administration ou augmenter la dose de suppléments de calcium, de chélateurs du phosphate à base de calcium et/ou d'analogues de la vitamine D. - augmenter la concentration en calcium du dialysat. • Reprendre le traitement par Parsabiv à une dose inférieure de 5 mg par rapport à la dernière dose administrée. Si la dernière dose administrée au patient était de 2,5 mg ou 5 mg, le traitement peut être repris à la dose de 2,5 mg après l'obtention d'une calcémie corrigée ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) et la résolution des symptômes d'hypocalcémie (s'ils étaient présents).

*Calcium total mesuré à l'aide d'un automate Modular Roche. En cas de taux d'albumine < 4,0 g/dL : Cac (mg/dL) = Ca total (mg/dL) + (4 – albumine [g/dL])*0,8.

Relais de cinacalcet par Parsabiv
Le traitement par Parsabiv ne doit être instauré chez les patients qu'après un délai de 7 jours à compter de la dernière dose de cinacalcet et si la calcémie corrigée est égale ou supérieure à la limite inférieure des valeurs normales.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'ételcalcétide chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés
Les recommandations posologiques chez les sujets âgés sont identiques à celles chez l'adulte.

Mode d'administration
Parsabiv ne doit pas être dilué.
Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement afin de s'assurer de l'absence de particules et de coloration anormale avant administration.
Parsabiv est administré dans la ligne veineuse du circuit de dialyse en fin de séance d'hémodialyse pendant la phase de restitution ou par voie intraveineuse après la phase de restitution. En cas d'administration pendant la phase de restitution, au moins 150 mL de solution de restitution doivent être administrés après l'injection. Si la phase de restitution est terminée et que Parsabiv n'a pas été administré, l'administration peut être effectuée par voie intraveineuse et suivie d'un rinçage avec au moins 10 mL de solution injectable de NaCl.

05 BESOIN MEDICAL

L'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) est une conséquence fréquente de l'insuffisance rénale chronique, qui se développe précocement et évolue parallèlement à la dégradation de la fonction rénale. Elle est associée à une augmentation du FGF23 (fibroblast growth factor 23), un déficit en vitamine D, une hyperphosphatémie, une hypocalcémie, une augmentation du produit phosphocalcique (CaxP) et une augmentation de la parathormone (PTH).
Chez les patients dialysés, l'hyperparathyroïdie secondaire est un facteur de risque d'atteintes osseuses (ostéodystrophie rénale) et extra-osseuses (calcifications des parties molles, vaisseaux et valves cardiaques), de fractures, d'hospitalisations et de mortalité.

Selon le rapport REIN 2014, le nombre de patients en insuffisance rénale chronique dialysés est actuellement estimé à 42 853 en France dont 40 068 hémodialysés[1].

La prise en charge de l'HPTS a pour objectif de normaliser la calcémie, la concentration de vitamine D, la phosphatémie, le produit CaxP, la PTH, et de maintenir la masse osseuse, tout en limitant les risques de fractures et de calcifications cardiovasculaires.
Les calcimimétiques, diminuent la PTH tout en réduisant la calcémie et la phosphatémie.
Un calcimimétique, MIMPARA, est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les patients dialysés. MIMPARA est administré par voie orale en prise quotidienne.

[1] Agence de la Biomédecine. Rapport annuel 2014. REIN (Réseau, Epidémiologie, Information, Néphrologie). Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Disponible en ligne : <http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2014.pdf>.

Le besoin médical est donc partiellement couvert en ce qui concerne l'objectif de normalisation des valeurs biologiques. Aucun traitement n'a cependant démontré son efficacité sur la morbi-mortalité consécutive à l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients adultes hémodialysés atteints d''insuffisance rénale chronique.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) *Laboratoire*	CPT identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
MIMPARA (cinacalcet) *AMGEN*	Oui	Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). MIMPARA® peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs du phosphate et/ou des dérivés ou analogues de la vitamine D selon les besoins.	22 juin 2016 (RI)	Important	Avis d'inscription du 7 septembre 2005 : ASMR modérée (III) chez les patients en échec aux traitements conventionnels actuellement disponibles et ayant une PTH ≥ 600 pg/mL.	Oui

CPT : classe pharmaco-thérapeutique, RI : renouvellement d'inscription

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

MIMPARA est le seul comparateur cliniquement pertinent de PARSABIV.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Evaluation en cours	
Espagne		
Italie		
Royaume-Uni		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé :

- trois études comparatives non publiées à la date de rédaction de l'avis :
  - Une étude randomisée en double aveugle de non infériorité versus MIMPARA (20120360) ;
  - Deux études randomisées en double aveugle versus placebo (20120229 et 20120230).

- deux études d'extension ouvertes non comparatives, non publiées :

- OLE 1 réalisée chez des patients ayant terminé ou arrêté les études versus placebo (20120229 et 20120230) en raison d'une augmentation du taux de PTH ou ayant terminé l'étude 20120359 (étude de conversion, ouverte, réalisée aux Etats Unis, menée pendant 4 semaines chez 148 patients auparavant traités par MIMPARA et destinée à évaluer la tolérance à l'instauration d'un traitement par PARSABIV administré 3 fois par semaine par voie IV, 7 jours après l'arrêt de MIMPARA – étude non déposée).
- OLE 2 (analyse intermédiaire) réalisée chez des patients ayant terminé l'étude OLE1 ou l'étude comparative versus MIMPARA (20120360) ou ayant participé à une étude ouverte de phase II (20120334).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes comparatives

8.1.1.1 Etude 20120360 versus MIMPARA (cinacalcet)

TITRE	**A Multicenter, Multiple-dose, Two-arm, Active-controlled, Double-blind, Double-dummy Study to Compare the Therapeutic Efficacy and Safety of Oral Doses of Cinacalcet HCl With Intravenous Doses of AMG 416 in Hemodialysis Subjects With Secondary Hyperparathyroidism**
Type de l'étude	Essai comparatif randomisé (1 :1) de non infériorité en double aveugle avec double placebo versus MIMPARA.
Date et durée de l'étude	13 Août 2013 - 08 Janvier 2015
Objectif principal	Démontrer la non infériorité de PARSABIV par rapport à MIMPARA en termes de diminution > 30% du taux sérique moyen de PTHi sous traitement par rapport à l'inclusion chez des patients adultes hémodialysés ayant une hyperparathyroïdie secondaire liée à l'IRC.
Principaux objectifs secondaires	Démontrer la supériorité de PARSABIV par rapport à MIMPARA pour : • La proportion de patients ayant une diminution > 50% du taux sérique moyen de PTH sous traitement par rapport à l'inclusion, • La proportion de patients ayant une diminution > 30% du taux sérique moyen de PTH sous traitement par rapport à l'inclusion, • Le nombre moyen de jours par semaine avec nausées ou vomissements au cours des 8 premières semaines de traitement
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	• Patients adultes (≥ 18 ans), • Traités par hémodialyse 3 fois/semaine depuis au moins 3 mois ; concentration en calcium du dialysat ≥ 2,5 mEq/l, stable pendant au moins 4 semaines avant l'inclusion et restant ≥ 2,5 mEq/l pendant la durée de l'étude, • Ayant une hyperparathyroïdie secondaire définie par un taux de PTH sérique avant dialyse >500 pg/ml (dosage centralisé, dans les 2 semaines avant randomisation), • Pour les patients traités par vitamine D, la dose administrée ne devait pas avoir été modifiée > 50% au cours des 4 semaines précédant les examens de laboratoire d'inclusion, être restée stable pendant la période de randomisation et rester vraisemblablement stable pendant la durée de l'étude, en dehors des ajustements autorisés par le protocole, • Taux de calcium sérique corrigé≥ 8,3 mg/dl mesuré avant dialyse au cours des 2 semaines précédant la randomisation, • Pour les patients recevant une supplémentation en calcium ou traités par chélateurs du phosphate, pas de modification de la dose > 50% au cours des 2 semaines précédant le résultat des dosages de sélection et la dose devait être restée stable pendant la période de randomisation,
Principaux critères de non inclusion	• Patients traités par cinacalcet au cours des 3 mois précédant la sélection • Parathyroïdectomie prévue ou programmée pendant la période de l'étude ou ayant eu lieu dans les 6 mois précédant l'étude • Transplantation prévue ou programmée pendant la durée de l'étude • Tumeur au cours des 5 années précédentes, • Antécédents de troubles du rythme ventriculaires symptomatiques, de torsades de pointe, • Antécédents d'infarctus, d'angioplastie, de pontage au cours des 6 mois précédant la sélection.

Cadre et lieu de l'étude	164 centres en Allemagne, Autriche, Belgique, Canada, Danemark, Espagne, Estonie, France, Grèce, Hongrie, Italie, Lettonie, Lituanie, Nouvelle Zélande, Pologne, Portugal, République Tchèque, Russie, Suède, Suisse, Turquie et USA
Traitements étudiés	Durée du traitement : 26 semaines PARSABIV : • une injection par voie IV en bolus dans le circuit de dialyse à la fin de chaque séance (soit 3 fois/semaine), • La dose initiale : 5 mg pouvait être adaptée dans les limites de 2,5 à 15 mg, MIMPARA : • 1 prise orale /jour • La dose initiale : 30 mg (1 cp) pouvait être adaptée jusqu'à 180 mg/j, Adaptation des doses : • Au cours des semaines 5, 9, 13, et 17 en fonction du taux de PTH et de la calcémie corrigée mesurées avant dialyse pour atteindre un taux sérique de PTH compris entre 100 et 300 pg/ml et une calcémie corrigée ≥ 8,3 mg/dl. • Le traitement pouvait être suspendu et repris à dose plus faible en cas de taux de PTH ou de calcémie trop bas, d'hypocalcémie symptomatique ou autre événement indésirable Les patients étaient suivis pendant 30 jours après la fin du traitement.
Traitements associés	Supplémentation en calcium, chélateurs du phosphate, vitamine D selon prescription par l'investigateur
Critère de jugement principal	Non infériorité : Proportion de patients ayant une diminution > 30% du taux sérique moyen de iPTH pendant phase d'évaluation (semaine 20 à 27 du traitement).
Principaux critères de jugement secondaires	Supériorité : • Proportion de patients ayant une diminution > 50% du taux sérique moyen de PTH pendant phase d'évaluation (semaine 20 à 27 du traitement), • Proportion de patients ayant une diminution > 30% du taux sérique moyen de PTH pendant phase d'évaluation (semaine 20 à 27 du traitement), • Nombre moyen de jours avec vomissements ou nausées par semaine pendant les 8 premières semaines de traitement.
Taille de l'échantillon	La marge de non infériorité a été calculée à partir des résultats de l'étude EVOLVE au cours de laquelle une réduction de 30% du taux de PTH a été observée chez 60% des patients traités par MIMPARA et 25% des patients recevant le placebo. L'IC à 95% de la différence entre groupes était [31% ; 39%]. La marge de non infériorité devait correspondre à un effet de PARSABIV d'au moins 50% de celui de MIMPARA, correspondant à la moitié de la borne basse de l'IC de la différence entre groupes, soit 15,5%. La marge de non infériorité retenue a été de 12%, correspondant à une perte d'efficacité d'environ 38,7%. En supposant que 60% des patients de chaque groupe atteindraient une réduction moyenne de 30% du taux sérique de PTH, 300 sujets par groupe devaient permettre de montrer avec une puissance de 90% la non infériorité de PARSABIV avec une marge de 12%. En conséquence, un total de 600 patients devait être inclus.
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1, stratifiée sur le taux de PTH (< 900 ou ≥ 900 pg/ml) et sur le lieu de l'étude (Amérique du nord ou «autre »).
Méthode d'analyse des résultats	Les analyses ont été hiérarchisées Critère de jugement principal (analysé sur la population FAS* et PP†) : PARSABIV était non inférieur à MIMPARA si la borne supérieure de l'IC bilatéral à 95% de la différence (MIMPARA - PARSABIV) était inférieure à 12%. Principaux critères secondaires (analyses de supériorité) : • Proportion de patients ayant une diminution de 50% et proportion de patients ayant une diminution de 30% du taux sérique moyen de PTH pendant la phase d'évaluation (semaine 20 à 27 du traitement) : la différence MIMPARA-PARSAVIB a été estimée par le test de Cochrane-Mantel-Haenszel ‡. • Nombre moyen de jours avec nausées ou vomissements : modèle linéaire généralisé mixte incluant les valeurs au moment de la sélection, le traitement, les facteurs de stratification, la semaine d'étude et le traitement par semaine d'étude comme covariables.

IRC : insuffisance rénale chronique ; * : population Full Analysis Set : tous patients randomisés, analysés dans le groupe de traitement attribué par la randomisation ; † :population Per Protocole : tous patients randomisés sans déviation majeure au protocole, au moins 1 valeur de PTH après le début du traitement, au moins 16 semaines d'exposition au produit étudié et analysés dans le groupe de traitement attribué par la randomisation ; ‡ : ajustée sur le taux de PTH (< 900 ou ≥ 900 pg/ml) et sur le lieu de l'étude (Amérique du nord ou «autre»).

RESULTATS

Patients inclus

Tableau 1 : répartition des patients.

	MIMPARA	PARSABIV
Population incluse (FAS) (n), dont : • Ayant terminé l'étude • N'ayant pas terminé l'étude, dont : o Retrait du consentement o Perdu de vue o Décès o Décision du promoteur	343 294 49 32 9 6 2	340 287 53 31 12 10 0
Population per protocole – n (%)	287 (83,7)	272 (80,0)
Population de tolérance* – n (%)	341 (99,4)	338 (99,4)

* : tous les patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose de traitement. Les patients ayant reçu le traitement de l'autre groupe pendant toute l'étude ont été analysés selon le traitement reçu.

Tableau 2 : caractéristiques des patients à l'inclusion (population FAS).

	MIMPARA n=343	PARSABIV n=340
Femmes – n (%) Hommes – n (%)	192 (56,0) 151 (44,0)	192 (56,5) 148 (43,5)
Age moyen ± écart type (ans) dont : < 65 ans – n (%) ≥ 65 ans – n (%) ≥ 75 ans – n (%)	55,3 ± 14,4 243 (70,8) 100 (29,2) 33 (9,6)	54±13,8 262 (77,1) 78 (22,9) 23 (6,8)
Ancienneté de la dialyse – n (%) 0 à ≤1 an > 1 à ≤ 5 ans > 5 ans	 48 (14,0) 146 (42,6) 149 (43,4)	 46 (13,5) 149 (43,8) 145 (42,6)
Concentration calcique du dialysat – n (%) <3,0 mEq/l ≥ 3,0 mEq/l	 189 (55,1) 154 (44,9)	 191 (56,2) 149 (43,8)
PTH (pg/ml) moyenne ± écart type médiane [étendue]	 1138,7± 706,8 929,8 [323,1 ; 4840,3]	 1092,1 ± 622,8 899,7 [298,0 ; 4380,3]
Calcémie corrigée (mg/dl) moyenne ± écart type médiane [étendue]	 9,6 ± 0,7 9,5 [8,1 ; 12,8]	 9,7 ± 0,7 9,6 [7,7 ; 12,3]
Phosphorémie (mg/dl) moyenne± écart type médiane [étendue]	n=341 5,8 ± 1,6 5,6 [2,2 ; 11,5]	n=337 5,8 ± 1,7 5,7[1,8 ; 12,7]
Produit phosphocalcique (mg^2/dl^2) moyenne± écart type médiane [étendue]	n=341 55,6±15,4 54,2 [22,1 ; 110,4]	n=337 56,4 ± 17,1 54,4 [15,9 ; 113,5]

Critère principal d'efficacité

En analyse per protocole, le pourcentage de patients ayant une diminution > 30% du taux sérique moyen de PTHi pendant la phase d'évaluation (semaine 20 à 27 du traitement) par rapport à l'inclusion a été de 65,5% (188/287) dans le groupe MIMPARA et 77,9% (212/272) dans le groupe PARSABIV.
La différence stratifiée entre groupes était de -12,4, IC 95% [-19,7 ; -5,1]
La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence étant inférieure à 12%, PARSABIV a été considéré non inférieur à MIMPARA.

La non infériorité a été aussi démontrée dans la population FAS. La différence stratifiée entre groupes était de -10,5, 95% CI [-17,4 ; -3,5].

◗ Critères secondaires d'efficacité

Tableau : 3 : diminution du taux sérique moyen de PTH (population FAS).

	MIMPARA n = 343	PARSABIV n = 340
Diminution > 50% du taux sérique moyen de PTH		
Pourcentage de patients avec diminution du taux moyen de PTH par rapport à l'inclusion (n/N)	40,2% (138/343)	52,4(178/340)
Odds ratio stratifié* [IC 95%]	1,65 [1,2 ; 2,2] p=0,001	
Diminution > 30% du taux sérique moyen de PTH		
Pourcentage de patients avec diminution du taux moyen de PTH par rapport à l'inclusion (n/N)	57,7% (198/340)	68,2% (232/340)
Odds ratio stratifié* [IC 95%] P	1,59 [1,16 ; 2,17] p=0,004	

* : test de Cochran-Mantel-Haenszel

Le pourcentage de patients ayant une diminution du taux moyen de PTH par rapport à l'inclusion >50% et de ceux ayant une diminution >30% a été significativement plus élevé dans le groupe PARSABIV pour ces deux critères.

Tableau 4 : nombre moyen de jours avec vomissements ou nausées/semaine pendant les 8 premières semaines de traitement (population FAS).

	MIMPARA n = 343	PARSABIV n = 340
Nombre moyen de jours ± écart type • A l'inclusion (n patients) • 8 premières semaines (n patients) o Analyse ajustée	 0,8 ± 0.1 (301) 1,0 ± 0.1 (324) 0,3 ± 0,03	 0,8 ± 0.1 (300) 1,0 ± 0.1 (331) 0,4 ± 0,04
Rapport des taux [IC 95%] P	1,2 [0,89 ; 1,49] p=0,27	

Il n'y a pas eu de différence significative entre groupes pour ce critère.

8.1.1.2 Etudes versus placebo 20120229 et 20120230

TITRE	**20120229 et 20120230 : A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis**
Type de l'étude	Essai comparatif randomisé (1 :1) en double aveugle versus placebo.
Date et durée de l'étude	Etude 20120229 : 12 mars 2013 au 12 juin 2014 Etude 20120230 : 12 mars 2013 au 12 mai 2014
Objectifs de l'étude	Objectif principal : Comparer l'efficacité de PARSABIV à l'effet d'un placebo pour diminuer le taux moyen de PTH de > 30%. Objectifs secondaires : - Evaluer l'effet de PARSABIV comparé au placebo sur la calcémie corrigée, le produit phosphocalcique et la phosphorémie - Evaluer la tolérance de PARSABIV comparé au placebo
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	- Patients adultes âgés ≥ 18 ans - Hémodialysés 3 fois/semaine depuis≥ 3 mois. - Ayant une concentration en calcium du dialysat stable ≥ 2,25 mEq/L - Taux de PTH avant dialyse > 400 pg/ml et une calcémie corrigée ≥ 8.3 mg/dl. - Les sujets traités par sterols de la vitamine D, chélateurs du phosphate ou recevant un supplément calcique devaient avoir reçu des doses stables avant le début de l'étude
Principaux critères de non inclusion	- Traitement par MIMPARA pendant les 4 semaines de sélection - Parathyroïdectomie dans les 3 mois précédant le début du traitement

	- Parathyroïdectomie ou transplantation rénale prévues pendant le traitement - Antécédent de maladie cardiovasculaire (angine de poitrine, insuffisance cardiaque, infarctus de myocarde, angioplastie coronaire ou pontage), de troubles du rythme (arythmie ventriculaire, torsades de pointe). - Antécédents d'épilepsie ou traitement anti épileptique en cours
Cadre et lieu de l'étude	Etude 20120229 : 111 centres aux Etats Unis, Canada, Europe, Israël, Russie et Australie. Etude 20120230 97 centres aux Etats Unis, Canada, Europe, Israël, Russie, Australie
Traitements étudiés	- PARSABIV : 1 injection intraveineuse 3 fois / semaine à la fin de chaque séance de dialyse pendant 26 semaines. La dose de départ était 5 mg / injection ; elle pouvait être augmentée aux semaines 5, 9, 13 et 17 par paliers de 2,5 mg ou 5 mg en fonction du taux de PTH et de calcémie corrigée avant dialyse mesurés au cours de la semaine précédente. La dose maximum était de 15 mg. - Placebo - Les patients étaient suivis pendant 30 jours après la fin du traitement.
Traitements associés	Supplémentation en calcium, chélateurs du phosphate, vitamine D selon prescription par l'investigateur
Critère de jugement principal	Proportion de patients ayant une diminution > 30% du taux PTH moyen avant dialyse pendant la période d'évaluation du traitement (semaines 20 à 27) par rapport à l'inclusion.
Critères de jugement secondaires	- Proportion de patients ayant un taux de PTH en prédialyse ≤ 300 pg/ml pendant la période d'évaluation du traitement, - Pourcentage de modification par rapport à l'inclusion des taux en prédialyse de PTH, calcémie corrigée, produit phosphocalcique et phosphorémie mesurés pendant la période d'évaluation du traitement.
Taille de l'échantillon	Sur la base d'une étude précédente, le pourcentage de patients ayant une diminution > 30% du taux de PTH a été estimé < 20% dans le groupe placebo et à 54% dans le groupe PARSABIV. En supposant que 10% des patients inclus ne recevraient aucune dose du traitement et que 20% des patients traités sortiraient d'essai avant la période d'évaluation, le taux de réponse estimé dans le groupe PARSABIV était de 36,45%. Avec des taux de réponse estimés de 35% et 20%, α=0,05, l'inclusion de 250 patients par groupe devait permettre de mettre en évidence avec une puissance de 90% une différence entre les groupes en utilisant un test du Chi^2 bilatéral.
Méthode de randomisation	La randomisation était stratifiée sur le taux de PTH à l'inclusion (< 600 pg/ml, 600 à ≤ 1000 pg/ml et > 1000 pg/ml), l'utilisation d'un traitement par MIMPARA dans les 8 semaines précédant la randomisation et le lieu (Amérique du nord ou « autre »)
Méthode d'analyse des résultats	- Critère de jugement principal et 1^{er} critère de jugement secondaire: Test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur les mêmes critères que la randomisation. - Deuxième critère de jugement secondaire : modèle mixte pour mesures répétées.

RESULTATS DE L'ETUDE 20120229

◗ Patients inclus

Tableau 5 : répartition des patients.

	PLACEBO	PARSABIV
Population incluse (FAS) – n (%), dont :	254 (100)	254 (100)
• Ayant terminé l'étude	193 (76,0)	220 (86,6)
• N'ayant pas terminé l'étude, dont :	61 (24,0)	34 (13,4)
o Retrait du consentement	15 (5,9)	12 (4,7)
o Perdu de vue	10 (3,9)	11 (4,3)
o Décès	7 (2,8)	9 (3,5)
o Décision du promoteur	0	1 (0,4)
o Critère spécifié dans le protocole*	29 (11,4)	1 (0,4)
Population de tolérance* – n (%)	254 (100,0)	251 (98,8) †

Population FAS : tous les patients inclus, analysés dans leur groupe de randomisation ;* : patient remplissant les critères d'arrêt en fonction de l'augmentation de l'iPTH après la semaine 12 ; † : 3 patients n'ont pas commencé le traitement.

Tableau 6 : caractéristiques des patients à l'inclusion.

	PLACEBO n=254	PARSABIV n=254
Femmes – n (%) Hommes – n (%)	114 (44,9) 140 (55,1)	103 (40,6) 151 (59,4)
Age moyen ± écart type (ans) dont : < 65 ans – n (%) ≥ 65 ans – n (%) ≥ 75 ans – n (%)	57,1 ± 14,5 168 (66,1) 86 (33,9) 27 (10,6)	58,4 ±14,6 164 (64,6) 90 (35.4) 35 (13.8)
Ancienneté de la dialyse – n (%) 0 à ≤1 an > 1 à ≤ 5 ans > 5 ans	 35 (13,8) 124 (48,8) 95 (37,4)	 29 (11,4) 120 (47,2) 105 (41,3)
Concentration calcique du dialysat – n (%) <3,0 mEq/l ≥ 3,0 mEq/l	 18 (7,1) 236 (92,9)	 13 (5,1) 239 (94.1)
PTH (pg/ml) moyenne ± écart type médiane [étendue]	 819,7 ± 386,0 705,8 [298; 2850]	 848,7 ± 520,4) 706.2 [337; 4614]
Calcémie corrigée (mg/dl) moyenne ± écart type médiane [étendue]	 9,6 ± 0,6 9,6 [8,2 ; 12,1]	 9,7 ± 0,7 9,6 [8,5 ; 11,7]
Phosphorémie (mg/dl) moyenne ± écart type médiane [étendue]	n=250 5,8 ± 1,6 5,6 [2,3 ; 10,2]	n=250 5,9 ± 1,6 5,8 [1,1 ; 12,2]
Produit phosphocalcique (mg2/dl2) moyenne± écart type médiane [étendue]	n=249 55,5±15,8 53,8 [22,5 ; 103,5]	n=250 57,4 ± 15,5 56,4 [10,7 ; 106,5]

Critère de jugement principal

Tableau 7 : patients ayant une diminution du taux sérique moyen de PTH> 30% (population FAS).

	PLACEBO n = 254	PARSABIV n = 254
Pourcentage de patients avec diminution > 30% du taux moyen de PTH pendant la phase d'évaluation par rapport à l'inclusion (n/N)	8,3 % (21/254)	74,0(188/254)
Odds ratio stratifié* [IC 95%] P	32,5 [18,7 ; 56,3] p<0,001	

* : test de Cochran-Mantel-Haenszel

Critères de jugement secondaires

Tableau 8 : patients ayant un taux de PTH en prédialyse ≤ 300 pg/ml.

	PLACEBO n = 254	PARSABIV n = 254
Pourcentage de patients ayant un Taux de PTH en prédialyse ≤ 300 pg/ml pendant la période d'évaluation	5,1% (13/254)	49,6% (126/254)
Odds ratio stratifié* [IC 95%]	22,1 [11,5 ; 42,5]	

* : test de Cochran-Mantel-Haenszel

Tableau 9 : pourcentage de variation par rapport à l'inclusion des taux de PTH, cCa, CaxP, P.

	Placebo n = 254	PARSABIV n = 254
PTH - différence moyenne entre l'inclusion et la période d'évaluation ± ET - différence estimée ± ET [IC 95%] P	n=219 13,0 ± 2,8	n=229 -55,1 ± 1,9 -71,1 ± 3,4 [-77,8 ; - 64,5]
Calcémie corrigée - différence moyenne entre l'inclusion et la période d'évaluation ± ET - différence estimée ± ET [IC 95%] P	n=219 1,18 ± 0,3	n =229 -7,3 ± 0,5 -8,4 ± 0,6 [-9,5 ; -7,2]
Produit Ca x P - différence moyenne entre l'inclusion et la période d'évaluation ± ET - différence estimée ± ET [IC 95%] P	n=213 -0,2 ± 1,4	n=227 -14,3 ± 2,1 -14,9 ± 2,4 [-19,7 ; -10,2]
Phosphatémie - différence moyenne entre l'inclusion et la période d'évaluation ± ET - différence estimée ± ET [IC 95%] P	n=214 -1,3 ± 1,4	n=227 -7,7 ± 2,2 -7,4 ± 2,5 [12,3 ; -2,6]

RESULTATS DE L'ETUDE 20120230

◗ Patients inclus

Tableau 10 : répartition des patients.

	PLACEBO	PARSABIV
Population incluse (FAS) – n (%), dont : • Ayant terminé l'étude • N'ayant pas terminé l'étude, dont : o Retrait du consentement o Perdu de vue o Décès o Critère spécifié dans le protocole*	260 (100) 204 (78,5) 56 (21,5) 12 (4,6) 12 (4,6) 7 (2,7) 25 (9,6)	255 (100) 218 (85,5) 37 (14,5) 12 (4,7) 19 (7,5) 5 (2,0) 1 (0,4)
Population de tolérance* – n (%)	259 (99,6)	252 (98,8) †

Population FAS : tous les patients inclus, analysés dans leur groupe de randomisation ;* : patient remplissant les critères d'arrêt en fonction de l'augmentation de l'iPTH après la semaine 12 ; † : 3 patients n'ont pas commencé le traitement.

Tableau 11 : caractéristiques des patients à l'inclusion.

	PLACEBO n=260	PARSABIV n=255
Femmes – n (%) Hommes – n (%)	95 (36,5) 165 (63,5)	93 (36,5) 162 (63,5)
Age moyen ± écart type (ans) dont : < 65 ans – n (%) ≥ 65 ans – n (%) ≥ 75 ans – n (%)	59,0 ± 13,9 169 (65,0) 91 (35,0) 37 (14,2)	58,4 ±14,6 165 (64,7) 90 (35,3) 39 (15,3)
Ancienneté de la dialyse – n (%) 0 à ≤1 an > 1 à ≤ 5 ans > 5 ans	 32 (12,3) 121 (46,5) 107 (41,2)	 31 (12,2) 127 (49,8) 97 (38,0)
Concentration calcique du dialysat – n (%) <3,0 mEq/l ≥ 3,0 mEq/l	 28 (10,8) 231 (88,8)	 24 (9,4) 229 (89,8)
PTH (pg/ml) moyenne ± écart type médiane [étendue]	 851,7 ± 552,0 725,7 [378; 6477]	 845,0 ± 464,3 740,3 [359 ; 4669]
Calcémie corrigée (mg/dl) moyenne ± écart type médiane [étendue]	 9,70 ± 0,7 9,6 [8,4; 11,8]	 9,63 ± 0,6 9,5 [8,2; 11,9]
Phosphorémie (mg/dl) moyenne ± écart type médiane [étendue]	n=257 5,8 ± 1,4 5,6 [2,7; 11,8]	n=251 5,8 ± 1,6 5,6 [2,5; 11,5]
Produit phosphocalcique (mg2/dl2) moyenne± écart type médiane [étendue]	n=257 56,4 ±14,5 54,6 [24,5 ; 113,5]	n=251 55,3 ± 15,3 53,8 [22,1 ; 106,4]

◗ Critère de jugement principal

Tableau 12 : diminution du taux sérique moyen de PTH > 30% (population FAS).

	PLACEBO n = 260	PARSABIV n = 255
Pourcentage de patients avec diminution > 30% du taux moyen de PTH pendant la phase d'évaluation par rapport à l'inclusion (n/N)	9,6 % (25/260)	75,3% (192/255)
Odds ratio stratifié* [IC 95%] P	30,8 [18,2 ; 52,2] p<0,001	

* : test de Cochran-Mantel-Haenszel

◗ Critères de jugement secondaires

Tableau 13 : taux de PTH en prédialyse ≤ 300 pg/ml pendant la période d'évaluation.

	PLACEBO n = 260	PARSABIV n = 255
Pourcentage de patients ayant un Taux de PTH en prédialyse ≤ 300 pg/ml pendant la période d'évaluation	4,6 % (12/260)	53,3 % (136/255)
Odds ratio stratifié* [IC 95%]	33,9 % [16,3; 70,4]	

* : test de Cochran-Mantel-Haenszel

Tableau 14 : pourcentage de variation par rapport à l'inclusion des taux de PTH, cCa, CaxP, P.

	Placebo n = 260	PARSABIV n = 255
PTH - différence moyenne entre l'inclusion et la période d'évaluation ± ET	n=237 13,7 ± 2,5	n=227 -57,4 ± 1,9
- différence estimée ± ET [IC 95%] P	-71,34 ± 3,15 [-77,5 ; - 65,1]	
Calcémie corrigée - différence moyenne entre l'inclusion et la période d'évaluation ± ET	n=237 0,6 ± 0,3	n =227 -6,7 ± 0,5
- différence estimée ± ET [IC 95%] P	-7,2 ± 0,6 [-8,4 ; -6,1]	
Produit Ca x P - différence moyenne entre l'inclusion et la période d'évaluation ± ET	n=234 -1,1 ± 1,4	n=223 -15,8 ± 1,6
- différence estimée ± ET [IC 95%] P	-14,6 ± 2,1 [-18,6 ; -10,5]	
Phosphatémie - différence moyenne entre l'inclusion et la période d'évaluation ± ET	n=234 -1,6 ± 1,4	n=223 -9,6 ± 1,6
- différence estimée ± ET [IC 95%] P	-8,0 ± 2,1 [12,1 ; -3,9]	

8.1.2 Etudes de suivi

8.1.2.1 Etude 20120231 (OLE 1)

TITRE	**A Multicenter Single-arm Extension Study to Describe the Long-term Efficacy and Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis**
Type de l'étude	Etude d'extension ouverte non comparative
Date et durée de l'étude	31 juillet 2013 - 15 juillet 2015
Objectif de l'étude	Objectif principal: Evaluer la tolérance à long terme de PARSABIV Objectif secondaire Evaluer l'efficacité à long terme de PARSABIV sur le taux de PTH, calcémie corrigée, produit phosphocalcique et phosphatémie.
METHODE	
Critères d'inclusion	- Patients ayant terminé les études 20120229 et 20120230 (versus placebo) ou ayant interrompu leur participation en raison d'une augmentation du taux de PTH. - Patients ayant terminé l'étude 20120359* : - Patients ayant une concentration en calcium du dialysat ≥2,25 mEq/l.
Critères de non inclusion	- Patients traités par MIMPARA depuis la fin de l'étude précédente - Etat de santé instable ou antécédent ou maladie cliniquement significative en cours.

Cadre et lieu de l'étude	205 centres aux états unis, Canada, Europe, Israël, Russie Australie
Traitement étudié	Le traitement par PARSABIV était instauré au cours de la visite de suivi, 30 jours après la fin de l'étude précédente. La dose initiale était de 5 mg 3 fois/semaine. Cette dose pouvait être adaptée par paliers de 2,5 ou 5 mg aux semaines 5, 9, 17, 25, 33, 41 et 49 afin d'obtenir un taux de PTH ≤300 pg/ml jusqu'à une dose maximale de 15 mg. La durée du traitement était de 52 semaines.
Traitements associés	Supplémentation en calcium, chélateurs du phosphate, vitamine D selon prescription par l'investigateur. La concentration en calcium du dialysat pouvait être ajustée pendant l'étude mais devait être maintenue ≥ 2,25 mEq/l
Critères de jugement principaux	- Nature, fréquence et sévérité des EI - Paramètres biologiques, nombre et pourcentage de patients dont la calcémie corrigée descend au-dessous des seuils de < 7 mg/dl; 7 à < 7,5 mg/d ou 7,5 à < 8.3 mg/dl - Présence d'anticorps anti PARSABIV

Principaux critères de jugement secondaires	- Proportion de patients ayant une diminution > 30% du taux moyen de PTH sérique entre l'inclusion et les périodes d'évaluation :
	  - EAP : les 6 dernières semaines du traitement (qui devait avoir duré au moins 8 semaines)
	  - EAP 6 : semaines 20 à 26
	  - EAP 12 : semaines 46 à 53
	- Pourcentage de modification de PTH, dela calcémie corrigée moyenne, du produit phosophocalcique et de la phosphatémie pendant EAP6 et EAP12

Taille de l'échantillon	D'après le nombre de patients inclus dans les études précédentes (20120229, 20120230 et 20120359) le nombre de patients à inclure pouvait atteindre 1 120 personnes
Méthode d'analyse des résultats	Analyse descriptive.

* : étude de conversion, en ouvert, menée pendant 4 semaines chez 148 patients auparavant traités par MIMPARA et destinée à évaluer la tolérance à l'instauration d'un traitement par PARSABIV administré 3 fois par semaine par voie IV, 7 jours après l'arrêt de MIMPARA ; EAP : efficacy assessment phase.

RESULTATS

◗ Patients inclus

Tableau 15 : caractéristiques des patients à l'inclusion.

	PARSABIV n= 891
Femmes - n (%) Hommes - n (%)	341 (38,3) 550 (61,7)
Age (ans) Moyenne ± écart type dont : < 65 ans – n (%) ≥ 65 ans – n (%) ≥ 75 ans – n (%)	 58,3 ± 14,4 577 (64,8) 314 (35,2) 125 (14,0)
Taux de PTH moyen à l'inclusion ± écart type (pg/ml) (n=854) dont : - < 600 pg/ml - n (%) - 600 à ≤ 1000 pg/m - n (%) - > 1000 pg/m: - n (%) - donnée manquante - n (%)	769,5 ± 574,4 405 (45,5) 221 (24,8) 228 (25,6) 37 (4,2)
Patients exclus de l'étude précédente pour élévation du taux de PTH- n (%) - Oui - Non	 50 (5,6) 718 (80,6)
Concentration calcique du dialysat (mEq/l) - n (%) - < 2,5 mEq/l - ≥ 2,5 mEq/l	 63 (7,1) 828 (92,9)
Calcémie corrigée (mg/dl) (n=889) - moyenne ± écart type - médiane [étendue]	 9,7 ± 0,7 9,6 [7,0;13,0]
Phosphatémie (mg/dl) - moyenne ± écart type - médiane [étendue]	 5,6 ± 1,7 [1,2 ;13,1]
Produit phosphocalcique (mg^2/dl^2) - moyenne ± écart type - médiane [étendue]	 54,4 ± 17,2 51,9 [11,.9 ; 123,1]

◗ Critères de jugement secondaires

Tableau 16 : proportion de patients ayant une diminution >30% de la PTH.

	PARSABIV n= 891
Patients ayant un dosage à l'inclusion et pendant EAP6 – n= 742 Diminution > 30% - % [IC 95%] (n)	68,1 [64,6 ; 71,4] (505)
Patients ayant un dosage à l'inclusion et pendant EAP12 –n= 676 Diminution > 30% - % [IC 95%] (n)	67,5 [63,8 ; 71.0] (456)
Patients ayant un dosage à l'inclusion et pendant EAP Diminution > 30% - % [IC 95%] (n)	67,7 [64,2 ; 70,9] (527)

Tableau 17 : pourcentage de modification des taux de PTH, cCa, CaxP, P pendant EAP6, EAP12 et EAP.

	PARSABIV n= 891
EAP 6	
- PTH - n	742
% de modification moyen ± écart type	-25,3 ± 6,1
- cCa - n	774
% de modification moyen ± écart type	-9,1 ± 0,4
- cCa x P - n	737
% de modification moyen ± écart type	-12,5 ± 1,3
- Phosphatémie - n	743
% de modification moyen ± écart type	4,1 ± 1,3
EAP12	
- PTH - n	676
% de modification moyen ± écart type	-25,6 ± 4,6
- cCa - n	704
% de modification moyen ± écart type	-8,2 ± 0,3
- cCa x P - n	701
% de modification moyen ± écart type	-11,9 ± 1,1
- Phosphatémie - n	703
% de modification moyen ± écart type	-3,59 ± 1,2
EAP	
- PTH- n	779
% de modification moyen ± écart type	-26,1 ± 4.0
- cCa - n	807
% de modification moyen ± écart type	-8,4 ± 0,3
- cCa x P - n	786
% de modification moyen ± écart type	-12,0 ± 1,1
- Phosphatémie - n	796
% de modification moyen ± écart type	-3,62 ± 1,2

8.1.2.2 Etude 20130213 (OLE 2) (analyse intermédiaire)

TITRE	**A Multicenter Single-arm Extension Study to Describe the Long-term Safety of AMG 416 in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Subjects With Chronic Kidney Disease on Hemodialysis**
Type de l'étude	Etude d'extension ouverte non comparative
Date et durée de l'étude	25 mars 2014 - 15 janvier 2015
Objectif de l'étude	Objectif principal : Evaluer la tolérance à long terme de PARSABIV Objectif secondaire : Évaluer le taux de PTHi, la calcémie corrigée et la phosphatémie en cours de traitement par PARSABIV.
METHODE	
Critères d'inclusion	- avoir terminé les études 20120231 ou 20120360 ou avoir participé à l'étude ouverte 20120334 - patients hémodialysés 3 ou 4 fois / semaine depuis au moins 3 mois

Critères de non inclusion	- traitement par MIMPARA entre la fin de l'étude initiale et le début de cette étude - concentration en calcium du dialysat < 2,25 mEq/l
Cadre et lieu de l'étude	- 56 centres en Nouvelle Zélande, Europe et Amérique du nord
Traitements étudiés	La dose administrée est comprise entre 2,5 et 15 mg. La dose initiale administrée aux patients ayant participé aux études 20120231 et 20120334 est identique à celle reçue dans ces études. En cas d'interruption du traitement ≥ 7 administrations, le traitement est recommencé à la dose de 2,5 mg. Pour les patients ayant participé à l'étude 20120360, la dose initiale est de 2,5 mg. La dose peut être ajustée par l'investigateur au maximum 1 fois / mois. La durée du traitement est d'environ 2,5 ans, avec un suivi de tolérance 30 jours après la fin du traitement.
Traitements associés	Supplémentation en calcium, chélateurs du phosphate, vitamine D selon prescription par l'investigateur. La concentration en calcium du dialysat pouvait être ajustée pendant l'étude mais devait être maintenue ≥ 2,25 mEq/l
Critère de jugement principal	Taux d'incidence des événements indésirables par patient et ajusté sur l'exposition.
Critères de jugement secondaires	- Proportion de patients ayant un taux de PTH à M 6, 12 et 18 compris entre 2 et 9 fois la limite supérieure de la normale du kit de dosage utilisé. - Proportion de patients ayant des valeurs de phosphatémie à M 6, 12 et 18 ≤ à la limite supérieure de la normale du kit de dosage utilisé.
Taille de l'échantillon	D'après le nombre de patients inclus dans les études précédentes il était prévu d'inclure 815 patients.
Méthode d'analyse des résultats	statistiques descriptives.

RESULTATS

◗ Patients inclus

Au moment du gel des données, 559 patients avaient été inclus dont 538 (96,2%) avaient reçu au moins 1 dose de PARSABIV. Aucun patient n'avait terminé le traitement, mais 28 (5%) l'avaient arrêté.

Tableau 19 : Caractéristiques des patients en début d'étude.

	PARSABIV n=538
Femmes – n (%) Hommes – n (%)	216 (40,1) 322 (59,9)
Age moyen (ans) ± écart type dont : < 65 ans – n (%) ≥ 65 ans – n (%) ≥ 75 ans – n (%)	56,5 ± 14,1 373 (69,3) 165 (30,7) 63 (11,7)
PTH - taux moyen à l'inclusion ± écart type (pg/ml) (n=455) - médiane [étendue]	 615,8 ± 640,2 455,0 [10 ; 4851]
Calcémie corrigée (mg/dl) (n=508) - moyenne ± écart type - médiane [étendue]	 9,1 ± 0,78 9,0 [7,2; 12,1]
Phosphatémie (mg/dl) (n=509) - moyenne ± écart type - médiane [étendue]	 5,20 ± 1,7 5,1 [1,2 ; 11,5]

◗ Critères de jugement secondaires

Tableau 20 : Proportion de patients des résultats de dosages dans les limites spécifiées à M 6.

	PARSABIV n=538
PTH – N=60* Patients ayant un taux compris entre 2 et 9 fois la limite supérieure de la normale –n/N (%)	 38/60 (63,3)
Phosphatémie – N=56 Patients ayant un taux □□à la limite supérieure de la normale –n/N (%)	 22/56 (39,3)

* : nombre de patients ayant un dosage à M 6

08.2 Tolérance

8.2.1 Etudes comparatives

8.1.1.1 Etude 20120360 versus MIMPARA (cinacalcet)

Exposition au traitement

Tableau 21 : Exposition au traitement dans l'étude 20120360

	MIMPARA n=341	PARSABIV n=338
Durée du traitement (jours) - moyenne± écart type - médiane [étendue]	 164,8 ± 43,4 181,0 [3;197]	 161,6 ± 44,9 181,0 [1;190]

Evénements indésirables

Tableau 22 : Evénements indésirables de l'étude 20120360

	MIMPARA n=341	PARSABIV n=338
Tous événements indésirables - n patients (%)	307 (90,0)	314 (92,9)
Décès - n patients (%)	6 (1,8)	9 (2,7)
Evénements graves - n patients (%)	93 (27,3)	85 (25,1)
EI ayant entrainé un arrêt de traitement - n patients (%)	16 (4,7)	19 (5,6)

Fréquence des événements indésirables

Tableau 23 : événements indésirables les plus fréquents (≥5% des patients).

	MIMPARA n=341	PARSABIV n=338
Baisse asymptomatique de la calcémie - n patients (%)	204 (59,8)	233 (68,9)
Nausées - n patients (%)	77 (22,6)	62 (18,3)
Vomissements - n patients (%)	47 (13,8)	45 (13,3)
Céphalées - n patients (%)	24 (7,0)	22 (6,5)
Diarrhée - n patients (%)	35 (10,3)	21 (6,2)
Hypotension - n patients (%)	10 (2,9)	23 (6,8)
Hypertension - n patients (%)	23 (6,7)	21 (6,2)
Spasmes musculaires - n patients (%)	20 (5,9)	22 (6,5)
Anémie - n patients (%)	15 (4,4)	17 (5,0)
Hypocalcémie - n patients (%)	8 (2,3)	17 (5,0)
Douleurs des extrémités - n patients (%)	14 (4,1)	17 (5,0)
Bronchite - n patients (%)	17 (5,0)	5 (1,5)

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : baisse asymptomatique de la calcémie (59,8% dans le groupe MIMPARA versus 68,9% dans le groupe PARSABIV), nausées (22,6% versus 18,3%), vomissements (13,8% versus 13,3%), céphalées (7,0% versus 6,5%), hypotension (2,9% versus 6,8%), hypertension (6,7% versus 6,2%) diarrhée (10.3% versus 6.2%).
La baisse asymptomatique de la calcémie et l'hypotension ont été plus fréquentes dans le groupe PARSABIV que dans le groupe MIMPARA.
Les nausées et diarrhées ont été plus fréquentes dans le groupe MIMPARA que dans le groupe PARSABIV.

Tableau 24 : événements indésirables ayant entrainé un arrêt de traitement et concerné > 1 patient dans un des groupes.

	MIMPARA n=341	PARSABIV n=338
Vomissements - n patients (%)	1 (0,3)	3 (0,9)
Nausées - n patients (%)	3 (0,9)	2 (0,6)
Dermatite - n patients (%)	0	2 (0,6)
Arrêt cardiaque - n patients (%)	2 (0,6)	1 (0,3)
Diarrhée - n patients (%)	2 (0,6)	0
Diminution de la calcémie - n patients (%)	2 (0,6)	0

Tableau 25 : événements indésirables graves ayant concerné ≥ 1% des patients dans 1 des groupes.

	MIMPARA n=341	PARSABIV n=338
Gangrène - n patients (%)	0	4 (1,2)
Septicémie - n patients (%)	3 (0,9)	4 (1,2)
Hyperkaliémie - n patients (%)	5 (1,5)	1 (0,3)
Anémie - n patients (%)	4 (1,2)	0

Tableau 26 : décès.

	MIMPARA n=341	PARSABIV n=338
Troubles cardiaques - n patients (%)	3 (0,9)*	6 (1,8)†
Septicémies - n patients (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
Lésion vasculaire - n patients (%)	---	1 (0,3)
Hémorragie au niveau de la fistule artérioveineuse - n patients (%)	1 (0,3)	---
Mort subite	---	1 (0,3)
Hémorragie cérébrale	1 (0,3)	---

* : arrêt cardiaque (n=1), syndrome coronaire aigu (n=1), infarctus du myocarde (n=1) ; † : insuffisance cardiaque aiguë (n=2), arrêt cardiaque (n=1), insuffisance cardiaque (n=1), arrêt cardiorespiratoire (n=1), ischémie myocardique (n=1).

Deux décès supplémentaires ont été signalés après la période de 30 jours de surveillance suivant la fin du traitement : 1 insuffisance rénale chronique dans le groupe PARSABIV, et 1 infarctus du myocarde dans le groupe MIMPARA.

Tableau 27 : événements indésirables « d'intérêt particulier » plus fréquents dans le groupe PARSABIV.

	MIMPARA n=341	PARSABIV n=338
Insuffisance cardiaque* - n patients (%)	2 (0,6)	10 (3,0)
Hypocalcémie† - n patients (%)	207 (60,7)	240 (71,0)
Réaction à l'injection‡ - n patients (%)	53 (15,5)	68 (20,1)

Les événements indésirables d'intérêt particulier comprenaient : hypocalcémie, os adynamique, insuffisance cardiaque, convulsions, hypersensibilité, hypophosphatémie, réaction à l'injection, torsade de pointes- prolongation de QT, tachyarythmie ventriculaire.

* : insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, oedème pulmonaire, insuffisance cardiaque congestive, œdème pulmonaire aigu, asthme cardiaque ; † : baisses de la calcémie, hypocalcémie symptomatique, baisse du taux de calcium corrigé, signe de Chvostek ; ‡ : dont hypo ou hypertension, fièvre, myalgie, syncope, éruption, œdème de la face, prurit généralisé.

Les autres événements indésirables « d'intérêt particulier » ont eu une fréquence similaire dans les 2 groupes.

8.2.1.1 Etudes versus placebo

Exposition au traitement

Tableau 28 : durée du traitement et doses moyennes administrées

	Etude 20120229		Etude 20120230	
	PLACEBO n= 254	PARSABIV n=251	PLACEBO n=259	PARSABIV n=252
Durée du traitement (jours) - moyenne± ET - médiane [étendue]	 160,2 ± 41,4 180,0 [3 ;189]	 165,5 ± 43,1 181,0 [1 ;183]	 163,4 ± 38,1 180,0 [1; 183]	 165,4 ± 40,1 180,0 [1 ;190]

ET : écart type

Evénements indésirables

Tableau 29 : répartition des événements indésirables

	Etude 20120229		Etude 20120230	
	PLACEBO n=254	PARSABIV n=251	PLACEBO n = 259	PARSABIV n = 252
Evénements indésirables - n patients (%)	200 (78,7)	230 (91,6)	210 (81,1)	231 (91,7)
Décès - n patients (%)	7 (2,8)	7 (2,8)	8 (3,1)	4 (1,6)
Evénements graves - n patients (%)	78 (30,7)	68 (27,1)	71 (27,4)	62 (24,6)
EI ayant entrainé un arrêt de traitement - n patients (%)	7 (2,8)	5 (2,0)	6 (2,3)	4 (1,6)

Fréquence des événements indésirables

Tableau 30 : événements indésirables les plus fréquents (≥10% des patients).

	Etude 20120229		Etude 20120230	
	PLACEBO n=254	PARSABIV n=251	PLACEBO n=259	PARSABIV n=252
Baisse asymptomatique de la calcémie - n patients (%)	21 (8,3)	153 (61,0)	31 (12,0)	168 (66,7)
Nausées - n patients (%)	13 (5,1)	31 (12,4)	19 (7,3)	23 (9,1)
Spasmes musculaires - n patients (%)	18 (7,1)	30 (12,0)	16 (6,2)	28 (11,1)
Vomissements - n patients (%)	18 (7,1)	26 (10,.4)	8 (3,1)	19 (7,5)
Diarrhée - n patients (%)	18 (7,1)	18 (7,2)	26 (10,0)	36 (14,3)

Les événements indésirables plus fréquents sous PARSABIV que sous placebo ont été les baisses asymptomatiques de la calcémie, spasmes musculaires, nausées, diarrhées, vomissements, céphalées (7,6% versus 6%) et les hypocalcémies symptomatiques (7% versus 0,2%).

Tableau 31 : événements indésirables graves ayant concerné ≥1% des patients dans un des groupes PARSABIV.

	Etude 20120229		Etude 20120230	
	PLACEBO n=254	PARSABIV n=251	PLACEBO n=259	PARSABIV n=252
Angine de poitrine - n patients (%)	1 (0,4)0	6 (2,4)	2 (0,8)	1 (0,4)
Pneumonie - n patients (%)	4 (1,6)	6 (2,4)	10 (3,9)	4 (1,6)
Surcharge hydrique - n patients (%)	5 (2,0)	4 (1,6)	2 (0,8)	2 (0,8)
Hyperkaliémie - n patients (%)	1 (0,4)	4 (1,6)	1 (0,4)	6 (2,4)
Fibrillation auriculaire - n patients (%)	4 (1,6)	3 (1,2)	1 (0,4)	2 (0,8)
Infarctus du myocarde - n patients (%)	1 (0,4)	2 (0,8)	3 (1,2)	3 (1,2)
Insuffisance cardiaque congestive - n patients (%)	1 (0,4)	3 (1,2)	4 (1,5)	2 (0,8)
Douleur thoracique non cardiaque - n patients (%)	2 (0,8)	3 (1,2)	2 (0,8)	1 (0,4)
Fièvre - n patients (%)	3 (1.2)	0	0	3 (1,2)

Tableau 32 : décès.

	Etude 20120229		Etude 20120230	
	PLACEBO n=254	PARSABIV n=251	PLACEBO n=259	PARSABIV n=252
Troubles cardiaques - n patients (%)	3 (1,2)*	3 (1,2)†	1 (0,4)¶	0
Infections - n patients (%)	5 (2,0)	0	2 (0,8) ††,	2 (0,8) ‡‡
Insuffisance respiratoire post-opératoire	0	0	0	1 (0,4)
hyperkaliémie	0	0	1 (0,4)	0
Insuffisance rénale	1 (0,4)	0	0	0
Cancer	0	1 (0,4)	0	0
Encéphalopathie hypoxique ischémique	1 (0,4)	0	0	0
Troubles circulatoires	1 (0,4)	0	0	0
Hémorragie cérébrale	0	0	1 (0,4)	0
Autres	1 (0,4) §	3 (1,2) ||	1 (0,4) **	1 (0,4) **

*: 1 arrêt cardiaque, 1 insuffisance cardiaque congestive; 1 fibrillation ventriculaire ; † : 1 arrêt cardiaque, 1 insuffisance cardiaque congestive, 1 infarctus du myocarde ; ‡ : 1 endocardite, 2 pneumonies, 1 septicémie, 1 choc septique ; § : mort cérébrale ; || : 1 cause inconnue, 1 hémorragie, 1 accident de la voie publique ; ¶ : insuffisance cardiaque congestive ;** : mort subite ; †† : 2 septicémies ; ‡‡ : 1 septicémie, 1 gangrène ;

Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, l'incidence des tachyarythmies ventriculaires a été plus faible sous PARSABIV (0,4%) que sous placebo (0,8%). Les torsades de pointes/allongements de l'intervalle QT ont été plus fréquentes sous PARSABIV (1,2%) que sous placebo (0,6%).

8.2.2 Etudes de suivi

8.2.2.1 Etude 20120231 (OLE 1)

◗ Exposition au traitement

Tableau 33 : durée du traitement et dose moyenne cumulée.

	PARSABIV n=890
Durée du traitement (jours) - moyenne± écart type - médiane [étendue]	 317,6 ± 94,9 362,0 [1;383]

◗ Evénements indésirables

Tableau 34 : répartition des événements indésirables

	PARSABIV n=890	
	n (%)	% patients- années
Evénements indésirables	799 (89,8)	356,9
Décès	51 (5,7)	6,1
Evénements graves	356 (40,0)	55,4
EI ayant entrainé un arrêt de traitement*	41 (4,6)	4,9

*: pour > 1 patient : arrêt cardiaque (n=4), nausée, vomissement, cellulite, hypocalcémie, comitialité (n=2 pour chaque).

Fréquence des événements indésirables

Tableau 35 : événements indésirables les plus fréquents (≥ 5% des patients).

	PARSABIV n=890	
	n (%)	% patients- années
Baisse de la calcémie	385 (43,3)	69,1
Diarrhée	96 (10,8)	12,2
Vomissements	93 (10,4)	11,8
Nausées	85 (9,6)	10,7
Spasmes musculaires	79 (8,9)	9,9
Hypotension	75 (8,4)	9,3
Complication sur le site de la fistule artérioveineuse	68 (7,6)	8,5
Hypertension	65 (7,3)	8,1
Hyperkaliémie	56 (6,3)	6,9
Infection respiratoire haute	56 (6,3)	6,9
Toux	55 (6,2)	6,8
Céphalées	53 (6,0)	6,5
Douleur dorsale	50 (5,6)	6,1
Dyspnée	50 (5,6)	6,1
Arthralgie	49 (5.5)	6,0
Douleur des extrémités	47 (5,3)	5,8
Chute	45 (5,1)	5,5

Tableau 36 : événements indésirables graves les plus fréquents (≥1% des patients).

	PARSABIV n=890	
	n (%)	% patients- années
Hyperkaliémie	29 (3,3)	3,5
Insuffisance cardiaque congestive	18 (2,0)	2,2
Surcharge hydrique	15 (1,7)	1,8
Pneumonie	15 (1,7)	1,8
Septicémie	15 (1,7)	1,8
Complication sur le site de la fistule artérioveineuse	13 (1,5)	1,6
Fibrillation auriculaire	13 (1,5)	1,6
Cellulite	13 (1,5)	1,6
Arrêt cardiaque	12 (1,3)	1,4
Douleur thoracique non cardiaque	12 (1,3)	1,4
Infarctus du myocarde	11 (1.2)	1,3
Douleur thoracique	11 (1.2)	1,3
Hypotension	11 (1.2)	1,3
Syncope	11 (1.2)	1,3
Thrombose de la fistule artérioveineuse	10 (1,1)	1,2
Hémorragie gastro-intestinale	10 (1,1)	1,2
Hypertension	10 (1,1)	1,2
Hypoglycémie	10 (1,1)	1,2
Coronaropathie	9 (1)	1,1

Décès

Les causes de décès chez plus d'un sujet ont été:

- arrêts cardiaques (n=9; 1%, 1,1/100 patients années);
- arrêts cardiorespiratoires, fibrillation ventriculaire, mort subite et septicémie (n=3 chaque, 0,3%, 0,4 /100 patients-année);
- infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, choc septique (n=2 chaque, 0,2%, 0,2%)

Tableau 37 : événements indésirables d'intérêt particulier.

	PARSABIV - n=890	
	n (%)	% patients- années
Os adynamique	0	0
Insuffisance cardiaque *	41 (4,6)	5,0
Convulsions	8 (0,9)	1,0
Hypersensibilité †	46 (5,2)	5,6
Hypocalcémie ‡	397 (44,6)	72,3
Hypophosphatémie §	14 (1,6)	1,7
Réactions à l'injection ||	213 (23,9)	29,6
Torsade de pointes/allongement de QT	5 (0,6)	0,6
Tachyarythmies ventriculaires	9 (1,0)	1,1

Les événements indésirables d'intérêt particulier comprenaient : hypocalcémie, os adynamique, insuffisance cardiaque, convulsions, hypersensibilité, hypophosphatémie, réaction à l'injection, torsade de pointes- prolongation de QT, tachyarythmie ventriculaire).
*: insuffisance cardiaque aiguë, chronique, congestive, oedème pulmonaire, choc cardiogénique, diminution de la fraction d'éjection ; † : réaction anaphylactique, angioedème, bronchospasm, conjonctivite allergique, dermatite, éruption, éczéma, œdème des paupières, purpura de Henoch-Schonlein, vascularite , œdème périorbital, prurit allergique, rash généralisé ou non, prurigineux, pustuleux, rhinite allergique, nécrose cutanée, œdème du visage, urticaire ; ‡ : baisse de la calcémie, hypocalcémie ; § : diminution de la phosphatémie, hypophosphatémie ; || : réactions allergiques (cf « hypersensibilité »), hyperréactivité bronchique, prurit oculaire, diminution ou augmentation de la tension artérielle, hyper ou hypotension, hyperventilation, myalgie, œdème pulmonaire non cardiogénique, fièvre, arrêt respiratoire, insuffisance respiratoire, stridor, mort subite, syncope, syndrome de réponse inflammatoire systémique ; ¶ : torsade de pointes, extrasystoles ventriculaires, fibrillation ventriculaire.

Tableau 38 : présence d'anticorps anti ételcalcétide.

	PARSABIV n= 890
Patients ayant une recherche d'anticorps pendant l'étude – n	886
Recherche d'anticorps positive - n (%)	67 (7,6)
Patients ayant une recherche d'anticorps à l'inclusion– n	820
Recherche d'anticorps positive - n (%)	40 (4,9)
Recherche d'anticorps en cours d'étude avec une recherche négative ou non faite à l'inclusion – n	876
Recherche d'anticorps positive - n (%)	27 (3,1)
Présence d'anticorps transitoire - n (%)	11 (1,3)

8.2.2.2 Etude 20130213 (OLE 2) (analyse intermédiaire)

◗ Exposition au traitement

Au moment du gel des données, la durée moyenne du traitement pour les 538 patients était de 83,7 ± 57,7 jours. La dose moyenne était de 12,9 ± 8.5 mg/semaine

◗ Evénements indésirables

Tableau 39 : répartition des événements indésirables.

	PARSABIV n=538	
	n (%)	% patients- années
Evénements indésirables	207 (38,5)	238,8
Décès	4 (0,7)	3,2
Evénements graves	56 (10,4)	47,9
EI ayant entrainé un arrêt de traitement*	5 (0,9)	4,0

Tableau 40 : Evénements indésirables les plus fréquents (≥1% des patients).

	PARSABIV n=538	
	n (%)	% patients- années
Baisse de la calcémie	46 (8,6)	39.5
Diarrhée	14 (2,6)	11,4
Hypertension	12 (2,2)	9,7
Nausée	10 (1,9)	8,1
Vomissements	10 (1,9)	8,1
Douleur abdominale	8 (1,5)	6,5
Spasmes musculaires	8 (1,5)	6,5
Rhinopharyngite	8 (1,5)	6,5
Hyperkaliémie	7 (1,3)	5,6
Douleur des extrémités	7 (1,3)	5,6
Infection respiratoire haute	7 (1,3)	5,6

Les événements indésirables graves survenus chez > 2 patients ont été : pneumonie (n=5, 4/100 patients – années), syncopes (n=4, 3,2 /100 patients/année), septicémies (n=3, 2,4/100 patients années).

Il y a eu 4 décès (n=4, 3,2/100 patients/année) : anoxie cérébrale, hémorragie cérébrale, insuffisance respiratoire, septicémie.

Tableau 41 : événements indésirables d'intérêt particulier.

	PARSABIV - n=538	
	n (%)	% patients- années
Insuffisance cardiaque *	2* (0.4)	1.6
Convulsions †	4† (0,70)	3.2
Hypersensibilité	1 (0,2)	0.8
Hypocalcémie ‡	48 (8.9)	41.4
Hypophosphatémie	2 (0.4)	1.6
Réactions à l'injection §	24 (4.5)	19.7

Les événements indésirables d'intérêt particulier comprenaient : hypocalcémie, os adynamique, insuffisance cardiaque, convulsions, hypersensibilité, hypophosphatémie, réaction à l'injection, torsade de pointes- prolongation de QT, tachyarythmie ventriculaire* : insuffisance cardiaque congestive, œdème pulmonaire ; † : convulsions, épilepsie ; ‡ : baisse de la calcémie, hypocalcémie ; § : hypersensibilité au médicament, hyper ou hypotension, fièvre, syncope, syndrome de réponse inflammatoire systémique.

08.3 Résumé & discussion

Dans une étude comparative (20120360) randomisée 1 :1 ayant inclus un total de 683 patients, la non infériorité de PARSABIV versus MIMPARA, a été démontrée en population per protocole et confirmée en population FAS pour le critère de jugement principal : pourcentage de patients ayant une diminution > 30% du taux sérique moyen de PTHi pendant phase d'évaluation (semaine 20 à 27 du traitement) par rapport à l'inclusion.
Pour deux des critères secondaires de jugement de la même étude : le pourcentage de patients ayant une diminution >50% du taux moyen de PTH par rapport à l'inclusion et de ceux ayant une diminution >30%, la différence entre groupes a été statistiquement significative, en faveur PARSABIV, les analyses ayant été hiérarchisées. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre groupes pour le nombre moyen de jours avec vomissements ou nausées par semaine pendant les 8 premières semaines de traitement.

Deux études (20120229 et 20120230) randomisées 1 :1 versus placebo ayant inclus un total de 1023 patients avaient pour critère principal de jugement la diminution du taux sérique moyen de PTH. Dans chacune des deux études, le pourcentage de patients ayant une diminution >30% du taux moyen de PTH pendant la phase d'évaluation par rapport à l'inclusion a été statistiquement significativement plus élevé dans le groupe PARSABIV que dans le groupe placebo.

Dans l'étude ayant comparé MIMPARA à PARSABIV, pour une durée médiane de traitement de 181 jours dans chaque groupe, des événements indésirables ont été signalés pour 90% des patients du groupe traité par MIMPARA et 92,9% des patients traités par PARSABIV.
Les événements indésirables les plus fréquents ont été la baisse asymptomatique de la calcémie, nausées, vomissements, céphalées, hypotension, hypertension, diarrhée. La baisse asymptomatique de la calcémie et l'hypotension ont été plus fréquentes dans le groupe PARSABIV, les nausées et diarrhées ont été plus fréquentes dans le groupe MIMPARA.
Les événements indésirables ayant entrainé un arrêt de traitement ont concerné respectivement 4,7% et 5,6% des patients. Les plus fréquents ont été des troubles digestifs : vomissements et nausées.
Les événements graves ont concerné respectivement 27,3% et 25,1% des patients. Les plus fréquents ont été des infections.
Les événements indésirables « d'intérêt particulier » plus fréquents dans le groupe PARSABIV que dans le groupe MIMPARA ont été : hypocalcémie, réaction à l'injection, insuffisance cardiaque. Les autres événements indésirables d'intérêt particulier (os adynamique, convulsions, hypersensibilité, hypophosphatémie, torsade de pointes- prolongation de QT, tachyarythmie ventriculaire) ont eu une fréquence similaire dans les 2 groupes.
Les décès ont concerné respectivement 1,8% et 2,7% des patients, les causes de décès les plus fréquentes ont été des troubles cardiaques : 0,9% dans le groupe MIMPARA versus 1,8% dans le groupe PARSABIV.

Dans les deux études versus placebo, pour une durée médiane de traitement de 180 jours dans chaque groupe, les événements indésirables dans leur ensemble ont concerné 78,7% et 81,1% des patients dans les groupes placebo, 91,7% et 91,6% dans les groupes traités par PARSABIV.
Les événements indésirables les plus fréquents ont été les baisses asymptomatiques de la calcémie, spasmes musculaires, nausées, diarrhées, vomissements, céphalées et les hypocalcémies symptomatiques.
Les événements indésirables ayant entrainé un arrêt de traitement ont concerné 2,8% et 2,3% des patients inclus dans les groupes placebo, 2% et 1,6% des patients des groupes PARSABIV.
Les événements graves ont concerné 30,7% et 27,4% des groupes placebo, 27,1% et 24,6% des groupes PARSABIV. Les plus fréquents ont été : angine de poitrine, pneumonie, surcharge hydrique, hyperkaliémie, fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, douleur thoracique non cardiaque. Seules les hyperkaliémies ont été plus fréquentes dans les groupes PARSABIV.
Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, l'incidence des tachyarythmies ventriculaires a été plus faible sous PARSABIV que sous placebo. Les torsades de

pointes/allongements de l'intervalle QT ont été plus fréquentes sous PARSABIV que sous placebo. Les décès ont concerné 2,8% et 3,1% des patients dans les groupes placebo, 2,8% et 1,6% dans les groupes PARSABIV.

Dans l'étude de suivi OLE 1, pour une durée médiane de traitement de 362 jours, environ 90% des patients ont eu au moins un événement indésirable, 40% un événement indésirable grave, 4,6 % ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable et 5,7% sont décédés.
Les événements indésirables les plus fréquents ont été : baisse de la calcémie, diarrhée, vomissements, nausées, spasmes musculaires.
Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été : hyperkaliémie, événements cardiovasculaires (insuffisance cardiaque congestive, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, douleur thoracique, syncope, coronaropathie, hypotension, hypertension).
Les événements indésirables d'intérêt particulier les plus fréquents ont été : hypocalcémie réactions à l'injection, hypersensibilité.
Une recherche d'anticorps anti etelcalcetide a été positive à l'inclusion ou l'est devenue en cours d'étude pour 67 patients, sans que soient notées des conséquences particulières concernant la tolérance au traitement.

Dans l'EPAR de PARSABIV[2], les risques importants identifiés sont l'hypocalcémie, l'aggravation d'une insuffisance cardiaque, l'allongement de QT secondaire à l'hypocalcémie et les risques potentiels importants l'arythmie ventriculaire, les réactions à l'injection et d'hypersensibilité, les convulsions, fractures, la co-administration d'etelcalcetide et de cinacalcet.

08.4 Programme d'études

Le rapport final de l'étude 20130213 (OLE 2) devrait être disponible courant 2017.

Il n'a pas été mentionné de projet d'étude.

[2]http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003995/WC500217125.pdf

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'association internationale Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) a émis des recommandations publiées en 2009[3] sur la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale chronique et présentant une hyperparathyroïdie secondaire :
Dans le cadre du traitement des taux élevés de PTH sérique, les recommandations chez les patients dialysés sont les suivantes :

- Chez les patients au stade 5D d'IRC, les recommandations préconisent de maintenir le taux de PTHi sérique entre environ 2 et 9 fois la limite supérieure de la normale du kit de dosage utilisé (niveau de preuve 2C). Par ailleurs, elles suggèrent que des variations importantes du taux de PTH sérique même à l'intérieur de cet intervalle déclenchent une prise en charge ou sa modification pour éviter la progression du taux de PTH en dehors de cet intervalle (niveau de preuve 2C) ;
- Chez les patients au stade 5D d'IRC dont le taux de PTH sérique est élevé ou augmente progressivement, les recommandations préconisent d'utiliser du calcitriol ou des dérivés/analogues de la vitamine D ou des calcimimétiques, ou leurs combinaisons pour réduire le taux de PTH (niveau de preuve 2B) ;
  - Il est raisonnable que le choix du traitement médicamenteux initial d'un taux de PTH sérique élevé soit basé sur le taux de calcium et de phosphore sériques ou d'autres aspects des TMO-MRC ;
  - Il est raisonnable que le dosage des chélateurs du phosphate, calciques ou non, soit adapté de sorte que les traitements visant à contrôler la PTH sérique ne compromettent pas les taux de phosphore ou de calcium sériques ;
  - Les recommandations préconisent qu'en cas d'hypercalcémie, le calcitriol ou un autre dérivé de la vitamine D soit réduit ou arrêté (niveau de preuve 1B) ;
  - Elles suggèrent qu'en cas d'hyperphosphorémie, le calcitriol ou un autre dérivé de la vitamine D soit réduit ou arrêté (niveau de preuve 2D) ;
  - Elles suggèrent qu'en cas d'hypocalcémie, les calcimimétiques soient réduits ou arrêtés, en fonction de la sévérité de l'hypocalcémie, des médicaments concomitants et du tableau clinique (niveau de preuve 2D) ;
  - Elles suggèrent que, si le taux de PTH intacte sérique devient inférieur à 2 fois la limite supérieure de la normale (pour la méthode de dosage utilisée), le calcitriol, les dérivés/analogues de la vitamine D et/ou les calcimimétiques soient réduits ou arrêtés (niveau de preuve 2C) ;
- Chez les patients aux stades 3-5D d'IRC avec hyperparathyroïdie sévère, ne répondant pas à un traitement médical/pharmacologique, une parathyroïdectomie est suggérée.

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique
PARSABIV est un traitement de seconde intention, en cas d'échec des traitements conventionnels déjà disponibles (chélateurs du phosphate, analogues de la vitamine D), chez les patients nécessitant un contrôle de la PTHi sérique conformément aux recommandations KDIGO 2009 (maintien de la PTHi entre 2 et 9 fois la limite supérieure du kit de dosage utilisé ou variation importante dans la limite de cet intervalle).

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.
L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (http://lecrat.fr/).

[3] Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney International 2009; 76 (Suppl 113): S1-S130. Disponible en ligne : <http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD-MBD_French.pdf>

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

◗ L'hyperparathyroïdie secondaire des patients dialysés est une maladie grave qui engage le pronostic vital, immédiatement ou par suite de complications.
◗ PARSABIV entre dans le cadre d'un traitement symptomatique et curatif.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables de PARSABIV est important
◗ Il existe des alternatives thérapeutiques.
◗ PARSABIV est un traitement de deuxième intention.

◗ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- l'augmentation des risques d'atteinte osseuse (ostéodystrophie rénale) et extra-osseuse (calcifications des parties molles, vaisseaux et valves cardiaques), de fractures, d'hospitalisations et de mortalité chez les patients dialysés ayant une hyperparathyroïdie secondaire,
- la prévalence de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés, d'un maximum de 4 000 patients,
- la couverture partielle du besoin médical en ce qui concerne l'objectif de normalisation des valeurs biologiques,
- l'absence de démonstration d'efficacité sur la morbi-mortalité consécutive à l'hyperparathyroïdie secondaire chez ces patients et d'amélioration de leur qualité de vie,
- l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

PARSABIV n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) chez les patients adultes hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC).

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Parsabiv est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) chez les patients adultes hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC). » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- **la différence statistiquement significative en faveur de PARSABIV par rapport à MIMPARA sur un critère d'efficacité biologique : la proportion de patients ayant sous traitement une diminution de plus de 50% et de plus de 30% du taux moyen de PTH sérique avant dialyse par rapport à l'inclusion dans l'étude,**
- **l'absence de donnée d'efficacité concernant l'effet de PARSABIV sur la morbi-mortalité consécutive à l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients adultes hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique,**
- **la plus grande fréquence des hypocalcémies et troubles cardiaques dans le groupe traité par PARSABIV par rapport au groupe traité par MIMPARA,**

la Commission considère que PARSABIV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à MIMPARA dans l'indication de l'AMM.

010.3 Population cible

La population cible de PARSABIV est représentée par les patients adultes hémodialysés atteints d'une hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale chronique.
Selon le rapport REIN 2014, le nombre de patients en insuffisance rénale chronique dialysés est actuellement estimé à 42 853 en France dont 40 068 hémodialysés[1].
Depuis la révision des recommandations KDIGO[3] en 2009, la prise en charge de l'HPTS vise à maintenir le taux de PTHi sérique entre environ 2 et 9 fois la limite supérieure de la normale du kit de dosage utilisé.
D'après les résultats de l'Observatoire national du métabolisme minéral et osseux, 9,8% des patients adultes traités par hémodialyse périodique en 2012 avaient des taux de PTHi supérieurs à 9 fois la limite supérieure de la normale pour le kit de dosage utilisé et avaient donc d'une hyperparathyroïdie secondaire non contrôlée sous un traitement qui pouvait associer des dérivés actifs de la vitamine D et/ou des calcimimétiques[4].
D'après ces données, la prévalence des patients hémodialysés atteints d'hyperparathyroïdie secondaire serait d'environ 3 927 personnes.

Estimation/conclusion :
La population cible de PARSABIV est donc d'un maximum de 4 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Demandes de données

La Commission souhaite :

- être informée des données de pharmacovigilance concernant PARSABIV, en particulier concernant les événements indésirables cardiovasculaires.
- que soit étudié un schéma d'administration de PARSABIV compatible avec une hémodialyse quotidienne à domicile.

[4] Pelletier S *et al*. Evolution de la prise en charge des troubles minéraux et osseux des patients hémodialysés en France entre 2008 et 2012 : Observatoire national du métabolisme minéral et osseux. *Nephrol Ther* 2016;12:171-7.