

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
13 juin 2018

Date d'examen par la Commission : 30 mai 2018

cinacalcet**MIMPARA 30 mg, comprimé pelliculé**

B/14 (CIP : 34009 365 154 8 2)

B/28 (CIP : 34009 365 155 4 3)

B/84 (CIP : 34009 365 156 0 4)

Flacon de 30 (CIP : 34009 365 157 7 2)

MIMPARA 60 mg, comprimé pelliculé

B/14 (CIP : 34009 365 158 3 3)

B/28 (CIP : 34009 365 160 8 3)

B/84 (CIP : 34009 365 161 4 4)

Flacon de 30 (CIP : 34009 365 162 0 5)

MIMPARA 90 mg, comprimé pelliculé

B/14 (CIP : 34009 365 163 7 3)

B/28 (CIP : 34009 365 164 3 4)

B/84 (CIP : 34009 365 166 6 3)

Flacon de 30 (CIP : 34009 365 167 2 4)

Laboratoire AMGEN S.A.S.

Code ATC	H05BX01 (agent anti-parathyroïdien)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« <u>Hyperparathyroïdie secondaire</u> <i>Population pédiatrique</i> Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) chez qui l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence (voir rubrique 4.4). Mimpara peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D selon les besoins (voir rubrique 5.1).

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
ISP	MIMPARA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de différence statistiquement significative entre l'association de cinacalcet aux traitements standards par rapport aux traitements standards seuls sur la diminution du taux de PTHi dans une étude réalisée chez 21 patients pédiatriques - les résultats d'une étude versus placebo suggérant l'intérêt de l'ajout du cinacalcet mais les doutes sur la robustesse de ce résultat qui ne porte que sur la moitié des patients prévus en raison de l'arrêt prématuré de l'étude suite au décès d'un patient, - les incertitudes sur la tolérance de MIMPARA chez l'enfant, en particulier concernant le risque d'hypocalcémie, - et dans l'attente de résultats complémentaires, <p>la commission de la Transparence considère que MIMPARA n'a actuellement pas de place dans le traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), lorsque l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence.</p>
Recommandations	<p>En raison du besoin médical non couvert dans cette indication pédiatrique, la commission de la Transparence souhaite réévaluer ce médicament dès que des données complémentaires seront disponibles, en particulier celles demandées par l'EMA.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>22 octobre 2004 (procédure centralisée) : « 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 analogues de la vitamine D selon les besoins (voir rubrique 5.1 du R.C.P.) Traitement de l'hypercalcémie chez les patients atteints de cancer de la parathyroïde.</p> <p>19 juin 2008 (extension d'indication - procédure centralisée) : « Traitement de l'hypercalcémie chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire, chez qui la parathyroïdectomie serait indiquée sur la base des taux de calcium sérique (définis par les recommandations thérapeutiques en vigueur) mais chez qui la parathyroïdectomie est contre-indiquée ou n'est pas cliniquement appropriée. ».</p> <p>28 août 2017(extension d'indication faisant l'objet du présent avis - procédure centralisée) : Population pédiatrique Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) chez qui l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence (voir rubrique 4.4).</p>
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2017 H : hormones systémiques, hormones sexuelles et insulines exclues H05: médicaments de l'équilibre calcique H05B: agents anti-parathyroïdiens H05BX: autres agents anti-parathyroïdiens H05BX01: Cinacalcet

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics et sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans l'extension d'indication « Population pédiatrique - Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) chez qui l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence (voir rubrique 4.4). »

En parallèle, le laboratoire a demandé l'inscription de trois nouveaux dosages de MIMPARA sous forme de granulés en gélule à ouvrir dosées à 1 mg, 2,5 mg et 5 mg qui font l'objet d'un avis séparé en tant que compléments de gamme.

Dans son dernier renouvellement d'inscription du 22 juin 2016, la commission de la Transparence a considéré que le SMR de MIMPARA restait important dans les indications chez l'adulte «

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 analogues de la vitamine D selon les besoins.

Traitement de l'hypercalcémie chez les patients présentant :

- un cancer de la parathyroïde
- une hyperparathyroïdie primaire, chez qui la parathyroïdectomie serait indiquée sur la base des taux de calcium sérique (définis par les recommandations thérapeutiques en vigueur) mais chez qui la parathyroïdectomie est contre-indiquée ou n'est pas cliniquement appropriée.».

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Hyperparathyroïdie secondaire**

Adultes

Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les patients adultes dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).3

Population pédiatrique

Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) chez qui l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence (voir rubrique 4.4).

Mimpara peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D selon les besoins (voir rubrique 5.1).

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire chez les adultes

Diminution de l'hypercalcémie chez les patients adultes présentant :

- un cancer de la parathyroïde.
- une hyperparathyroïdie primaire, chez qui la parathyroïdectomie serait indiquée sur la base des taux de calcium sérique (définis par les recommandations thérapeutiques en vigueur) mais chez qui la parathyroïdectomie est contre-indiquée ou n'est pas cliniquement appropriée. » »

04 POSOLOGIE

Population pédiatrique

La calcémie corrigée doit être à la limite supérieure ou au-dessus de la valeur normale spécifique de l'âge avant l'administration de la première dose de Mimpara, et doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4). Les valeurs seuils normales pour la calcémie peuvent différer selon la méthode utilisée par le laboratoire local et l'âge de l'enfant/patient.

La dose initiale recommandée pour les enfants âgés ≥ 3 ans à < 18 ans est $\leq 0,20$ mg/kg une fois par jour en fonction du poids sec du patient (voir tableau 1).

La dose peut être augmentée afin d'obtenir le taux cible de PTHi souhaité. La dose doit être augmentée de manière séquentielle avec les paliers de doses disponibles (voir tableau 1) en respectant un intervalle d'au moins 4 semaines. La dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 2,5 mg/kg/jour, sans dépasser une dose totale quotidienne de 180 mg.

Tableau 1: Dose journalière de Mimpara dans la population pédiatrique

Poids sec du patient (kg)	Dose d'initiation (mg)	Paliers de doses séquentielles disponibles (mg)
10 à < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 et 15
$\geq 12,5$ à < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 et 30
≥ 25 à < 36	5	5; 10; 15; 30 et 60
≥ 36 à < 50		5; 10; 15; 30; 60 et 90
≥ 50 à < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 et 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 et 180

Adaptation posologique en fonction du taux de PTH

Le taux de PTH doit être mesuré au minimum 12 heures après la prise de Mimpara et le taux de PTHi doit être mesuré 1 à 4 semaines après l'instauration du traitement ou après chaque adaptation posologique de Mimpara.

L'adaptation posologique en fonction du taux de PTHi est décrite ci-dessous :

- Si PTHi < 150 pg/mL (15,9 pmol/L) et \geq 100 pg/mL (10,6 pmol/L), baisser la dose de Mimpara à la dose immédiatement inférieure.
- Si PTHi < 100 pg/mL (10,6 pmol/L), arrêter le traitement par Mimpara, reprendre Mimpara à la dose immédiatement inférieure une fois la PTHi > 150 pg/mL (15,9 pmol/L). Si le traitement par Mimpara a été arrêté pendant plus de 14 jours, reprendre le traitement à la dose initiale recommandée.

Adaptation posologique en fonction du taux de calcium sérique

La calcémie doit être mesurée au cours de la semaine qui suit l'instauration du traitement par Mimpara et après chaque adaptation posologique.

Une fois la dose d'entretien établie, il est recommandé de mesurer la calcémie de façon hebdomadaire. Le taux de calcium sérique chez les patients en pédiatrie doit être maintenu dans les valeurs normales. Si le taux de calcium sérique devient inférieur aux valeurs normales et/ou si des symptômes d'hypocalcémie apparaissent, des adaptations posologiques appropriées doivent être effectuées comme décrites dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2: Adaptation posologique dans la population pédiatrique âgée de \geq 3 à < 18 ans

Valeur du taux de calcium sérique corrigé ou symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Recommandations posologiques
La calcémie corrigée est inférieure ou égale à la limite inférieure des valeurs normales pour l'âge ou si des symptômes d'une hypocalcémie apparaissent quel que soit la calcémie.	Arrêter le traitement par Mimpara.* Administer des suppléments calciques, des chélateurs du phosphate à base de calcium et/ou des analogues de la vitamine D selon l'évaluation clinique.
La calcémie totale corrigée est supérieure à la limite inférieure des valeurs normales pour l'âge, et les symptômes d'hypocalcémie ont été résolus.	Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure à celle précédemment utilisée. Si le traitement par Mimpara a été arrêté pendant plus de 14 jours, reprendre le traitement à la dose initiale recommandée. Si le patient recevait la dose la plus faible (1 mg/jour) avant l'arrêt, reprendre le traitement à cette même dose (1 mg/jour).

*Si le traitement a été arrêté, la calcémie corrigée devra être mesurée dans les 5 à 7 jours.

La sécurité et l'efficacité de Mimpara chez les enfants âgés de moins de 3 ans pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire n'ont pas été établies. Des données insuffisantes sont disponibles.

05 BESOIN MEDICAL^{1,2,3}

L'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) désigne une sécrétion anormalement élevée de parathormone (PTH) en réponse à une hypocalcémie. Il s'agit d'une conséquence et d'une

¹ Pietrement, C., Allain-Launay, E., Bacchetta, J., et al. Diagnostic et prise en charge de la maladie rénale chronique de l'enfant: recommandations de la Société de nephrology pédiatrique. Arch Pediatr. 2016; 23:1191-200.

² Lafage-Proust, M. H. Physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours de l'insuffisance rénale chronique. Réalité en rhumatologie. 2012;48:1-5.

³ Ketteler M. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. Kidney International. 2017; 92: 26–36

complication majeure de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Les anomalies biologiques rencontrées au cours de l'HPTS associée à l'IRC comprennent :

- un déficit en vitamine D ;
- une hyperphosphatémie ;
- une hypocalcémie ;
- une augmentation du produit phosphocalcique (Ca x P) ;
- une augmentation de l'hormone parathyroïdienne (PTH) sérique.

Les perturbations du métabolisme minéral et osseux au cours de la maladie rénale chronique ont un retentissement important sur la croissance et la taille finale des enfants. Elles peuvent avoir aussi pour conséquences, outre le retard de croissance, des fractures, une ostéodystrophie rénale, des calcifications vasculaires et une augmentation de la morbi-mortalité.

Le traitement de l'hyperphosphatémie doit permettre de maintenir la phosphatémie dans les normes physiologiques correspondant à l'âge de l'enfant (plus élevées chez les nourrissons). Ce traitement associe une restriction des apports en phosphore adaptée à l'âge et à la fonction rénale, des chélateurs à base de calcium à prendre pendant les repas et dans un second temps des chélateurs non calciques.

Le traitement de l'hypocalcémie repose sur des apports alimentaires suffisants, une supplémentation en sels de calcium (en dehors des repas) et en dérivés actifs de la vitamine D. En cas d'hypercalcémie, il convient d'arrêter les dérivés actifs de la vitamine D et d'arrêter (ou de diminuer) les chélateurs à base de calcium.

Le traitement de l'hyperparathyroïdie se fait indirectement par la correction de l'hypocalcémie, de l'hyperphosphatémie et de la carence en vitamine D.

Lorsque l'hyperparathyroïdie n'est pas contrôlée par les traitements de référence, le seul traitement disponible en dehors de MIMPARA est la parathyroïdectomie. Il s'agit d'un traitement définitif et à risque de complications, qui n'est pas envisagé comme traitement de l'HPT chez l'enfant (avis d'expert).

Il existe donc un besoin médical non couvert dans la population de patients pédiatriques ayant une IRCT, une HPTS et une hypercalcémie non correctement contrôlées par les traitements de référence.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

MIMPARA est la seule spécialité indiquée dans le traitement de l'HPTS chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'IRCT chez qui l'HPTS n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La parathyroïdectomie est une alternative. Il s'agit d'un traitement définitif et à risque de complications, qui n'est pas envisagé comme traitement de l'HPT chez l'enfant (avis d'expert).

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à MIMPARA dans son extension d'indication dans le traitement de l'HPTS chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'IRCT chez qui l'HPTS n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE			
	Hyperparathyroïdie secondaire des patients adultes dialysés	Hypercalcémie des patients ayant un cancer de la parathyroïde	Hypercalcémie des patients ayant une hyperparathyroïdie primaire	Hyperparathyroïdie secondaire des patients dialysés (population pédiatrique)
Allemagne	Oui (depuis 2004)	Oui (depuis 2004)	Oui (depuis 2008)	En cours de négociation
Espagne	Oui (depuis 2005)	Oui (depuis 2005)	Oui (depuis 2008)	En cours de négociation
Italie	Oui (depuis 2005)	Oui (depuis 2005)	Oui (depuis 2008)	En cours de négociation
Royaume-Uni	Oui (NICE, depuis 2007) Non (Ecosse)	Non	Non	
Australie	Non	Non	Non	
Canada	Oui (depuis 2006 par les assurances publiques dans les provinces du Québec et Ontario, remboursement restreint à l'HPT secondaire sévère)	Non	Non	
Etats-Unis	Oui (assurances publiques MEDICARE/MEDICAID et assurances privées)	Oui (assurances publiques MEDICARE/MEDICAID et assurances privées)	Oui (assurances publiques MEDICARE/MEDICAID et assurances privées)	
Suisse	Oui (depuis 2005) chez les patients dont le taux de PTH est supérieur à 300 pg/ml.	oui	oui	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé :

- Deux études de phase III versus placebo (n°20070208 et 20130356) en association avec les traitements de référence, réalisées chez des patients âgés de 6 à 18 ans. Ces études ont évalué la proportion de patients ayant atteint une réduction $\geq 30\%$ du taux de PTHi moyen par rapport au taux mesuré à l'inclusion,
- Une étude de phase II (n°20110100) réalisée chez des enfants âgés de moins de 6 ans dont le critère principal était le taux de calcium corrigé sous traitement,
- Une étude d'extension en ouvert (n°20140159) des études 20130356 et 20110100
- Pour information, un résumé d'étude observationnelle rétrospective (n°20090198)

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude 20070208

8.1.1.1 Méthode

Titre	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Cinacalcet HCl in Pediatric Subjects with Chronic Kidney Disease and Secondary Hyperparathyroidism Receiving Dialysis
Type de l'étude	Essai clinique randomisé en double aveugle versus placebo. La phase en double aveugle était suivie d'une phase en ouvert
Date et durée de l'étude	28 juin 2011 au 3 mai 2013 (arrêt prématuré de l'étude en raison d'un décès)
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité du cinacalcet dans la réduction $\geq 30\%$ du taux de PTHi
METHODE	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">- patient âgés de 6 à <18 ans,- ayant une insuffisance rénale et une hyperparathyroïde secondaire et traités par hémodialyse ou dialyse péritonéale depuis ≥ 2 mois avant la randomisation,- poids sec ≥ 12.5 kg à l'inclusion- taux de PTHi > 300 pg/ml (dosage centralisé),- taux de calcium sérique corrigé ≥ 8.8 mg/dl (dosage centralisé),- taux de phosphore sérique corrigé ≥ 4.0 mg/dl pour les enfants de 6 à < 12 ans ou ≥ 3.5 mg/dl pour les enfants de 12 à <18 ans,- pour les patients déjà traités par vitamine D, dose stable pendant les 2 mois précédant la randomisation,- pour les patients traités par hormone de croissance, absence de modification $> 20\%$ pendant les 2 mois précédant la randomisation,- pour les patients traités par anticonvulsifs, dose stable dans les 3 mois précédents, avec un taux sanguin thérapeutique au moment de la randomisation,- concentration en calcium du dialysat ≥ 2.5 mEq/l pendant au moins 2 mois avant randomisation et pendant la durée de l'étude, <p>Principaux critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none">- état medical instable selon le jugement de l'investigateur,- parathyroïdectomie effectuée dans les 6 mois avant randomisation,- parathyroïdectomie prévue dans les 6 mois suivant la randomisation,- traités par cinacalcet dans le mois précédant la randomisation,- survenue de convulsions ou aggravation de crises convulsives dans les 3 mois précédant la première dose du produit étudié,- date prévue de transplantation rendant improbable la participation complète à l'étude.
Cadre et lieu de l'étude	26 centres dans 9 pays (Australie, Belgique, Allemagne Hongrie, Mexique Pologne Russie, Slovaquie, Espagne, USA.)
Traitements	<p><u>Phase en double aveugle :</u> <u>Cinacalcet :</u> Capsules à ouvrir dosées à 5 mg ou en comprimés dosés à 30, 60 et 90 mg.</p> <ul style="list-style-type: none">- Période d'adaptation de la dose : 24 semaines Une administration initiale de $\leq 0,20$ mg/kg/j, avec dispensation et adaptation de la dose toutes les 4 semaines en fonction du taux plasmatique de PTHi, de la calcémie (dosés 1 semaine avant chaque dispensation) et de la tolérance. La dose maximale était de 4,2 mg/kg, sans dépasser une dose totale de 180 mg.- Période d'évaluation de l'efficacité : 6 semaines Les produits étudiés étaient dispensés toutes les 2 semaines. <p><u>Traitements associés :</u> Les patients pouvaient recevoir de la vitamine D, des chélateurs du phosphate et une supplémentation en calcium selon l'appréciation de l'investigateur.</p> <p><u>Phase en ouvert</u> elle comprenait une phase d'adaptation de dose de 24 semaines suivie d'une phase de maintien de 6 semaines. Tous les patients étaient traités par cinacalcet ainsi que les traitements associés mentionnés ci-dessus, selon l'appréciation de l'investigateur</p>

Critère de jugement principal	Proportion de patients atteignant une diminution $\geq 30\%$ du taux moyen de PTHi pendant la phase d'évaluation par rapport à l'inclusion.
Critères de jugement secondaires	<ol style="list-style-type: none"> 1. pourcentage de patients ayant un taux moyen de PTHi ≤ 300 pg/mL (31,8 pmol/L) pendant la phase d'évaluation 2. pourcentage de modification du taux de calcium sérique corrigé entre l'inclusion et la moyenne observée pendant la phase d'évaluation, 3. pourcentage de modification du taux de phosphore sérique entre l'inclusion et la moyenne observée pendant la phase d'évaluation, 4. pourcentage de modification du produit Ca x P entre l'inclusion et la moyenne observée pendant la phase d'évaluation, 5. vitesse de croissance entre l'inclusion et la semaine 30, puis entre la semaine 30 et la semaine 60 6. pourcentage de modification du taux de calcium ionisé entre l'inclusion et la moyenne observée pendant la phase d'évaluation,
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaires a été calculé sur la base des résultats d'une étude de phase III chez l'adulte pour le critère de jugement principal. En se basant sur un résultat de 60% dans de groupe cinacalcet et de 15% dans le groupe placebo, en utilisant le test bilatéral exact de Fisher, avec $\alpha=0,05$, un nombre de 50 patients par groupe permettrait de conclure à une supériorité du cinacalcet avec une puissance de 99%. Pour des proportions de 45% et 15% respectivement, la puissance serait de 88%.
Méthode de randomisation	Randomisation 1;1, stratifiée sur l'âge: 6 ans à < 12 ans et 12 ans <18 ans au moment de la randomisation.
Méthode d'analyse des résultats	Le critère de jugement principal et les 4 premiers critères de jugement secondaires ont été hiérarchisés ; Le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur les groupes d'âge de la randomisation a été utilisé pour les comparaisons portant sur le taux de PTHi ; les comparaisons concernant les taux de calcium, phosphore et Ca x P ont été effectuées par ANCOVA avec les groupes d'âges de la randomisation comme covariables. <u>Une analyse intermédiaire non programmée a été effectuée à l'arrêt prématuré de l'étude à la suite d'un décès.</u>

8.1.1.2 Résultats

► Répartition des patients pendant l'étude et caractéristiques à l'inclusion.

Tableau 1 : répartition des patients pendant la phase en double aveugle

	Placebo (n=21)	Cinacalcet (n=22)
Patients randomisés	21	22
Patients ayant reçu le traitement étudié – n (%)	21 (100)	22 (100)
Patients ayant terminé le traitement – n (%)	8 (38,1)	4 (18,2)
Patients ayant arrêté le traitement – n (%) dont :	13 (61,9)	18 (81,8)
- défaut d'observance	0	1 (4,5)
- événement indésirable	1 (4,8)	0
- retrait du consentement	2 (9,5)	0
- décision administrative*	7 (33,3)	9 (40,9)
- décès	0	1 (4,5)
- transplantation	2 (9,5)	6 (27,3)
- autre	1 (4,8)	1 (4,5)

* : les traitements ont été suspendus en raison d'un décès à la suite duquel une analyse intermédiaire non planifiée a été réalisée. Les traitements n'ont pas été repris et l'étude arrêtée prématurément.

Tableau 2 : répartition des patients pendant la phase en ouvert

	Venant du groupe placebo (n=8)	Venant du groupe Cinacalcet (n=4)
Patients ayant reçu le traitement étudié – n (%)	6 (75)	4 (100)
Patients ayant terminé le traitement – n (%)	1 (12,5)	1 (25)
Patients ayant arrêté le traitement – n (%) dont :	5 (62,5)	3 (75)
- décision administrative*	4 (50)	3 (75)
- transplantation	1 (12,5)	0

Tableau 3 : caractéristiques des patients à l'inclusion

	Placebo (n=21)	Cinacalcet (n=22)
Filles – n (%)	10 (47,6)	12 (54,5)
garçons – n (%)	11 (52,4)	10 (45,5)
Age (ans) - moyenne \pm écart type	13,2 \pm 2,9	13,3 \pm 3,6

6 à < 12 ans – n (%)	5 (23,8)	6 (27,3)
12 à < 18 ans – n (%)	16 (76,2)	16 (72,7)
Poids (kg) - moyenne ± écart type	46,1 ± 21,0	45,3 ± 18,5
Taille (cm) - moyenne ± écart type	146,0 ± 18,9	148,7 ± 19,5
Hémodialyse – n (%)	12 (57,1)	15 (68,2)
Dialyse péritonéale – n (%)	9 (42,9)	7 (31,8)
Traitements à l'inclusion :		
- vitamine D – n (%)	18 (85,7)	21 (95,5)
- vitamine D nutritionnelle – n (%)	6 (28,6)	8 (36,4)
- chélateur du phosphate – n (%)	19 (90,5)	20 (90,9)
- calcium – n (%)	2 (9,5)	5 (22,7)
- hormone de croissance – n (%)	3 (14,3)	8 (36,4)
Dosages à l'inclusion - moyenne ± écart type :		
- PTHi (pg/ml)	795,8 ± 537,9	757,1 ± 440,1
- Calcium sérique total corrigé (mg/dl)	9,88 ± 0,62	9,91 ± 0,54
- Phosphore sérique (mg/dl)	6,37 ± 1,48	6,68 ± 1,78
- Ca x P (mg/dl) ²	62,95 ± 16,25	65,99 ± 18,16

► Critère de jugement principal

- Analyse prenant en compte les données collectées après l'arrêt prématuré des traitements :

La proportion de patients ayant atteint une diminution $\geq 30\%$ du taux moyen de PTHi pendant la phase d'évaluation par rapport à l'inclusion a été de 50,0% (11/22) dans le groupe cinacalcet et de 23,8% (5/21) dans le groupe placebo ($p=0,081$) (population FAS : patients randomisés ayant au moins 1 évaluation postérieure à l'inclusion).

- Analyse ne prenant en compte que les données collectées avant l'arrêt prématuré des traitements :

La proportion de patients ayant atteint une diminution $\geq 30\%$ du taux moyen de PTHi pendant la phase d'évaluation par rapport à l'inclusion a été de 54,7% (12/22) dans le groupe cinacalcet et de 19,8% (4/21) dans le groupe placebo ($p=0,017$) (population FAS). La différence entre groupes était 35,5%, IC95% [8,76 ; 62,24]

► Critères de jugement secondaires.

La proportion de patients ayant atteint un taux moyen de PTHi ≤ 300 pg/ml pendant la phase d'évaluation a été de 27,3% dans le groupe cinacalcet et 23,8% dans le groupe placebo, avec ou sans prise en compte des valeurs postérieures à l'arrêt prématuré des traitements.

Tableau 4 : autres critères secondaires

	Moyenne estimée (moindres carrés)		Différence estimée [IC95%]
	Placebo	Cinacalcet	
Variation du Ca total corrigé (%)	-1,0	- 4,6	- 3,7 [- 8,6 ; 1,3]
Variation du phosphore sérique (%)	10,2	4,9	- 5,3 [-19,4 ; 8,9]
Variation du produit CaxP (%)	8,0	-2,0	- 10,0 [- 22,5 ; 2,6]
Vitesse de croissance	3,1	3,3	0,2 [- 3,1 ; 3,6]
Variation du Ca ionisé	-1,5	-2,3	-0,8 [-9,4 ; 7,9]

8.1.2 Etude 20130356

8.1.2.1 Méthode

Titre	A Randomized, Open-label, Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Cinacalcet HCl in Pediatric Subjects With Secondary Hyperparathyroidism and Chronic Kidney Disease Receiving Dialysis
Type de l'étude	Etude randomisée, en ouvert, comparative versus la prise en charge standard
Date et durée de l'étude	Novembre 2014 - Juin 2016 (arrêt de l'étude sur décision du promoteur : AMGEN)..
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité du cinacalcet en termes de réduction du taux de PTHi plasmatique $\geq 30\%$
METHODE	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients âgés de 6 à < 18 ans - ayant un diagnostic d' HPT secondaire (moyenne de 2 dosages consécutifs de PTHi ≥ 300 pg/ml, laboratoire centralisé) - taux de calcium corrigé ≥ 8.8 mg/dl avant inclusion - insuffisance rénale chronique traitée par hémodialyse ou dialyse péritonéale de puis ≥ 30 jours avant sélection des patients <p>Principaux critères de non inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - intervalle QT corrigé >500 ms, selon la formule de Bazett's - QTc ≥ 450 à 500 ms, selon la formule de Bazett, sauf accord écrit de l'investigateur et après consultation d'un cardiologue pédiatrique
Cadre et lieu de l'étude	32 centres en Belgique, République Tchèque, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Lituanie, Pologne, Portugal, Russie, Slovaquie, Espagne et Etats-Unis.
Produits étudiés	<p><u>Cinacalcet</u> (en gélule de 5 mg à ouvrir et en comprimé de 30 mg).</p> <ul style="list-style-type: none"> - A J1, chaque patient devait avoir un taux de Ca ionisé $\geq 1,05$ mmol/l avant l'instauration du traitement. - La dose initiale était de : 0,20 mg/kg de poids sec arrondie à la dose pré-spécifiée dans le protocole la plus proche : 2,5, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 et 180 mg en une prise par jour - Les adaptations de doses et arrêts de traitements étaient ensuite réalisés sur la base : <ul style="list-style-type: none"> • du taux de Ca ionisé évalué chaque semaine : <ul style="list-style-type: none"> o Réduction de dose lorsque Ca ionisé < 1,05 mmol/L o Arrêt de la dose lorsque Ca ionisé < 1,00 mmol/L • du taux de PTHi plasmatique évalué de façon mensuelle <ul style="list-style-type: none"> o Réduction de la dose: PTHi ≥ 100 et < 150 pg/ml o Arrêt de la dose : < 100 pg/ml • du taux de calcium corrigé évalué de façon mensuelle <ul style="list-style-type: none"> o Réduction de la dose : Ca corrigé < 8,4 mg/dl o Dose non délivrée : Ca corrigée < 8,0 mg/dl <p>Une augmentation de la dose était possible seulement toutes les 4 semaines (S4, S8, S12, ou S16) sur la base des valeurs biologiques en l'absence d'EI et de symptôme.</p> <p>La dose maximum était de 2,5 mg/kg de poids sec (sans dépasser 180 mg par patient).</p> <p><u>Traitements associés</u></p> <p>Les patients pouvaient recevoir de la vitamine D, une supplémentation en calcium et/ou des chélateurs du phosphate selon l'appréciation de l'investigateur.</p> <p>La concentration du dialysat en calcium devait être $\geq 2,5$ mEq/l et ne pas être ajustée pendant l'étude.</p> <p>La durée prévue du traitement était de 20 semaines.</p> <p>Les patients ayant arrêté leur traitement en raison d'une transplantation ou une parathyroïdectomie étaient considérés comme ayant terminé l'étude s'ils avaient été traités pendant au moins 12 semaines avant la chirurgie.</p>

Critère de jugement principal	Proportion de patients ayant une réduction $\geq 30\%$ de la PTHi moyenne au cours des semaines 17 à 20 par rapport à l'inclusion.
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proportion de patients ayant atteint un taux de PTHi moyen ≤ 300 pg/ml (31,8 pmol/l) au cours des semaines 17 à 20 2. Variation (%) du taux de PTHi moyen entre les semaines 17 à 20 par rapport à la valeur de base 3. Variation (%) du Ca sérique corrigé moyen entre les semaines 17 à 20 par rapport à la valeur de base 4. -Variation (%) du P sérique moyen entre les semaines 17 à 20 par rapport à la valeur de base
Taille de l'échantillon	En utilisant un test exact de Fisher, avec un risque α bilatéral = 0,05, 48 patients (24 par groupe) devaient être randomisés afin de montrer une différence de 42% entre les bras sur le critère principal avec une puissance de 80%. Ce calcul est basé une proportion de patients « répondeurs » estimée à 62% dans le groupe cinacalcet + SOC et à 20% dans le groupe SOC.
Méthode de randomisation	Randomisation 1 : 1 stratifiée sur l'âge (6 à < 12 et 12 à < 18 ans)
Méthode d'analyse des résultats	<p>Le critère principal et les critères secondaires ont été hiérarchisés.</p> <p>Le critère principal a été analysé selon le test de Cochran Mantel Haenszel (CMH) stratifié sur les groupes d'âge.</p> <p>Les critères secondaires binaires ont été analysés par test CMH stratifié sur les groupes d'âge. Les critères continus ont été analysés par ANCOVA, avec les groupes d'âges comme covariables.</p> <p>Les données manquantes ont été remplacées par la dernière valeur disponible.</p>

8.1.2.2 Résultats

► Répartition patients pendant l'étude et caractéristiques à l'inclusion.

Tableau 5 : répartition des patients et raisons d'arrêts de traitement

	Traitement standard (n=28)	Cinacalcet + traitement standard (n=27)
Patients ayant reçu le traitement étudié – n (%)	28 (100)	25 (92,6)
Patients ayant terminé le traitement – n (%)	19 (67,9)	16 (59,3)
Patients ayant terminé 12 semaines de traitement – n (%)	25 (89,3)	22 (81,5)
Patients âgés de 6 à <12 ans – n (%)	9 (32,1)	8 (29,6)
Patients ayant arrêté le traitement – n (%) dont :	9 (32,1)	10 (37,0)
- Déviation au protocole	0	1 (3,7)
- Demande du patient	0	1 (3,7)
- Décision du promoteur (arrêt de l'étude)	6 (21,4)	4 (14,8)
- Critères prévus dans le protocole :		
o transplantation	3 (10,7)	2 (7,4)
- non observance au traitement	0	2 (7,4)

Tableau 6 : caractéristiques des patients à l'inclusion

	Traitement standard (n=28)	Cinacalcet + traitement standard (n=27)
Filles – n (%)	15 (53,6)	12 (44,4)
garçons – n (%)	13 (46,4)	15 (55,6)
Age (ans) - moyenne \pm écart type	12,4 \pm 3,5	12,8 \pm 3,9
6 à < 12 ans – n (%)	9 (32,1)	9 (33,3)
12 à < 18 ans – n (%)	19 (67,9)	18 (66,7)
Hémodialyse – n (%)	17 (60,7)	21 (77,8)
Dialyse péritonéale – n (%)	11 (39,3)	4 (14,8)
Dosages à l'inclusion - moyenne \pm écart type :		
- PTHi (pg/ml)	1228,43 \pm 732,08	945,72 \pm 635,35
- Calcium sérique total corrigé (mg/dl)	9,78 \pm 0,57	9,82 \pm 0,64
- Calcium ionisé (mmol/l)	1,200 \pm 0,152	1,195 \pm 0,099
- Phosphore sérique (mg/dl)	5,65 \pm 1,08	5,90 \pm 1,36
- Ca x P (mg/dl) ²	54,82 \pm 11,06	57,86 \pm 14,29

► Critère de jugement principal

La proportion de patients atteignant une réduction $\geq 30\%$ du taux moyen de PTHi plasmatique au cours des semaines 17 à 20 par rapport à la valeur à l'inclusion a été de 22,2% dans le groupe cinacalcet + traitement standard (6/27) et de 32,1% dans le groupe traitement standard seul (9/28) (NS). La différence entre les deux groupes a été de - 9,9%, IC95% [-33,3% ; 13,4%].

► Critères de jugement secondaires

En raison de la différence non significative sur le critère principal, la procédure d'analyse hiérarchique a été arrêtée et les résultats sur les critères secondaires sont présentés sans test de significativité.

La proportion de patients ayant un taux de PTHi ≤ 300 pg/ml au cours des semaines 17 à 20 a été de 7,4% dans le groupe cinacalcet + traitement standard et de 17,9% dans le groupe traitement standard (différence de -10,4%, IC95 [-27,7 ; 6,8]).

La variation moyenne du taux de PTHi entre la valeur de base et la valeur moyenne entre les semaines 17 et 20 a été de 7,7% dans le groupe cinacalcet + SOC et de - 11,3% dans le groupe SOC.

Tableau 7 : autres critères secondaires

	Traitement standard n=28	Cinacalcet + traitement standard n=27	Différence entre groupes [IC95%]
Variation du taux de PTHi (%)	-11,3	7,7	19,0 [-12,5 ; 50,5]
Variation du Ca total corrigé (%)	0,06	- 0,28	- 0,34 [- 7,0 ; 0,01]
Variation du phosphore sérique (%)	-0,09	0,67	- 0,76 [0,04 ; 1,48]

8.1.3 Etude 20110100

8.1.3.1 Méthode

Titre	An Open-label, Single-arm Study to Assess the Safety and Tolerability of Cinacalcet HCl in Addition to Standard of Care in Pediatric Subjects Age 28 Days to < 6 years With Chronic Kidney Disease and Secondary Hyperparathyroidism Receiving Dialysis
Type de l'étude	Etude en ouvert non comparative
Date et durée de l'étude	Juin 2012 - Juin 2016
Objectif de l'étude	Décrire les taux de calcium corrigé sous traitement par cinacalcet chez des enfants dialysés ayant une hyperparathyroïdie secondaire.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none">- enfants âgés de 28 jours à < 6 ans traités par hémodialyse ou dialyse péritonéale depuis ≥ 1 mois s'ils étaient âgés de ≥ 6 mois et ayant une hyperparathyroïdie secondaire,- taux de PTHi plasmatique > 300 pg/ml- taux de calcium corrigé $\geq 9,4$ mg/dl pour les enfants âgés de 28 jours à < 2ans, $\geq 8,8$ mg/dl pour les enfants âgés de ≥ 2 à < 6 ans- taux de phosphore sérique $\geq 5,0$ mg/d pour les enfants âgés de 28 jours à < 1ans, ≥ 4.5 mg/d pour les enfants âgés de ≥ 1 à < 6 ans,- hyperparathyroïdie secondaire non due à un déficit en vitamine D selon l'investigateur Principaux critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none">- traitement par cinacalcet dans les 30 jours précédant l'inclusion,- apparition ou aggravation de crises convulsives dans les 2 mois précédant la première dose de cinacalcet

	<ul style="list-style-type: none"> - transplantation rénale d'un donneur vivant programmée - allongement de l'intervalle QT, quelle qu'en soit la cause - QT corrigé > 500 ms, ou ≥ 450 à ≤ 500 ms, sauf autorisation écrite d'inclusion par l'investigateur après consultation d'un cardiologue pédiatre
Cadre et lieu de l'étude	14 centres en République Tchèque, France, Allemagne, Italie, Slovaquie, Pologne, USA
Produits étudiés	<p>La durée totale du traitement était de 24 semaines.</p> <p><u>Cinacalcet :</u> Fourni en capsules de 5 mg destinées à être ouvertes et leur contenu saupoudré sur la nourriture ou incorporé en suspension dans un sirop. La posologie du cinacalcet a été modifiée suite à l'arrêt temporaire de l'étude en 2013 (consécutif au décès survenu dans l'étude 20070208) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avant la suspension de l'étude (cohorte 1) : la posologie initiale était de 0,25 mg/kg (poids sec), L'ajustement (autorisé toutes les 4 semaines) et les arrêts de traitement étaient réalisés sur la base du taux de PTHi plasmatique et du taux de Ca total sérique corrigé évalués <u>mensuellement</u>, et sur la base des EI et des symptômes, La dose quotidienne maximum autorisée était de 4,2 mg/kg - Après la suspension de l'étude (cohorte 2) : la posologie initiale était de 0,20 mg/kg arrondie à la valeur inférieure précisée dans le protocole, l'ajustement et les arrêts de traitement étaient réalisés sur la base du taux de Ca ionisé évalué <u>toutes les semaines</u>, la dose quotidienne maximum était de 2,5 mg/kg (sans dépasser 60 mg /j) <p>Le traitement pouvait aussi être suspendu en cas de symptômes d'hypocalcémie.</p> <p><u>Traitements associés :</u> Les patients pouvaient recevoir de la vitamine D, des chélateurs du phosphate et une supplémentation en calcium selon l'appréciation de l'investigateur. La concentration du dialysat en calcium devait être $\geq 2,5$ mEq/l et ne pas être ajustée pendant l'étude</p>
Critère de jugement principal	<p>Proportion de patients ayant un taux de calcium sérique corrigé (survenue d'une hypocalcémie) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 9,0 mg/dl pour les patients âgés de 28 jours à < 2 ans - < 8,4 mg/dl pour les patients ≥ 2 ans et < 6 ans au cours de l'étude
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Variation (%) du taux de PTHi plasmatique, du taux de Ca sérique total corrigé, du taux de phosphore sérique et du produit Ca x P par rapport aux valeurs de base - Proportion de patients ayant une diminution du taux de PTHi > 30% par rapport à la valeur de base à deux dosages consécutifs - Patients atteignant une réduction $\geq 30\%$ du taux de PTHi plasmatique par rapport à la valeur de base au cours de l'étude - Proportion de patients avec un taux de PTHi compris entre 200 et 300 pg/ml à deux mesures successives au cours de l'étude - Patients atteignant un taux de PTHi plasmatique < 300 pg/ml) au cours de l'étude - Proportion de patients ayant un taux de Ca sérique corrigé < 8,8 mg/dl au cours de l'étude
Taille de l'échantillon	Il était prévu d'inclure 15 patients terminant l'étude, définis comme terminant les 26 semaines d'étude dont 24 de traitement ou terminant 12 semaines de traitement en cas de transplantation.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse descriptive

AUC : aire sous la courbe ; Ca : calcium ; EI : événement indésirable ; PTHi : hormone parathyroïdienne intacte

8.1.3.2 Résultats

► Répartition patients pendant l'étude et caractéristiques à l'inclusion.

Tableau 8 : répartition des patients et raisons d'arrêts de traitement/ de participation à l'étude

	Cohorte 1 (n=8)	Cohorte 2 (n=10)
Traitement		
Patients ayant reçu le traitement étudié – n	7	10
Patients ayant terminé le traitement – n	0	2
Patients ayant terminé 12 semaines de traitement – n (%)	3	8
Patients ayant arrêté le traitement – n dont :	7	8
- non observance au traitement	0	1
- retrait du consentement	0	2
- décision administrative*	5	5
- Critères prévus dans le protocole :		
o Transplantation	2	0
Participation à l'étude		
Patients ayant terminé l'étude	2	2
- Patients ayant terminé les 26 semaines	1	2
- Patients ayant terminé au moins 12 semaines avant transplantation	1	0
Patients ayant arrêté l'étude – n dont :	6	8
- non observance	0	1
- retrait du consentement	1	2
- décision administrative*	4	5
- critères prévus par le protocole		
o transplantation	1	0

* : suspension de l'étude pour la cohorte 1 et fin de l'étude pour la cohorte 2 ;

Tableau 9 : caractéristiques des patients à l'inclusion

	Cohorte 1 (n=8)	Cohorte 2 (n=10)
Filles – n	3	3
Garçons – n	5	7
Age (mois) - moyenne ± écart type	37,1 ± 18,9	35,0 ± 15,9
28 jours à < 2 ans – n	2	1
2 ans à < 6 ans – n	6	9
Hémodialyse – n	5	4
Dialyse péritonéale – n	3	6
Traitements au moment de l'inclusion :		
- vitamine D (stérol ou nutritionnelle)	7	9
- chélateur du phosphate	5	8
- calcium	2	6
- hormone de croissance	3	2
Dosages à l'inclusion - moyenne ± écart type :		
- PTHi (pg/ml)	1414,34 ± 699,90	1206,92 ± 597,85
- Calcium sérique total corrigé (mg/dl)	10,56 ± 0,75	9,82 ± 0,61
- Calcium ionisé (mmol/l)*	--	1,174 ± 0,112
- Phosphore sérique (mg/dl)	6,03 ± 2,02	6,37 ± 1,34
- Ca x P (mg/dl) ²	64,49 ± 25,66	62,65 ± 14,67

* : dosé seulement chez les sujets de la cohorte 2 ;

► Critère de jugement principal

Aucun patient n'a eu un taux de calcium corrigé < 9,0 mg/dl pour les patients âgés de 28 jours à < 2 ans ni < 8,4 mg/dl pour les patients ≥ 2 ans et < 6 ans au cours de l'étude.

► Critères de jugement secondaires

Tableau 10 : résultats relatifs au taux de PTHi plasmatique

	Cohorte 1 (n=7*)	Cohorte 2 (n=10)
Patients ayant atteint une réduction ≥ 30% par rapport à la	7 (100)	5 (50)

valeur de base au cours de l'étude - n (%) [IC90]	[65,2 ; 100,0]	[22,2 ; 77,8]
Patients ayant atteint une diminution > 30% par rapport à la valeur de base et à deux mesures consécutives -n (%) [IC90]	4 [22,5 ; 87,1]	4 [15,0 ; 69,6]
Patients ayant un taux compris entre 200 et 300 pg/ml à deux mesures successives au cours de l'étude n (%) [IC90]	0 (0) [0 ; 34,8]	1 (10) [0,5 ; 39,4]
Patients ayant atteint un taux de PTHi plasmatique < 300 pg/ml (31,8 pmol/l) au cours de l'étude - n (%) - [IC90]	4 (57,1) [22,5 ; 87,1]	5 (50,0) [22,2 ; 77,8]

* : un sujet de la cohorte 1 n'a pas reçu le traitement,

Variation (%) du taux de Ca sérique total corrigé par rapport aux valeurs de base :

Il n'y a pas eu de tendance à la diminution au cours du temps. La variation par rapport à la valeur de base pendant l'étude a été comprise entre -6,86% et 1,94% pour la cohorte 1 et entre -0,49% et 5,88% pour la cohorte 2.

Variation (%) du taux de phosphore sérique par rapport aux valeurs de base :

Il n'y a pas eu de tendance à la diminution entre le début et la fin de l'étude.

Variation (%) du produit Ca x P par rapport aux valeurs de base :

Il n'y a pas eu de tendance à la diminution entre le début et la fin de l'étude.

8.1.4 Etude d'extension en ouvert : 20140159

8.1.4.1 Méthode

Titre	A Multicenter Single-arm Extension Study to Characterize the Long-term Safety of Cinacalcet Hydrochloride in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Pediatric Subjects With Chronic Kidney Disease on Dialysis
Type de l'étude	Etude en ouvert non comparative d'extension des études n°20130356 et 20110100.
Date et durée de l'étude	Juin 2015 - mars 2017
Objectif de l'étude	Évaluer la tolérance à long terme du cinacalcet chez des enfants ayant une insuffisance rénale chronique traitée par dialyse
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Enfants ayant terminé les études 20130356 ou 20110100 ou qui étaient en cours de traitement lors d'une décision administrative d'arrêter l'étude à laquelle ils participaient. Les patients du groupe « prise en charge standard » de l'étude 20130356 étaient éligibles si leur taux de PTHi était \geq 300 pg/ml et leur taux de Ca sérique corrigé \geq 8,8 mg/ml au cours des 7 premiers jours de participation à 20140159 Principaux critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Événement indésirable se continuant depuis l'étude 20130356 ou 20110100, considéré comme lié au traitement, de grade 3 ou plus et/ou considéré comme cliniquement significatif par l'investigateur.
Cadre et lieu de l'étude	16 centres Russie, Ukraine, Belgique, République tchèque, Grèce, France et Pologne et USA
Produits étudiés	La durée totale du traitement était de 28 semaines ou jusqu'à transplantation ou parathyroïdectomie. La période de traitement était suivie d'une période se suivi de 4 semaines <u>Cinacalcet :</u> Fourni en capsules de 5 mg destinées à être ouvertes et leur contenu saupoudré sur la nourriture ou incorporé en suspension dans un sirop ou en comprimés de 30 mg. La dose initiale était la même que celle reçue dans l'étude précédente ou 0,20

	<p>mg/kg/j (basés sur le poids sec) si la dernière dose de l'étude précédente avait été prise > 14 jours avant le début de l'étude 20140159 ou si le patient avait reçu le traitement standard seul dans l'étude précédente.</p> <p>Les ajustements et suspension de dose étaient réalisés sur la base d'une évaluation hebdomadaire du taux de Ca ionisé et d'une évaluation mensuelle du taux de PTHi, du taux de Ca sérique corrigé, d'éventuels signes d'hypocalcémie, de l'administration de médicaments allongeant l'intervalle QT corrigé et d'anomalies des tests hépatiques. La dose pouvait être augmentée toutes les 4 semaines. La dose maximum autorisée était de 2,5 mg/kg/jour, sans dépasser 60 mg/jour pour les patients venant de l'étude 20110100 ou 180 mg/jour pour ceux venant de l'étude 20130356.</p> <p>Traitements associés :</p> <p>Les patients pouvaient recevoir de la vitamine D, des chélateurs du phosphate et une supplémentation en calcium selon l'appréciation de l'investigateur.</p> <p>La concentration du dialysat en calcium devait être ≥ 2.5 mEq/l et ne pas être ajustée pendant l'étude</p>
Critère de jugement principal	Tolérance : Incidences des événements indésirables d'intérêt particulier
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Patients issus du groupe « traitement standard » de l'étude 20130356:</p> <ul style="list-style-type: none"> • réduction $\geq 30\%$ par rapport à la valeur de base du taux moyen de iPTH des semaines 11 et 15 • réduction $\geq 30\%$ par rapport à la valeur de base du taux moyen de iPTH des semaines 23 et 28 • réduction médiane par rapport à la valeur de base du taux moyen de iPTH des semaines 23 et 28 <p>- modification du calcium corrigé entre la valeur de base et la valeur moyenne des semaines 23 et 28</p> <p>- modification du phosphore sérique entre la valeur de base et la valeur moyenne des semaines 23 et 28</p> <p>- taux moyen de iPTH ≤ 300 pg/ml pendant les semaines 23 et 28</p>
Méthode d'analyse des résultats	Analyse descriptive

8.1.4.2 Résultats

Tableau 11 : caractéristiques des patients à l'inclusion

	Etude 20130356 traitement standard n=13	Etude 20130356 Groupe cinacalcet n=14	Etude 20110100 Cinacalcet n=1	Total n=28
Filles – n	8	10	0	18
Garçons – n	5	4	1	10
Age (mois) - moyenne \pm ET	13,6 \pm 3,0	12,4 \pm 3,7	2,0	12,6 \pm 3,9
28 jours à < 2 ans – n	0	0	0	0
2 ans à < 6 ans – n	0	0	1	1
6 à <12 ans	4	6	0	1
12 - \leq 18 ans	9	8	0	17
Hémodialyse – n				
Dialyse péritonéale – n				
Traitements au moment de l'inclusion :				
- vitamine D (stérol ou nutritionnelle)	10	8	1	19
- chélateur du phosphate	8	9	1	18
- calcium	6	2	0	8
- hormone de croissance	0	2	0	2
Dosages à l'inclusion - moyenne \pm ET :				
- PTHi (pg/ml)	1446,5 \pm 897,8	1065,9 \pm 793,3	907,7	1237,0 \pm 837,6
- Calcium sérique total corrigé (mg/dl)	9,72 \pm 0,41	9,71 \pm 0,71	10,29	9,74 \pm 0,57
- Calcium ionisé (mmol/l)*	1.174 \pm	1,181 \pm	1,390	1,185 \pm

- Phosphore sérique (mg/dl)	0,093 5,53 ± 1,05	0,102 6,37 ± 1,46	8,08 82,28	0,102 6,04 ± 1,36
- Ca x P (mg/dl) ²	53.69 ± 10,51	62.02 ± 16,08		58.88 ± 14,56

Tableau 12 : critères de jugement secondaires

	Etude 20130356 traitement standard n=13	Etude 20130356 Groupe cinacalcet n=14	Etude 20110100 Cinacalcet n=1	Total n=28
Réduction ≥ 30% par rapport à la valeur de base du taux moyen de iPTH des semaines 11 et 15 (n patients, %)	4 (30,8)	NA	NA	NA
Réduction ≥ 30% par rapport à la valeur de base du taux moyen de iPTH des semaines 23 et 28 (n patients, %)	3 (23,1)	NA	NA	NA
Réduction entre la valeur de base et le taux moyen de iPTH des semaines 23 et 28 - médiane [Q1Q3]	11,43 [20,64; 27,27]	NA	NA	NA
Taux moyen de iPTH ≤ 300 pg/ml pendant les semaines 23 et 28 (n patients, %)	1 (7,7%)	3 (21,4%)	0	4 (14,3%)
Modification du calcium corrigé entre la valeur de base et la valeur moyenne des semaines 23 et 28 - médiane [Q1Q3]	-0,24 [-0,46; -0,06]	-0,24 [-0,81; 0,58]	-0,74 [-0,74; -0,74]	-0,25 [-0,66 ; 0,10]
Modification du phosphore sérique entre la valeur de base et la valeur moyenne des semaines 23 et 28 - médiane [Q1Q3]	0,19 [-0,52; 0,56]	-0,08 [-1,41; 0,17]	0,82 [0,82; 0,82]	0,06 [-0,94; 0,69]

8.1.1 Etude observationnelle retrospective n°20090198

8.1.1.1 Méthode

	Etude 20090198
Objectifs principaux de l'étude	Décrire les variations des marqueurs biologiques : <ul style="list-style-type: none"> - taux de PTHi - taux de calcium - taux de phosphore Evaluer la tolérance des patients pédiatriques traités par cinacalcet.
Méthode	Etude observationnelle rétrospective sur dossier
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - enfants < 6 ans à l'instauration du traitement par cinacalcet - ayant une insuffisance rénale chronique traitée par dialyse et une hyperparathyroïdie secondaire - traités par au moins 1 dose de cinacalcet avant le 31 août 2009

8.1.1.2 Résultats

Les dossiers de 23 enfants ont été inclus dans le rapport d'étude.

► Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de $32,6 \pm 15,1$ mois.

Tous avaient une insuffisance rénale chronique, 4 d'entre eux avaient eu une transplantation rénale.

Dix-neuf étaient traités par dialyse péritonéale et 3 par hémodialyse. La durée moyenne de dialyse avant instauration du traitement était de 19,47 mois.

Les traitements reçus à l'instauration étaient :

- dérivés de la vitamine D (n=11)
- apports nutritionnels en vitamine D (n=3)
- chélateurs de phosphate (n=9)

Le taux moyen de PTHi avant instauration du traitement était de $1\,380,7 \pm 800,0$ pg/ml, indiquant une hyperparathyroïdie secondaire insuffisamment contrôlée.

Le taux moyen de Ca sérique était compris dans les valeurs normales (entre 8,9 et 10,3 mg/dl).

► Exposition

La durée moyenne de traitement par cinacalcet a été de $274,2 \pm 245,5$ jours (34 à 1 036 jours).

La dose médiane à l'instauration du traitement était de 0,61 mg/kg/jour (0,1 à 1,9).

La dose médiane maximum en cours de traitement était de 1,40 mg/kg/jour (0,4 à 5,6).

Dix-sept patients ont été traités pendant au moins 3 mois par cinacalcet.

► Résultats biologiques

Taux de PTHi

Le taux moyen était de :

- $1\,312,3 \pm 612,9$ pg/ml à M1 (n=18)
- $562,4 \pm 478,2$ à M6 (n=7).

La proportion de patients ayant atteint une réduction $\geq 30\%$ du taux de PTHi était : 6/18 à M1, 5/12 à M2, 7/12 à M3, 2/5 à M4, 3/7 à M5, 6/7 à M6 et 3/5 à M7.

Calcium et phosphore

Le taux de calcium et de phosphore sériques sont en général restés dans les limites de la normale pendant le traitement : respectivement 8,9 à 10,3 mg/dl et 4,5 à 8 mg/dl, respectivement.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Etude 20070208

8.2.1.1 Exposition

Au cours de la phase en double aveugle, la durée moyenne de traitement a été de $109,7 \pm 65,9$ jours dans le groupe cinacalcet et de $123,4 \pm 80,4$ jours dans le groupe placebo.

La dose quotidienne moyenne a été de $1,19 \pm 1,54$ mg/kg/jour dans le groupe cinacalcet et équivalente à $1,69 \pm 1,22$ mg/kg/jour dans le groupe placebo.

Au cours de la phase en ouvert, la durée moyenne de traitement a été de $119,2 \pm 75$ jours. La dose moyenne prescrite a été de $29,68 \pm 26,54$ mg/jour.

8.2.1.2 Fréquence des événements indésirables

Tableau 13: événements indésirables les plus fréquents (>5% des patients) pendant la phase en double aveugle :

	Placebo (n = 21)	Cinacalcet (n = 22)
Patients ayant signalé un événement indésirable n-%	18 (85,7)	18 (81,8)
Vomissement n-%	5 (23,8)	7 (31,8)
Hypocalcémie n-%	4 (19,0)	5 (22,7)
Nausée n-%	3 (14,3)	4 (18,2)
Douleur abdominale n-%	3 (14,3)	3 (13,6)
Céphalée n-%	2 (9,5)	3 (13,6)
Hypertension n-%	5 (23,8)	3 (13,6)
Grippe n-%	1 (4,8)	3 (13,6)
Spasmes musculaires n-%	1 (4,8)	3 (13,6)
Myalgie n-%	1 (4,8)	3 (13,6)
Tremblements n-%	0	3 (13,6)
Anxiété n-%	0	2 (9,1)
Infection du site du cathéter n-%	0	2 (9,1)
Infection d'un dispositif n-%	2 (9,5)	2 (9,1)
Diarrhée n-%	4 (19,0)	2 (9,1)
Vertiges n-%	0	2 (9,1)
Hypotension n-%	1 (4,8)	2 (9,1)
Raideur musculo squelettique n-%	0	2 (9,1)
Rhinopharyngite n-%	1 (4,8)	2 (9,1)
Frissons n-%	2 (9,5)	1 (4,5)
Constipation n-%	3 (14,3)	1 (4,5)
Toux n-%	3 (14,3)	1 (4,5)
Hyperkaliémie n-%	3 (14,3)	1 (4,5)
Fièvre n-%	4 (19,0)	1 (4,5)
Infection respiratoire haute n-%	4 (19,0)	0
Complication au niveau de la fistule artério-veineuse n-%	3 (14,3)	0
Congestion nasale n-%	3 (14,3)	0
Douleur dorsale n-%	2 (9,5)	0
Déshydratation n-%	2 (9,5)	0
Œdème local n-%	2 (9,5)	0
Douleur oropharyngée n-%	2 (9,5)	0
Douleur n-%	2 (9,5)	0
Déficit en vitamine D n-%	2 (9,5)	0

Les événements indésirables plus fréquents dans le groupe cinacalcet que dans le groupe placebo ont été des vomissements, hypocalcémie, nausée, céphalée, grippe, spasmes musculaires, myalgie tremblements, anxiété, infection du site du cathéter, vertiges, hypotension, raideur musculo squelettique, rhinopharyngite.

Pendant la phase en ouvert, les événements indésirables signalés par plus d'un sujet ont été : l'hypocalcémie (40,0%, n=4/10) nausée (30,0%, n=3/10); et céphalées, hypertension, paresthésie, douleur abdominale et fièvre (20,0% chaque, n=2/10).

8.2.1.3 Arrêts de traitement dus à un événement indésirable

Pendant la phase en double aveugle, 2 sujets du groupe placebo et aucun dans le groupe cinacalcet ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'un événement indésirable.

Pendant la phase en ouvert, il n'y a pas eu d'arrêt de traitement dû à un événement indésirable.

8.2.1.4 Événements graves

Pendant la phase en double aveugle, 9 sujets (42,9%) dans chaque groupe ont eu un événement grave. Le plus fréquent dans le groupe cinacalcet a été l'hypertension (9%).

Les événements les plus fréquents dans le groupe placebo ont été la diarrhée, fièvre et déshydratation (9% chaque).

8.2.1.5 Décès

Un décès par défaillance cardiopulmonaire est survenu sous traitement (semaine 23) dans le groupe cinacalcet. Un rôle causal de l'hypocalcémie consécutive au traitement par cinacalcet n'a pas pu être exclu.

8.2.1.6 Événements indésirables d'intérêt particulier

Tableau 14 : événements indésirables correspondant à des risques d'intérêt particulier*

	Phase en double aveugle		Phase en ouvert
	Placebo (n=21)	Cinacalcet (n=22)	Cinacalcet (n=10)
Risques identifiés* †			
Hypocalcémie n-%	4 (19,0)	5 (22,7)	4 (40,0)
Convulsions n-%	2 (9,5)	0	0
Hypotension n-%	1 (4,8)	2 (9,1)	1 (10,0)
Insuffisance cardiaque n-%	0	1 (4,5)	0
Hypersensibilité n-%	3 (14,3)	2 (9,1)	1 (10,0)
Risques potentiels* ‡			
troubles du système nerveux (sauf convulsions), n-%	4 (19)	6 (27,3)	5 (50)
Infections			
n-%	13 (61,9)	8 (36,4)	3 (30)

* : détermination basée sur l'utilisation du cinacalcet chez l'adulte ; † : hypocalcémie, convulsions, hypotension, insuffisance cardiaque, hypersensibilité ; ‡ : cardiopathie ischémique, fractures, pancréatite aiguë, troubles hépatiques dus au traitement, troubles du système nerveux (sauf convulsions), néoplasies, allongement de QT/ tachycardie ventriculaire.

Sept patients (31,8%) du groupe Cinacalcet et 3 (14,3%) du groupe placebo ont eu au cours de la phase en double aveugle un taux bas de calcium total corrigé, < 8,4 mg/dl et 3 patients (13,6%) du groupe Cinacalcet ont eu un taux < 7,5 mg/dl, aucun dans le groupe placebo.

Tableau 15 : traitements associés

	Phase en double aveugle		Phase en ouvert
	Placebo (n=21)	Cinacalcet (n=22)	Cinacalcet (n=10)
Vitamine D stéroïdes n-%	19 (90,5)	22 (100)	10 (100)
Vitamine D nutritionnelle n-%	10(47,6)	9 (40,9)	4 (40)
Chélateurs du phosphate n-%	20 (95,2)	21(95,5)	10 (100)
Supplémentation en calcium n-%	6 (28,6)	7 (31,8)	4 (40)

8.2.2 Etude 20130356

8.2.2.1 Exposition

La durée moyenne de traitement dans le groupe cinacalcet + traitement standard a été de 112,8 ± 41 jours.

La dose quotidienne moyenne ajustée sur le poids a été 0,291 ± 0.257 mg/kg/jour pendant les semaines 11 à 15 et 0,398 ± 0.467 mg/kg/jour pendant les semaines 17 à 20.

8.2.2.2 Fréquence des événements indésirables

Tableau 16: événements indésirables les plus fréquents (≥ 2 patients par groupe) :

	Traitement standard (n = 30)	Cinacalcat + traitement standard (n = 25)
Patients ayant signalé un événement indésirable n-%	17 (56,7)	21 (84,0)
Vomissement n-%	3 (10,0)	0
Hypocalcémie n-%	2 (6,7)	6 (24,0)
Nausée n-%	1 (3,3)	3 (12,0)
Douleur abdominale haute n-%	2 (6,7)	1 (4,0)
Céphalée n-%	4 (13,3)	1 (4,0)
Spasmes musculaires n-%	2 (6,7)	3 (12,0)
Diarrhée n-%	2 (6,7)	1 (4,0)
Rhinopharyngite n-%	2 (6,7)	2 (8,0)
Douleur périprocédurale n-%	2 (6,7)	0
Gastroentérite n-%	0	2 (8,0)
Péritonite n-%	0	2 (8,0)
Pneumonie n-%	0	2 (8,0)
Prise de poids n-%	2 (6,7)	0
Douleurs des extrémités n-%	2 (6,7)	0

Dans l'ensemble, les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe cinacalcat (84% des patients) que dans le groupe recevant le traitement standard seul (56,7%).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été l'hypocalcémie : 24% des patients du groupe cinacalcat versus 6,7% des patients du groupe « traitement standard », les spasmes musculaires : 12% des patients du groupe cinacalcat versus 6,7% des patients du groupe « traitement standard », les nausées (12% versus 3,3%), les céphalées (4% versus 13,3%) et les vomissements (0% versus 10%).

8.2.2.1 Événements graves

Dix événements indésirables graves ont été signalés chez 4 patients du groupe Cinacalcat + traitement standard (16% des patients) : 1 occlusion intestinale, 4 infections, 1 hémorragie au site de la fistule artérioveineuse, une surcharge hydrique, 1 dislocation de dispositif, 1 dyspnée et une hypertension rénovasculaire.

Deux événements indésirables graves ont été signalés chez 2 patients du groupe traitement standard (6,7% des patients) : 1 infection et 1 asthme.

Aucun de ces événements indésirables n'a été considéré comme lié au médicament étudié.

Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement lié à un événement indésirable, ni de décès pendant cette étude.

8.2.2.1 Événements indésirables d'intérêt particulier

Les événements d'intérêt particulier, identifiés à partir de l'expérience acquise chez l'adulte comprennent hypocalcémie, convulsions, hypotension, insuffisance cardiaque, hypersensibilité, torsade de pointes/allongement de QT, arythmie ventriculaire, cardiopathie ischémique, fractures, pancréatite aiguë, troubles hépatiques dus au traitement, troubles du système nerveux (sauf convulsions), tumeurs malignes ou non spécifiées, problèmes d'utilisation du produit et erreurs d'administration.

Tableau 17: événements indésirables d'intérêt particulier :

	Traitement standard (n = 30)	Cinacalcat + traitement standard (n = 25)
Hypersensibilité n-%,	3 (10,0)	0
Hypocalcémie (y compris diminution du Ca sanguin) n-%	3 (10,0)	7 (28,0)

Troubles hépatiques dus au traitement n-%	0	1 (4,0)
Troubles du système nerveux (sauf convulsions) n-%	7 (23,3)	4 (16,0)
Erreurs médicales n-%	0	1 (4,0)
Problème d'utilisation du produit n-%	0	1 (4,0)

8.2.3 Etude 20110100

8.2.3.1 Critère secondaire de jugement : proportion de patients ayant un taux de Ca sérique corrigé au cours de l'étude < 8,8mg/l

Deux patientes (une dans chaque cohorte) âgées de ≥ 2 à < 6 ans ont eu un taux de Ca sérique corrigé au cours de l'étude < 8,8 mg/l.

8.2.3.2 Exposition

La durée moyenne d'exposition a été de 66 jours \pm 50,9 dans la cohorte 1 et 101,2 jours \pm 42,4 dans la cohorte 2.

La dose quotidienne maximale administrée a été de 0,977 \pm 0,943 mg/kg dans la cohorte 1 et 0,727 \pm 0,310 mg/kg dans la cohorte 2.

8.2.3.3 Fréquence des événements indésirables

Tableau 18: événements indésirables les plus fréquents (≥ 2 patients) :

	Cohorte 1 (n=7)	Cohorte 2 (n = 10)
toux	1	3
hypertension	2	2
Infection respiratoire haute	1	3
vomissement	2	3
Complication associée au dispositif	2	1
diarrhée	1	2
fièvre	1	2
Infection virale	2	1
bronchite	2	0

Trois patients ont eu un événement indésirable considéré comme lié au traitement : diarrhée, vomissements, asthénie et hypocalcémie.

Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement consécutif à un événement indésirable.

8.2.3.4 Evénements graves

Neuf patients ont eu un événement indésirable grave. Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Il n'y a pas eu de décès pendant l'étude.

8.2.3.5 Evénements d'intérêt particulier

Les événements d'intérêt particulier survenus en cours d'étude ont été :

Convulsions sans hypocalcémie chez un patient, 1 hypocalcémie asymptomatique, 1 hypersensibilité (dermatite de contact) 1 hypotension, 2 affections du système nerveux (1 léthargie et 1 non réponse aux stimuli), 2 overdoses.

8.2.4 Etude d'extension en ouvert : 20140159

8.2.4.1 Exposition

La durée médiane d'exposition à cinacalcet dans l'étude d'extension a été de 196 jours (22 à 198). La dose moyenne pour les 48 patients inclus, prise pendant les semaines 23 à 28 a été de 0,487 \pm 0,454 mg/kg/jour.

8.2.4.2 Critère de jugement principal

Tableau 19: événements indésirables d'intérêt particulier :

	Etude d'origine			Total n=28
	Etude 20130356 traitement standard n=13	Etude 20130356 Groupe cinacalcet n=14	Etude 20110100 cinacalcet n=1	
Risques identifiés				
Hypersensibilité - n (%) dont :		2 (14,3)		2 (7,1)
- hypersensibilité		1 (7,1)		1 (3,6)
- éruption cutanée		1 (7,1)		1 (3,6)
Hypocalcémies - n (%) dont :	3 (23,1)	2 (14,3)		5 (17,9)
- diminution du taux de Ca ajusté	1 (7,7)	1 (7,7)		2 (7,1)
- diminution du taux de Ca sérique	1 (7,7)	1 (7,7)		2 (7,1)
- hypocalcémie	2 (15,4)	1 (7,1)		3 (10,7)
Risques potentiels				
- affections hépatiques liées au traitement :		1 (7,1)		1 (3,6)
o ASAT		1 (7,1)		1 (3,6)
o ALAT		1 (7,1)		1 (3,6)
- fracture	1 (7,7)	1 (7,1)		1 (3,6)
- affections du système nerveux (sauf convulsions) :	3 (23,1)			4 (14,3)
o vertiges	1 (7,7)			1 (3,6)
o céphalées	1 (7,7)	1 (7,1)		1 (3,6)
o perte de conscience				1 (3,6)
o paresthésie	1 (7,7)			1 (3,6)
o tremblements	1 (7,7)			1 (3,6)

8.2.4.3 Evénements indésirables

Tableau 20: événements indésirables signalés chez ≥ 1 patient :

	Total – n=28
patients ayant signalé un ou des événements indésirables n-%	20 (71,4)
hypocalcémie – n (%)	3 (10,7)
fièvre – n (%)	3 (10,7)
diminution du taux de Ca ajusté – n (%)	2 (7,1)
diminution du taux de Ca sérique – n (%)	2 (7,1)
Position du cathéter – n (%)	2 (7,1)
Douleur thoracique – n (%)	2 (7,1)
Dislocation du dispositif – n (%)	2 (7,1)
gastroduodénite – n (%)	2 (7,1)
Spasmes musculaires – n (%)	2 (7,1)
Raideur musculosquelettique – n (%)	2 (7,1)
vomissements – n (%)	2 (7,1)
Patients ayant eu une ou plusieurs infections – n (%)	9 (32,1)

Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement consécutif à un événement indésirable.

Neuf patients (32,1%) ont présenté au moins un événement indésirable considéré comme lié au traitement : une gastrite érosive (1 patient), une diminution du taux de Ca ajusté (2 patients), une diminution du Ca sérique (2 patients), une diminution de la PTH sérique (1 patient), une hypocalcémie (3 patients), une hypercalcémie (1 patient), des spasmes musculaires (1 patient), une raideur musculo-squelettique (1 patient) et une paresthésie (1 patient).

8.2.4.4 Evénements indésirables graves

Neuf patients ont eu un événement indésirable grave.
Aucun n'a été considéré comme lié au traitement étudié.

Un décès secondaire à une infection (bronchopneumopathie purulente et exacerbation pyélonéphrite chronique) n'a pas été considéré lié au traitement.

8.2.5 Etude observationnelle retrospective n°20090198

Parmi les 23 patients dont les dossiers ont été inclus, 2 ont présenté un événement indésirable considérés comme liés au traitement : une hypocalcémie transitoire et une diminution du niveau de conscience considérée comme grave.

Il y a eu deux décès, consécutifs à des infections et considérés comme non liés au traitement.

8.2.6 RCP

Le RCP a été modifié depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence. Les modifications, concernant en particulier l'indication pédiatrique et le risque d'hypocalcémie, sont présentées dans le tableau en annexe 1.

08.3 Résumé & discussion

8.3.1 Efficacité

Une étude contrôlée versus placebo (n°20070208), ayant inclus des patients dialysés âgés 6 à <18 ans avait pour critère de jugement principal le pourcentage de patients ayant une réduction \geq 30% du taux de PTHi.

La durée totale du traitement devait être de 30 semaines : 24 semaines d'adaptation de la dose et 6 semaines d'évaluation de l'efficacité. Cette étude a été arrêtée prématurément à la suite du décès d'un patient dans le groupe cinacalcet.

Un total de 21 patients a été inclus dans le groupe placebo et 22 dans le groupe cinacalcet, correspondant à environ la moitié des inclusions prévues. Huit patients du groupe placebo et 4 du groupe cinacalcet ont terminé le traitement.

Dans l'analyse ne prenant en compte que les données collectées avant l'arrêt prématuré des traitements, la proportion de patients ayant atteint une diminution \geq 30% du taux moyen de PTHi pendant la phase d'évaluation par rapport à l'inclusion a été de 54,7% (12/22) dans le groupe cinacalcet et de 19,8% (4/21) dans le groupe placebo ($p=0,017$).

Une étude randomisée, en ouvert (n°20130356), a comparé l'efficacité du cinacalcet associé à la prise en charge standard de l'HPTS à celle de la prise en charge standard seule chez des patients dialysés âgés 6 à <18 ans. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant une réduction \geq 30% du taux de PTHi. La durée prévue du traitement était de 20 semaines. Les patients ayant arrêté leur traitement en raison d'une transplantation ou une parathyroïdectomie étaient considérés comme ayant terminé l'étude s'ils avaient été traités pendant au moins 12 semaines avant la chirurgie.

Un total de 28 patients a été inclus dans le groupe traitement standard et de 27 patients dans le groupe cinacalcet + traitement standard. Parmi eux, 19 patients du groupe traitement standard seul et de 16 du groupe cinacalcet ont terminé l'étude.

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes de traitement : la proportion de patients atteignant une réduction \geq 30% du taux moyen de PTHi a été de 22,2% dans le groupe cinacalcet + traitement standard (6/27) et de 32,1% dans le groupe traitement standard seul (9/28) ($p=0,42$).

8.3.2 Tolérance

L'étude 20070208 a été arrêtée prématurément à la suite du décès d'un patient (défaillance cardio pulmonaire) pour lequel le rôle causal d'une hypocalcémie n'a pas pu être exclu.

Les événements indésirables ont concerné 85,7% des patients du groupe placebo et 81,8% des patients du groupe cinacalcet.)

Les événements indésirables les plus fréquents et plus fréquents dans le groupe cinacalcet ont été des vomissements (23,8% versus 31,8%) hypocalcémies (19,0% versus 22,7%), nausées (14,3 versus 18,2%).

Les patients ayant eu un taux bas de calcium corrigé au cours de la phase en double aveugle ont été plus nombreux dans le groupe cinacalcet (31,8% versus 14,3%).

Dans l'étude 20130356, les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe cinacalcet (84% des patients) que dans le groupe recevant le traitement standard seul (56,7%).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été l'hypocalcémie (24% des patients du groupe cinacalcet versus 6,7% des patients du groupe « traitement standard), les spasmes musculaires (12% versus 6,7%), les nausées (12% versus 3,3%), les céphalées (4% versus 13,3%) et les vomissements (0% versus 10%).

Une étude non comparative (20110100) avait pour but de décrire les taux de calcium corrigé sous traitement par cinacalcet chez des enfants ayant une hyperparathyroïdie secondaire. Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant un taux de calcium sérique corrigé (survenue d'une hypocalcémie) < 9,0 mg/dl pour les patients âgés de 28 jours à < 2 ans et < 8,4 mg/dl pour les patients ≥ 2 ans et < 6 ans sous traitement. Un total de 18 enfants a été inclus dont 11 ont terminé 12 semaines de traitement et 2 ont terminé les 24 semaines prévues.

Une étude (n°20140159) d'extension en ouvert des études n°20130356 et 20110100 avait pour critère principal l'évaluation de l'incidence des événements indésirables d'intérêt particulier. Un total de 28 patients âgés de 2 à ≤ 18 ans a été inclus. Il y a eu 2 cas (7,1%) d'hypersensibilité et 5 (17,9%) hypocalcémie.

Discussion :

Une seule étude comparative de faible effectif a conclu à une différence significative en faveur du cinacalcet en termes de diminution ≥ 30% du taux de PTHi par rapport à la valeur à l'inclusion dans l'analyse ne prenant en compte que les données collectées avant l'arrêt prématuré du traitement. Cette étude a en effet été arrêtée prématurément en raison d'un décès pour lequel le rôle causal d'une hypocalcémie n'a pas pu être exclu. Une autre étude de faible effectif n'a pas montré de bénéfice pour la diminution du taux de PTHi entre un groupe traité par traitement standard seul et un groupe traité par traitement standard + cinacalcet. Il est précisé dans l'EPAR de MIMPARA⁴ que les doses moyennes de cette seconde étude comparative ont été très inférieures à celle de la précédente, peut-être à la suite de mesures de sécurité supplémentaires destinées à minimiser le risque d'hypocalcémie. La fréquence des cas d'hypocalcémie a cependant été similaire dans les 2 études.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des vomissements, hypocalcémies, nausées, spasmes musculaires.

Il est précisé dans l'EPAR que le faible nombre de patients traités ne permet la détection que d'effets indésirables fréquents ou très fréquents.

Compte tenu des données d'efficacité portant sur un critère intermédiaire, des données de tolérance et du nombre limité de patients inclus dans les études, l'impact de MIMPARA sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

⁴http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000570/WC500234153.pdf

08.4 Programme d'études

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a demandé au laboratoire de mettre en place un registre destiné à évaluer le risque d'hypocalcémie chez les enfants traités : signes cliniques, dosages biologiques (PTH, Ca et P), hospitalisations dues à une hypocalcémie, traitements associés, doses de cinacalcet, modifications du traitement.

Le protocole de cette étude n'est pas encore finalisé à ce jour.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE¹

Le métabolisme minéral et osseux est très perturbé au cours de la MRC. En pédiatrie, il fait l'objet d'une surveillance attentive en raison de son retentissement important sur la croissance et la taille finale des enfants.

Les anomalies minérales et osseuses sont définies par l'association d'une ou plusieurs des anomalies suivantes :

- anomalies du calcium, du phosphore, de la parathormone (PTH) ou de la vitamine D ;
- anomalies de l'os ou de la croissance ;
- calcifications vasculaires ou des tissus mous.

Le traitement de l'hyperphosphatémie doit permettre de maintenir la phosphatémie dans les normes physiologiques correspondant à l'âge de l'enfant (plus élevées chez les nourrissons). Ce traitement associe une restriction des apports en phosphore adaptée à l'âge et à la fonction rénale, des chélateurs à base de calcium à prendre pendant les repas et dans un second temps des chélateurs non calciques (et sans aluminium).

Le traitement de l'hypocalcémie repose sur des apports alimentaires suffisants, une supplémentation en sels de calcium (en dehors des repas) et en dérivés actifs de la vitamine D.

En cas d'hypercalcémie, il convient d'arrêter les dérivés actifs de la vitamine D et d'arrêter (ou de diminuer) les chélateurs à base de calcium.

Le traitement de l'hyperparathyroïdie se fait indirectement par la correction de l'hypocalcémie, de l'hyperphosphatémie et de la carence en vitamine D. Il peut se faire directement par des calcimimétiques.

Place de MIMPARA

Prenant en compte :

- l'absence de différence statistiquement significative entre l'association de cinacalcet aux traitements standards par rapport aux traitements standards seuls sur la diminution du taux de PTHi dans une étude réalisée chez 21 patients pédiatriques
- les résultats d'une étude versus placebo suggérant l'intérêt de l'ajout du cinacalcet mais les doutes sur la robustesse de ce résultat qui ne porte que sur la moitié des patients prévus en raison de l'arrêt prématuré de l'étude suite au décès d'un patient,
- les incertitudes sur la tolérance de MIMPARA chez l'enfant, en particulier concernant le risque d'hypocalcémie,
- et dans l'attente de résultats complémentaires,

la commission de la Transparence considère que MIMPARA n'a actuellement pas de place dans le traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), lorsque l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hyperparathyroïdie secondaire des patients pédiatriques dialysés est une maladie grave qui engage le pronostic vital par suite de complications.
- ▶ Il s'agit d'un traitement symptomatique et curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse dans la population pédiatrique ayant une IRCT, une HPT secondaire et une hypercalcémie non correctement contrôlées par les traitements de référence.
- ▶ MIMPARA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf paragraphe dédié).

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
 - sa faible prévalence,
 - le besoin médical non couvert chez les patients ayant une hyperparathyroïdie secondaire et une hypercalcémie non correctement contrôlées par les traitements de référence,
 - mais l'absence de réponse de MIMPARA à ce besoin compte tenu de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- MIMPARA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MIMPARA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « Population pédiatrique ; Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) chez qui l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Population pédiatrique : Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) chez qui l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence ».

010.2 ASMR

Sans objet

010.3 Population cible

Sans objet

► Demandes de données

En raison du besoin médical non couvert dans cette indication pédiatrique, la commission de la Transparence souhaite réévaluer ce médicament dès que des données complémentaires seront disponibles, en particulier celles demandées par l'EMA.

Annexe 1

Tableau Face / Face : Comparaison du RCP de Mimpara actuellement en vigueur (version du 28 août 2017) par rapport à la dernière version soumise à la Commission de la Transparence (version du 24 juillet 2014)

RCP du 24 juillet 2014	RCP actuellement en vigueur du 28 août 2017	Numéro de la variation
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT		
	Mimpara 1 mg granulés en gélules à ouvrir Mimpara 2,5 mg granulés en gélules à ouvrir Mimpara 5 mg granulés en gélules à ouvrir	X/0055/G : ajout d'une nouvelle forme pharmaceutique nouveau RCP complet dédiée à cette nouvelle forme
3. FORME PHARMACEUTIQUE		
Comprimés pelliculés (comprimés). 30 mg : comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair, marqué « AMG » sur une face et « 30 » sur l'autre face. 60 mg : comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair, marqué « AMG » sur une face et « 60 » sur l'autre face. 90 mg : comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair, marqué « AMG » sur une face et « 90 » sur l'autre face.	Comprimés pelliculés (comprimés). <u>Mimpara 30 mg comprimés pelliculés</u> 30 mg : Comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair (environ 9,7 mm de long et 6,0 mm de large), marqué « AMG » sur une face et « 30 » sur l'autre face. <u>Mimpara 60 mg comprimés pelliculés</u> 60 mg : Comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair (environ 12,2 mm de long et 7,6 mm de large), marqué « AMG » sur une face et « 60 » sur l'autre face. <u>Mimpara 90 mg comprimés pelliculés</u> 90 mg : Comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair (environ 13,9 mm de long et 8,7 mm de large), marqué « AMG » sur une face et « 90 » sur l'autre face.	X/0055/G : ajout des dimensions des comprimés
4. DONNEES CLINIQUES		
4.1 Indications thérapeutiques		
Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique	<u>Hyperparathyroïdie secondaire</u> <i>Adultes</i> Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les patients adultes dialysés atteints d'insuffisance rénale	X/0055/G : ajout de l'indication en population pédiatrique

<p>terminale (IRCT).</p> <p>Mimpara peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs du phosphate et /ou des analogues de la vitamine D selon les besoins (voir rubrique 5.1).</p> <p>Traitement de l'hypercalcémie chez les patients présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un cancer de la parathyroïde • une hyperparathyroïdie primaire, chez qui la parathyroïdectomie serait indiquée sur la base des taux de calcium sérique (définis par les recommandations thérapeutiques en vigueur) mais chez qui la parathyroïdectomie est contre-indiquée ou n'est pas cliniquement appropriée. 	<p>chronique terminale (IRCT).</p> <p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) chez qui l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence (voir rubrique 4.4).</p> <p>Mimpara peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D selon les besoins (voir rubrique 5.1).</p> <p><u>Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire chez les adultes</u></p> <p>Traitement Diminution de l'hypercalcémie chez les patients adultes présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un cancer de la parathyroïde. • une hyperparathyroïdie primaire, chez qui la parathyroïdectomie serait indiquée sur la base des taux de calcium sérique (définis par les recommandations thérapeutiques en vigueur) mais chez qui la parathyroïdectomie est contre-indiquée ou n'est pas cliniquement appropriée. 	
<p>4.1 Posologie et mode d'administration</p>		

Hyperparathyroïdie secondaire

Adultes et sujets âgés (> 65 ans)

La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 30 mg une fois par jour. La dose de Mimpara doit être adaptée toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à une dose maximale de 180 mg une fois par jour, afin d'atteindre, chez les patients dialysés, un taux cible de parathormone (PTH) mesuré par dosage de la PTH intacte (PTHi) compris entre 150 et 300 pg/ml (15,9 – 31,8 pmol/l). Le taux de PTH doit être mesuré au minimum 12 heures après l'administration de Mimpara. Les recommandations en vigueur liées au traitement doivent être suivies.

Le taux de PTH doit être mesuré 1 à 4 semaines après le début du traitement par Mimpara et après chaque adaptation posologique. Le taux de PTH doit être surveillé tous les 1-3 mois environ au cours de la période d'entretien. Le taux de PTH peut être mesuré en utilisant soit la PTH intacte (PTHi) soit la PTH bio-intacte (PTHbi), le traitement par Mimpara ne modifiant pas le rapport entre PTHi et PTHbi.

Au cours de la période d'adaptation posologique, la calcémie doit être fréquemment surveillée, notamment dans la semaine qui suit le début du traitement par Mimpara et après chaque adaptation posologique. Dès que la dose d'entretien aura été établie, la calcémie devra être mesurée environ une fois par mois. Si la calcémie diminue en dessous de la normale, des mesures correctives appropriées devront être prises, incluant l'adaptation des traitements concomitants (voir rubrique 4.4).

Hyperparathyroïdie secondaire

Adultes et sujets âgés (> 65 ans)

La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 30 mg une fois par jour. La dose de Mimpara doit être adaptée toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à une dose maximale de 180 mg une fois par jour, afin d'atteindre, chez les patients dialysés, un taux cible de parathormone (PTH) mesuré par dosage de la PTH intacte (PTHi) compris entre 150 - 300 pg/mL (15,9 - 31,8 pmol/L). Le taux de PTH doit être mesuré au minimum 12 heures après l'administration de Mimpara. Les recommandations **thérapeutiques** en vigueur ~~liées au traitement~~ doivent être suivies.

Le taux de PTH doit être mesuré 1 à 4 semaines après le début du traitement par Mimpara et après chaque adaptation posologique. Le taux de PTH doit être surveillé tous les 1 à 3 mois environ au cours de la période d'entretien. Le taux de PTH peut être mesuré en utilisant soit la PTH intacte (PTHi) soit la PTH bio-intacte (PTHbi), le traitement par Mimpara ne modifiant pas le rapport entre PTHi et PTHbi.

Adaptation posologique en fonction du taux de calcium sérique

Avant l'administration de la première dose de Mimpara, la calcémie corrigée doit être mesurée et surveillée et doit être supérieure ou égale à la limite inférieure des valeurs normales (voir rubrique 4.4). Les valeurs seuils normales pour la calcémie peuvent différer selon la méthode utilisée par le laboratoire local.

Au cours de la période d'adaptation posologique, la calcémie doit être fréquemment surveillée, notamment dans la semaine qui suit le début du traitement par Mimpara et après chaque adaptation posologique. Dès que la dose d'entretien aura été établie, la calcémie devra être mesurée environ une fois par mois. Si le taux de calcium sérique corrigé devient inférieur à 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) et/ou si des symptômes d'hypocalcémie apparaissent, la prise en charge suivante est recommandée : ~~Si la calcémie diminue en dessous de la normale, des mesures correctives appropriées devront être prises, incluant l'adaptation des traitements concomitants (voir rubrique 4.4).~~

X/0055/G :

Ajout de l'adaptation posologique en fonction du taux de calcium sérique (précédemment en 4.4)

Ajout des posologies et adaptation en population pédiatrique

Valeur du taux de calcium sérique corrigé ou symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Recommandations
---	-----------------

4.3 Contre-indications		
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Hypocalcémie (voir rubriques 4.2 et 4.4).	X/0055/G : ajout de l'hypocalcémie en contre-indication
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi		
<p><u>Calcémie</u> Un traitement par Mimpara ne doit pas être instauré chez les patients dont la calcémie (corrigée pour l'albumine) se situe en dessous de la limite inférieure de la normale. Des événements associés à une hypocalcémie, engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités par Mimpara y compris chez des patients en pédiatrie. La symptomatologie de l'hypocalcémie peut se présenter sous forme de paresthésies, myalgies, crampes, tétanie et convulsions. La diminution de la calcémie peut également prolonger l'intervalle QT, entraînant potentiellement une arythmie ventriculaire. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire secondaire à l'hypocalcémie ont été signalés chez des patients traités par cinacalcet (voir rubrique 4.8). Une attention particulière est recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT tels que les patients ayant un antécédent de syndrome du QT long congénital ou les patients traités par des médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT.</p> <p>Le cinacalcet diminuant la calcémie, les patients doivent être surveillés étroitement afin d'éviter l'apparition d'une hypocalcémie (voir rubrique 4.2). La calcémie doit être mesurée dans la première semaine suivant l'initiation ou l'adaptation posologique de Mimpara. Dès que la dose d'entretien aura été établie, la calcémie doit être mesurée environ 1 fois par mois.</p>	<p><u>Calcémie</u> Un traitement par Mimpara ne doit pas être instauré chez les patients dont la calcémie (corrigée pour l'albumine) se situe en dessous de la limite inférieure de la normale. Des événements associés à une hypocalcémie, engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients adultes et en pédiatrie traités par Mimpara y compris chez des patients en pédiatrie. La symptomatologie de l'hypocalcémie peut se présenter sous forme de paresthésies, myalgies, crampes, tétanie et convulsions. La diminution de la calcémie peut également prolonger allonger l'intervalle QT, entraînant potentiellement une arythmie ventriculaire secondaire à l'hypocalcémie. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire secondaire à l'hypocalcémie ont été signalés chez des patients traités par cinacalcet (voir rubrique 4.8). Une attention particulière est recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT tels que les patients ayant un antécédent de syndrome du QT long congénital ou les patients traités par des médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT.</p> <p>Le cinacalcet diminuant la calcémie, les patients doivent être surveillés étroitement afin d'éviter l'apparition d'une hypocalcémie (voir rubrique 4.2). La calcémie doit être mesurée dans au cours de la première semaine suivant qui suit l'initiation de Mimpara ou l'adaptation posologique de Mimpara et après chaque adaptation posologique. Dès que la dose d'entretien aura été établie, la calcémie doit être mesurée environ 1 fois par mois.</p>	X/0055/G : Ajout de mises en garde en population pédiatrique

Si la valeur de la calcémie devient inférieure à 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) et/ou si des symptômes de l'hypocalcémie apparaissent, la prise en charge suivante est recommandée :

Valeur de la calcémie ou symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Recommandations
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) et >7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), ou en présence de symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Chélateurs du phosphate à base de calcium, des analogues de la vitamine D et/ou ajustement de la concentration du calcium en dialysat peut être utilisés pour corriger la calcémie selon l'état clinique.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) et > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ou symptômes d'une hypocalcémie persistants en dépit d'une tentative d'augmentation du calcium sérique	Diminution de la dose ou arrêt de l'administration de Mimpara.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ou symptômes d'une hypocalcémie persistants et la Vitamine D ne peut pas être augmentée	Arrêt de l'administration de Mimpara jusqu'à ce que les taux de calcium sérique atteignent 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) et/ou que les symptômes cliniques d'une hypocalcémie aient été résolus. Le traitement devrait être réinitialisé en utilisant la dose la plus faible de Mimpara.

Adultes

Un traitement par Mimpara ne doit pas être instauré chez les patients dont la calcémie (corrigée pour l'albumine) est en dessous de la limite inférieure de la normale.

~~Si la valeur de la calcémie devient inférieure à 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) et/ou si des symptômes de l'hypocalcémie apparaissent, la prise en charge suivante est recommandée :~~

Valeur de la calcémie ou symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Recommandations
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) et >7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), ou en présence de symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Chélateurs du phosphate à base de calcium, des analogues de la vitamine D et/ou ajustement de la concentration du calcium en dialysat peut être utilisés pour corriger la calcémie selon l'état clinique.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) et > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ou symptômes d'une hypocalcémie persistants en dépit d'une tentative d'augmentation du calcium sérique	Diminution de la dose ou arrêt de l'administration de Mimpara.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ou symptômes d'une hypocalcémie persistants et la Vitamine D ne peut pas être augmentée	Arrêt de l'administration de Mimpara jusqu'à ce que les taux de calcium sérique atteignent 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) et/ou que les symptômes cliniques d'une hypocalcémie aient été résolus. Le traitement devrait être réinitialisé en utilisant la dose la plus faible de Mimpara.

Chez les patients IRC dialysés traités par Mimpara, approximativement 30% des patients ont présenté au moins une valeur de calcémie inférieure à 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Le cinacalcet n'est pas indiqué chez les patients IRC non dialysés. Les études cliniques ont montré que les patients IRC non dialysés traités par cinacalcet avaient un risque plus élevé d'hypocalcémie (calcémie < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) en comparaison avec les patients IRC dialysés traités par cinacalcet. Ceci peut être dû à des calcémies initiales plus basses et/ou à une fonction rénale résiduelle.

Crises convulsives

Au cours des études cliniques des convulsions ont été rapportées chez 1,4 % des patients dans le groupe Mimpara

Chez les patients IRC dialysés traités par Mimpara, ~~approximativement~~ environ 30 % des patients ont présenté au moins une valeur de calcémie inférieure à 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L).

Population pédiatrique

Mimpara ne doit être instauré que pour le traitement de l'HPT secondaire chez les enfants ≥ 3 ans dialysés chroniques atteints d'IRCT, chez qui l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence, et dont la calcémie est à la limite supérieure ou au-dessus de la valeur normale pour l'âge.

Surveiller étroitement les calcémies (voir rubrique 4.2) et l'observance du patient pendant son traitement avec cinacalcet. Ne pas instaurer de traitement avec cinacalcet ou augmenter la dose si une non-observance est suspectée.

Avant d'instaurer cinacalcet et pendant le traitement, prendre en compte les bénéfices et les risques du traitement et la capacité du patient à respecter les recommandations pour surveiller et gérer le risque d'hypocalcémie.

Informers les patients en pédiatrie et/ou les aidants/soignants sur les symptômes d'hypocalcémie et sur l'importance d'adhérer aux instructions de surveillance de la calcémie, de la posologie et du mode d'administration.

Patients IRC non dialysés

Le cinacalcet n'est pas indiqué chez les patients IRC non dialysés. Les études cliniques ont montré que les patients adultes IRC non dialysés traités par cinacalcet avaient un risque plus élevé d'hypocalcémie (calcémie < 8,4 mg/dL [2,1 mmol/L]) en comparaison avec les patients IRC dialysés traités par cinacalcet. Ceci peut être dû à des calcémies initiales plus basses et/ou à une fonction rénale résiduelle.

Crises convulsives

~~Au cours des études cliniques~~ Des cas de convulsions ont été rapportés chez 1,4% des patients dans le groupe traités avec Mimpara et 0,7 % dans le groupe placebo (voir rubrique

et 0,7 % dans le groupe placebo. Cette différence n'est pas expliquée, néanmoins le seuil d'apparition des convulsions est abaissé par des diminutions significatives de la calcémie.

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

Les données de tolérance après commercialisation montrent que des cas isolés et liés à une susceptibilité individuelle d'hypotension et/ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patients avec altération de la fonction cardiaque. Chez ces patients le lien de causalité avec le cinacalcet n'a pas pu être totalement exclu et peut être dû à des baisses de calcémie. Les données des essais cliniques ont montré qu'une hypotension a été observée chez 7 % des patients traités par cinacalcet et 12 % des patients traités par placebo et qu'une insuffisance cardiaque a été observée chez 2 % des patients traités par cinacalcet ou placebo.

Générales

Une ostéopathie adynamique peut se développer en cas de diminution chronique de la PTHi approximativement 1,5 fois en dessous de la limite supérieure de la normale. Si le taux de PTH diminue en dessous de l'intervalle recommandé chez des patients traités par Mimpara, la dose de Mimpara et/ou des analogues de la vitamine D doit être réduite ou le

~~4.8). Cette différence n'est pas expliquée, néanmoins~~ Le seuil d'apparition des convulsions est abaissé par des diminutions significatives de la calcémie. Par conséquent, le taux de calcium sérique doit être étroitement surveillé chez les patients recevant Mimpara, en particulier chez les patients avec des antécédents de troubles convulsifs.

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

~~Les données de tolérance après commercialisation montrent que~~ Des cas isolés et liés à une susceptibilité individuelle d'hypotension et/ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patients avec altération de la fonction cardiaque. Chez ces patients le lien de causalité avec le cinacalcet n'a pas pu être totalement exclu et peut être dû à des baisses de calcémie ~~Les données des essais cliniques ont montré qu'une hypotension a été observée chez 7 % des patients traités par cinacalcet et 12 % des patients traités par placebo et qu'une insuffisance cardiaque a été observée chez 2 % des patients traités par cinacalcet ou placebo.~~ (voir rubrique 4.8).

Administration concomitante avec d'autres médicaments

Mimpara doit être administré avec prudence chez les patients recevant d'autres médicaments connus pour diminuer la calcémie. Une surveillance étroite de la calcémie est nécessaire (voir rubrique 4.5).

L'éthelcalcétide ne doit pas être administré chez les patients traités par Mimpara. Une administration concomitante est susceptible de provoquer une hypocalcémie sévère.

Générales-Précautions générales

Une ostéopathie adynamique peut se développer en cas de ~~diminution~~ réduction chronique ~~de la~~ du taux de PTHi ~~approximativement~~ 1,5 fois environ en dessous de la limite supérieure de la normale. Si le taux de PTH diminue en dessous de l'intervalle cible recommandé chez des patients traités par Mimpara, la dose de Mimpara et/ou des analogues de la vitamine D doit être réduite ou le traitement ~~arrêté~~ interrompu.

Taux de testostérone

<p>traitement arrêté.</p> <p><u>Taux de testostérone</u> Chez les patients IRCT, le taux de testostérone est souvent inférieur aux valeurs normales. Au cours d'une étude chez des patients IRCT dialysés, le taux de testostérone libre a diminué de 31,3 % (médiane) chez les patients traités par Mimpara et de 16,3 % dans le groupe placebo après 6 mois de traitement. Une étude d'extension conduite en ouvert de cet essai n'a pas montré d'autre diminution des concentrations de testostérone libre et totale, durant une période de 3 ans chez des patients traités par Mimpara. L'importance clinique de ces diminutions du taux de testostérone n'est pas connue.</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u> En raison d'une augmentation possible d'un facteur de 2 à 4 des taux plasmatiques de cinacalcet chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (classification de Child-Pugh), Mimpara doit être utilisé avec précaution chez ces patients et son administration doit faire l'objet d'une surveillance particulière (voir rubriques 4.2 et 5.2).</p> <p><u>Lactose</u> Ce médicament doit être évité chez les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.</p>	<p>Chez les patients IRCT, le taux de testostérone est souvent inférieur aux valeurs normales. Au cours d'une étude chez des patients adultes IRCT dialysés, le taux de testostérone libre a diminué de 31,3 % (médiane) chez les patients traités par Mimpara et de 16,3 % dans le groupe placebo après 6 mois de traitement. Une étude d'extension conduite en ouvert de cet essai n'a pas montré d'autre de diminution additionnelle des concentrations de testostérone libre et totale, durant sur une période de 3 ans chez des-les patients traités par Mimpara. L'importance clinique de ces diminutions du taux sérique de testostérone n'est pas connue.</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u> En raison d'une augmentation possible d'un facteur de 2 à 4 des taux plasmatiques de cinacalcet chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (classification de Child-Pugh), Mimpara doit être utilisé avec précaution chez ces patients et son administration doit faire l'objet d'une surveillance particulière étroite (voir rubriques 4.2 et 5.2).</p> <p><u>Lactose</u> Ce médicament doit être évité chez les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.</p>	
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>		

<p><u>Effet des médicaments sur le cinacalcet</u></p> <p>Le cinacalcet est en partie métabolisé par l'enzyme CYP3A4. L'administration concomitante biquotidienne de 200 mg de kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation des taux de cinacalcet d'un facteur 2 environ. Lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4 (ex. kétoconazole, itraconazole, télithromycine, voriconazole, ritonavir) ou un inducteur du CYP3A4 (ex. rifampicine), un ajustement posologique du Mimpara pourra s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les données des études <i>in vitro</i> ont montré que le cinacalcet est en partie métabolisé par le CYP1A2. Lors d'une étude pharmacocinétique, la clairance du cinacalcet était 36 à 38% plus élevée dans le groupe fumeurs en comparaison avec le groupe non-fumeurs. L'effet des inhibiteurs du CYP1A2 (ex. fluvoxamine, ciprofloxacine) sur les taux sériques du cinacalcet n'a pas été étudié. Une adaptation posologique peut être nécessaire si un patient commence ou arrête de fumer ou si un traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 est débuté ou arrêté.</p> <p><i>Carbonate de calcium</i> : l'administration concomitante de carbonate de calcium (dose unique de 1500 mg) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet.</p> <p><i>Sevelamer</i> : l'administration concomitante de sevelamer (2400 mg trois fois par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet.</p> <p><i>Pantoprazole</i> : l'administration concomitante de pantoprazole (80 mg une fois par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet.</p> <p><u>Effet du cinacalcet sur les autres médicaments</u></p>	<p><u>Médicaments connus pour diminuer la calcémie</u></p> <p>L'administration concomitante de Mimpara avec d'autres médicaments connus pour diminuer la calcémie peut entraîner un risque accru d'hypocalcémie (voir rubrique 4.4). L'ételcalcétide ne doit pas être administré chez les patients traités par Mimpara (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Effet des autres médicaments sur le cinacalcet</u></p> <p>Le cinacalcet est en partie métabolisé par l'enzyme CYP3A4. L'administration concomitante biquotidienne de 200 mg de kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation des taux de cinacalcet d'un facteur 2 environ. Lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4 (ex. kétoconazole, itraconazole, télithromycine, voriconazole, ritonavir) ou un inducteur du CYP3A4 (ex. rifampicine), un ajustement posologique du Mimpara pourra s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).</p> <p>Les données des études <i>in vitro</i> ont montré que le cinacalcet est en partie métabolisé par le CYP1A2. Le tabagisme est inducteur du CYP1A2 ; Lors d'une étude pharmacocinétique la clairance du cinacalcet était 36 à 38 % plus élevée dans le groupe fumeurs en comparaison avec le groupe non-fumeurs. L'effet des inhibiteurs du CYP1A2 (ex. fluvoxamine, ciprofloxacine) sur les taux sériques du cinacalcet n'a pas été étudié. Une adaptation posologique peut être nécessaire si un patient commence ou arrête de fumer ou si un traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 est débuté ou arrêté.</p> <p><i>Carbonate de calcium</i> : l'administration concomitante de carbonate de calcium (dose unique de 1 500 mg) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet.</p> <p><i>Sevelamer</i> : l'administration concomitante de sevelamer (2 400 mg trois fois par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet.</p> <p><i>Pantoprazole</i> : l'administration concomitante de pantoprazole (80 mg une fois par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet.</p>	<p>X/0055/G : ajout des médicaments connus pour diminuer la calcémie</p>
--	---	--

<p>Médicaments métabolisés par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6) : le cinacalcet étant un inhibiteur puissant du CYP2D6, des adaptations posologiques des traitements concomitants peuvent être nécessaires si Mimpara est administré avec des médicaments métabolisés principalement par le CYP2D6 présentant un indice thérapeutique étroit et nécessitant une adaptation posologique individuelle (ex. flécaïnide, propafenone, metoprolol, desipramine, nortriptyline, clomipramine) (voir rubrique 4.4).</p> <p><i>Désipramine</i> : l'administration concomitante de 90 mg de cinacalcet une fois par jour avec 50 mg de désipramine, un antidépresseur tricyclique principalement métabolisé par le CYP2D6, a augmenté significativement de 3,6 fois [IC 90 % : 3,0 ; 4,4] l'exposition de la désipramine aux métabolites puissants du CYP2D6.</p> <p><i>Warfarine</i> : des prises orales répétées de cinacalcet n'ont pas modifié la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine (mesurée par le temps de prothrombine et le dosage du facteur VII de coagulation).</p> <p>L'absence d'effet du cinacalcet sur la pharmacocinétique des formes R(-) et S(-) de warfarine ainsi que l'absence d'auto-induction chez les patients ayant pris des doses répétées indiquent que le cinacalcet n'est pas un inducteur du CYP3A4, du CYP1A2 ou du CYP2C9 chez l'homme.</p> <p><i>Midazolam</i> : l'administration concomitante de cinacalcet (90 mg) avec du midazolam (2 mg) (un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5) administré par voie orale n'a pas modifié la pharmacocinétique du midazolam. Ces données suggèrent que le cinacalcet n'affecterait pas la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et le CYP3A5, tels que certains immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus.</p>	<p><u>Effet du cinacalcet sur les autres médicaments</u></p> <p>Médicaments métabolisés par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6) : le cinacalcet étant est un inhibiteur puissant du CYP2D6. —D, des adaptations posologiques des traitements concomitants peuvent être nécessaires si Mimpara est administré avec des médicaments métabolisés principalement par le CYP2D6 présentant un indice thérapeutique étroit et nécessitant une adaptation posologique individuelle (ex. flécaïnide, propafenone, metoprolol, desipramine, nortriptyline, clomipramine) (voir rubrique 4.4).</p> <p><i>Désipramine</i> : l'administration concomitante de 90 mg de cinacalcet une fois par jour avec 50 mg de désipramine, un antidépresseur tricyclique principalement métabolisé par le CYP2D6, a augmenté significativement de 3,6 fois {[IC 90 % : 3,0 ; 4,4}] l'exposition de à la désipramine aux métabolites puissants chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6.</p> <p>Dextrométhorphan : des prises répétées de 50 mg de cinacalcet ont augmenté d'un facteur 11 l'ASC de 30 mg de dextrométhorphan (principalement métabolisé par le CYP2D6) chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6.</p> <p><i>Warfarine</i> : des prises orales répétées de cinacalcet n'ont pas modifié la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine (mesurée par le temps de prothrombine et le dosage du facteur VII de coagulation).</p> <p>L'absence d'effet du cinacalcet sur la pharmacocinétique des formes R(-) et S(-) de warfarine ainsi que l'absence d'auto-induction chez les patients ayant pris des doses répétées indiquent que le cinacalcet n'est pas un inducteur du CYP3A4, du CYP1A2 ou du CYP2C9 chez l'homme.</p> <p><i>Midazolam</i> : l'administration concomitante de cinacalcet (90 mg) avec du midazolam (2 mg), (un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5) administré par voie orale, n'a pas modifié la pharmacocinétique du midazolam. Ces données suggèrent que le cinacalcet n'affecterait pas la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par le</p>	<p>PSUSA/756/201602 : ajout du dextrométhorphan</p>
--	--	---

	CYP3A4 et le CYP3A5, tels que certains immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus.	
4.6 Fertilité, grossesse et allaitement		
<p><u>Grossesse</u> Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'administration de cinacalcet au cours de la grossesse. Les études animales n'ont montré aucun effet délétère sur la gestation, la parturition ou le développement post-natal. Aucune toxicité embryo-fœtale n'a été observée lors des études menées chez la rate ou chez la lapine gravide à l'exception, chez le rat, d'une diminution du poids corporel fœtal pour des doses ayant entraîné une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). Mimpara ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.</p> <p><u>Allaitement</u> Chez l'Homme, aucune donnée n'est disponible concernant le passage dans le lait maternel. Chez le rat, les études animales ont montré une sécrétion du cinacalcet dans le lait, avec un rapport lait/plasma élevé. Une évaluation attentive du bénéfice/risque devra être conduite afin de décider soit de l'arrêt de l'allaitement, soit de l'arrêt du traitement par Mimpara.</p> <p><u>Fécondité</u> Il n'y a aucune donnée relative à l'effet du cinacalcet sur la fécondité. Les études animales n'ont montré aucun effet sur la fécondité.</p>	<p><u>Grossesse</u> Aucune donnée clinique Il n'existe pas de données sur l'utilisation du cinacalcet chez la femme enceinte n'est disponible concernant l'administration de cinacalcet au cours de la grossesse. Les études animales n'ont montré aucun effet délétère sur la gestation, la parturition ou le développement post-natal. Aucune toxicité embryo-fœtale n'a été observée lors des études menées chez la rate ou chez la lapine gravide à l'exception, chez le rat, d'une diminution du poids corporel fœtal pour des doses ayant entraîné une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). Mimpara ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.</p> <p><u>Allaitement</u> Chez l'Homme, aucune Il n'existe pas de données sur l'excrétion du cinacalcet dans le lait maternel. Le cinacalcet est excrété dans le lait des rates allaitantes Chez le rat, les études animales ont montré une sécrétion du cinacalcet dans le lait avec un rapport lait/plasma élevé. Une évaluation attentive du bénéfice/risque devra être conduite afin de décider soit de l'arrêt de l'allaitement, soit de l'arrêt du traitement par Mimpara.</p> <p><u>Fécondité-Fertilité</u> Il n'y a aucune donnée relative à l'effet du cinacalcet sur la fécondité-fertilité. Les études animales n'ont montré aucun effet sur la fécondité-fertilité.</p>	<p>X/0055/G : mise en conformité à l'Annexe I du QRD template v10</p>
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines		
<p>Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, certains effets indésirables peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).</p>	<p>Des sensations vertigineuses et des convulsions, Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, certains effets indésirables qui peuvent affecter pouvant avoir une</p>	<p>X/0055/G : mise en conformité au QRD template v10 et précision des effets pouvant avoir une</p>

	influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, ont été rapportées chez des patients traités avec Mimpara (voir rubrique 4.84).	influence importante
--	--	----------------------

4.8 Effets indésirables

a) Résumé du profil de tolérance

Hyperparathyroïdie secondaire, carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire

Sur la base des données disponibles issues des patients traités par cinacalcet au cours des études contrôlées versus placebo et des études à un seul bras, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées et des vomissements. Les nausées et les vomissements étaient d'intensité légère à modérée et de nature transitoire chez la majorité des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été principalement des nausées et des vomissements.

b) Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables, susceptibles d'être attribués à l'administration du cinacalcet au cours des études cliniques contrôlées versus placebo et des études à un seul bras établis en tenant compte de la meilleure évaluation possible de l'imputabilité sont décrits ci-dessous, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Fréquence des effets indésirables issus des études cliniques contrôlées et du suivi après commercialisation sont :

Classification MedDRA par système organe	Incidence chez les patients	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Fréquent*	Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie
	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Fréquent	Epilepsie [†]
	Fréquent	Vertiges

a) Résumé du profil de tolérance sécurité

Hyperparathyroïdie secondaire, carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire

Sur la base des données disponibles issues des patients traités par cinacalcet au cours des études contrôlées versus placebo et des études à un seul bras, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées et des vomissements. Les nausées et les vomissements étaient d'intensité légère à modérée et de nature transitoire chez la majorité des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été principalement des nausées et des vomissements.

b) Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables, susceptibles d'être attribués à l'administration du cinacalcet au cours des études cliniques contrôlées versus placebo et des études à un seul bras établis en tenant compte de la meilleure évaluation possible de l'imputabilité sont décrits ci-dessous, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq -1/10$) ; fréquent ($\geq -1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq -1/1\ 000$ à $< -1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Fréquence des effets indésirables issus des études cliniques contrôlées et du suivi après commercialisation sont :

Classification MedDRA par système organe	Incidence chez les patients	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Fréquent*	Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent Fréquent	Anorexie Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Epilepsie Convulsions [†] Vertiges—Sensations vertigineuses Paresthésies Maux de tête

X/0055/G : ajout des données de sécurité dans la population pédiatrique

	Fréquent	Paresthésies		Affections cardiaques	Fréquence connue* Fréquence connue*	non non	Aggravation de l'insuffisance cardiaque† Allongement de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire secondaire à une hypocalcémie†		
	Fréquent	Maux de tête		Affections vasculaires	Fréquent		Hypotension artérielle		
Affections cardiaques	Fréquence connue*	Aggravation de l'insuffisance cardiaque†		Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent Fréquent Fréquent		Infection respiratoire haute Dyspnée Toux		
	Fréquence connue*	Allongement de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire secondaire à une hypocalcémie†		Affections gastro-intestinales	Très fréquent Très fréquent		Nausées Vomissements		
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension artérielle		Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent		Dyspepsie Diarrhée Douleurs abdominales Douleurs épigastriques Constipation		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Infection respiratoire haute			Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent		Rash	
	Fréquent	Dyspnée			Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Fréquent Fréquent		Myalgies Spasmes musculaires Douleurs dorsales	
	Fréquent	Toux		Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent		Asthénie		
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées		Investigations	Fréquent Fréquent Fréquent		Hypocalcémie† Hyperkaliémie Diminution du taux de testostérone†		
	Très fréquent	Vomissements							
	Fréquent	Dyspepsie							
	Fréquent	Diarrhée							
	Fréquent	Douleurs abdominales							
	Fréquent	Douleurs épigastriques							
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash							
	Fréquent	Constipation							
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgies							
	Fréquent	Spasmes musculaires							

	Fréquent	Douleurs dorsales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie
Investigations	Fréquent	Hypocalcémie [†]
	Fréquent	Hyperkaliémie
	Fréquent	Diminution du taux de testostérone [†]

[†]voir Rubrique 4.4

* voir Rubrique C

c) Description de certains effets indésirables

Réaction d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité incluant angio-œdème et urticaire ont été identifiées lors de l'utilisation de Mimpara après commercialisation. Les fréquences individuelles de réactions d'hypersensibilité incluant angio-œdème et urticaire ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

Hypotension et/ ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

Des cas isolés d'hypotension artérielle et/ ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque chez des patients traités par cinacalcet ayant une altération de la fonction cardiaque ont été signalés au cours du suivi après commercialisation, leurs fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

Allongement de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire secondaires à l'hypocalcémie

Des allongements de l'intervalle QT et des arythmies ventriculaires causés par une hypocalcémie ont été identifiés lors de l'utilisation de Mimpara après

[†]voir Rubrique 4.4

* voir Rubrique cC

c) Description de certains effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité incluant angio-œdème et urticaire ont été identifiées lors de l'utilisation de Mimpara après commercialisation. Les fréquences **individuelles** des **termes préférés incluant ~~réactions d'hypersensibilité incluant~~** angio-œdème et urticaire ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

Des cas isolés d'hypotension artérielle et/ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque chez des patients traités par cinacalcet ayant une altération de la fonction cardiaque ont été signalés au cours du suivi après commercialisation, leurs fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

Allongement de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire secondaires à ~~une~~ hypocalcémie

Des allongements de l'intervalle QT et des arythmies ventriculaires ~~causés secondaires à par~~ une hypocalcémie ont été identifiés lors de l'utilisation de Mimpara après commercialisation, leurs fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles (voir rubrique 4.4).

d) Population pédiatrique

<p>commercialisation, leurs fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles (voir rubrique 4.4).</p> <p>d) <u>Population pédiatrique</u> Mimpara n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent. La sécurité et l'efficacité de Mimpara dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Le décès d'un patient présentant une hypocalcémie sévère a été rapporté au cours d'un essai clinique pédiatrique (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.</p>	<p>La sécurité de Mimpara pour le traitement de l'HPT secondaire chez les patients en pédiatrie dialysés atteints d'une IRCT a été évaluée dans deux études randomisées contrôlées et dans une étude à bras unique (voir rubrique 5.1). Parmi tous les patients en pédiatrie exposés au cinacalcet dans les études cliniques, un total de 19 patients (24,1%; 64,5 sur 100 patients-années) ont eu au moins un événement indésirable d'hypocalcémie. Mimpara n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent. La sécurité et l'efficacité de Mimpara dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Le décès d'un patient présentant une hypocalcémie sévère a été rapporté au cours d'un essai clinique pédiatrique (voir rubrique 4.4). Mimpara doit être utilisé chez les patients en pédiatrie uniquement si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.</p>	
<p>4.9 Surdosage</p>		
<p>Des doses allant jusqu'à 300 mg une fois par jour ont été administrées en toute sécurité à des patients dialysés.</p> <p>Un surdosage en Mimpara peut entraîner une hypocalcémie. En cas de surdosage, les signes et</p>	<p>Des doses allant jusqu'à 300 mg une fois par jour ont été administrées en toute sécurité à des patients adultes dialysés sans événement indésirable. Une dose journalière de 3,9 mg/kg a été administrée lors d'un essai clinique à un patient en pédiatrie dialysé, suivie par des maux d'estomac légers, des nausées et des vomissements.</p> <p>Un surdosage en Mimpara peut entraîner une hypocalcémie. En cas de surdosage, les signes et symptômes d'une</p>	<p>X/0055/G : ajout des données de surdosage dans la population pédiatrique</p>

<p>symptômes d'une hypocalcémie devront être recherchés. Le traitement doit être symptomatique et adjuvant. Le cinacalcet étant fortement lié aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne constitue pas un traitement efficace du surdosage.</p>	<p>hypocalcémie devront être recherchés. Le traitement doit être symptomatique et adjuvant. Le cinacalcet étant fortement lié aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne constitue pas un traitement efficace du surdosage.</p>	
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p>		
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>		
<p>Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'équilibre calcique, agents anti-parathyroïdiens, code ATC : H05BX01.</p> <p><u>Mécanisme d'action</u></p> <p>Le récepteur sensible au calcium présent à la surface de la cellule principale de la glande parathyroïde est le principal régulateur de la sécrétion de PTH. Le cinacalcet est un agent calcimimétique qui abaisse directement le taux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur sensible au calcium extracellulaire. La diminution du taux de PTH est associée à une réduction concomitante de la calcémie.</p> <p>La réduction du taux de PTH est corrélée à la concentration du cinacalcet.</p> <p>A l'état d'équilibre, la calcémie reste stable entre deux prises.</p> <p><u>Hyperparathyroïdie secondaire</u></p> <p>Trois essais cliniques en double aveugle, contrôlés contre placebo, d'une durée de 6 mois ont été menés chez des patients IRCT dialysés et présentant une HPT secondaire non contrôlée (n=1136). Les caractéristiques démographiques initiales étaient représentatives d'une population de patients dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire. Les concentrations moyennes initiales de PTHi pour les 3 essais ont été de 733 pg/ml (77,8 pmol/l) dans le groupe cinacalcet et de 683 pg/ml (72,4 pmol/l) dans le groupe placebo. A l'inclusion, 66 % des patients recevaient des analogues de la vitamine D et plus de 90% des patients recevaient des</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'équilibre calcique, agents anti-parathyroïdiens, Ceode ATC : H05BX01.</p> <p><u>Mécanisme d'action</u></p> <p>Le récepteur sensible au calcium présent à la surface de la cellule principale de la glande parathyroïde est le principal régulateur de la sécrétion de PTH. Le cinacalcet est un agent calcimimétique qui abaisse directement le taux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur sensible au calcium extracellulaire. La diminution du taux de PTH est associée à une réduction concomitante de la calcémie.</p> <p>La réduction du taux de PTH est corrélée à la concentration du cinacalcet.</p> <p>A l'état d'équilibre, la calcémie reste stable entre deux prises.</p> <p><u>Hyperparathyroïdie secondaire</u></p> <p><i>Adultes</i></p> <p>Trois essais cliniques en double aveugle, contrôlés contre placebo, d'une durée de 6 mois ont été menés chez des patients IRCT dialysés atteints d'IRCT et présentant une HPT secondaire non contrôlée (n=1136). Les caractéristiques démographiques initiales étaient représentatives d'une population de patients dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire. Les concentrations moyennes initiales de PTHi pour les 3 essais ont été étaient de 733 pg/mL (77,8 pmol/L) dans le groupe cinacalcet et de 683 pg/mL (72,4 pmol/L) dans le groupe placebo. A l'inclusion, 66 % des patients recevaient des analogues de la vitamine D et plus de 90 % des patients recevaient des chélateurs du phosphate. Chez les patients traités par cinacalcet, des réductions</p>	<p>X/0055/G : ajout des propriétés pharmacodynamiques pour la population pédiatrique</p>

chélateurs du phosphate. Chez les patients traités par cinacalcet, des réductions significatives du taux de PTHi, des taux sériques du produit phospho-calcique (Ca x P), de calcium et de phosphore ont été observées par rapport aux patients du groupe placebo recevant un traitement standard ; les résultats ont été cohérents entre les 3 études. Dans chacune des études, le critère principal d'évaluation (proportion de patients ayant un taux de PTHi ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) a été atteint respectivement chez 41 %, 46 % et 35 % des patients du groupe cinacalcet par rapport à 4 %, 7 % et 6 % des patients du groupe placebo. Chez environ 60 % des patients traités par cinacalcet, une réduction ≥ 30 % des taux de PTHi a été obtenu quel que soit le taux de PTH initial. Les réductions moyennes ont été de 14% pour le produit Ca x P, 7 % pour la calcémie et 8 % pour la phosphorémie.

Les réductions de la PTHi et du produit Ca x P ont été maintenues pendant une période allant jusqu'à 12 mois de traitement. Le cinacalcet a entraîné une diminution des taux de PTHi, du Ca x P, de calcium et de phosphore, indépendamment du taux initial de PTHi, du Ca x P, de la modalité de dialyse (dialyse péritonéale ou hémodialyse), de la durée de la dialyse et de l'administration ou non des analogues de la vitamine D.

Les réductions des taux de PTH ont été associées à une diminution non significative des marqueurs du métabolisme osseux (phosphatases alcalines osseuses, N-télopeptides, remodelage osseux, fibrose osseuse). Les analyses post-hoc des données poolées issues d'études cliniques d'une durée de 6 et 12 mois ont montré que les estimations Kaplan-Meier des fractures osseuses et des parathyroïdectomies ont été inférieures dans le groupe cinacalcet, par rapport au groupe placebo.

Les données issues d'études cliniques chez des patients IRC non dialysés présentant une HPT secondaire ont

significatives du taux de PTHi, des taux sériques du produit phospho-calcique (Ca x P), de calcium et de phosphore ont été observées par rapport aux patients du groupe placebo recevant un traitement standard ; les résultats ont été cohérents entre les 3 études. Dans chacune des études, le critère principal d'évaluation (proportion de patients ayant un taux de PTHi ≤ 250 pg/mL ($\leq 26,5$ pmol/L)) a été atteint respectivement chez 41 %, 46 % et 35 % des patients du groupe cinacalcet par rapport à 4 %, 7 % et 6 % des patients du groupe placebo. Chez environ 60 % des patients traités par cinacalcet, une réduction ≥ 30 % des taux de PTHi a été obtenu quel que soit le taux de PTH initial. Les réductions moyennes ont été de 14 % pour le produit sérique Ca x P, 7 % pour la calcémie et 8 % pour la phosphorémie.

Les réductions de la PTHi et du produit Ca x P ont été maintenues pendant une période allant jusqu'à 12 mois de traitement. Le cinacalcet a entraîné une diminution des taux de PTHi, du Ca x P, de calcium et de phosphore, indépendamment du taux initial de PTHi, du Ca x P, de la modalité de dialyse (dialyse péritonéale ou hémodialyse), de la durée de la dialyse et de l'administration ou non des analogues de la vitamine D.

Les réductions des taux de PTH ont été associées à une diminution non significative des marqueurs du métabolisme osseux (phosphatases alcalines osseuses, N-télopeptides, remodelage osseux, fibrose osseuse). Les analyses post-hoc des données poolées issues d'études cliniques d'une durée de 6 et 12 mois ont montré que les estimations selon la méthode de Kaplan-Meier des fractures osseuses et des parathyroïdectomies ont été inférieures dans le groupe cinacalcet par rapport au groupe placebo.

Les données issues d'études cliniques chez des patients IRC non dialysés présentant une HPT secondaire ont montré que le cinacalcet entraîne une diminution des taux de PTH similaire à celle observée chez les patients IRCT dialysés et présentant une HPT secondaire. Cependant l'efficacité, la sécurité, la tolérance, la dose cible et les objectifs du traitement n'ont pas

montré que le cinacalcet entraîne une diminution des taux de PTH similaire à celle observée chez les patients IRCT dialysés et présentant une HPT secondaire. Cependant l'efficacité, la tolérance, la dose cible et les objectifs du traitement n'ont pas été établis chez les patients insuffisants rénaux chroniques en pré-dialyse. Ces études montrent que les patients IRC non dialysés traités par cinacalcet ont un risque accru d'hypocalcémie par rapport aux patients IRCT dialysés traités par cinacalcet, ce qui pourrait être dû à une calcémie initiale plus basse et/ou à une fonction rénale résiduelle.

EVOLVE (EVALUATION OF Cinacalcet HCl Therapy to Low CardioVascular Events) est une étude clinique randomisée, en double aveugle évaluant le cinacalcet HCl versus placebo dans la réduction du risque de mortalité et de survenue d'évènements cardiovasculaires chez 3883 patients insuffisants rénaux dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire. L'étude n'a pas atteint son objectif principal qui était de démontrer une réduction du risque de mortalité toute cause ou de survenue d'évènements cardiovasculaires incluant l'infarctus du myocarde, les hospitalisations pour angor instable, l'insuffisance cardiaque ou un évènement vasculaire périphérique (RR 0,93 ; IC 95% : 0,85 ; 1,02 ; p = 0,112). Dans une analyse secondaire, après ajustement sur les caractéristiques initiales, le RR de survenue du critère composite principal combiné est de 0,88 ; IC 95% : 0,79 ; 0,97.

été établis chez les patients insuffisants rénaux chroniques en pré-dialyse. Ces études montrent que les patients IRC non dialysés traités par cinacalcet ont un risque accru d'hypocalcémie par rapport aux patients IRCT dialysés traités par cinacalcet, ce qui pourrait être dû à une calcémie initiale plus basse et/ou à une fonction rénale résiduelle.

EVOLVE (EVALUATION OF Cinacalcet HCl Therapy to Low CardioVascular Events) est une étude clinique randomisée, en double aveugle évaluant le cinacalcet HCl versus placebo dans la réduction du risque de mortalité et de survenue d'évènements cardiovasculaires chez 3 883 patients insuffisants rénaux dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire. L'étude n'a pas atteint son objectif principal qui était de démontrer une réduction du risque de mortalité toute cause ou de survenue d'évènements cardiovasculaires incluant l'infarctus du myocarde, les hospitalisations pour angor instable, l'insuffisance cardiaque ou un évènement vasculaire périphérique (RR 0,93 ; IC 95 % : 0,85 ; 1,02 ; p = 0,112). Dans une analyse secondaire, après ajustement sur les caractéristiques initiales, le RR de survenue du critère composite principal combiné est de 0,88 ; IC 95 % : 0,79 ; 0,97.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité du cinacalcet pour le traitement de l'HPT secondaire chez les patients en pédiatrie dialysés atteints d'une IRCT ont été évaluées dans deux études randomisées contrôlées et une étude à bras unique.

L'étude 1 était une étude contrôlée contre placebo, en double aveugle, dans laquelle 43 patients âgés de 6 à < 18 ans ont été randomisés pour recevoir soit le cinacalcet (n = 22) soit le placebo (n = 21). L'étude débutait par une période de titration de la dose d'une durée de 24 semaines suivie d'une période d'évaluation de l'efficacité (PEE) d'une durée de 6 semaines et d'une période d'extension en ouvert d'une durée de 30 semaines. L'âge moyen à l'inclusion était de 13 ans (intervalle : 6 à 18 ans). La majorité des patients (91 %) recevait des analogues de la vitamine D à l'inclusion. Les

	<p>concentrations initiales moyennes (ET) de PTHi étaient de 757,1 (440,1) pg/mL pour le groupe cinacalcet et de 795,8 (537,9) pg/mL pour le groupe placebo. Les concentrations moyennes (ET) de calcémie totale corrigée étaient à l'inclusion de 9,9 (0,5) mg/dL pour le groupe cinacalcet et 9,9 (0,6) mg/dL pour le groupe placebo. La valeur moyenne de la dose journalière maximale de cinacalcet était de 1,0 mg/kg/jour.</p> <p>Le pourcentage de patients atteignant le critère principal d'évaluation (diminution de PTHi sérique moyenne ≥ 30 % par rapport aux valeurs initiales, au cours de la PEE ; semaines 25 à 30) était de 55% dans le groupe cinacalcet et 19,0 % dans le groupe placebo ($p = 0,02$). Les taux moyens de calcium sérique pendant la PEE étaient dans les valeurs normales pour le groupe cinacalcet. Cette étude a été arrêtée de façon anticipée suite au décès d'un patient présentant une hypocalcémie sévère dans le groupe cinacalcet (voir rubrique 4.8).</p> <p>L'étude 2 était une étude en ouvert dans laquelle 55 patients âgés de 6 à < 18 ans (moyenne de 13 ans) ont été randomisés pour recevoir soit le cinacalcet en complément des traitements de référence (n = 27) ou traitements de référence seuls (n = 28). La majorité des patients (75 %) prenait des analogues de la vitamine D à l'inclusion. Les concentrations initiales moyennes (ET) de PTHi étaient de 946 (635) pg/mL pour le groupe cinacalcet + traitements de référence et 1 228 (732) pg/mL pour le groupe traitements de référence. Les concentrations moyennes (ET) de calcémie totale corrigée étaient à l'inclusion de 9,8 (0,6) mg/dL pour le groupe cinacalcet + traitements de référence et 9,8 (0,6) mg/dL pour le groupe traitements de référence. Vingt-cinq patients ont reçu au moins une dose de cinacalcet et la dose moyenne maximale journalière de cinacalcet a été de 0,55 mg/kg/jour. L'étude n'a pas atteint son critère principal d'évaluation (diminution de PTHi sérique moyenne ≥ 30 % par rapport aux valeurs initiales au cours de la PEE ; semaines 17 à 20). La diminution de PTHi sérique moyenne ≥ 30 % par rapport aux valeurs initiales</p>	
--	--	--

<p><u>Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire</u> Dans une étude, 46 patients (29 ayant un cancer de la parathyroïde et 17 présentant une HPT primaire et une hypercalcémie sévère (en échec ou ayant une contre-indication à la parathyroïdectomie) ont reçu le cinacalcet pendant une période pouvant aller jusqu'à 3 ans (328 jours en moyenne pour les patients ayant un cancer de la parathyroïde et 347 jours en moyenne pour les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire). Le cinacalcet a été administré à des doses comprises entre 30 mg deux fois par jour et 90 mg quatre fois par jour. Le critère</p>	<p>au cours de la PEE a été atteinte par 22 % des patients dans le groupe cinacalcet + traitements de référence et 32 % des patients dans le groupe traitements de référence. L'étude 3 était une étude de sécurité de 26 semaines, en ouvert, à bras unique, chez les patients âgés de 8 mois à < 6 ans (âge moyen 3 ans). Les patients recevant des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT corrigé étaient exclus de l'étude. Le poids sec moyen à l'inclusion était de 12 kg. La dose initiale de cinacalcet était de 0,20 mg/kg. La majorité des patients (89 %) utilisaient des analogues de la vitamine D à l'inclusion. Dix-sept patients ont reçu au moins une dose de cinacalcet dont 11 patients ayant complété au moins 12 semaines de traitement. Aucun patient âgé de 2-5 ans n'a présenté de calcémie corrigée < 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L). Les concentrations de PTHi étaient réduites de ≥ 30% chez 71 % des patients (12 sur 17) dans l'étude. <u>Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire</u> Dans une étude, 46 patients adultes (29 ayant un cancer de la parathyroïde et 17 présentant une HPT primaire et une hypercalcémie sévère (en échec ou ayant une contre-indication à la parathyroïdectomie) ont reçu le cinacalcet pendant une période pouvant aller jusqu'à 3 ans (328 jours en moyenne pour les patients ayant un cancer de la parathyroïde et 347 jours en moyenne pour les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire). Le cinacalcet a été administré à des doses comprises entre 30 mg deux fois par jour et 90 mg quatre fois par jour. Le critère principal d'évaluation était une réduction de la calcémie ≥ 1 mg/dL (≥ 0,25 mmol/L). Chez les patients atteints d'un cancer de la parathyroïde, la calcémie moyenne a diminué de 14,1 mg/dL à 12,4 mg/dL (3,5 mmol/L à 3,1 mmol/L), et chez les patients présentant une HPT primaire la calcémie moyenne a diminué de 12,7 mg/dL à 10,4 mg/dL (3,2 mmol/L à 2,6 mmol/L). Dix-huit (18) des 29 patients (62 %) atteints d'un cancer de la parathyroïde et 15 des 17 patients (88 %) présentant une HPT primaire ont obtenu une réduction de la calcémie ≥ 1 mg/dL (≥ 0,25 mmol/L).</p>	
---	---	--

<p>principal d'évaluation était une réduction de la calcémie ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Chez les patients atteints d'un cancer de la parathyroïde, la calcémie moyenne a diminué de 14,1 mg/dl à 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l à 3,1 mmol/l), et chez les patients présentant une HPT primaire la calcémie moyenne a diminué de 12,7 mg/dl à 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l à 2,6 mmol/l). Dix-huit des 29 patients (62 %) atteints d'un cancer de la parathyroïde et 15 des 17 patients (88 %) présentant une HPT primaire ont obtenu une réduction de la calcémie ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).</p> <p>Une étude contrôlée contre placebo, d'une durée de 28 semaines, a été conduite chez 67 patients présentant une HPT primaire correspondant aux critères d'une parathyroïdectomie basés sur la calcémie totale corrigée ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) et $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l)), mais n'ayant pu subir cette parathyroïdectomie. La dose initiale de cinacalcet était de 30 mg deux fois par jour, et la posologie était adaptée afin de maintenir une calcémie totale corrigée dans les taux cibles. Le pourcentage de patients ayant atteint une calcémie totale corrigée moyenne $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) et une diminution ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) par rapport à la calcémie totale corrigée de base était significativement plus élevé chez les patients traités par cinacalcet, en comparaison aux patients traités par placebo (75,8% versus 0% et 84,8% versus 5,9% respectivement).</p>	<p>Une étude contrôlée contre placebo, d'une durée de 28 semaines, a été conduite chez 67 patients adultes présentant une HPT primaire correspondant aux critères d'une parathyroïdectomie basés sur la calcémie totale corrigée ($> 11,3$ mg/dL (2,82 mmol/L) et $\leq 12,5$ mg/dL (3,12 mmol/L)), mais n'ayant pu subir cette parathyroïdectomie. La dose initiale de cinacalcet était de 30 mg deux fois par jour et la posologie était adaptée afin de maintenir une calcémie totale corrigée dans les taux cibles. Le pourcentage de patients ayant atteint une calcémie totale corrigée moyenne $\leq 10,3$ mg/dL (2,57 mmol/L) et une diminution ≥ 1 mg/dL (0,25 mmol/L) par rapport à la calcémie totale corrigée de base était significativement plus élevé chez les patients traités par cinacalcet, en comparaison aux patients traités par placebo (75,8 % versus 0 % et 84,8 % versus 5,9 % respectivement).</p>	
--	--	--

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

<p><u>Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique</u> <u>Absorption</u></p> <p>La concentration plasmatique maximale de cinacalcet est atteinte environ 2 à 6 heures après administration orale de Mimpara. A partir de comparaisons entre études, la biodisponibilité absolue du cinacalcet chez le sujet à jeun a été évaluée à environ 20 à 25%. L'administration de Mimpara associée à la prise de nourriture entraîne une</p>	<p><u>Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique</u> <u>Absorption</u></p> <p>La concentration plasmatique maximale de cinacalcet est atteinte environ 2 à 6 heures après administration orale de Mimpara. A partir de comparaisons entre études, la biodisponibilité absolue du cinacalcet chez le sujet à jeun a été évaluée à environ 20 à 25 %. L'administration de Mimpara associée à la prise de nourriture entraîne une augmentation de</p>	
---	--	--

augmentation de la biodisponibilité du cinacalcet d'environ 50 à 80%. Les augmentations de la concentration plasmatique de cinacalcet sont comparables, quelle que soit la teneur du repas en graisses.

A des doses supérieures à 200 mg, l'absorption est saturée probablement à cause d'une mauvaise solubilité.

Distribution

Le volume de distribution est élevé (environ 1000 litres), ce qui indique une distribution importante. Cinacalcet est lié à environ 97% aux protéines plasmatiques et est très peu distribué dans les globules rouges.

Après l'absorption, les concentrations de cinacalcet diminuent selon un mode biphasique, avec une demi-vie initiale d'environ 6 heures et une demi-vie terminale de 30 à 40 heures. Les taux de cinacalcet atteignent un état d'équilibre en 7 jours, avec une accumulation minimale.

La pharmacocinétique du cinacalcet n'est pas modifiée au cours du temps.

Biotransformation

Le cinacalcet est métabolisé par plusieurs cytochromes dont le CYP3A4 et le CYP1A2 principalement (le rôle du CYP1A2 n'a pas été défini cliniquement). Les principaux métabolites circulants sont inactifs.

Les données issues des études *in vitro* ont montré qu'aux concentrations thérapeutiques usuelles, le cinacalcet est un inhibiteur puissant du CYP2D6 mais n'est pas un inhibiteur des autres cytochromes dont le CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 ni un inducteur des CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4.

Elimination

Après l'administration d'une dose de 75 mg de cinacalcet radiomarqué chez des volontaires sains, cinacalcet a été rapidement métabolisé principalement par oxydation suivie d'une conjugaison.

L'excrétion rénale des métabolites a été la principale voie d'élimination de la radioactivité. Environ 80 % de la dose a été retrouvé dans les urines et 15 % dans les selles.

la biodisponibilité du cinacalcet d'environ 50 à 80 %. Les augmentations de la concentration plasmatique de cinacalcet sont comparables, quelle que soit la teneur du repas en graisses.

A des doses supérieures à 200 mg, l'absorption est saturée probablement à cause d'une mauvaise solubilité.

Distribution

Le volume de distribution est élevé (environ 1 000 litres), ce qui indique une distribution importante. Le cinacalcet est lié à environ 97 % aux protéines plasmatiques et est très peu distribué dans les globules rouges.

Après l'absorption, les concentrations de cinacalcet diminuent selon un mode biphasique, avec une demi-vie initiale d'environ 6 heures et une demi-vie terminale de 30 à 40 heures. Les taux de cinacalcet atteignent un état d'équilibre en 7 jours, avec une accumulation minimale. La pharmacocinétique du cinacalcet n'est pas modifiée au cours du temps.

Biotransformation

Le cinacalcet est métabolisé par plusieurs cytochromes dont le CYP3A4 et le CYP1A2 principalement (le rôle du CYP1A2 n'a pas été défini cliniquement). Les principaux métabolites circulants sont inactifs.

Les données issues des études *in vitro* ont montré qu'aux concentrations thérapeutiques usuelles, le cinacalcet est un inhibiteur puissant du CYP2D6 mais n'est pas un inhibiteur des autres cytochromes dont le CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 ni un inducteur des CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4.

Elimination

Après l'administration d'une dose de 75 mg de cinacalcet radiomarqué chez des volontaires sains, cinacalcet a été rapidement métabolisé principalement par oxydation suivie d'une conjugaison. L'excrétion rénale des métabolites a été la principale voie d'élimination de la radioactivité. Environ 80 % de la dose a été retrouvé dans les urines et 15 % dans les selles.

Linéarité/non-linéarité

<p><u>Linéarité/non-linéarité</u> L'aire sous la courbe (AUC) et la C_{max} du cinacalcet augmentent de façon sensiblement linéaire pour des doses quotidiennes uniques allant de 30 à 180 mg.</p> <p><u>Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique</u> Peu de temps après la prise, la PTH commence à diminuer jusqu'à un nadir atteint environ 2 à 6 heures après l'administration de la dose, qui correspond à la C_{max} du cinacalcet. Ensuite, comme le taux de cinacalcet commence à diminuer, le taux de PTH augmente pendant une durée allant jusqu'à 12 heures après la prise, puis la suppression de la PTH reste approximativement constante jusqu'à la fin de la période d'administration du traitement de une dose par jour. Le taux de PTH dans les essais cliniques Mimpara a été mesuré à la fin de la période d'administration du traitement.</p> <p><i>Sujets âgés</i> : aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du cinacalcet en fonction de l'âge n'a été observée.</p> <p><i>Insuffisance rénale</i> : le profil pharmacocinétique du cinacalcet chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère et chez les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale est comparable à celui retrouvé chez les volontaires sains.</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> : le profil pharmacocinétique du cinacalcet n'a pas été particulièrement modifié chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'AUC moyenne du cinacalcet a été environ 2 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et environ 4 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère par rapport à celle des sujets ayant une fonction hépatique normale. La demi-vie moyenne du cinacalcet est augmentée jusqu'à 33 % chez les patients insuffisants hépatiques modérés et jusqu'à 70 % chez les patients insuffisants hépatiques sévères. La liaison aux protéines plasmatiques du cinacalcet n'est pas altérée par une</p>	<p>L'aire sous la courbe (AUC) et la C_{max} du cinacalcet augmentent de façon sensiblement linéaire pour des doses quotidiennes uniques allant de 30 à 180 mg.</p> <p><u>Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique</u> Peu de temps après la prise, la PTH commence à diminuer jusqu'à un nadir atteint environ 2 à 6 heures après l'administration de la dose, qui correspond à la C_{max} du cinacalcet. Ensuite, comme le taux de cinacalcet commence à diminuer, le taux de PTH augmente pendant une durée allant jusqu'à 12 heures après la prise, puis la suppression de la PTH reste approximativement constante jusqu'à la fin de la période d'administration du traitement de une dose par jour. Le taux de PTH dans les essais cliniques Mimpara a été mesuré à la fin de la période d'administration du traitement.</p> <p><i>Sujets âgés</i> : aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du cinacalcet en fonction de l'âge n'a été observée.</p> <p><i>Insuffisance rénale</i> : le profil pharmacocinétique du cinacalcet chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère et chez les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale est comparable à celui retrouvé chez les volontaires sains.</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> : le profil pharmacocinétique du cinacalcet n'a pas été particulièrement modifié chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'AUC moyenne du cinacalcet a été environ 2 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et environ 4 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère par rapport à celle des sujets ayant une fonction hépatique normale. La demi-vie moyenne du cinacalcet est augmentée jusqu'à 33 % chez les patients insuffisants hépatiques modérés et jusqu'à 70 % chez les patients insuffisants hépatiques sévères. La liaison aux protéines plasmatiques du cinacalcet n'est pas altérée par une insuffisance hépatique. Les doses étant établies pour chaque patient en fonction des paramètres de sécurité et d'efficacité, aucune adaptation posologique supplémentaire n'est nécessaire</p>	
--	--	--

insuffisance hépatique. Les doses étant établies pour chaque patient en fonction des paramètres de tolérance et d'efficacité, aucune adaptation posologique supplémentaire n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Sexe : la clairance du cinacalcet peut être diminuée chez la femme comparée à celle observée chez l'homme. Les doses étant établies pour chaque patient, aucune adaptation posologique supplémentaire n'est nécessaire en fonction du sexe.

Population pédiatrique : la pharmacocinétique du cinacalcet a été étudiée en pédiatrie chez 12 patients âgés de 6 à 17 ans, insuffisants rénaux chroniques sous dialyse après prise unique orale de 15 mg.

Les valeurs moyennes des AUC et C_{max} observées (respectivement 23,5 ng*h/ml [intervalle : 7,22 – 77,2] et 7,26 ng/ml [intervalle : 1,80 – 17,4]) étaient dans les limites d'environ 30% des valeurs moyennes des AUC et C_{max} observées au cours d'une étude menée chez des volontaires sains adultes après une prise unique de 30 mg (respectivement 33,6 ng*h/ml [intervalle : 4,75 – 66,9] et 5,42 ng/ml [intervalle : 1,41 – 12,7]). Du fait des données limitées en pédiatrie, une exposition potentiellement plus importante chez les enfants de faible poids/jeunes par rapport à celle d'enfants de poids plus élevé/plus âgés pour une dose donnée de cinacalcet ne peut être exclue. La pharmacocinétique après administration de plusieurs doses chez les enfants et adolescents n'a pas été étudiée.

chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Sexe : la clairance du cinacalcet peut être diminuée chez la femme comparée à celle observée chez l'homme. Les doses étant établies pour chaque patient, aucune adaptation posologique supplémentaire n'est nécessaire en fonction du sexe.

Population pédiatrique : la pharmacocinétique du cinacalcet a été étudiée en pédiatrie chez ~~12 des patients dialysés âgés de 6 à 17 ans, insuffisants rénaux chroniques sous dialyse atteints d'IRCT.~~ ~~après~~ Pour une ~~prise unique~~ dose quotidienne unique ~~orale~~ et pour des doses quotidiennes répétées orales de cinacalcet de 15 mg, Les valeurs moyennes des AUC et C_{max} observées (respectivement 23,5 ng*h/ml [intervalle : 7,22 – 77,2] et 7,26 ng/ml [intervalle : 1,80 – 17,4]) étaient dans les limites d'environ 30% des valeurs moyennes des AUC et C_{max} observées au cours d'une étude menée chez des volontaires sains adultes après une prise unique de 30 mg (respectivement 33,6 ng*h/ml [intervalle : 4,75 – 66,9] et 5,42 ng/ml [intervalle : 1,41 – 12,7]), les concentrations sériques de cinacalcet (valeurs de C_{max} et AUC après normalisation par dose et poids) étaient similaires à celles observées chez les patients adultes. ~~Du fait des données limitées en pédiatrie, une exposition potentiellement plus importante chez les enfants de faible poids/jeunes par rapport à celle d'enfants de poids plus élevé/plus âgés pour une dose donnée de cinacalcet ne peut être exclue. La pharmacocinétique après administration de plusieurs doses chez les enfants et adolescents n'a pas été étudiée.~~

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée pour évaluer les effets des caractéristiques démographiques. Cette analyse n'a pas montré d'impact significatif de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de la surface corporelle et du poids corporel sur la pharmacocinétique du cinacalcet.

Fumeurs : chez les fumeurs, la clairance du cinacalcet est supérieure à celle observée chez les non-fumeurs probablement en raison de l'induction du métabolisme par le

X/0055/G : mise à jour des propriétés pharmacocinétiques pour la population pédiatrique

<p><i>Fumeurs</i> : chez les fumeurs, la clairance du cinacalcet est supérieure à celle observée chez les non-fumeurs probablement en raison de l'induction du métabolisme par le CYP1A2. Si un patient commence ou arrête de fumer, les taux sériques du cinacalcet peuvent être modifiés et des adaptations posologiques peuvent être nécessaires.</p>	<p>CYP1A2. Si un patient commence ou arrête de fumer, les taux sériques du cinacalcet peuvent être modifiés et des adaptations posologiques peuvent être nécessaires.</p>	
<p>5.3 Données de sécurité précliniques</p>		
<p>Chez le lapin, le cinacalcet n'a pas été tératogène après administration d'une dose calculée en fonction de l'AUC et correspondant à 0,4 fois la dose maximale humaine utilisée dans le traitement de l'HPT secondaire (180 mg par jour). Chez le rat, la dose non tératogène, calculée en fonction de l'AUC, a été de 4,4 fois la dose maximale humaine utilisée dans le traitement de l'HPT secondaire. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les mâles et les femelles exposés à des doses correspondant à 4 fois la dose maximale humaine (180 mg/j) (pour le nombre limité de patients recevant des doses maximales de 360 mg/j, la marge de sécurité devrait être d'environ la moitié de celles décrites ci-dessus).</p> <p>Chez la rate gravide, une légère diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture a été observée aux doses les plus fortes. Chez le rat, une diminution du poids des fœtus a été observée à des doses ayant entraîné une hypocalcémie sévère chez les mères. Il a été mis en évidence que le cinacalcet traverse la barrière placentaire chez le lapin.</p> <p>Le cinacalcet n'a pas montré de potentiel génotoxique ou carcinogène. Les études de toxicologie ont montré une faible marge de sécurité en raison d'hypocalcémies limitant les doses administrées dans le modèle animal. Au cours des études de toxicologie et de carcinogénicité à doses répétées menées chez le rongeur, il a été observé des cataractes et des opacités du cristallin ; cependant, ces</p>	<p>Chez le lapin, le cinacalcet n'a pas été tératogène après administration d'une dose calculée en fonction de l'AUC et correspondant à 0,4 fois la dose maximale humaine utilisée dans le traitement de l'HPT secondaire (180 mg par jour). Chez le rat, la dose non tératogène, calculée en fonction de l'AUC, a été de 4,4 fois la dose maximale humaine utilisée dans le traitement de l'HPT secondaire. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les mâles et les femelles exposés à des doses correspondant à 4 fois la dose maximale humaine (180 mg/j) (pour le nombre limité de patients recevant des doses cliniques maximales de 360 mg/j, la marge de sécurité devrait être d'environ la moitié de celles décrites ci-dessus).</p> <p>Chez la rate gravide, une légère diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture a été observée aux doses les plus fortes. Chez le rat, une diminution du poids des fœtus a été observée à des doses ayant entraîné une hypocalcémie sévère chez les mères. Il a été mis en évidence que le cinacalcet traverse la barrière placentaire chez le lapin.</p> <p>Le cinacalcet n'a pas montré de potentiel génotoxique ou carcinogène. Les études de toxicologie ont montré une faible marge de sécurité en raison d'hypocalcémies limitant les doses administrées dans les modèles animaux. Au cours des études de toxicologie et de carcinogénicité à doses répétées menées chez le rongeur, il a été observé des cataractes et des opacités du cristallin ; cependant, ces observations n'ont pas été retrouvées lors d'études animales chez le chien ou le singe ou lors d'essais cliniques chez l'homme au cours desquels la</p>	<p>X/0055/G : ajout de données de sécurité précliniques chez les chiens juvéniles</p>

<p>observations n'ont pas été retrouvées lors d'études animales chez le chien ou le singe ou lors d'essais cliniques chez l'homme au cours desquels la formation de cataracte a été surveillée. Chez le rongeur, il est connu que l'apparition de cataracte résulte de l'hypocalcémie.</p> <p>Au cours d'études <i>in vitro</i>, les valeurs CI_{50} observées pour le transporteur de la sérotonine et les canaux K_{ATP} ont été respectivement 7 et 12 fois supérieures à celles obtenues dans les mêmes conditions pour la valeur CE_{50} du récepteur sensible au calcium. La signification clinique de ces observations n'est pas connue, cependant la possibilité que le cinacalcet agisse sur ces 2 paramètres ne peut être totalement exclue.</p>	<p>formation de cataracte a été surveillée. Chez le rongeur, il est connu que l'apparition de cataracte résulte de l'hypocalcémie.</p> <p>Au cours d'études <i>in vitro</i>, les valeurs CI_{50} observées pour le transporteur de la sérotonine et les canaux K_{ATP} ont été respectivement 7 et 12 fois supérieures à celles obtenues dans les mêmes conditions pour la valeur CE_{50} du récepteur sensible au calcium. La signification clinique de ces observations n'est pas connue, cependant la possibilité que le cinacalcet agisse sur ces 2 paramètres ne peut être totalement exclue.</p> <p>Dans les études de toxicité chez les chiens juvéniles, il a été observé des tremblements secondaires à la diminution du calcium sérique, des vomissements, une diminution et un gain du poids corporel, une diminution de la masse de globules rouges, de légères baisses des paramètres de densitométrie osseuse, un élargissement réversible des plaques de croissance des os longs et des changements lymphoïdes histologiques (restreint à la cavité thoracique et attribué aux vomissements chroniques). Tous ces effets ont été observés à une exposition systémique, sur la base de l'AUC, approximativement équivalente à l'exposition de patients à la dose maximale pour le traitement de l'HPT secondaire.</p>	
---	--	--