

AVIS

7 septembre 2005

MIMPARA 30 mg, comprimé pelliculé

1 plaquette de 14 comprimés	:	365 154-8
2 plaquettes de 14 comprimés	:	365 155-4
6 plaquettes de 14 comprimés	:	365 156-0
1 flacon de 30 comprimés	:	365 157-7

MIMPARA 60 mg, comprimé pelliculé

1 plaquette de 14 comprimés	:	365 158-3
2 plaquettes de 14 comprimés	:	365 160-8
6 plaquettes de 14 comprimés	:	365 161-4
1 flacon de 30 comprimés	:	365 162-0

MIMPARA 90 mg, comprimé pelliculé

1 plaquette de 14 comprimés	:	365 163-7
2 plaquettes de 14 comprimés	:	365 164-3
6 plaquettes de 14 comprimés	:	365 166-6
1 flacon de 30 comprimés	:	365 167-2

AMGEN SAS

cinacalcet (chlorhydrate de)

Liste I

Date de l'AMM : 22 octobre 2004

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

cinacalcet (chlorhydrate de)

1.2. Originalité

Première molécule de la classe thérapeutique des agents calcimimétiques abaissant directement le taux de PTH.

1.3. Indications

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.

1.4. Posologie

Voie orale. Les études cliniques ayant montré que la biodisponibilité du cinacalcet augmente avec la prise de nourriture, il est recommandé de prendre Mimpara au cours ou peu de temps après un repas (voir rubrique 5.2 du R.C.P.). Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être fractionnés.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire. Mimpara doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou modérée. Une surveillance étroite devra être effectuée lors de la phase d'adaptation posologique et pendant la phase d'entretien du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.2 du R.C.P.).

Hyperparathyroïdie secondaire

Adulte et sujet âgé (> 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 (PTH_i) compris entre 150 et 300 pg/ml (15,9 – 31,8 pmol/l). Le taux de PTH doit être mesuré au minimum 12 h 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 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.

Les informations relatives à la pharmacocinétique / pharmacodynamie (PK/PD) du cinacalcet sont regroupées en rubrique 5.1. du R.C.P.

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 modification de posologie. 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 (voir rubrique 4.4 du R.C.P.). Une adaptation des traitements concomitants par des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D devra être effectuée selon les besoins.

Enfant et adolescent

L'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies chez le patient de moins de 18 ans.

Cancer de la parathyroïde

Adulte et sujet âgé (> 65 ans)

La dose initiale recommandée de Mimpara chez l'adulte est de 30 mg deux fois par jour. La posologie de Mimpara doit être adaptée toutes les 2 à 4 semaines, en utilisant des paliers de doses de 30 mg deux fois par jour, 60 mg deux fois par jour, 90 mg deux fois par jour et 90 mg trois ou quatre fois par jour, en fonction des besoins thérapeutiques pour atteindre une calcémie inférieure ou égale à la limite supérieure de la normale. La dose maximale utilisée au cours des essais cliniques a été de 90 mg 4 fois par jour.

La calcémie doit être mesurée au cours de la semaine qui suit le début du traitement puis après chaque adaptation posologique de Mimpara. Dès que la dose d'entretien aura été définie, la calcémie devra être mesurée tous les 2 à 3 mois. Lorsque la dose maximale a été atteinte, la calcémie doit être surveillée à intervalles réguliers ; si une réponse clinique objectivée par une réduction significative de la calcémie n'est pas obtenue de façon durable, l'arrêt du traitement par Mimpara devra être envisagé (voir rubrique 5.1 du R.C.P.).

Enfant et adolescent

L'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies chez le patient de moins de 18 ans.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

H : hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
05 : médicaments de l'équilibre calcique
B : hormones antiparathyroïdiennes
X : autres agents anti-parathyroïdiens
01 : cinacalcet

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Dans l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés, ce sont les chélateurs du phosphate (carbonate de calcium, gels d'alumine et sévéramer) et/ou les analogues de la vitamine D.

Dans le traitement de l'hypercalcémie chez les patients atteints de cancer de la parathyroïde, ce sont les biphosphonates et la calcitonine.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Dans l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés :

3.1.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé 3 études permettant d'évaluer l'efficacité de MIMPARA dans cette indication : études 20000172, 20000183 et 20000188. Il s'agit d'études randomisées, en double aveugle versus placebo, d'une durée de 26 semaines.

Les patients étaient autorisés à poursuivre leur traitement initial par analogue de la vitamine D et/ou chélateur du phosphate si les doses n'avaient pas été modifiées dans les 30 jours précédant l'inclusion. La posologie des analogues de la vitamine D pouvait être modifiée en cours d'étude, en cas d'hypo ou d'hypercalcémie ou d'hypo ou hyperphosphorémie.

Le traitement par MIMPARA était débuté à la dose de 30 mg/jour, puis pouvait être adapté toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à une dose maximale journalière de 180 mg. Cette première phase a duré de 12 à 16 semaines, selon les études et a été suivie d'une période d'évaluation de 10 à 14 semaines.

Pour être inclus, les patients devaient avoir une concentration de PTHi ≥ 300 pg/ml (hyperparathyroïdie)¹, une calcémie moyenne $\geq 8,4$ mg/dl (normale) et être hémodialysés depuis au moins 3 mois (1 mois dans l'étude 20000188).

Après randomisation, une stratification des patients en fonction de leur concentration en PTHi initiale a été effectuée (entre 300 et 500 pg/ml, entre 500 et 800 pg/ml et > 800 pg/ml) ;

¹ selon les guidelines K/DOQI, chez les patients en insuffisance rénale terminale, l'objectif est d'atteindre une PTHi comprise entre 150 et 300 pg/ml.

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients avec une PTHi ≤ 250 pg/ml.

Les critères secondaires étaient :

- pourcentage de patients ayant eu une réduction de PTHi $\geq 30\%$,
- pourcentage moyen de variation du produit Ca x P (écart type),
- modifications des fonctions cognitives (échelles K/DQOL et SF 36),
- pourcentage moyen de variation de la PTHi dans l'étude 20000188

Environ 66 % des patients inclus recevaient des analogues de la vitamine D et plus de 90 % des chélateurs du phosphate.

	Etude 20000172		Etude 20000183		Etude 20000188	
	MIMPARA	placebo	MIMPARA	placebo	MIMPARA	placebo
Données initiales						
PTHi (pg/ml) ²	635,71	651,14	651,81	629,95	847,88	832,05
Ca x P (mg ² /dl ²)	62,05	61,14	61,01	61,10	59,56	60,87
Phosphorémie (mg/dl)	6,33	6,18	6,08	6,19	6,10	6,10
Calcémie (mg/dl) ³	9,84	9,90	10,03	9,90	9,79	10,01
Résultats (critères principal et secondaires)						
Nombre de patients (randomisés/traités)	205/200	205/204	166/165	165/165	294/291	101/101
% de patients avec PTHi ≤ 250 pg/ml	41 %*	4 %	46 %*	7 %	35 %*	6%
% de patients avec réduction de PTHi $\geq 30\%$,	61 %*	11 %	68 %*	12 %	59 %*	10 %
% moyen de variation de Ca x P	-13 %*	+1,5 %	- 16,7 %*	- 0,7 %	- 12,9 %*	- 1,4%
% moyen de variation de PTHi	Sans objet		Sans objet		- 40,3 %*	+ 4,1%

* différence significative en faveur de MIMPARA par rapport au placebo : $p < 0,001$

Dans les 3 études, le pourcentage de patients ayant atteint un taux de PTHi ≤ 250 pg/ml a été plus important dans le groupe traité par MIMPARA que dans le groupe placebo, quels que soit les taux initiaux de PTHi, du produit phosphocalcique et de la calcémie, l'ancienneté de la dialyse, indépendamment de l'administration de vitamine D ou de chélateurs du phosphate (à l'inclusion). Il en a été de même pour la diminution du produit phosphocalcique.

² PTH i : 250 pg/ml = 26,5 pmol/l

³ Calcémie : 10 mg/dl = 2,5 μ mol/l

Proportion de patients ayant PTHi \leq 250 pg/ml, en fonction de la PTHi initiale (pg/ml)	MIMPARA N (%)	PLACEBO N(%)
≥ 300 et ≤ 500	147 (60)	22 (11)
> 500 et ≤ 800	95 (41)	3 (2)
>800	22 (12)	0

Dans les 3 études, il n'a pas été observé de différence entre les groupes pour l'évolution des fonctions cognitives évaluées sur les échelles K/DOQI et SF 36.

Les données des 3 études ont montré que le recours à la parathyroïdectomie a été moins fréquent chez les patients sous MIMPARA que chez ceux sous placebo.

Les données des 3 études ont montré que les phosphatases alcalines d'origine osseuse étaient passées, en moyenne, de 23 ng/ml avant la mise sous traitement à 16 ng/ml après traitement (passage de 24 ng/ml à 23 ng/ml sous placebo).

Le RCP signale que les réductions des taux de PTH ont été associées à une diminution non significative des marqueurs du métabolisme osseux : phosphatases alcalines, N-télopeptides, remodelage osseux, fibrose osseuse.

Le laboratoire a également déposé les résultats de 2 études d'extension :

- l'étude 200102240, ayant inclus les patients qui avaient complété les études 20000172 et 20000183. Cette étude a permis d'obtenir des données après 1 an de traitement,
- l'étude 20000130, ayant inclus les patients qui avaient complété les études de phase II. Cette étude a été réalisée en ouvert, sur un seul groupe, pendant une durée d'environ 2 ans.

Dans l'étude 20010240, 128 patients ont été traités par MIMPARA et 138 par placebo. A la fin de l'étude, le pourcentage de patients avec une PTHi \leq 250pg/ml a été de 54 % sous MIMPARA et de 13 % sous placebo.

Dans l'étude 20000130, 60 patients ont été traités par MIMPARA et 40 % d'entre eux ont eu une PTHi \leq 250pg/ml à la fin de l'étude.

ATU de cohorte

252 patients dialysés ayant une hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale chronique, après échec d'un traitement conventionnel bien conduit par les substituts calciques, la vitamine D et les chélateurs du phosphore et dont la concentration en PTHi était supérieure à 300 pg/ml, ont été inclus dans une ATU de cohorte. Chez les patients dont la concentration en PTH était supérieure à 800 pg/ml, la mise sous MIMPARA était possible en cas d'échec ou de contre-indication à la parathyroïdectomie.

A l'inclusion, 42 % des patients avait une PTH > 800 pg/ml (taux médian : 706 pg/ml), 31 % avait eu une parathyroïdectomie et 58 % présentaient une contre-indication à la parathyroïdectomie.

Après 86 jours de traitement, 27 patients ont pu être évalués et avaient un taux médian de PTHi à 342 pg/ml.

Histomorphométrie osseuse

Le laboratoire a déposé les résultats d'une étude (étude 20010141) en double aveugle versus placebo d'une durée d'un an dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de MIMPARA sur l'ostéodystrophie rénale. Trente-deux patients dialysés (19 patients sous MIMPARA et 13 patients sous placebo) ont eu une biopsie osseuse avant et après 1 an de traitement. Après 1 an de traitement, il a été observé une amélioration des paramètres du renouvellement osseux.

3.1.2. Effets indésirables

Au cours des 3 études (20000172, 20000183 et 20000188), les événements indésirables les plus fréquemment rapportés et attribuables à MIMPARA ont été des nausées (19 % des patients contre 7 % sous placebo), des vomissements (13 % contre 4 % sous placebo), et des diarrhées (9 % contre 6 % sous placebo).

Quatre pour cent des patients sous MIMPARA ont présenté une hypocalcémie biologique (<7,5 mg/dl) contre 1% des patients sous placebo. Des symptômes d'hypocalcémie, dont des paresthésies, ont été retrouvés chez 4 % des patients sous MIMPARA et 1 % sous placebo. 1,4% des patients sous MIMPARA ont présenté des convulsions (0,4 % sous placebo).

La Commission ne dispose de données de tolérance que pour les 140 premiers patients inclus dans l'ATU de cohorte : ils ont été traités en moyenne pendant 55 jours. Deux patients ont présenté des événements indésirables : un syndrome grippal et des vomissements avec anorexie. Ces 2 événements ont entraîné l'arrêt du traitement.

3.1.3. Conclusion

Efficacité

Dans 3 études cliniques versus placebo réalisées chez des patients pouvant poursuivre leur traitement par analogue de la vitamine D et/ou chélateur du phosphate, le pourcentage de patients ayant atteint un taux de PTHi ≤ 250 pg/ml a été significativement plus important sous MIMPARA que sous placebo et a été de 35 à 46 %, selon les études, sous MIMPARA (de 4 à 7 % sous placebo).

Le pourcentage de patients ayant eu une réduction de PTHi $\geq 30\%$, le pourcentage moyen de variation du produit Ca x P et le pourcentage moyen de variation de la PTHi (dans l'étude 20000188) ont été significativement plus importants sous MIMPARA que sous placebo.

L'ATU de cohorte a permis de confirmer l'efficacité de MIMPARA sur la PTH, chez des patients ayant une hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale chronique, après échec d'un traitement conventionnel bien conduit par les substituts calciques, la vitamine D et les chélateurs du phosphore et dont la concentration en PTHi était supérieure à 300 pg/ml

La commission ne dispose pas de données comparatives concernant d'autres stratégies thérapeutiques.

Tolérance

Au cours des études cliniques, les événements les plus fréquemment rapportés sous MIMPARA ont été des nausées (19 % des patients), des vomissements (13 %) et de la diarrhée (9 %). Quatre pour cent des patients sous MIMPARA ont présenté une hypocalcémie ($<7,5$ mg/dl), contre 1% des patients sous placebo. 1,4% des patients sous MIMPARA ont présenté des convulsions contre 0,4 % sous placebo.

L'EMA a recommandé la poursuite du programme clinique pour étudier les effets de MIMPARA sur la morphologie osseuse, l'incidence des fractures, les dépôts de calcium extra-squelettiques, le recours à une parathyroïdectomie...

3.2. Traitement de l'hypercalcémie chez les patients atteints de cancer de la parathyroïde

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance a reposé sur une étude clinique (20000204) non comparative comportant 3 phases : une phase d'observation de 30 jours, une phase d'adaptation posologique de 2 à 16 semaines et une phase d'entretien de durée variable. La posologie pouvait être adaptée toutes les 2 à 4 semaines, en utilisant les paliers de doses suivants : 30 mg 2 fois par jour, 60 mg 2 fois par jour, 90 mg 2 fois par jour et 90 mg 2 ou 3 fois par jour pour atteindre une calcémie ≤ 10 mg/dl. Des adaptations de dose étaient également possibles pendant la phase de maintien.

Le critère principal était la réduction de la calcémie.

3.2.1. Efficacité

Vingt neuf patients ont été inclus : 21 avaient un cancer de la parathyroïde et 8 une HPT primaire réfractaire avec calcémie $> 12,5$ mg/dl. Ils ont été traités par MIMPARA pendant en moyenne 188 jours.

Caractéristiques biologiques des patients avant traitement :

	Cancer de la parathyroïde N=21	PTH primaire réfractaire N=8	Total N=29
Calcémie (mg/dl)	14,50	12,44	13,93
PTHi (pg/ml)	855,90	228,75	676,71
Phosphorémie (mg/dl)	2,54	2,33	2,47
Phosphatases alcalines osseuses (ng/ml)	93,93	49,80	81,32
N-télopeptides (nM)	143,25	58,45	119,02

Les 21 patients atteints de cancer de la parathyroïde avaient subi une chirurgie de la parathyroïde.

Une réduction de la calcémie ≥ 1 mg/dl a été obtenue chez 21 des 29 patients inclus, dont 15 atteints de cancer parathyroïdien. Chez les patients atteints de cancer parathyroïdien, la calcémie moyenne en fin de traitement a été de 12,4 mg/dl et la PTHi à la fin de la phase d'adaptation posologique a été à 668 pg/ml.

3.2.2. Effets indésirables/Sécurité

Vingt trois patients sur 29 ont rapporté des événements indésirables attribuables au traitement. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients inclus dans l'étude 20000204 et attribuables à MIMPARA ont été des nausées (18 patients sur 29), et des vomissements (13 patients sur 29).

3.2.3. Conclusion

Dans l'étude clinique 2000204, MIMPARA a entraîné une réduction de la calcémie d'au moins 1 mg/dl chez 15 des 21 patients atteints de cancer de la parathyroïde. Le profil de tolérance a été comparable à celui observé chez les patients dialysés en insuffisance rénale.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. **Service médical rendu**

Dans l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés :

L'hyperparathyroïdie secondaire des patients dialysés est une maladie grave qui engage le pronostic vital, immédiatement ou par suite de complications.

MIMPARA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique et curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de MIMPARA dans cette indication est important.

MIMPARA est une spécialité de seconde intention, après échec des traitements déjà disponibles actuellement.

Il existe des alternatives.

Malgré la gravité de l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale chronique terminale, le nombre de patients concernés étant restreint, le fardeau induit par cette pathologie est faible.

Compte tenu des traitements existants, l'hyperparathyroïdie secondaire ne représente pas un besoin thérapeutique important en termes de santé publique. Toutefois, MIMPARA pourrait présenter un intérêt thérapeutique en cas d'échec des traitements conventionnels déjà disponibles chez les patients ayant une PTH \geq 600 pg/ml et notamment chez les patients ayant une contre-indication provisoire ou définitive à la parathyroïdectomie ou en attente de transplantation rénale et remplissant les conditions précédemment citées.

Dans ces cas, MIMPARA pourrait diminuer la morbidité et améliorer la qualité de vie. Toutefois, l'impact attendu n'est pas évaluable.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le niveau de service médical rendu est important.

Dans le traitement de l'hypercalcémie chez les patients atteints de cancer de la parathyroïde :

L'hypercalcémie des patients atteints de cancer parathyroïdien est une maladie grave qui engage le pronostic vital, immédiatement ou par suite de complications.

MIMPARA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de MIMPARA dans cette indication est important.

MIMPARA est une spécialité de seconde intention, en cas d'échec ou de contre-indication à la chirurgie.

Il existe des alternatives.

Malgré la gravité de l'hypercalcémie secondaire à un cancer de la parathyroïde, le nombre de patients concernés étant restreint, le fardeau induit par cette pathologie est faible.

Compte tenu des traitements existants, l'hypercalcémie secondaire ne représente pas un besoin thérapeutique important en termes de santé publique. Toutefois, MIMPARA pourrait présenter un intérêt thérapeutique en cas d'échec ou de contre-indication à la chirurgie.

Dans ces cas, MIMPARA pourrait diminuer la morbi-mortalité et améliorer la qualité de vie (MIMPARA étant utilisable par voie orale). Toutefois, l'impact attendu n'est pas évaluable.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

dans l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale :

MIMPARA apporte une amélioration modérée du service médical rendu (ASMR de niveau III) chez les patients en échec aux traitements conventionnels actuellement disponibles et ayant une PTH \geq 600 pg/ml.

Bien que MIMPARA ne soit pas comparé aux autres traitements de l'hyperparathyroïdie actuellement disponibles, il apporte une ASMR d'autant plus

plausible que les patients sont à risque clinique (augmentation de mortalité), donc ayant une PTH \geq 600 pg/ml.⁴

Les patients les plus susceptibles de bénéficier de MIMPARA sont ceux ayant une contre-indication provisoire ou définitive à la parathyroïdectomie ou en attente de transplantation rénale et remplissant les conditions précédemment citées.

dans le traitement de l'hypercalcémie chez les patients atteints de cancer de la parathyroïde :

MIMPARA apporte une amélioration importante du service médical rendu (ASMR de niveau II) en termes d'efficacité, dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'hypercalcémie chez les patients atteints de cancer de la parathyroïde, en cas d'échec ou de contre-indication à la parathyroïdectomie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés :

La National Kidney Foundation a émis des recommandations (K/DOQI) sur la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale chronique et présentant une hyperparathyroïdie secondaire :

Le traitement consiste en une restriction de l'apport alimentaire en phosphore, l'utilisation d'un dialysat riche en calcium, la prescription de chélateurs du phosphate et/ou de vitamine D ou de ses analogues afin de normaliser le taux de PTHi, le produit phosphocalcique, la phosphorémie et la calcémie.

La parathyroïdectomie devrait être recommandée aux patients ayant un taux sérique persistant de PTH supérieur à 800 pg/ml, avec une hypercalcémie et/ou hyperphosphatémie et réfractaires au traitement médical.

Mimpara présente un intérêt en cas d'échec des traitements conventionnels déjà disponibles (chélateurs du phosphate, analogues de la vitamine D) chez les patients ayant une PTH \geq 600 pg/ml et chez notamment chez les patients ayant une contre-indication provisoire ou définitive à la parathyroïdectomie ou en attente de transplantation rénale et remplissant les conditions précédemment citées.

La nécessité et l'efficacité du traitement par MIMPARA devront être réévaluées régulièrement.

Hypercalcémie chez les patients atteints de cancer de la parathyroïde :

La chirurgie est le traitement de référence du cancer de la parathyroïde.

Chez les patients ne pouvant être opérés, l'hypercalcémie est traitée par les bisphosphonates et/ou la calcitonine par voie injectable.

MIMPARA peut être utilisé dans le traitement de l'hypercalcémie chez les patients atteints de cancer de la parathyroïde en cas d'échec ou de contre-indication à la chirurgie (parathyroïdectomie).

⁴ Block G. et al. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. J Am Soc Nephrol 15: 2208-2218, 2004.

4.4. Population cible

Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés :

L'hyperparathyroïdie secondaire atteint l'ensemble des patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique. Selon les données de l'assurance maladie en France, 31 000 personnes atteintes d'insuffisance rénale terminale étaient traitées par dialyse en France en 2003.

D'après les résultats de l'étude DOPPS II [Young E. and al. - Am. J. Kidney Dis. 44 (S2) : S34-S38] 26,3 % des patients dialysés pour insuffisance rénale terminale avaient une PTH > 300 pg/ml. En extrapolant ces données à la France, cela représenterait environ 8 000 patients.

Sur ces bases, la population cible de MIMPARA relevant de l'indication « Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale » est de l'ordre de **8000 patients**.

Le pourcentage de patients en échec du traitement conventionnel correctement mené et ayant une PTH \geq 600 pg/ml ne peut être déterminé, en l'absence de données épidémiologiques. Cette estimation repose donc sur des avis d'experts : la population cible de MIMPARA relevant de l'ASMR ne devrait pas dépasser **2 000 patients**.

Hypercalcémie chez les patients atteints de cancer de la parathyroïde :

La prévalence du cancer de la parathyroïde est d'environ 2 / 1 000 000, soit **120 patients** en France.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission de Transparence demande la mise en place d'une étude de suivi des patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale traités par MIMPARA, afin de connaître les conditions d'utilisation de cette spécialité et de décrire l'évolution clinique de ces patients (notamment en terme de survenue d'atteintes osseuses et de risque cardiovasculaire).

Pour cette étude, il conviendra de décrire notamment :

- la population traitée par MIMPARA : profil des patients traités (âge, sévérité des troubles, niveau de PTH, de calcémie et phosphatémie), traitements antérieurs et en cours (médicamenteux, chirurgical), transplantation rénale envisagée,
- les modalités d'utilisation de MIMPARA (posologies, durée de traitement, traitements associés, place dans la stratégie de prise en charge..),
- l'évolution biologique des patients (PTH, phosphatases alcalines osseuses, produit phosphocalcique, calcémie, phosphatémie),
- l'évolution des patients en termes de morbi-mortalité : survenue d'atteintes osseuses (radiologiques et ostéopathie adynamique), risque cardiovasculaire

(et notamment évolution du score calcique coronaire (scanner spiralé)) et les effets secondaires de ce traitement.

La durée de l'étude, justifiée, devra être suffisante pour pouvoir répondre aux questions posées.

4.5.1 Conditionnement :

Le conditionnement est adapté à la posologie

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %