



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 février 2009

MIMPARA 30 mg, comprimés pelliculé

B/14 (CIP : 365 154 8)

B/28 (CIP : 365 155 4)

B/30 (CIP : 365 157 7)

B/84 (CIP : 365 156 0)

MIMPARA 60 mg, comprimés pelliculé

B/14 (CIP : 365 158 3)

B/28 (CIP : 365 160 8)

B/30 (CIP : 365 162 0)

B/84 (CIP : 365 161 4)

MIMPARA 90 mg, comprimés pelliculé

B/14 (CIP : 365 163 7)

B/28 (CIP : 365 164 3)

B/30 (CIP : 365 167 2)

B/84 (CIP : 365 166 6)

AMGEN S.A.S.

cinacalcet (chlorhydrate de)

Liste I

Code ATC (2008) : H05BX01

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 22 octobre 2004 (procédure centralisée)
19 juin 2008 (extension d'indication - procédure centralisée)

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication « dans le 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 ».

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

cinacalcet (chlorhydrate de)

1.2. 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.

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.*** »

1.3. 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). 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.

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 (PTHi) 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 dans la rubrique 5.1.

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). 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 et hyperparathyroïdie primaire

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.

Enfant et adolescent

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

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

H : hormones systémiques, hormones sexuelles et insulines exclues
H05 : médicaments de l'équilibre calcique
H05B : agents anti-parathyroïdiens
HB05BX : autres agents anti-parathyroïdiens
HB05BX01 : Cinacalcet

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les biphosphonates et la calcitonine sont indiqués dans le traitement de l'hypercalcémie d'origine maligne.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé 5 études de phase II :

3.1.1 Dans 4 de ces études (980125, 990160, 990120, 20000159) un total de 150 patients ayant une hyperparathyroïdie primaire légère à modérée ont été inclus.

Ces études avaient été déposées lors de la demande d'AMM initiale de MIMPARA.

Leurs données ont fait l'objet d'une analyse groupée de lors de l'examen de l'extension d'indication par l'EMA. D'après l'EPAR¹ de MIMPARA, les patients inclus ont été répartis à cet effet en 3 sous-groupes :

- Patients ayant une hyperparathyroïdie primaire persistante ou récurrente après parathyroïdectomie (échecs de la parathyroïdectomie)
- Patients ayant au moins un des critères d'indication de la parathyroïdectomie² mais non opérés (46% des patients inclus)
- Autres patients

Il est également précisé dans l'EPAR¹ que les données concernant les contre-indications à la chirurgie n'ont été recueillies que dans 1 étude sur 4.

Les principales données de ces études figurent dans les *tableaux 1* (études de recherche de dose) et *2* (études à dose fixe).

Tableau 1 : études de recherche de dose

Etude / Méthode	Principaux critères d'inclusion	Effectifs	Durée / Dose	Critères de jugement	Résultats
980125 Randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo	HPT primaire : - iPTH ≥ 45 pg/ml - calcémie > 10,3 mg/dl et ≤ 12,5 mg/dl	<u>1^{ère} phase</u> : Cinalcét : n=32 Placebo : n=8 <u>2^{ème} phase</u> : Cinalcét : n=16 Placebo : n=6	<u>1^{ère} phase</u> : - 6 semaines - 50, 75, 100 mg/j en 1 fois <u>2^{ème} phase</u> : - 2 semaines - 60, 80, 100 mg/j en 2 fois	% de patients ayant une calcémie ≤ 10,3 mg/ml le dernier jour du traitement	<u>1^{ère} phase</u> : 50 mg/j : 83% 75 mg/j : 58% 100 mg/j : 50% Placebo : 75% <u>2^{ème} phase</u> : 50 mg/j : 100% 75 mg/j : 100% 100 mg/j : 80% Placebo : 67%
990120 Randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo	Cf étude 980125	Cinalcét : n=40 Placebo : n=38	<u>Adaptation</u> : - 12 semaines - de 60 à 80 ou 100 mg/j en 2 fois <u>Entretien</u> : - 12 semaines - 60, 80 ou 100 mg/j en 2 fois <u>Suivi sous traitement</u> : 28 semaines	1) % de patients ayant une calcémie moyenne ≤ 10,3 mg/ml 2) % de patients ayant une réduction moyenne de la calcémie ≥ 0,5 mg/dl en phase d'entretien	1) Cinalcét : 88% Placebo : 5% 2) Cinalcét : 90% Placebo : 13%

HPT : hyperparathyroïdie ; iPTH : hormone parathyroïdienne intacte ;

¹ www.emea.europa.eu

² Indications du traitement chirurgical dans l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique selon le NIH : 1) calcémie > 1 mg/dl par rapport à la limite supérieure de la normale ; 2) calciurie > 400 mg/24 h ; 3) clairance de la créatinine diminuée de plus de 30% pour l'âge ; 4) diminution de la densité osseuse : T-score < 2,5 DS au niveau lombaire, de la hanche ou du radius distal ; 5) patients de moins de 50 ans ; 6) surveillance médicale impossible. In : Bilezikian J.P., Potts J.T., Fuleihan G.E.H. et al. Summary statement from a workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Perspective for the 21st century. J.C.E.M., 2002, 87(12)5353-5361.

Tableau 2 : études à dose fixe

Etude / Méthode	Principaux critères d'inclusion	Effectifs	Durée / Dose	Critères de jugement	Résultats
990160 Randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo	HPT primaire: - iPTH > 45 pg/ml, - calcémie ≥ 11.0 mg/dl	Cinalcalcet : n=6 Placebo : n=4	- 4 semaines - 130 mg/j en 2 fois	Diminution de la calcémie moyenne de J7 à J28	Cinalcalcet : 16,2% Placebo : 5,8%
20000159 Ouverte, non contrôlée	Patients ayant terminé l'étude 990120 (groupes actif et placebo)	n= 45	<u>Adaptation</u> † : - 12 semaines - 60 à 100 ou 120 mg/j en 2 fois <u>Entretien</u> - 4,5 ans - 60, 100 ou 120 mg/j en 2 fois	% de patients ayant une calcémie < 10,3 mg/ml tout au long de l'étude	80%

HPT : hyperparathyroïdie ; iPTH : hormone parathyroïdienne intacte ; † : critères d'adaptation de la dose non disponibles

L'analyse groupée faite par l'EMA des données des 4 études a montré une diminution de la calcémie dans chacun des 3 sous groupes de patients définis ci-dessus. Cette diminution s'est maintenue pendant la durée du traitement, avec toutefois des variations individuelles et des écarts-types importants³.

Cette analyse groupée n'a pas montré de différence significative pour le taux plasmatique de iPTH entre les patients traités par Mimpara et les patients ayant reçu le placebo³.

3.1.2 Etude pivot (20000204), réalisée chez des patients ayant une hyperparathyroïdie plus sévère : cancer de la parathyroïde ou HPT primaire en impasse thérapeutique.

Des résultats intermédiaires de cette étude ont été déposés lors de la demande d'AMM initiale de Mimpara (29 patients étaient inclus dont 21 avaient un cancer de la parathyroïde).

Méthode :

- Critères d'inclusion :
 - o cancer de la parathyroïde
 - o HPT primaire en impasse thérapeutique : échec ou contre-indication à la parathyroïdectomie.
- Schéma de l'étude : ouverte, non contrôlée, comprenant une phase d'adaptation de la dose de 2 à 16 semaines avec visites hebdomadaires et une phase d'entretien avec visites toutes les 8 semaines.
- Critère de jugement principal : proportion de sujets ayant une réduction de la calcémie ≥ 1mg/dl à la fin de la phase d'adaptation de la dose.
- Critères de jugement secondaires :
 - o Proportion de sujets ayant une calcémie dans les limites de la normale : ≤10,3 mg/dl à la fin de la phase d'adaptation
 - o Taux absolu, modification par rapport au taux initial, pourcentage de modification par rapport au taux initial du calcium, N-telopeptide et phosphatase alcaline osseuse sériques et de la PTH intacte plasmatique à la fin de la phase d'adaptation
 - o Tolérance
- Analyse statistique :
 - o Le nombre de sujets nécessaires a été calculé à partir du résultat de l'étude 990120 dans laquelle 79% des patients traités ont eu une réduction de la

calcémie ≥ 1 mg/dl à la fin de la période d'adaptation. Pour que les bornes de l'intervalle de confiance à 95% du taux des patients ayant une réduction de la calcémie ≥ 1 mg/dl à la fin de la période d'adaptation soient comprises entre 67 et 90%, le nombre de sujets nécessaires a été calculé à 50 patients.

- Tous les sujets inclus figurent dans l'analyse statistique (analyse descriptive).
- Traitement : la posologie initiale était de 60 mg par jour en deux prises. Elle était ensuite ajustée en fonction de la calcémie et de la tolérance, la posologie maximale étant de 360 mg/jour en 4 prises. L'augmentation de dose était arrêtée lorsque la calcémie était ≤ 10 mg/dl, lorsque la posologie quotidienne maximale autorisée était atteinte ou en cas d'effets indésirables.

Résultats :

- Au total, quarante six patients ont été inclus. Leurs principales caractéristiques figurent dans le *tableau 3* :

Tableau 3 : caractéristiques à l'inclusion

	Cancer de la parathyroïde (n=29)	HPT primaire (n=17)
Femmes - n	15	8
Hommes - n	14	9
Age moyen (ans) \pm écart-type	51 \pm 14,4	65,7 \pm 9
Calcémie initiale moyenne \pm écart-type (mg/dl)	14,1 \pm 2,31	12,7 \pm 0,75
Taux initial moyen de iPTH \pm écart-type (pg/ml)	697,3 \pm 497	243,4 \pm 105
Taux initial médian de iPTH (pg/ml)	491	266,5
Taux initial moyen de phosphatase alcaline osseuse \pm écart-type (ng/ml)	72,6 \pm 110,8	60,4 \pm 110,7
Taux initial moyen de N-telopeptide \pm écart-type (nM)	110,3 \pm 143,9	78,8 \pm 158,6

- Exposition :
 - pour les patients ayant une HPT primaire, la durée moyenne de traitement a été de 347 \pm 283 jours (écart-type) (32 à 1105 jours) et pour les patients ayant un cancer de la thyroïde, de 335 \pm 306 jours (écart-type) (1 à 1051 jours).
 - La dose médiane a été de 270 mg par jour en 3 prises à la fin de la phase d'adaptation et à la fin de l'étude pour les patients ayant un cancer de la thyroïde ; elle a été de 140 mg par jour en 2 prises à la fin de la phase d'adaptation et 120 mg par jour en 2 prises à la fin de l'étude pour les patients ayant une HPT primaire.
- Critère de jugement principal :
A la fin de la phase d'adaptation de la dose, 33 patients inclus sur 46, dont 15/17 ayant une HPT primaire et 18/29 ayant un cancer de la thyroïde avaient une diminution de la calcémie ≥ 1 mg/dl.
- Critères de jugement secondaires :
Leurs résultats figurent dans le *tableau 4*.

Tableau 4 : critères de jugement secondaires

Valeurs en fin période d'adaptation	Cancer de la parathyroïde (n=29)	HPT primaire (n=17)
Patients ayant une calcémie $\leq 10,3$ mg/d (n ; %)	18 ; 17%	9 ; 53%
Calcémie moyenne \pm SE* (étendue) (mg/dl)	12,4 \pm 0,5 (8,9 -17,4)	10,4 \pm 0,3 (8,5 – 12,7)
Diminution moyenne de la calcémie \pm SE* (mg/dl)	1,7 \pm 0,63	2,3 \pm 0,32
Diminution moyenne de la calcémie \pm SE* (%)	9,7 \pm 4,73	17,9 \pm 2,3
Taux moyen de iPTH \pm SE* (pg/ml)	593 \pm 67,7	396 \pm 158,2
Taux médian de iPTH (pg/ml)	686	173
Variation moyenne du taux de iPTH \pm SE* (%)	- 6,1 \pm 7,27	- 2,6 \pm 13,65
Taux moyen de phosphatase alcaline osseuse \pm SE*(ng/ml)	114,2 \pm 28,9	82,2 \pm 37
Taux moyen de N-telopeptide \pm SE* (nM)	142,9 \pm 37,8	168,1 \pm 118,9

* : écart-type de la moyenne

3.2. Tolérance

3.2.1 Etudes ayant inclus des patients présentant une hyperparathyroïdie primaire légère à modérée (980125, 990160, 990120, 20000159).

Leurs principaux résultats figurent dans les *tableaux 5 et 6* :

Tableau 5 : études de recherche de dose

Etude / Méthode	Effectifs	Durée / Dose	Critères	Résultats
980125 Randomisée, double aveugle, contrôlée vs placebo Recherche de dose	<u>1^{ère} phase</u> : Cinalcalcet : n=32 Placebo : n=8 <u>2^{ème} phase</u> : Cinalcalcet : n=16 Placebo : n=6	<u>1^{ère} phase</u> : - 6 semaines - 50, 75, 100 mg/j en 1 fois <u>2^{ème} phase</u> : - 2 semaines - 60, 80, 100 mg/j en 2 fois	- % de patients ayant 1 EI ; 1 EIG ; sorties d'essai pour intolérance ; - Principaux effets indésirables*	<u>1^{ère} phase</u> : - cinalcalcet: EI : 66% EIG : 0 Sorties d'essai : 75 mg/33%, 100 mg/50% - placebo : EI : 13% <u>2^{ème} phase</u> : - cinalcalcet: EI : 25% EIG : 0 - placebo : EI : 33% - Étourdissements, myalgies, nausées, paresthésies
990120 Randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo	Cinalcalcet : n=40 Placebo : n=38	<u>Adaptation</u> : - 12 semaines - de 60 à 80 ou 100 mg/j en 2 fois † <u>Entretien</u> : - 12 semaines - 60, 80 ou 100 mg/j en 2 fois <u>Suivi sous traitement</u> : 28 semaines	- % de patients ayant 1 EI ; 1 EIS, 1 EIG ; sorties d'essai pour intolérance - Principaux effets indésirables*	- cinalcalcet: EI : 55% EIS : 15% EIG : 0 sorties d'essai : 20% - placebo : EI : 32% EIS : 5% EIG : 0 sorties d'essai : 16% - nausées, myalgies, paresthésies

EI : effet indésirable (lié au traitement) ; EIS : effet indésirable sévère ; EIG : événement indésirable grave ; * : liés au traitement sous cinalcalcet et survenus chez plus de 10% des patients au cours de la 2^{ème} phase ; † : liés au traitement sous cinalcalcet et survenus chez plus de 10% des patients ;

Tableau 6 : études à dose fixe

Etude / Méthode	Effectifs	Durée / Dose	Critères	Résultats
990160 Randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo	Cinalcalcet : n=6 Placebo : n=4	- 4 semaines - 130 mg/j en 2 fois	- % de patients ayant 1 EI ; 1 EIS, 1 EIG ; sorties d'essai pour intolérance - Principaux effets indésirables	- cinalcalcet: EI : 50% EIS : 17% EIG : 0 sorties d'essai : 0% - placebo : EI : 0% - nausées, douleurs abdominales, paresthésies
20000159 Ouverte, non contrôlée extension de l'étude 990120	n= 45	<u>Adaptation</u> † : - 12 semaines - 60 à 100 ou 120 mg/j en 2 fois <u>Entretien</u> - 4,5 ans - 60, 100 ou 120 mg/j en 2 fois	- % de patients ayant 1 EI ; 1 EIG ; sorties d'essai pour intolérance - Principaux effets indésirables	EI : 29% EIG : 0 sorties d'essai : 4% arthralgies, myalgies et diarrhée

EI : effet indésirable (lié au traitement) ; EIS : effet indésirable sévère ; EIG : événement indésirable grave ;

3.2.2 Etude pivot (20000204), réalisée chez des patients ayant une hyperparathyroïdie plus sévère : cancer de la parathyroïde ou HPT primaire en impasse thérapeutique.

Quatre vingt cinq pour cent des patients (39/46) ont présenté au moins un effet indésirable (considéré comme lié au traitement) ; 9% des patients (4/46) ont présenté un effet indésirable grave et 2% (1/46) un effet indésirable mettant en jeu le pronostic vital. Nausées et vomissements ont été les effets indésirables les plus fréquents.

Vingt pour cent des patients (9/46) ont interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable. Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été : hypercalcémie, fracture et déshydratation.

Huit patients sont décédés pendant l'étude ; aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement.

3.2.3 Conclusion de l'EPAR pour l'ensemble des études :

L'analyse des études effectuée dans l'EPAR a conclu que le profil de tolérance du Cinalcalcet était similaire dans chacune des 5 études chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire. Dans les études en double aveugle, nausées, étourdissements, fatigue, diarrhée et paresthésies ont été plus fréquents dans les groupes Cinalcalcet que dans les groupes placebo. L'événement indésirable le plus fréquent a été la nausée.

3.3. Conclusion

Le laboratoire a déposé 5 études de phase II.

Quatre de ces études étaient des études de recherche de dose et/ou de tolérance. Dans ces études, des patients ayant une hyperparathyroïdie primaire légère à modérée ont été inclus ; 139 d'entre eux ont reçu différentes doses de Mimpara et 56 ont reçu le placebo. Leurs données ont fait l'objet d'une analyse groupée de lors de l'examen de l'extension d'indication par l'EMA. Cette analyse a montré chez les patients traités une diminution immédiate de la calcémie qui s'est maintenue pendant la durée du traitement, avec toutefois des variations individuelles et des écarts-types importants⁴.

Dans une étude ouverte non comparative 46 patients ayant une hyperparathyroïdie plus sévère dont 29 avaient un cancer de la parathyroïde et 17 une HPT primaire en impasse thérapeutique (échec ou contre-indication à la parathyroïdectomie) ont été inclus. A la fin de la période d'adaptation de la dose, 15 des 17 patients ayant une HPT primaire en impasse thérapeutique avaient une diminution de la calcémie ≥ 1 mg/dl ; 9/17 avaient une calcémie $\leq 10,3$ mg/d.

Dans les études en double aveugle, nausées, étourdissements, fatigue, diarrhée et paresthésies ont été plus fréquent dans les groupes traités par Mimpara que dans les groupes placebo. L'événement indésirable le plus fréquent a été la nausée.

4 EPAR de Mimpara - www.emea.europa.eu

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

- L'hyperparathyroïdie primaire est responsable de complications graves telles que lithiase calcique, ostéite fibrokystique, chondrocalcinose, ostéoporose, asthénie, dépression, troubles digestifs⁵.
- Les spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif et symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Intérêt de santé publique
Malgré sa gravité, l'hypercalcémie secondaire à une hyperparathyroïdie primaire représente un fardeau de santé publique faible du fait du nombre restreint de patients concernés.
Compte tenu des traitements existants, la prise en charge de cette situation clinique ne constitue pas un besoin de santé publique. Toutefois, MIMPARA est une thérapeutique intéressante en cas de parathyroïdectomie contre-indiquée ou non cliniquement appropriée.
Dans ces situations, MIMPARA pourrait diminuer la morbi-mortalité et améliorer la qualité de vie. Toutefois, l'impact attendu n'est pas évaluable.
En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité MIMPARA dans cette indication.
- Mimpara est un traitement de seconde intention, en cas d'échec ou de contre-indication à la chirurgie.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Mimpara, apporte une amélioration modérée du service médical rendu (ASMR de niveau III), dans le traitement de l'hypercalcémie chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire, en cas d'échec ou de contre-indication à la parathyroïdectomie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique

Recommandation de la SFE⁶ :

L'intervention chirurgicale est le traitement de première intention pour les patients présentant une hyperparathyroïdie primitive asymptomatique, si elle n'est pas rendue dangereuse par la coexistence d'autres pathologies ou par un état général précaire et après discussion avec le patient.

Si la chirurgie première n'est pas possible ou pas souhaitée, une surveillance médicale peut être préconisée, *en dehors de la présence d'un des critères majeurs suivants* :

- Age < 50 ans
- Symptômes cliniques ou atteintes tissulaires liés à l'hypercalcémie (lithiase urinaire, néphrocalcinose, signes osseux, chondrocalcinose....)

5 Cazalda-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devoux B *et al.* Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique, consensus d'expert de la SFE-2005-WW.endocrino.net

6 Cazalda-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devoux B *et al.* Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique, consensus d'expert de la SFE-2005-WW.endocrino.net

- Hypercalcémie ≥ 110 mg/ml ou 2,75 mmol/l avec protéides normaux (le calcium ionisé n'est pas retenu en raison des aléas de dosage)
- Calciurie > 400 mg/24h ou 10 mmol/24h
- Diminution du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD (de préférence) (ou la formule de Cockcroft et Gault avec ses limites chez les patients âgés) en dessous de 60 ml/min/1,73m² établissant le diagnostic de maladie rénale chronique
- Densité osseuse (DXA) avec un T-score $\leq -2,5$ DS à n'importe quel site. A évaluer sur 2 sites, le col du fémur constituant le 1^{er} site de référence (la mesure au rachis lombaire étant moins fiable avec l'âge).
Pas de consensus pour la définition de l'ostéoporose densitométrique (basée sur le T-score) chez l'homme.

Recommandation du NIH⁷ :

L'intervention chirurgicale en cas d'hyperparathyroïdie primitive est recommandée dans les cas suivants :

- Age < 50 ans
- Suivi adéquat impossible
- Hypercalcémie > 1 mg/dl au dessus de la limite supérieure de la normale
- Calciurie > 400 mg/24h
- Diminution de 30% de la fonction rénale
- Complications de l'hyperparathyroïdie dont la néphrocalcinose, l'ostéoporose (T-score $< 2,5$ DS au niveau lombaire, de la hanche ou du poignet) ou problème psychoneurologique sévère.

4.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

Mimpara est un traitement de seconde intention dans le traitement de l'hypercalcémie chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire, en cas d'échec ou de contre-indication à la parathyroïdectomie.

4.4. Population cible

La prévalence de l'hyperparathyroïdie primitive en Europe est de l'ordre de 2/1000⁸. On peut donc estimer que le nombre de patients de 18 ans ou plus ayant une hyperparathyroïdie primitive à environ 99 000 personnes.

Les formes symptomatiques représenteraient 20% des cas⁹ soit 19 800 personnes.

Le taux d'échec du traitement chirurgical après première chirurgie serait compris entre 3 et 5% et la proportion de patients en échec après deuxième chirurgie serait de l'ordre de 0,5 à 1% (avis d'expert). Le nombre de patient relevant d'un traitement chirurgical mais ne pouvant être opérés n'est pas connu ; toutefois les contre indications au traitement chirurgical sont rares du fait du développement des techniques de chirurgie mini-invasive et des possibilités offertes par l'anesthésie locale (avis d'expert). On estime donc entre 1% et 2% la proportion de patients non opérables

La population cible de MIMPARA dans cette indication serait donc de l'ordre de 250 à 560 patients.

7 Bilezikian J.P., Potts J., Fuleihan G.E.H. *et al.* Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century

8 Dalemo S, Hjerpe P, Boström Bengtsson k. Diagnosis of patients with raised serum calcium level in primary care, Sweden. Scandinavian journal of primary Health Care, 2006;24:160-165

9 Cazalda-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devoux B *et al.* Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique, consensus d'expert de la SFE-2005-WW.endocrino.net

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 dans la nouvelle indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%