

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 avril 2014

MIMPARA 30 mg, comprimé 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, comprimé 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, comprimé 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)

Laboratoire AMGEN S.A.S.

DCI	cinacalcet (chlorhydrate de)
Code ATC (2011)	H05BX01 (autres agents anti-parathyroïdiens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« 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.</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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	22 octobre 2004 ; 19 juin 2008 : 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 Préciser les spécificités éventuelles (AMM conditionnelles, sous circonstances exceptionnelles, PGR ou autre suivi particulier ...)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC	2011 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
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 18 mai 2006 (JO du 1 juin 2006).

Rappel des avis précédents :

Avis du 7 septembre 2005 :

Inscription sécurité sociale et collectivités dans les 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. »

SMR : important dans les deux indications.

ASMR :

- 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 des traitements conventionnels actuellement disponibles et ayant une PTH > 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/ml¹.

¹ Block G. et al. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. J Am Soc Nephrol 15: 2208-2218, 2004.

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.

Demande d'étude post inscription :

La Commission de Transparence a demandé 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 était demandé 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 indésirables de ce traitement.

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

Avis du 4 février 2009 :

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 ».

SMR : important

ASMR : modérée (de niveau III)

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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. ».

04 POSOLOGIE

Cf RCP.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Indication dans l'hyperparathyroïdie secondaire des patients dialysés

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent dans cette indication.

Indication de l'hypercalcémie des patients ayant un cancer de la parathyroïde

Dans cette indication, les comparateurs sont les bisphosphonates :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR
OSTEPAM (acide pamidronique) NORDIC PHARMA	NON	Traitement des hypercalcémies sévères d'origine maligne	18/06/2003	important
PAMIDRONATE DE SODIUM (acide pamidronique) HOSPIRA, MYLAN, RATIOPHARM		Hypercalcémie d'origine maligne	15/03/2006 (Ratiopharm)	important
ZOMETA (acide zolédronique) NOVARTIS EUROPHARM LTD et génériques MYLAN, FRESENIUS, KABI, HOSPIRA, MEDAC, SANDOZ		Traitement de l'hypercalcémie induite par les tumeurs (TIH) chez les patients adultes	06/11/2013	important
BONDRONAT 6 mg 2 mg (acide ibandronique) ROCHE		Traitement de l'hypercalcémie induite par les tumeurs avec ou sans métastases	21/07/2010 20/07/2005	insuffisant important
CLASTOBAN 300mg/5 ml 800 mg (acide clonodronique) BAYER SANTE		Traitement initial des hypercalcémies sévères d'origine maligne Traitement des hypercalcémies malignes en relais de la forme injectable	21/07/2010	important
LYTOS (acide clonodronique) RIEMSER PHARMA GMBH		Traitement des hypercalcémies malignes en relais de la forme injectable	21/07/2010	important
PAMINJECT (acide pamidronique) EG LABO - Laboratoires EuroGenerics		Hypercalcémies d'origine maligne	06/07/2005	important

*CPT : classe pharmacothérapeutique

Les spécialités à base de calcitonine, indiquées dans l'hypercalcémie d'origine maligne, sont des médicaments d'appoint dans le traitement initial des formes sévères. Elles ne sont pas considérées comme des comparateurs pertinents.

Indication de l'hypercalcémie des patients ayant une hyperparathyroïdie primaire

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent dans cette indication (la vitamine D est recommandée uniquement en cas de compensation d'une carence et les bisphosphonates en cas d'atteinte osseuse²).

05.2 Autres technologies de santé

Cancer de la parathyroïde :

Chirurgie

² 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

06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé trois études randomisées (EVOLVE, ADVANCE et OPTIMA) et une étude observationnelle suite à la demande de la Commission de la transparence concernant le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients insuffisants rénaux dialysés. Deux méta-analyses d'essais randomisés étudiant l'effet du cinacalcet chez des patients dialysés ont été identifiées^{3,4}. Seule la seconde a été prise en compte, la première n'incluant pas l'étude EVOLVE. Le laboratoire n'a pas déposé de nouvelles données concernant le traitement de l'hypercalcémie secondaire à un cancer de la parathyroïde ou à une hyperparathyroïdie primaire.

06.1 Etudes randomisées

06.1.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité : une étude randomisée en double aveugle contre placebo (EVOLVE) et deux études randomisées ouvertes (ADVANCE et OPTIMA).

Etude EVOLVE

Méthode

Objectif :

Evaluer l'efficacité du cinacalcet sur la diminution de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez des patients insuffisants rénaux hémodialysés.

Schéma de l'étude :

Essai contrôlé randomisé (1 :1) en double aveugle contre placebo.

La randomisation était stratifiée sur l'existence d'un diabète et sur le pays.

Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal était le délai jusqu'au décès toutes causes ou jusqu'au premier accident cardiovasculaire non mortel (infarctus du myocarde, hospitalisation pour angor instable, insuffisance cardiaque, accident vasculaire périphérique).

Critères de jugement secondaires :

Délai avant :

- décès toutes causes,
- décès de cause cardiovasculaire,
- infarctus du myocarde, fatal ou non,
- hospitalisation pour angor instable fatal ou non,
- épisode d'insuffisance cardiaque fatal ou non,
- accident vasculaire périphérique fatal ou non,
- accident vasculaire cérébral fatal ou non,
- fracture
- parathyroïdectomie

Critères d'inclusion :

- patients âgés de 18 ans ou plus

³ Zhang Q et al. Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. PLoS One.: 2012; 7 (10)

⁴ Palmer S et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS Med. 2013; 10 (4)

- hémodialysés 3 fois par semaine depuis au moins 3 mois avant l'inclusion
- PTHi \geq 300 pg/mL, calcémie \geq 8,4 mg/dL, Ca x P \geq 45 mg²/dL²

Critères de non inclusion :

- état de santé non stabilisé selon l'investigateur
- parathyroïdectomie au cours des 12 semaines précédant l'inclusion ou prévue dans les 6 mois suivants
- maladie concomitante grave (diminuant l'espérance de vie)
- traitement par cinacalcet dans les 3 mois précédant l'inclusion
- hospitalisation dans les 12 semaines avant inclusion pour infarctus du myocarde, angor instable, insuffisance cardiaque, dialyse non prévue, maladie vasculaire périphérique, accident vasculaire cérébral
- crise convulsive dans les 12 semaines avant la randomisation
- transplantation prévue

Traitement étudié

Durée :

- Phase d'augmentation de la dose : 20 semaines, avec 1 visite toutes les 2 semaines
- Phase de suivi : jusqu'à 4 ans avec 1 visite toutes les 8 semaines au cours de laquelle une adaptation de la dose était effectuée si nécessaire.

Doses :

- Les doses possibles de cinacalcet ou de placebo étaient de 30, 60, 90, 120, ou 180 mg/j.
- La dose initiale quotidienne était de 30 mg/j en 1 fois. Elle était augmentée si le taux de PTH mesuré lors de la visite précédente était $>$ 300 pg/ml. Elle n'était pas augmentée si le taux de calcémie était $<$ 8,0 mg/dl, si le sujet présentait des symptômes d'hypocalcémie, s'il avait atteint la dose la plus forte ou s'il avait présenté un événement indésirable empêchant une augmentation de la dose.
- La dose était diminuée si le taux de PTH était $<$ 150 pg/ml lors de 2 visites consécutives sans possibilité de diminuer la dose de vitamine D, en cas d'événement indésirable nécessitant une diminution de la dose, si la calcémie était $<$ 7,5 mg/dl ou si le sujet présentait des symptômes d'hypocalcémie.

Si un sujet recevant la dose la plus faible présentait les critères d'une diminution de dose, le traitement était interrompu. Il était repris si le taux de PTH était \geq 300 pg/mL, avec une calcémie \geq 7.5 mg/dL et en l'absence de signes d'hypocalcémie ou de tout événement indésirable rendant impossible la reprise du traitement.

Traitements associés autorisés dans le groupe cinacalcet et dans le groupe placebo :

Traitements de l'hyperparathyroïdie secondaire et des troubles du métabolisme minéral tels que vitamine D ou chélateurs du phosphore, sur décision de l'investigateur.

Méthode statistique

Au total, 3800 sujets devaient être inclus. L'étude devait être poursuivie jusqu'à la survenue de 1882 événements entrant dans la composition du critère principal de jugement.

Des courbes de survie de Kaplan-Meier étaient établies pour l'analyse du critère principal de jugement et comparées à l'aide du test du Log-rank stratifié sur l'existence d'un diabète à l'inclusion et sur le pays. Trois analyses intermédiaires étaient programmées, après la survenue de 20%, 50% et 75% du nombre prévu des événements composant le critère principal de jugement. La multiplicité des tests était prise en compte dans l'analyse.

Les critères de jugement secondaires ne devaient être analysés que si l'analyse du critère de jugement principal montrait une différence significative.

L'analyse a été effectuée en intention de traiter.

Résultats

Un total de 3 883 patients a été inclus, 1 948 dans le groupe cinacalcet et 1 935 dans le groupe placebo.

Leurs principales caractéristiques à l'inclusion figurent dans le *tableau 1* :

Tableau 1 : principales caractéristiques des patients à l'inclusion

	Cinacalcet (n=1948)	Placebo (n=1935)
Femmes n (%)	809 (41.5)	769 (39.7)
Hommes n (%)	1139 (58.5)	1166 (60.3)
Age moyen (ans) ± écart-type	54.8 ± 14.5	54.0 ± 14.2
Antécédent de diabète n (%)	654 (33.6)	648 (33.5)
Antécédent de parathyroïdectomie n (%)	91 (4.7)	87 (4.5)
Durée moyenne de la dialyse (mois) ± écart-type	63.5 ± 61.4	64.5 ± 62.2
Antécédent de transplantation rénale n (%)	257 (13.2)	242 (12.5)

La durée médiane (étendue) de traitement a été de 21,17 (0,0 – 64,1) mois dans le groupe cinacalcet et 17,48 (0,0 – 63,6) mois dans le groupe placebo.

Critère de jugement principal :

Le résultat du test du Log-rank ajusté sur l'existence d'un diabète à l'inclusion et le pays n'a pas mis en évidence de différence significative pour la comparaison des courbes de survie : $p=0,112$; Selon le modèle de Cox stratifié sur l'existence d'un diabète à l'inclusion et le pays, le hasard ratio était de 0,93 [IC 95% : 0,85 ; 1,02].

Au total, 938 événements (48,2% des patients) sont survenus dans le groupe traité par cinacalcet et 952 (49,2%) dans le groupe recevant le placebo.

Le taux d'événements annualisé a été de 14,0% [IC 95% : 13,2 - 14,9] dans le groupe traité et de 14,8% [IC 95% : 13,9 - 15,7] dans le groupe placebo.

Etude ADVANCE^{5, 6, 7}

Méthode

Objectif :

Comparer l'effet du cinacalcet associé à une dose faible de vitamine D à celui d'une dose adaptée de vitamine D seule, sur la progression des calcifications vasculaires chez des sujets dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique.

Il est toutefois à noter qu'il est précisé dans les recommandations KDIGO 2010⁸ qu'un patient porteur de calcifications vasculaires doit être considéré comme étant à risque cardiovasculaire. Il n'y a pas de preuve montrant que la diminution des calcifications artérielles puisse réduire la mortalité.

Schéma de l'étude :

Essai contrôlé randomisé (1 : 1) ouvert en deux groupes parallèles.

Critère de jugement principal :

Pourcentage de modification du score CAC⁹ mesuré selon la méthode d'Agatston¹⁰ (basée sur la surface, la densité et le nombre des lésions calcifiées des artères coronaires) et selon la méthode volumétrique, entre l'inclusion et la semaine 52. La mesure des calcifications selon la méthode volumétrique n'était pas prévue dans le protocole initial.

⁵ Rapport d'étude clinique

⁶ Floege J, Raggi P, Block G A, Urena Torre sP, Csiky B, Naso A et al. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE study: effects of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol dial. Transplant.* 2010; 25: 1916-1923

⁷ Raggi P, Chertow G, Urena Torres P, Csiky B, Naso A, Nossuli K et al. The ADVANCE study : a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial. Transplant* 2011; 20: 1327-1339

⁸ Jean C et Chazot C. L'essentiel des nouvelles recommandations des kidney disease : improving global outcome (KDIGO) pour les désordres du métabolisme minéral osseux à l'usage du clinicien francophone. *Néphrologie et thérapeutique* 2010 ; 6 : 151-7

⁹ Coronary Artery Calcium score

¹⁰ Agatston AS, Janowitz WR, Hildner F, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15 :827-32.

Critères d'inclusion :

- adultes dialysés depuis au moins 3 mois
- concentration en PTH plasmatique intacte (iPTH) >300 pg/ml ou PTH bio intacte (biPTH)>160 pg/ml
- score calcique coronaire (CAC) mesuré selon la méthode d'Agatston ≥ 30
- calcémie $\geq 8,4$ mg/dl

Critères de non inclusion :

- traitement antérieur par cinacalcet
- traitement par un chélateur du phosphore ne contenant pas de calcium tel que sevelamer, carbonate de lanthane, sel d'aluminium dans les 30 jours précédant l'inclusion,
- traitement par bisphosphonates, début de traitement ou changement de dose d'un hypocholestérolémiant dans les 30 jours précédant l'inclusion,
- fibrillation auriculaire, antécédent de pontage coronarien ou de mise en place d'un stent, d'une valve cardiaque ou aortique, transplantation cardiaque, anévrisme de l'aorte, présence d'un pacemaker,
- parathyroïdectomie datant de moins de 3 mois ou programmée dans les 6 mois

Traitements :

Durée :

- phase d'adaptation des doses : 20 semaines
- phase de suivi : 32 semaines

Groupe cinacalcet + vitamine D :

- La dose initiale de cinacalcet, de 30 mg/j, était augmentée à 60, 90, 120 ou 180 mg/jour par intervalles de 4 semaines si la iPTH était >300 pg/ml ou la biPTH>160 pg/ml ou la calcémie $\geq 8,0$ mg/dl et en l'absence d'effets indésirables. La dose pouvait être diminuée si nécessaire.
- Vitamine D: soit calcitriol, 0,5 μ g, alfacalcidol 1 μ g, doxercalciferol 1 μ g ou paricalcitol 2 μ g en IV avec chaque dialyse soit calcitriol oral 0,25 μ g 1 jour /2 ou alphacalcidol oral 0,25 μ g/jour. Les sujets recevant des doses plus faibles de vitamine D ou n'en recevant pas à l'inclusion on continué de la même façon.

Groupe contrôle :

Vitamine D à la dose prescrite avant inclusion, ajustée ensuite si nécessaire.

Méthode statistique :

Le nombre de sujets nécessaires calculé pour mettre en évidence une différence de 15% entre les traitements pour le score CAC selon la méthode d'Agatston, avec une puissance de 80%, un risque α de 5% et un écart-type de 35%, était de 165 par groupe.

Le critère de jugement principal a été analysé par test de Cochran-Mantel-Haenszel généralisé, stratifié en 3 classes selon le score CAC à l'inclusion (≥ 30 à 399, ≥ 400 à 999, ≥ 1000)

Il n'est pas mentionné d'adaptation du seuil de significativité à la suite de l'ajout de l'analyse du critère principal de jugement mesuré selon une seconde méthode.

Analyse des résultats :

L'analyse d'efficacité n'a pas été effectuée en intention de traiter. Elle a concerné les patients qui avaient une mesure du score CAC à l'inclusion et en fin d'étude, avaient terminé le traitement et n'avaient pas consommé de médicaments non autorisés depuis plus de 2 semaines, soit 115 patients dans le groupe cinacalcet et 120 dans le groupe contrôle.

Résultats

Un total de 180 patients a été inclus et 140 patients ont terminé l'étude dans chaque groupe de traitement.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion figurent dans le tableau 2 :

Tableau 2 : caractéristiques des patients à l'inclusion

	Cinacalcet n=180	Contrôle n=180
Femmes n (%)	68 (38)	85 (47)
Hommes n (%)	112 (62)	95 (53)
Age moyen (ans)	61,2 ± 12,6	61,8 ± 12,8
Score CAC total (médiane, Q1-Q3)	670,35 (220,7 ; 1348,3)	614,0 (202,1 ; 1575,3)

Les résultats de l'analyse du critère de jugement principal figurent dans le tableau 3 :

Tableau 2 : pourcentage de modification du score CAC total entre l'inclusion et la semaine 52

	Cinacalcet n=115	Contrôle n=119	p*
Score CAC total (médiane, Q1-Q3)			
Méthode d'Agatston	24,3 (-1,1 ; 63,1)	31,3 (7,6 ; 81,1)	ns
Méthode volumétrique	22,3 (1,7 ; 51,6)	30,1 (10,3 ; 178,0)	0,009

* test de Cochran-Mantel-Haenszel généralisé

Etude OPTIMA^{11, 12}

Cette étude randomisée (2 :1) ouverte avait pour but de comparer l'efficacité d'un traitement incluant du cinacalcet (dose quotidienne : 30, 60, 90, 120, ou 180 mg) à celle d'un traitement conventionnel (vitamine D et chélateur du phosphate) dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez des patients dialysés.

Le critère de jugement principal était la proportion de sujets ayant une iPTH moyenne \leq 300 pg/ml pendant la période d'évaluation de l'efficacité (période de 7 semaines précédée d'une phase d'optimisation des doses de 16 semaines). La concentration de iPTH était mesurée toutes les 2 semaines.

Un total de 368 patients a été inclus dans le groupe cinacalcet et 154 dans le groupe recevant un traitement conventionnel ; 76% (n=150) des patients du groupe cinacalcet et 82% des patients du groupe contrôle ont terminé la période d'évaluation de l'efficacité.

Soixante et onze pour cent des patients inclus dans le groupe cinacalcet avaient une iPTH moyenne \leq 300 pg/ml pendant la phase d'évaluation de l'efficacité versus 22% dans le groupe contrôle (p < 0,001).

06.1.2 Tolérance/Effets indésirables

Etude EVOLVE

Tous les sujets ayant reçu au moins 1 dose de cinacalcet ont été inclus dans l'analyse.

Dans le groupe traité par cinacalcet, 93,2% des patients ont présenté des événements indésirables et 90,9% dans le groupe placebo.

La durée totale de suivi étant différente dans les 2 groupes (environ 264 années-patients supplémentaires dans le groupe cinacalcet), les incidences des événements indésirables ont été exprimées pour 100 années-patients :

- les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe cinacalcet et dans le groupe placebo ont été des nausées (18,3 versus 9,1% années-patients), vomissements (15,4 versus 8,0%) et diarrhée (12,0 versus 11,5%),

¹¹ Rapport d'étude clinique

¹² Messa P, Macàrio F *et al.* The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (SENSIPAR/MIMPARA) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 36-45.

- l'incidence de l'hypocalcémie a été 6,0% dans le groupe cinacalcet et 0,7% dans le groupe placebo,
- l'incidence des événements indésirables possiblement attribuables au traitement a été 35,3% dans le groupe cinacalcet et 11,3% dans le groupe placebo. Les plus fréquents ont été des nausées (10,6 versus 2,9%) et vomissements (7,1 versus 1,2%).

Au total, 69% des sujets du groupe cinacalcet et 70,3% du groupe placebo ont présenté un événement indésirable grave. Les plus fréquents ont été des infections (3,1 versus 3,0% années-patients) et pneumonies (3,0 versus 4,9% années-patients).

La proportion de décès dans le groupe cinacalcet a été de 34,7% et dans le groupe placebo de 35,8%. Les causes de décès les plus fréquentes ont été les infections (1,6 versus 1,3% années-patients), les arrêts cardiaques (1,3 versus 1,3% année-patients), les infarctus du myocarde (1,2 versus 1,2% année-patients).

Le traitement a été arrêté chez 21,6% des patients du groupe cinacalcet et 19% du groupe placebo en raison de la survenue d'événements indésirables. Les événements les plus fréquents ayant entraîné un arrêt du traitement ont été des nausées (1,8 versus 0,4% année-patients) des vomissements (1,5 versus 0,2% année-patients) et l'hyperparathyroïdie (0,3 versus 1,1% année-patients). L'incidence de l'hypocalcémie ayant entraîné un arrêt du traitement a été de 0,3% années patients dans le groupe cinacalcet de <0,1 dans le groupe placebo.

L'incidence des événements indésirables individualisés dans le plan de gestion de risque de MIMPARA figurent dans le tableau 1.

Tableau 1 : incidence des événements indésirables individualisés dans le plan de gestion de risques

	Cinacalcet (% patients-années)	Placebo (% patients-années)
Risques identifiés :		
- hypocalcémie	6,7	0,9
- convulsions/épilepsie	1,2	0,8
- hypotension	6,5	6,5
- aggravation d'une insuffisance cardiaque	5,6	7,9
- hypersensibilité (éruption, angioedème, urticaire)	4,9	4,6
Risques potentiels		
- ischémie myocardique	7,1	7,2
- arythmie ventriculaire	0,4	0,6
- fracture	3,6	4,9
- pancréatite aiguë	0,5	0,5
- troubles hépatiques	1,1	1,4
- troubles du système nerveux	24,3	20,5

Etudes randomisées ouvertes (ADVANCE, OPTIMA)

Dans ces études, les patients ont présenté au moins 1 événement indésirable dans 80 à 87% des cas sous traitement par cinacalcet et dans 59 à 87% des cas dans les groupes contrôles.

Les événements indésirables les plus fréquents sous traitement par cinacalcet et dans les groupes contrôle ont été des nausées (32 à 18% versus 8 à 3%), vomissements (24 à 13% vs 12 à 7%), diarrhée (17 à 13% vs 14 à 7%).

Des événements graves ont été signalés pour 23 à 49% des patients des groupes cinacalcet et 17 à 46% des patients des groupes contrôles.

Les sorties d'essai dues à des événements indésirables ont concerné 4 à 6% des patients dans les groupes cinacalcet et 1 à 2% dans les groupes contrôle.

Les décès ont concerné la même proportion (3 à 7%) des effectifs des groupes cinacalcet et contrôle ; ils n'ont pas été considérés comme imputables au traitement excepté dans 1 cas traité par cinacalcet pour lequel une relation au traitement n'a pu être exclue par l'investigateur.

Les événements indésirables attribués au traitement ont concerné 29 à 39% des patients traités par cinacalcet et 0 à 4% des patients inclus dans les groupes contrôle.

06.1.3 Autres données concernant la tolérance

Modifications du RCP :

Depuis 2005, des modifications de RCP ont été réalisées dans les rubriques :

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- 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.
- le cinacalcet n'est pas indiqué chez les patients en insuffisance rénale chronique non dialysés. Les études cliniques ont montré que les patients en insuffisance rénale chronique 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 en insuffisance rénale chronique dialysés traités par cinacalcet. Ceci peut être dû à des calcémies initiales plus basses et/ou à une fonction rénale résiduelle.
- La diminution de la calcémie peut également prolonger l'intervalle QT, entraînant potentiellement une arythmie ventriculaire. Des cas d'allongement du QT et d'arythmie ventriculaire 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 du QT.

Effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation de Mimpara après commercialisation, leurs fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles :

- des cas isolés et liés à une susceptibilité individuelle d'hypotension et/ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une altération de la fonction cardiaque.
- des réactions allergiques, incluant oedème de Quincke et urticaire.
- Allongement de l'intervalle du QT et arythmie ventriculaire causés par une hypocalcémie.

Lettre aux prescripteurs, mars 2013 :

En accord avec l'EMA et l'ANSM, le laboratoire AMGEN a adressé en mars 2013 une lettre aux prescripteurs les informant de la suspension des essais pédiatriques avec MIMPARA en raison du décès d'un patient ayant présenté une hypocalcémie sévère.

Le laboratoire rappelle la nécessité d'un suivi régulier de la calcémie des patients afin de prévenir l'apparition d'une hypocalcémie.

06.2 Etude post-inscription

Dans son avis du 07 septembre 2005, la Commission a demandé 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 convenait notamment de décrire :

- 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 indésirables de ce traitement.

Après une nouvelle demande fin 2006, le laboratoire a proposé de répondre à la demande de la Commission en fournissant les résultats de deux études observationnelles existantes (CinObs et ECHO), ainsi que de deux essais européens (EVOLVE et ADVANCE). Des résultats partiels de ces études ont été fournis à l'appui de la demande de renouvellement d'inscription de MIMPARA en 2010. Sur demande de la Commission, les rapports complets ont été obtenus en février 2012 et en janvier 2013.

Méthodologie proposée :

L'étude observationnelle rétrospective CinObs a été réalisée chez 203 patients pris en charge en ATU, traités entre avril 2004 et janvier 2005, avec recueil de données 6 mois après la première prise de MIMPARA : cette étude n'a pas été retenue (problème de représentativité des patients inclus et d'interprétation des résultats du fait de données manquantes fréquentes).

L'étude observationnelle européenne ECHO a été réalisée entre 2005-2007, auprès de 187 sites (250 attendus), dont 44 en France, dans le but d'évaluer l'utilisation de MIMPARA chez 3 000 patients hémodialysés ou en dialyse péritonéale. Deux volets ont été mis en place : un premier volet rétrospectif remontant à 6 mois avant le début du traitement par MIMPARA, ainsi qu'un volet prospectif, avec au total un an de traitement. Les patients présentaient une insuffisance rénale chronique nécessitant une dialyse. L'objectif principal était la mesure de l'atteinte des objectifs du National Kidney Foundation Outcome Quality Initiative (K/DOQI) par pays après utilisation de MIMPARA. Les critères principaux étaient la proportion de patients ayant atteint les cibles du K/DOQI pour la PTH (hormone parathyroïde), ainsi que pour le produit Calcium-Phosphore (Ca x P), 12 mois après mise sous MIMPARA. D'un point de vue méthodologique, la Commission avait souligné, lors de la validation du protocole, que cette étude pourrait apporter des résultats intéressants sur l'évolution biologique des patients traités par MIMPARA, mais qu'elle ne permettrait pas de recueillir de façon satisfaisante les traitements associés et la stratégie de prise en charge, ainsi que l'évolution des patients en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire. Pour documenter ce risque, le laboratoire a mis en place les deux essais cliniques EVOLVE et ADVANCE.

Principaux résultats de l'étude ECHO (Evaluation of the Clinical Use of MIMPARA in Haemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients, an Observational Study)

Un total de 865 patients a été inclus dont 1607 (86.2%) ont terminé l'étude : 1647 (88.3%) ont été traités pendant 6 mois et 1408 (75.5%) ont été traités pendant 12 mois par MIMPARA. Par ailleurs, 254 patients (13.6%) sont sortis d'étude : décès (n = 100; 5.4%), changement de lieu de traitement (n = 55; 2.9%), retrait du consentement (n = 3; 0.2%) et autre raison (n = 90; 4.8%).

A 12 mois, 453 patients (24.3%) ont arrêté MIMPARA : pour suppression excessive de PTH (n = 67; 3.6%), nausées et vomissements (n = 49; 2.6%), hypocalcémie (n = 11; 0.6%), autres effets indésirables de MIMPARA (n = 19; 1.0%), parathyroïdectomie (n = 20; 1.1%), transplantation rénale (n = 97; 5.2%), non-observance (n = 26; 1.4%), réponse trop faible (n = 8; 0.4%) et autres motifs (n = 128; 6.9%).

Douze mois après l'instauration du traitement par MIMPARA, 18,7% des patients de la cohorte totale avaient atteint les cibles du K/DOQI pour la PTH (hormone parathyroïde), ainsi que pour le

produit Calcium-Phosphore (Ca x P). Les résultats sont assez disparates selon les pays (sans qu'aucun test statistique n'ait été effectué) : de 6,4% pour les patients inclus en Grande Bretagne–Irlande à 22,7% pour les patients français, la moyenne pour les pays de la CEE se situant à 20,7%.

La proportion de patients ayant présenté une réduction d'au moins 30% de la PTH à 12 mois a été de 66% pour la cohorte totale et de 68,6% pour les patients français. Le pourcentage de patients combinant les deux critères (atteinte de la cible du K/DOQI ou ayant une réduction d'au moins 30% de la PTH à 12 mois) est de 68,2% pour la cohorte totale et de 69,6% pour les patients français.

La proportion de patients ayant été hospitalisée a été de 25.9% 6 mois avant l'instauration du traitement par MIMPARA (première période) et de 26.9% 12 mois après (deuxième période). Les motifs les plus fréquents (>1%) d'hospitalisation ont été les suivants : infections (6%), pathologie vasculaire périphérique (2.2%), pathologie cardiaque ischémique (2%), infarctus (1,1%) et fractures (1%).

La fréquence d'admission en soins intensifs a été de 2.1% pendant les 6 mois avant l'instauration de MIMPARA (1^{ère} période) et de 3% entre 6 et 12 mois après (2^{ème} période). La fréquence des fractures symptomatiques a été de 1.7% lors de la 1^{ère} période et de 1.9% lors de la seconde période. Enfin, le taux de parathyroïdectomie a été de 8.4% lors de la première période et de 1.6% lors de la seconde période.

D'autres traitements ont été fréquemment associés : alfacalcidol (40% de coprescription tout au long du suivi), et calcitriol (18%). Les chélateurs du phosphate les plus utilisés ont été le calcium ou le sevelamer chez 81.5% à 90.8% des patients aux différents temps de mesure. Le paricalcitol a été plus rarement co-prescrit mais sa fréquence d'utilisation a augmenté tout au long du suivi : chez 2.7% des patients lors de la première période, 3.7% à l'instauration, 5.6% à 6 mois et 6.5% à 12 mois après l'instauration.

Les effets indésirables non-graves ont concerné 211 patients (11.3%), le plus souvent à type de nausées (85 patients, 4.6%) et vomissements (57 patients, 3.1%). Tous les autres événements ont été retrouvés chez moins d'1% des patients.

Une hypocalcémie a été signalée chez 11 patients (0.6%), sans avoir entraîné d'hospitalisation.

Les effets indésirables graves ont concerné 6 patients (0.3%). Il s'est agit d'un ulcère gastro-intestinal (2 patients), 1 cas d'hypercalcémie avec faiblesse musculaire et paresthésie, 1 cas de convulsions avec pathologie pulmonaire et névralgies associées, 1 cas d'angor et 1 cas d'hypocalcémie.

Conclusion :

Les résultats présentés n'apportent aucun élément permettant d'étayer directement la représentativité des centres et des patients inclus dans cette étude. Cependant, sur les paramètres biologiques, la population de l'étude ECHO semble comparable à celle des essais présentés lors de la primo-inscription de MIMPARA.

Les résultats d'efficacité en pratique courante (critères biologiques) semblent comparables à ceux des essais. Il faut souligner cependant que ces résultats sont le fait de l'ensemble des traitements mis en œuvre et non pas de l'action seule de MIMPARA.

Cette étude, comme attendu en raison des choix méthodologiques faits, n'a apporté en revanche que peu d'éléments sur l'impact de MIMPARA sur la morbi-mortalité, en particulier sur le risque cardiovasculaire.

06.3 Méta-analyse

La méta-analyse de PALMER⁴ a étudié l'effet du cinacalcet chez des patients dialysés. Un total de 14 essais randomisés versus placebo ou groupe non traité par cinacalcet et concernant des patients hémodialysés a été inclus dans les analyses, effectuées en modèle aléatoire. Dans la plupart des analyses, le poids de l'étude EVOLVE a été prépondérant.

Les principaux résultats ont été :

Absence de modification significative du risque de mortalité toutes causes (14 études) : RR = 0,97 [IC 95% : 0,89 ; 1,05].

Diminution des risques :

- de parathyroïdectomie (5 études) :
RR=0,49 [IC 95% : 0,40 ; 1,59],
- d'hypercalcémie (limite : 2,55 ou 2,63 mmol/l selon les études ; 4 études) :
RR=0,23 [IC 95% : 0,05 ; 0,97] ;

Augmentation des risques :

- d'hypocalcémie (limite comprise entre 1,88 et 2,10 mmol/l selon les études ; 12 études) :
RR=7,38 [IC 95% : 5,43 ; 10,03],
- de nausées (12 études) : RR=2,05 [IC 95% : 1,54 ; 2,75],
- de vomissements (9 études) :
RR=1,95 [IC 95% : 1,74 ; 2,18].

06.4 Résumé & discussion

Le laboratoire a déposé trois études randomisées : une étude en double aveugle versus placebo (EVOLVE), dont tous les patients inclus pouvaient recevoir si nécessaire le traitement conventionnel et deux études ouvertes versus vitamine D (ADVANCE), pour l'une, versus traitement conventionnel pour l'autre (OPTIMA).

Dans l'étude EVOLVE (3 883 patients inclus) il n'y a pas eu de différence entre les groupes pour le critère de jugement principal : délai jusqu'au décès toutes causes ou jusqu'au premier accident cardiovasculaire non mortel (infarctus du myocarde, hospitalisation pour angor instable, insuffisance cardiaque, accident vasculaire périphérique).

Dans l'étude ADVANCE il n'y a pas eu de différence entre groupes pour le score calcique coronaire (CAC) mesuré selon la méthode d'Agatston. L'analyse a conclu à une différence significative entre groupes pour le score calcique coronaire mesuré selon la méthode volumétrique ; ce critère n'était pas prévu dans le protocole initial ni dans le plan d'analyse statistique.

Dans l'étude OPTIMA, il y a eu une proportion plus élevée de patients ayant une iPTH moyenne \leq 300 pg/ml dans le groupe cinacalcet que dans le groupe recevant un traitement conventionnel (71% versus 22%, $p < 0,001$).

Les résultats de l'étude post-inscription sur l'efficacité de MIMPARA en pratique courante sur des critères biologiques sont similaires à ceux des essais. Il faut souligner cependant que ces résultats sont le fait de l'ensemble des traitements mis en œuvre et non pas de la seule action de MIMPARA. Cette étude n'a apporté en revanche que peu d'éléments sur l'impact de MIMPARA sur la morbi-mortalité, en particulier sur le risque cardiovasculaire.

Une méta-analyse d'études randomisées versus placebo ou absence de traitement par cinacalcet a conclu à une absence d'effet sur la mortalité toutes causes, une diminution des risques de parathyroïdectomie et d'hypercalcémie, une augmentation des risques d'hypocalcémie, de nausées et vomissements.

Les événements indésirables les plus fréquents au cours des études cliniques ont été les nausées, vomissements et diarrhées.

La possibilité d'hypotension et/ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez des patients avec altération de la fonction cardiaque, peut être due à une hypocalcémie, la non indication chez les patients non dialysés en raison du risque d'hypocalcémie et la possibilité de réactions allergiques incluant œdème de Quincke et urticaire ont été ajoutés au RCP.

06.5 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2013), MIMPARA 30 mg a fait l'objet de 12 514 prescriptions et MIMPARA 60 mg de 3 145 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

06.6 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), l'hypercalcémie chez les patients présentant un cancer de la parathyroïde, 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 et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{8,13}.

Depuis les dernières évaluations par la Commission le 7 septembre 2005 et le 4 février 2009, la place de MIMPARA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

13 Goldsmith DJA. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol Dial Transplant Advance Access* published September 9, 2010, doi: 10.1093/ndt/gfq513.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

Traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients insuffisants rénaux 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,
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques,
- ▶ MIMPARA est une spécialité de seconde intention, après échec des autres traitements,

- ▶ Intérêt de santé publique :

Malgré sa gravité, l'hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale chronique terminale chez les patients dialysés, représente un poids faible sur la santé publique du fait du nombre restreint de patients concernés. De ce fait, la prise en charge de cette situation clinique ne constitue pas un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, en particulier celles de l'étude EVOLVE, MIMPARA ne présente pas d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités. Au vu de ses modalités d'utilisation (étude ECHO), MIMPARA ne présente pas d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, les données nouvelles confirment l'absence d'impact de MIMPARA dans cette indication de santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MIMPARA reste important chez les patients insuffisants rénaux dialysés.

Traitement de l'hypercalcémie chez les patients présentant un 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.
- ▶ Il existe des alternatives (bisphosphonates, calcitonine)
- ▶ MIMPARA est une spécialité de seconde intention, en cas d'échec ou de contre-indication à la chirurgie.

- ▶ Intérêt de santé publique :

Malgré sa gravité, l'hypercalcémie secondaire à un cancer de la parathyroïde, représente un poids faible sur la santé publique du fait du nombre restreint de patients concernés. De ce fait, la prise en charge de cette situation clinique ne constitue pas un besoin de santé publique.

En l'absence de nouvelles données, l'impact de MIMPARA sur la morbi-mortalité, la qualité de vie des patients traités et son impact sur l'organisation des soins ne sont pas quantifiables.

En conséquence, les données nouvelles confirment l'absence d'impact de MIMPARA dans cette indication de santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MIMPARA reste important dans le traitement de l'hypercalcémie chez les patients présentant un cancer de la parathyroïde.

Traitement de l'hypercalcémie chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire

► L'hyperparathyroïdie primaire est responsable de complications graves telles que lithiase calcique, ostéite fibrokystique, chondrocalcinose, ostéoporose, asthénie, dépression, troubles digestifs,

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important,

► Il existe des alternatives thérapeutiques,

► Mimpara est un traitement de seconde intention, en cas d'échec ou de contre-indication à la chirurgie,

► Intérêt de santé publique :

Malgré sa gravité, l'hypercalcémie secondaire à une hyperparathyroïdie, représente un poids faible sur la santé publique du fait du nombre restreint de patients concernés. De ce fait, la prise en charge de cette situation clinique ne constitue pas un besoin de santé publique.

En l'absence de nouvelles données, l'impact de MIMPARA sur la morbi-mortalité, la qualité de vie des patients traités et son impact sur l'organisation des soins ne sont pas quantifiables.

En conséquence, les données nouvelles confirment l'absence d'impact de MIMPARA dans cette indication de santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MIMPARA reste important 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.

07.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► Conditionnements

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

Annexe 1
Comparaison des RCP
MIMPARA® (cinacalcet)

Ancien RCP (29 novembre 2011)	Nouveau RCP (15 janvier 2013)
4.4 Mises en garde et précautions d'emploi	
<p><u>Calcémie</u></p> <p>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.</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). Chez les patients IRC dialysés traités par Mimpara, 4 % des valeurs de calcémie étaient inférieures à 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). En cas d'hypocalcémie, il est possible d'utiliser des chélateurs du phosphate contenant du calcium, des analogues de la vitamine D et/ou d'ajuster la concentration en calcium du dialysat pour corriger la calcémie. Si l'hypocalcémie persiste, il faut réduire la dose de Mimpara ou interrompre le traitement. La symptomatologie de l'hypocalcémie peut se présenter sous forme de paresthésies, myalgies, crampes, tétanie et convulsions.</p> <p>(...)</p>	<p><u>Calcémie</u></p> <p>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. <u>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 du QT et d'arythmie ventriculaire 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 du QT.</u></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). Chez les patients IRC dialysés traités par Mimpara, 4 % des valeurs de calcémie étaient inférieures à 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). En cas d'hypocalcémie, il est possible d'utiliser des chélateurs du phosphate contenant du calcium, des analogues de la vitamine D et/ou d'ajuster la concentration en calcium du dialysat pour corriger la calcémie. Si l'hypocalcémie persiste, il faut réduire la dose de Mimpara ou interrompre le traitement. La symptomatologie de l'hypocalcémie peut se présenter sous forme de paresthésies, myalgies, crampes, tétanie et convulsions.</p> <p>(...)</p>
4.8 Effets indésirables	
<p><u>Expérience après commercialisation</u></p> <p>Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation de Mimpara après commercialisation, leurs fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les données de tolérance après commercialisation montrent des cas isolés et liés à une susceptibilité individuelle d'hypotension et/ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une altération de la fonction cardiaque. • Des réactions allergiques, incluant œdème de Quincke et urticaire. 	<p><u>Expérience après commercialisation</u></p> <p>Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation de Mimpara après commercialisation, leurs fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les données de tolérance après commercialisation montrent des cas isolés et liés à une susceptibilité individuelle d'hypotension et/ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une altération de la fonction cardiaque. • Des réactions allergiques, incluant œdème de Quincke et urticaire. • <u>Allongement de l'intervalle du QT et arythmie ventriculaire causés par une hypocalcémie (voir rubrique 4.4).</u>