

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1^{er} juillet 2015

UN ALFA 0,25 microgramme, capsule orale

B/30 (CIP : 34009 348 414 5 3)

UN-ALFA 0,5 microgramme, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 347 616 3 8)

UN ALFA 1 microgramme, capsule orale

B/30 (CIP : 34009 348 415 1 4)

UN-ALFA 0,10 microgramme, solution buvable en gouttes

1 flacon de 10ml (CIP : 34009 326 084 2 3)

Laboratoire LEO PHARMA

| | |
|------------------------|---|
| DCI | alfacalcidol (1 alpha hydroxycholécalférol) |
| Code ATC (2014) | A11CC03 (précurseur du calcitriol, métabolite actif de la vitamine D) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | <p>« 1) Traitement curatif de l'ostéodystrophie rénale chez l'urémique (adulte et enfant) avant ou au stade de la dialyse (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²). L'ostéodystrophie rénale doit être radiologiquement évidente et/ou avec élévation des phosphatases alcalines et hypocalcémie < 95 mg/L (2,5 mmol/L).</p> <p>2) Traitement préventif de l'ostéodystrophie rénale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez l'enfant insuffisant rénal non hémodialysé, • chez l'adulte insuffisant rénal non hémodialysé: <ul style="list-style-type: none"> o uniquement en cas d'hyperparathyroïdisme authentifié (augmentation franche de la PTH à deux fois la limite supérieure de la normale, cette dernière étant fonction du degré de l'insuffisance rénale), et o après correction préalable de l'hyperphosphorémie (\leq 1,50 mmol/L) par les sels alcalins de calcium, sans induire d'hypercalcémie. |

- | |
|--|
| <p>3) Rachitismes pseudo-carenciels</p> <p>4) Rachitisme et ostéomalacie par hypophosphatémie vitamino-résistante en association avec un supplément de P0 4 [et de 24,25 (OH) 2 vitamine D3].</p> <p>5) Hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdisme.</p> <p>6) Prévention de l'hypocalcémie post-hypoparathyroïdectomie en cas d'hyperparathyroïdisme primaire ou tertiaire.</p> <p>7) Hypocalcémie néonatale tardive. »</p> |
|--|

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM (procédure nationale) | AMM initiale : UN ALFA 0,25 µg et 1 µg, capsule molle : 11/12/1979 UN-ALFA 0,10 µg, solution buvable en gouttes : 10/01/1983 UN-ALFA 0,5 µg, capsule molle : 06/07/1998 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |
| Classement ATC | A Voies digestives et métabolisme A11 Vitamines A11C Vitamines A et D, association des deux incluses A11CC Vitamine D et analogues A11CC03 alfacalcidol |

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/11/2009.

Dans son dernier avis de renouvellement du 5 janvier 2011, la Commission a considéré que le SMR d'UN-ALFA restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 1) Traitement curatif de l'ostéodystrophie rénale chez l'urémique (adulte et enfant) avant ou au stade de la dialyse (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²).

L'ostéodystrophie rénale doit être radiologiquement évidente et/ou avec élévation des phosphatases alcalines et hypocalcémie < 95 mg/L (2,5 mmol/L).

2) Traitement préventif de l'ostéodystrophie rénale :

- chez l'enfant insuffisant rénal non hémodialysé,
- chez l'adulte insuffisant rénal non hémodialysé:
 - uniquement en cas d'hyperparathyroïdisme authentifié (augmentation franche de la PTH à deux fois la limite supérieure de la normale, cette dernière étant fonction du degré de l'insuffisance rénale),
 - et
 - après correction préalable de l'hyperphosphorémie ($\leq 1,50$ mmol/L) par les sels alcalins de calcium, sans induire d'hypercalcémie.

3) Rachitismes pseudo-carenciels

4) Rachitismes et ostéomalacies par hypophosphatémie vitamino-résistante en association avec un supplément de P0 4 [et de 24,25 (OH) 2 vitamine D₃].

5) Hypoparathyroïdisme et pseudo-hypoparathyroïdisme.

6) Prévention de l'hypocalcémie post-hyoparathyroïdectomie en cas d'hyperparathyroïdisme primaire ou tertiaire.

7) Hypocalcémie néonatale tardive. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité comparative de bonne qualité méthodologique clinique.

04.2 Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant les périodes du 01/03/2009 au 28/02/2010, du 01/03/2010 au 28/02/2011 et du 01/03/2011 au 28/02/2012). Un rapport de tolérance complémentaire couvrant la période du 29/02/2012 au 31/01/2014 a été également présenté par le laboratoire. Sur la période du 01/03/2009 au 31/01/2014, l'exposition à UN-ALFA est estimée à 1 777 737 patients-années sur la base des chiffres de vente du produit sur cette période et en faisant l'hypothèse d'une dose moyenne de traitement de 1 µg/j d'alfacalcidol, soit 30 µg/mois.

Les données de tolérance collectées entre 2009 et 2014 sont conformes au profil de tolérance du produit tel qu'il est décrit dans le RCP. Concernant la classe système-organe « troubles du métabolisme et de la nutrition », l'hypercalcémie est l'effet le plus fréquemment rapporté. Dans la classe système-organe « troubles généraux et anomalies du site d'administration » et « lésions, intoxication et complications liées aux procédures », la nature des effets recueillis concerne essentiellement diverses formes de mésusage ou de conservation inappropriée du produit (erreur de site d'administration, posologie inappropriée, surdosage, sous-dosage, erreur de voie d'administration etc.) ; il s'agit de cas isolés, avec pour chacun un contexte particulier, ne permettant pas de conclure à la présence d'un signal.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans ces différents rapports.

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), UN-ALFA a fait l'objet de 98 827 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les situations cliniques nécessitant un traitement par alfacalcidol et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 5 janvier 2011, la place d'UN-ALFA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 5 janvier 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les situations cliniques nécessitant un traitement curatif par alfacalcidol se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie : l'ostéodystrophie rénale chez le patient urémique ; les rachitismes et ostéomalacies par hypophosphatémie vitamino-résistante et les rachitismes pseudocarentiels ; les hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdismes ; l'hypocalcémie néonatale tardive. Il en est de même pour les situations cliniques nécessitant un traitement préventif par alfacalcidol : en cas d'hyperparathyroïdisme primaire ou tertiaire pour prévenir l'hypocalcémie post-parathyroïdectomie et en cas d'insuffisance rénale chez l'enfant et chez l'adulte (en cas d'hyperparathyroïdisme authentifié), non hémodialysé, pour prévenir l'ostéodystrophie rénale.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'alfacalcidol reste important dans ces indications.

► UN-ALFA peut être utilisé comme traitement curatif ou préventif selon ses indications.

► Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

► L'intérêt d'UN-ALFA en termes de santé publique repose sur une population cible réduite, mais souffrant de pathologies graves. UN-ALFA est susceptible de contrôler l'hyperparathyroïdie secondaire et d'améliorer la survie dans l'insuffisance rénale terminale. Dans ses autres indications, UN-ALFA est un traitement de substitution permettant de compenser un déficit constitutive en calcitriol et ses conséquences.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par UN-ALFA reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 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.

¹ Holick MF, Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2007; 357:266-81.

² Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GFM. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD005633. DOI: 10.1002/14651858.CD005633.pub2.

³ Zheng et al. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies. BMC Nephrology 2013, 14:199. <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/199>.