



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juin 2016

cinacalcet (chlorhydrate de)

MIMPARA 30 mg, comprimé pelliculé

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

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

B/30 (CIP : 34009 365 157 7 2)

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

MIMPARA 60 mg, comprimé pelliculé

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

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

B/30 (CIP : 34009 365 162 0 5)

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

MIMPARA 90 mg, comprimé pelliculé

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

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

B/30 (CIP : 34009 365 167 2 4)

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

Laboratoire AMGEN S.A.S.

Code ATC	H05BX01 (autres agents anti-parathyroïdiens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	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	Date initiale : 22 octobre 2004 (procédure centralisée); Extension d'indication : 19 juin 2008 « 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 ». Rectificatif le 24/07/2014	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classification ATC	2015 H	Hormones systémiques, hormones sexuelles et insulines exclues
	H05	Médicament de l'équilibre calcique
	H05B	Agents anti-parathyroïdiens
	H05BX	Autre agents anti-parathyroïdiens
	H05BX01	cinacalcet

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/06/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23 avril 2014, la Commission a considéré que le SMR de MIMPARA était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

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

- Traitement de l'hypercalcémie chez les patients présentant :

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni quatre rapports d'études cliniques. Deux études ont inclus des patients dialysés ayant une hyperparathyroïdie secondaire et deux des patients ayant une hyperparathyroïdie primaire.

4.1.1 Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les patients dialysés

4.1.1.1 Etude PARADIGM

	Etude PARADIGM
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité du cinacalcet à celle de la vitamine D dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez des patients dialysés
Méthode	essai contrôlé, randomisé 1 :1, ouvert.
Population étudiée	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none">- âge ≥ 18 ans- patients traités par hémodialyse 3 fois par semaine depuis au moins 3 mois- plasma PTH plasmatique ≥ 450 pg/mL ; taux de calcium sérique corrigé ≥ 8.4 mg/dL et < 10.2 mg/dL. Dosages effectués après 4 à 5 semaines de wash-out pour les sujets ayant reçu l'un ou l'autre traitement dans les 60 jours avant inclusion Principaux critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none">- parathyroïdectomie dans les 12 semaines précédant le consentement ou prévue dans les 6 mois suivants- transplantation rénale programmée
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none">- cinacalcet : la dose de départ était de 30 mg/jour, augmentée toutes les 4 semaines à 60, 90, 120, et 180 mg/j en fonction des dosages de calcémie et PTH plasmatique. Pendant le reste de la période de traitement (jusqu'à la semaine 52) la dose était adaptée de façon à obtenir un taux de PTH < 300 pg/mL.- Vitamine D : la dose initiale était laissée à l'appréciation de l'investigateur. Le traitement devait être administré selon les recommandations en vigueur et en fonction du RCP de la spécialité utilisée.
Déroulement de l'étude	L'étude comprenait une phase d'ajustement posologique de 20 semaines, une phase de maintenance de 16 semaines et une phase d'évaluation de l'efficacité de 16 semaines.
Critère de jugement principal	Pourcentage de réduction du taux de PTH plasmatique entre le début de l'étude et le taux moyen mesuré pendant la phase d'évaluation de l'efficacité (dosages à S 40, 44, 48 et 52).
Parmi les critères de jugement secondaires	Proportion de patients ayant un taux moyen de PTH plasmatique < 300 pg/ml pendant la phase d'évaluation de l'efficacité.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	En se basant sur une différence entre groupes de 29.4% pour le pourcentage de réduction du taux de PTH, une puissance de 99% et $\alpha = 5\%$, le nombre de sujets à inclure était de 130 par groupe
Analyse statistique	L'analyse des critères de jugement principal et secondaires a été effectuée sur la population FAS. Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide d'un modèle mixte pour mesures répétées

Résultats (population FAS) :

Caractéristiques des patients :

Un total de 155 patients a été inclus dans le groupe cinacalcet et 157 dans le groupe contrôle (population FAS).

¹ Wetmore J. B., Gurevich K., Sprague S., Da Roza G, Buerkert J, Reiner M *et al.* A Randomized Trial of Cinacalcet versus Vitamin D Analogs as Monotherapy in Secondary Hyperparathyroidism (PARADIGM). Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10 :1031-40

Leur âge moyen était de $53,5 \pm 14,5$ ans dans le groupe cinacalcet et $54,3 \pm 13,9$ ans dans le groupe contrôle.

L'ancienneté moyenne de la dialyse était de $45,8 \pm 42,2$ mois dans le groupe cinacalcet et $48,8 \pm 42,2$ mois dans le groupe contrôle.

Résultats :

- Le pourcentage de réduction du taux de PTH plasmatique entre le début de l'étude et le taux moyen mesuré pendant la phase d'évaluation de l'efficacité a été de $-12,1\% \pm 4\%$ dans le groupe cinacalcet et de $-7,0\% \pm 4\%$ dans le groupe contrôle. La différence entre groupes était de $-5,0$; IC 95% $[-15,4 ; 5,4]$ NS.

- Proportion de patients ayant un taux moyen de PTH plasmatique < 300 pg/ml pendant la phase d'évaluation de l'efficacité n'a pas non plus été significativement différente entre les groupes : OR=1,45 ; IC 95% $[0,92 ; 2,29]$.

4.1.1.2 Etude BONAFIDE²

Cette étude non comparative avait pour but d'évaluer la réponse osseuse sur biopsie après 12 mois de traitement par cinacalcet chez des patients dialysés ayant des signes histomorphométriques d'hyperparathyroïdie secondaire.

Le critère principal de jugement était la modification du taux de formation osseuse entre le début et la fin de l'étude. Au total, 146 patients ont eu une biopsie osseuse à l'inclusion, 77 d'entre eux ont eu une seconde biopsie en fin d'étude.

Cette étude a conclu à une diminution du taux de formation osseuse entre le début et la fin de l'étude chez les 77 sujets évaluable. La différence moyenne était de $-488 \pm 73 \mu\text{m}^2/\text{mm}^2/\text{j}$

4.1.2 Traitement de l'hyperparathyroïdie primaire

4.1.2.1 Etude PRIMARA³

	Etude PRIMARA
Objectifs de l'étude	<ul style="list-style-type: none">- Décrire les caractéristiques démographiques et cliniques des patients adultes ayant reçu une prescription de cinacalcet pour hyperparathyroïdie primaire,- Décrire les caractéristiques du traitement,- Etudier les résultats du traitement y compris les taux de calcémie et autres examens paracliniques chez des patients pour qui le traitement a été instauré récemment,- Décrire l'incidence des événements indésirables dans cette population
Méthode	Etude prospective, descriptive, observationnelle, réalisée dans 60 centres européens
Population étudiée	<p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none">- Patients âgés de 18 ans ou plus- Traités par cinacalcet pour hyperthyroïdie primaire- Ayant débuté le traitement dans le mois précédant l'inclusion <p>Critères de non inclusion</p> <ul style="list-style-type: none">- Traitement par cinacalcet depuis plus d'un mois- Hyperthyroïdie secondaire- Hypercalcémie d'autre étiologie (sarcoïdose, tuberculose).
Déroulement de l'étude	Les patients ont été suivis pendant 1 an à partir de leur inclusion. L'étude s'est déroulée d'octobre 2009 à décembre 2011
Nombre de sujets nécessaires	Il était prévu d'inclure 300 patients
Analyse statistique	Analyse descriptive

² Behets GJ, Spasovski G, Sterling L, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Bone Kidney Int 2015; 87:846-56.

³ Schwarz P, Body JJ, Cap J, et al. The PRIMARA study: a prospective, descriptive, observational study to review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. Eur J Endocrinol 2014; 6 :727-35 .

Résultats

Un total de 305 patients a été inclus. Parmi eux, 2 patients pour lesquels le traitement par cinacalcet n'avait pas été instauré dans le mois précédant l'inclusion ont été exclus de l'analyse qui a donc porté sur 303 patients (population FAS).

Caractéristiques des patients à l'inclusion - tableau 1 :

Population FAS	n = 303
Genre:Femmes - n (%)	241 (79,5)
Hommes - n (%)	62 (20,5)
Age à l'instauration du traitement, durée moyenne \pm écart type (ans)	67,4 \pm 13
Ancienneté du diagnostic (durée moyenne \pm écart type) (ans)	2,35 \pm 4,56
Etiologie : Adénome- n (%)	224 (73,9)
Hyperplasie- n (%)	49 (16,2)
Carcinome- n (%)	2 (0,7)
Inconnue- n (%)	28 (9,2)
Antécédent de parathyroïdectomie- n (%)	45 (14,9)
Comorbidités les plus fréquentes (>15%) : Maladie cardiovasculaire (hors HTA) (n (%))	78 (25,7)
HTA - (n (%))	166 (54,8)
Diabète - (n (%))	59 (19,5)
Pathologie rénale - (n (%))	49 (16,2)
Douleurs osseuses - (n (%))	86 (28,4)
Lithiase rénale - (n (%))	66 (21,8)
Valeurs biologiques	
calcium sérique total (mmol/l) (moyenne \pm écart type) n=275	2,8 \pm 0,3
PTHi sérique/plasmatique (pmol/l) (médiane – étendue) n= 258	16,2 (1,6-1431,5)

Indications du traitement par cinacalcet chez les patients inclus - tableau 2 :

Population FAS	n=303
Echec de la chirurgie – n (%)	33 (10,9)
Chirurgie contre indiquée – n (%)	33 (10,9)
Chirurgie refusée par le chirurgien – n (%)	107 (35,3)
Traitement aigu ou chronique destiné à réduire l'hypercalcémie avant chirurgie – n (%)	43 (14,2)
Patient ayant refusé la chirurgie – n (%)	86 (28,4)

Durée de traitement et doses - tableau 3 :

Population FAS	n = 303
Patients traités pendant la totalité de l'année de suivi – n (%)	219 (71,8)
Patients ayant arrêté le traitement pendant le suivi – n (%)	84 (27,5)
Durée médiane du traitement (étendue) (jours)	366 (2-397)
Dose médiane administrée:	
A l'instauration – (n=303) (étendue) (mg/j) dont :	30 (15-120)
30 mg/j – n (%)	163 (53,8)
60 mg/j – n (%)	136 (44,9)
A 3 mois – (n=255) (étendue) (mg/j) dont :	30 (0-240)
30 mg/j – n (%)	126 (49,4)
60 mg/j – n (%)	92 (36,1)
A 6 mois – (n=233) (étendue) (mg/j) dont :	30 (0-240)
30 mg/j – n (%)	120 (51,5)
60 mg/j – n (%)	76 (32,6)
A 12 mois – (n=219) (étendue) (mg/j)	30 (9-240)
30 mg/j – n (%)	108 (49,3)
60 mg/j – n (%)	68 (31)
Au moins 1 modification de dose ou de fréquence en cours d'étude (n= 303) – n (%)	148 (48,8)
Principales causes de modifications – n (%) :	
Hypercalcémie	78 (52,7)
Réinstauration du traitement	33 (22,3)
Nausées et/ou vomissements	28 (18,9)
Hypocalcémie	18 (12,2)
PTH élevée	15 (10,1)

Incidence des calcémies corrigées ≤ 2.6 mmol/l (10.3 mg/dl) - tableau 4 :

Temps de la mesure	n/N*	% [IC 95%]
Inclusion	22/223	9,9 [6,6; 14,5]
M 3	138/220	62,7 [56,2 ; 68,8]
M 6	134/193	69,4 [62,6 ; 75,5]
M 12	105/148	70,9 [63,2 ; 77,7]

*: n calcémies ≤ 2.6 mmol/l (10.3 mg/dl) /N dosages effectués.

Diminution des calcémies corrigées $\geq 0,25$ mmol/l (1 mg/dl) - tableau 5 :

Temps de la mesure	n/N*	% [IC 95%]
M 3	101/180	56,1 [48,8; 63,2]
M 6	95/152	62,5 [54,6; 69,8]
M 12	70/117	59,8 [50,8; 68,3]

Il y a eu 45 parathyroïdectomies en cours d'étude (14,9% des patients).

4.1.2.2 Etude 20070277⁴

	Etude 20070277
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité du cinacalcet pour normaliser la calcémie sérique totale corrigée chez des sujets pour qui une parathyroïdectomie serait indiquée d'après leur calcémie mais qui ont une contre-indication à cette intervention chirurgicale.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée 1 :1 en double aveugle
Population étudiée	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 18 ans - Hyperthyroïdie primaire avec une calcémie totale corrigée $>11,3$ mg/dl (2,83 mmol/l) et $<12,5$ mg/dl (3,13 mmol/l). - PTH plasmatique >55 pg/ml (5,8 pmol/l). - Parathyroïdectomie contre-indiquée ou non appropriée Principaux critères de non inclusion <ul style="list-style-type: none"> - Symptômes attribuables à une hypercalcémie nécessitant un traitement immédiat - administration de médicaments augmentant la calcémie - Instauration ou modification de la dose d'un traitement par bisphosphonates dans les 12 semaines avant inclusion, administration de traitements de la tachycardie ventriculaire
Déroulement de l'étude	Randomisation stratifiée sur l'utilisation de bisphosphonates Phase d'adaptation posologique de 12 semaines : dose initiale de 30 mg x 2/j puis adaptation possible à 60 mg x2/j, 90 mg x2/j, 90 mg x3/j Phase d'évaluation de l'efficacité de 16 semaines avec adaptation possible. L'adaptation de dose avait lieu 1 fois toutes les 3 semaines pendant la 1 ^{ère} phase et toutes les 4 semaines pendant la 2 ^{ème} en fonction de la calcémie et de la tolérance clinique Phase d'extension ouverte de 24 semaines
Critère de jugement principal	Obtention d'une calcémie totale corrigée moyenne $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) pendant la phase d'évaluation de l'efficacité (semaines 16, 20, 24 et 28)
Parmi les critères de jugement secondaires	Obtention d'une diminution de la calcémie totale corrigée ≥ 1 mg/dl (0.25 mmol/l) entre l'inclusion et la phase d'évaluation (moyenne des semaines 16, 20, 24, and 28)
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Avec une puissance de 90%, $\alpha=5\%$ et une différence de 0,27 entre groupes pour le critère de jugement principal, le nombre de sujets à inclure était de 140 en tout.
Analyse statistique	Critère de jugement principal : test du Chi2 Critères de jugement secondaires : test du Chi2. Une procédure de test séquentiel hiérarchique a été appliquée pour l'analyse du critère secondaire

Résultats

Soixante-sept sujets ont été inclus, 33 dans le groupe cinacalcet et 34 dans le groupe placebo. Les inclusions ont été arrêtées prématurément par le promoteur en raison de l'obtention de l'AMM dans l'indication étudiée et d'un retard dans les inclusions.

Parmi les sujets inclus, 58 (86,6%) ont terminé la phase d'évaluation de l'efficacité et 54 (80,6%) ont terminé la phase de suivi en ouvert.

⁴ Khan A *et al.* Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. Eur J Endocrinol 2015;172:527-535.

Caractéristiques des patients à l'inclusion - tableau 6 :

	Placebo (n = 34)	Cinacalcet (n = 33)
Genre: Femmes - n (%)	27 (79,4)	25 (75,8)
Hommes - n (%)	7 (20,6)	8 (24,2)
Age moyen \pm écart type (ans)	75 \pm 8,9	69,5 \pm 13
Calcémie corrigée - moyenne \pm écart type (mg/dl)	11,8 \pm 0,5	11,7 \pm 0,4
PTHi - moyenne \pm écart type (pg/ml)	238,6 \pm 212,2	179 \pm 98
Durée de l'hyperparathyroïdie >2 ans - n (%)	19 (55,9%)	17 (51,5%)

Critère de jugement principal :

Dans le groupe cinacalcet, 25 sujets (75,8%) ont atteint une calcémie totale corrigée moyenne \leq 10,3 mg/dl (2,57 mmol/l) pendant la phase d'évaluation de l'efficacité (semaines 16, 20, 24, et 28) versus 0 dans le groupe placebo. La différence entre groupes est significative: $p < 0,001$.

Critère de jugement secondaire :

Dans le groupe cinacalcet, 28 sujets (84,8%) ont eu une diminution de la calcémie totale corrigée \geq 1 mg/dl (0,25 mmol/l) entre l'inclusion et la phase d'évaluation (moyenne des semaines 16, 20, 24, et 28). La différence entre groupes est significative: $p < 0,001$.

04.2 Tolérance

4.2.1 Etudes cliniques

4.2.1.1 Hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les patients dialysés

Etude PARADIGM

Dans le groupe cinacalcet, 153 patients /155 (99%) ont commencé le traitement et 100 (65%) l'ont terminé. Dans le groupe contrôle, 155/157 (99%) ont commencé le traitement et 95 (61%) l'ont terminé. Les événements indésirables selon les groupes sont présentés dans le tableau 7 :

Tableau 7 :

	Vitamine D n=155	cinacalcet n=153
Tous événements indésirables - n patients (%)	120 (77,4)	123 (80,4)
Événements graves	68 (43,9)	60 (39,2)
Ayant entraîné un arrêt de traitement	9 (5,8)	12 (7,8)
Décès	9 (5,8)	13 (8,5)
Événements indésirables considérés comme liés au traitement - n patients (%)	6 (3,9)	41 (26,8)
Événements graves	0	3 (2,0)
Ayant entraîné un arrêt de traitement	3 (1,9)	4 (2,6)
Décès	0	2 (1,3)

Les événements indésirables les plus fréquents avec une différence de fréquence \geq 1% entre les groupes ont été : nausée (6,5% dans le groupe contrôle versus 18,3% dans le groupe cinacalcet), hypocalcémie (1,3% versus 17,6%), dyspnée (6,5% versus 12,4%), vomissements (3,2% versus 11,1%), spasmes musculaires (9% versus 7,8%), hyperkaliémie (3,2% versus 7,2%), hypotension (4,5% versus 7,2%), douleur des extrémités (3,9% versus 6,5%), douleur thoracique (3,2% versus 5,9%), hypervolémie (7,1% versus 5,9%), hypertension (4,5% versus 5,9%), oedèmes périphériques (3,2% versus 5,9%).

Les événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné un arrêt de traitement ont été, dans le groupe contrôle, l'hyperphosphatémie (n=4) et l'hypercalcémie (n=2) et dans le groupe cinacalcet, l'hypocalcémie (n=4) et la diarrhée (n=2).

L'événement indésirable grave le plus fréquent dans le groupe contrôle a été la pneumonie (4,5%) et dans le groupe cinacalcet, l'hypervolémie (4,6%).

Trois événements graves ont été considérés comme liés au traitement dans le groupe cinacalcet : hypophosphatémie, hypocalcémie, mort subite.

Dans le groupe cinacalcet, 1 décès a été considéré comme lié au traitement (mort subite) et 1 comme ayant un lien possible avec le traitement (hypocalcémie 1 semaine avant décès par arythmie).

Etude BONAFIDE

Répartition des événements indésirables - tableau 8 :

	cinacalcet n=110
Tous événements indésirables - n patients (%)	95 (86)
Événements graves	45 (41)
Ayant entraîné une sortie d'essai	1 (1)
Décès	6 (5)
Événements indésirables considérés comme liés au traitement - n patients (%)	47 (43)
Événements graves	3 (3)
Décès	0

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des nausées (26%), vomissements (21%), diarrhée (20%), arthralgies (14%), hypocalcémie (12%), dyspnée et spasmes musculaires (11% chaque).

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été des nausées (15%), hypocalcémie (11%), vomissements (9%), dyspepsie (8%), et diarrhée (6%).

Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été des douleurs dorsales, thoraciques, dyspnée et infarctus du myocarde (3% chaque).

Il y a eu 3 événements indésirables graves considérés comme liés au traitement : 1 hypocalcémie avec convulsions, 1 hypocalcémie, et 1 convulsion.

4.2.1.2 Hyperparathyroïdie primaire

Etude PRIMARA

Il y a eu 5 décès pendant l'étude, dont aucun n'a été considéré comme lié au traitement. Des événements indésirables liés au traitement ont été notés chez 81 patients (26,7%). Les plus fréquents (>1%) ont été des nausées (13,5%), vomissements (3,6%), douleurs abdominales (2%), diarrhée (2%), hypocalcémie (1,7%), diminution de l'appétit (1,3%), paresthésies (1,7%).

Des événements indésirables graves ont été observés chez 2 patients (0,7%) : hypocalcémie et spasme musculaire chez l'un, collapsus circulatoire chez l'autre.

Pour 23 patients (7,6%), des événements indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement. Les plus fréquents ont été des nausées (2,3%), vomissements (1,7%), paresthésies (1%). Une baisse de l'appétit, hypocalcémie, céphalées, tremblements ont été observés chacun chez 0,7% des patients.

Des événements indésirables liés à une hypocalcémie ont été observés chez 12 patients (4%) : hypocalcémie (1,7%), paresthésies (1,7%), spasmes musculaires (0,7%), arythmie (0,3%), hypoesthésie orale (0,3%).

Etude 20070277

Pendant la phase en double aveugle, 20 patients sous placebo (58,8%) et 27 patients du groupe cinacalcet (81,8%) ont eu un ou des événements indésirables. Les plus fréquents (signalés par au moins 10% des sujets) ont été des nausées (17,6% dans le groupe placebo versus 30,3% dans le groupe cinacalcet), spasmes musculaires (0% versus 18,2%), douleur dorsale (5,9% versus 12,1%), diarrhée (11,8% versus 12,1%), céphalées (5,9% versus 12,1%).

Pendant la phase ouverte, 22/29 (75,9%) patients ayant fait partie du groupe placebo et 17/28 (60,7) patients déjà traités par cinacalcet ont signalé un ou plusieurs événements indésirables. Les plus fréquents ont été des nausées (20,7% versus 3,6%), des spasmes musculaires (13,8% versus 10,5%), douleurs abdominales hautes (10,3% versus 3,6%), oedèmes périphériques (10,3% versus 3,6%).

Pendant la phase en double aveugle, des événements graves ont concerné 11,8% des patients dans le groupe placebo et 9,1% dans le groupe cinacalcet. Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Le traitement a été interrompu en raison de la survenue d'un événement indésirable pour 1 patient (2,9%) du groupe placebo et 2 patients (6,1%) du groupe cinacalcet. Il y a eu 1 décès dans le groupe cinacalcet, considéré comme non lié au traitement.

Pendant la phase ouverte, des événements graves ont concerné 24,1% des patients ayant reçu le placebo pendant la première phase et 3,6% des patients du groupe cinacalcet. Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Le traitement a été interrompu en raison de la survenue d'un événement indésirable pour 2 patients (6,9%) du groupe ayant reçu le placebo, pour aucun de l'autre groupe.

4.2.2 Autres données

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} mars 2013 au 28 février 2014).

■ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf annexe) concernant en particulier les rubriques « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi ». Ces modifications mentionnent notamment :

- Des événements associés à une hypocalcémie, engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale qui ont été rapportés chez des patients traités par Mimpara y compris chez des patients en pédiatrie,
- Des crises convulsives signalées au cours d'études cliniques, plus fréquentes dans le groupe traité que dans le groupe placebo.

■ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Résumé et discussion

Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les patients dialysés

Deux essais cliniques ont étudié l'efficacité de MIMPARA dans cette indication :

- L'étude randomisée ouverte PARADIGM, dont le critère de jugement principal était la réduction du taux de PTH plasmatique (dosages sous traitement entre 40 et 52 semaines) n'a pas mis en évidence de différence entre le groupe traité par MIMPARA et le groupe traité par vitamine D. Il est à noter que la vitamine D n'est pas un comparateur de MIMPARA dans cette indication qui précise que « 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. »
- L'étude non comparative BONAFIDE avait pour but d'évaluer la réponse osseuse après 12 mois de traitement. Seuls 77 patients /146 inclus ont été évaluables (ayant eu une biopsie osseuse en début et en fin d'étude). Cette étude a conclu à une diminution du taux de formation osseuse entre le début et la fin de l'étude chez ces patients.

Traitement de l'hyperparathyroïdie primaire

L'étude prospective observationnelle PRIMARA avait pour but de décrire les caractéristiques démographiques et cliniques des patients adultes ayant reçu une première prescription de cinacalcet pour hyperparathyroïdie primaire depuis moins d'un mois, les caractéristiques du traitement et en étudier les résultats.

Au total, 303 patients ont été inclus dont 79,5% de femmes. Leur âge moyen était de 67,4 ans et l'ancienneté moyenne du diagnostic de 2,35 ans. L'étiologie de l'hyperparathyroïdie était un adénome dans 79,3% des cas, une hyperplasie dans 16,2% des cas, un cancer dans 0,7% des cas. Les patients avaient déjà eu une parathyroïdectomie dans 14,9% des cas.

Les indications du traitement les plus fréquentes étaient l'échec de la chirurgie, une contre-indication à la chirurgie ou la récusation de l'intervention par le chirurgien, un refus du patient. Dans 14% des cas, l'indication était hors AMM : réduction de l'hypercalcémie avant chirurgie.

Le traitement a été interrompu par 27,5% des patients avant la fin de l'année de suivi, dont 40 (13,2%) en raison d'une parathyroïdectomie.

Les doses les plus fréquentes ont été 30 mg/j (53,8% à 43,9% des patients selon la période) et 60 mg/j en 1 ou 2 prises (44,9% à 31%) ; 48,8% des patients ont eu moins 1 modification de dose ou du nombre de prises en cours d'étude.

L'incidence des calcémies corrigées $\leq 2,6$ mmol/l (10,3 mg/dl) était de 9,9% à l'inclusion, 62,7% à 3 mois, 69,4% à 6 mois et de 70,9% à 12 mois.

L'étude 20070277 randomisée versus placebo avait pour critère de jugement principal l'obtention d'une calcémie totale corrigée moyenne $\leq 10,3$ mg/dl sous traitement. L'étude a été arrêtée prématurément par le promoteur à la moitié des inclusions en raison de l'obtention de l'AMM dans l'indication étudiée et d'un retard dans les inclusions. Dans le groupe cinacalcet, 25 sujets (75.8%) ont eu une calcémie $\leq 10,3$ mg/dl, aucun dans le groupe placebo. La différence entre groupes était significative.

Tolérance

Dans les études, des événements indésirables ont concerné 80 à 86% des patients traités par cinacalcet. Les événements indésirables les plus fréquents sous cinacalcet ont été des nausées (18,3% à 30,3% selon les études), vomissements (11,1% à 21%), diarrhée (12,1% à 20%), spasmes musculaires (7,8% à 18,2%), hypocalcémie (12% à 17,6%), dyspnée (11% à 12,4%).

Les événements graves considérés comme liés au traitement ont concerné 0% à 3% des patients (hypophosphatémie, hypocalcémie, convulsions, collapsus circulatoire).

Un décès (mort subite) a été considéré comme lié au traitement.

Des événements indésirables ont été ajoutés au RCP de MIMPARA : hypocalcémie, engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale y compris chez des patients en pédiatrie, crises convulsives.

Au total, ces nouvelles données ne sont de nature à remettre en cause les évaluations précédentes de la Commission.

04.4 Programme d'études

Quatre études sont en cours chez l'enfant dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez des sujets dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique.

04.5 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), MIMPARA a fait l'objet de 23 148 prescriptions.

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

04.6 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 compte⁵.

5 KDIGO 2009. Recommandations KDIGO de bonnes pratiques cliniques pour le diagnostic, l'évaluation, la prévention et le traitement des troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques (TMO-MRC).

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 23 avril 2014, la place de MIMPARA 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 23 avril 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 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, 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, 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.

5.1.2 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.

5.1.3 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.

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.

ANNEXE

Comparaison du RCP actuellement en vigueur (version du 24 juillet 2014) par rapport à la dernière version soumise à la Commission de la Transparence (version du 15 janvier 2013),

RCP du 15 Janvier 2013	RCP actuellement en vigueur du 24 Juillet 2014	Numéro de la variation
3. FORME PHARMACEUTIQUE		
<p>Comprimés pelliculés (comprimés).</p> <p>Comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair, marqué « AMG » sur une face et « 30 » sur l'autre face.</p> <p>60 mg : comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair, marqué « AMG » sur une face et « 60 » sur l'autre face.</p> <p>90 mg : comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair, marqué « AMG » sur une face et « 90 » sur l'autre face.</p>	<p>Comprimés pelliculés (comprimés).</p> <p>30 mg : comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair, marqué « AMG » sur une face et « 30 » sur l'autre face.</p> <p>60 mg : comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair, marqué « AMG » sur une face et « 60 » sur l'autre face.</p> <p>90 mg : comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair, marqué « AMG » sur une face et « 90 » sur l'autre face.</p>	v 42 (type II, approuvée le 19 septembre 2013)
4. DONNEES CLINIQUES		
4.2 Posologie et mode d'administration		
<u>Hyperparathyroïdie secondaire</u>		
<p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>Mimpara n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent car aucune donnée d'efficacité et de tolérance n'est disponible (voir rubrique 5.2).</p>	<p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>Mimpara n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent car aucune donnée d'efficacité et de tolérance n'est disponible (voir rubrique 5.2 4.4).</p>	v 42 (type II, approuvée le 19 septembre 2013)
<u>Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire</u>		
<p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>Mimpara n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent car aucune donnée d'efficacité et de tolérance n'est disponible (voir rubrique 5.2).</p>	<p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>Mimpara n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent car aucune donnée d'efficacité et de tolérance n'est disponible (voir rubrique 5.2 4.4).</p>	v 42 (type II, approuvée le 19 septembre 2013)
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi		

Crises convulsives

Au cours des études cliniques des convulsions ont été rapportées chez 1,4 % des patients dans le groupe Mimpara et 0,7 % dans le groupe placebo. Cette différence n'est pas expliquée, néanmoins le seuil d'apparition des convulsions est abaissé par des diminutions significatives de la calcémie.

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

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

Calcémie

- 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. 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.

Crises convulsives

~~Au cours des études cliniques des convulsions ont été rapportées chez 1,4 % des patients dans le groupe Mimpara et 0,7 % dans le groupe placebo. Cette différence n'est pas expliquée, néanmoins le seuil d'apparition des convulsions est abaissé par des diminutions significatives de la calcémie.~~

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

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

Calcémie

- Un traitement par Mimpara ne doit pas être instauré chez les patients dont la calcémie (corrigée pour l'albumine) se situe en dessous de la limite inférieure de la normale.
- Des événements associés à une hypocalcémie, engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités par Mimpara y compris chez des patients en pédiatrie. La symptomatologie de l'hypocalcémie peut se présenter sous forme de paresthésies, myalgies, crampes, tétanie et convulsions. La diminution de la calcémie peut également prolonger l'intervalle QT, entraînant potentiellement une arythmie ventriculaire. Des cas d'allongement ~~du~~ de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire ~~secondaire à l'hypocalcémie~~ ont été signalés chez des patients traités par cinacalcet (voir rubrique 4.8). Une attention particulière est recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT tels que les patients ayant un antécédent de syndrome du QT long congénital ou les patients traités par des médicaments connus pour provoquer un allongement ~~du~~ de l'intervalle QT.

v 42 (type II, approuvée le 19 septembre 2013)

- 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 dérivés/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.

- 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 calcémie doit être mesurée dans la première semaine suivant l'initiation ou l'adaptation posologique de Mimpara. Dès que la dose d'entretien aura été établie, la calcémie doit être mesurée environ 1 fois par mois. Si la valeur de la calcémie devient inférieure à 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) et/ou si des symptômes de l'hypocalcémie apparaissent, la prise en charge suivante est recommandée :

Valeur de la calcémie ou symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Recommandations
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) et >7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), ou en présence de symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Chélateurs du phosphate à base de calcium, dérivés/analogues de la vitamine D et/ou ajustement de la concentration en calcium du dialysat peuvent être utilisés pour corriger la calcémie selon l'état clinique.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) et > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ou symptômes d'une hypocalcémie persistants en dépit d'une tentative d'augmentation du calcium sérique	Diminution de la dose ou arrêt de l'administration de Mimpara.

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

Générales

≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ou symptômes d'une hypocalcémie persistants et impossibilité d'augmenter la posologie des dérivés/analogues de la vitamine D

Arrêt de l'administration de Mimpara jusqu'à ce que les taux de calcium sérique atteignent 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) et/ou que les symptômes cliniques d'une hypocalcémie aient été résolus. Le traitement devrait être réinitialisé en utilisant la dose la plus faible de Mimpara.

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

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

Crises convulsives

Au cours des études cliniques des convulsions ont été rapportées chez 1,4 % des patients dans le groupe Mimpara et 0,7 % dans le groupe placebo. Cette différence n'est pas expliquée, néanmoins le seuil d'apparition des convulsions est abaissé par des diminutions significatives de la calcémie.

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

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

Générales

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

Taux de testostérone sérique

Chez les patients IRCT, le taux de testostérone est souvent inférieur aux valeurs normales. Au cours d'une étude chez des patients IRCT dialysés, le taux de testostérone libre a diminué de 31,3 % (médiane) chez les patients traités par Mimpara et de 16,3 % dans le groupe placebo après 6 mois de traitement. Une étude d'extension conduite en ouvert de cet essai n'a pas montré d'autre diminution des concentrations de testostérone libre et totale, durant une période de 3 ans chez des patients traités par Mimpara. L'importance clinique de ces diminutions du taux de testostérone n'est pas connue.

Insuffisance hépatique

En raison d'une augmentation possible d'un facteur de 2 à 4 des taux plasmatiques de cinacalcet chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (classification de Child-Pugh), Mimpara doit être utilisé avec précaution chez ces patients et son administration doit faire l'objet d'une surveillance particulière (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Maladies héréditaires rares

Ce médicament doit être évité chez les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

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

Taux de testostérone sérique

Chez les patients IRCT, le taux de testostérone est souvent inférieur aux valeurs normales. Au cours d'une étude chez des patients IRCT dialysés, le taux de testostérone libre a diminué de 31,3 % (médiane) chez les patients traités par Mimpara et de 16,3 % dans le groupe placebo après 6 mois de traitement. Une étude d'extension conduite en ouvert de cet essai n'a pas montré d'autre diminution des concentrations de testostérone libre et totale, durant une période de 3 ans chez des patients traités par Mimpara. L'importance clinique de ces diminutions du taux de testostérone n'est pas connue.

Insuffisance hépatique

En raison d'une augmentation possible d'un facteur de 2 à 4 des taux plasmatiques de cinacalcet chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (classification de Child-Pugh), Mimpara doit être utilisé avec précaution chez ces patients et son administration doit faire l'objet d'une surveillance particulière (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Maladies héréditaires rares

Ce médicament doit être évité chez les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

4.8 Effets indésirables

Hyperparathyroïdie secondaire

Les données de tolérance sont issues d'études contrôlées regroupant 656 patients traités par Mimpara et 470 patients traités par placebo pendant une période allant jusqu'à 6 mois. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées, survenues respectivement chez 31 % des patients traités par Mimpara et 19 % des patients sous placebo, et des vomissements, survenus respectivement chez 27 % des patients traités par Mimpara et 15 % des patients sous placebo. Les nausées et les vomissements ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire chez la majorité des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été principalement des nausées (1 % placebo ; 5 % cinacalcet) et des vomissements (< 1 % placebo ; 4 % cinacalcet).

Les effets indésirables, susceptibles d'être attribués à l'administration du cinacalcet, ont été établis en tenant compte de la meilleure évaluation possible de l'imputabilité. Au cours des études cliniques en double aveugle, les effets indésirables rapportés par excès avec le cinacalcet par rapport au placebo sont décrits ci-dessous, selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100) ; rare (> 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10000).

a) Résumé du profil de tolérance

Hyperparathyroïdie secondaire

Hyperparathyroïdie secondaire, carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire

~~Les~~ Sur la base des données ~~de tolérance~~ sont disponibles issues ~~d'études~~ des patients traités par cinacalcet au cours des études contrôlées regroupant ~~656 patients traités par Mimpara et 470 patients traités par~~ versus placebo pendant une période allant jusqu'à 6 mois. ~~Les événements et des études à un seul bras, les événements~~ indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées, ~~survenues respectivement chez 31 % des patients traités par Mimpara et 19 % des patients sous placebo, et des vomissements, survenus respectivement chez 27 % des patients traités par Mimpara et 15 % des patients sous placebo.~~ Les nausées et les vomissements ~~ont été~~ étaient d'intensité légère à modérée et de nature transitoire chez la majorité des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été principalement des nausées ~~(1 % placebo ; 5 % cinacalcet)~~ et des vomissements ~~(< 1 % placebo ; 4 % cinacalcet).~~

b) Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables, susceptibles d'être attribués à l'administration du cinacalcet, ~~ont été~~ au cours des études cliniques contrôlées versus placebo et des études à un seul bras établis en tenant compte de la meilleure évaluation possible de l'imputabilité. ~~Au cours des études cliniques en double aveugle, les effets indésirables rapportés par excès avec le cinacalcet par rapport au placebo~~ sont décrits ci-dessous, selon la convention suivante : très fréquent ~~(≥)~~ (≥ 1/10) ; fréquent ~~(≥)~~ (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent ~~(≥)~~ (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare ~~(≥)~~ (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10000).

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

v 42 (type II, approuvée le 19 septembre 2013)

v 48 (type II, approuvée le 24 juillet 2014)

	Classification MedDRA par système organe	Incidence chez les patients	Effets indésirables
	Affections du système immunitaire	Fréquent*	Réactions d'hypersensibilité
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie
		Fréquent	Diminution de l'appétit
	Affections du système nerveux	Fréquent	Epilepsie [†]
		Fréquent	Vertiges
		Fréquent	Paresthésies
		Fréquent	Maux de tête
	Affections cardiaques	Fréquence non connue*	Aggravation de l'insuffisance cardiaque [†]
		Fréquence non connue*	Allongement de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire secondaire à une hypocalcémie [†]
	Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension artérielle
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Infection respiratoire haute
		Fréquent	Dyspnée
		Fréquent	Toux
	Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
		Très fréquent	Vomissements
		Fréquent	Dyspepsie
		Fréquent	Diarrhée
		Fréquent	Douleurs abdominales
		Fréquent	Douleurs épigastriques
		Fréquent	Constipation
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash
	Affections musculo-squelettiques et	Fréquent	Myalgies
		Fréquent	Spasmes musculaires
		Fréquent	Douleurs dorsales

	<table> <tr> <td>systémiques</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td><td>Fréquent</td><td>Asthénie</td></tr> <tr> <td rowspan="2">Investigations</td><td>Fréquent</td><td>Hypocalcémie[†]</td></tr> <tr> <td>Fréquent</td><td>Hyperkaliémie</td></tr> <tr> <td></td><td>Fréquent</td><td>Diminution du taux de testostérone[†]</td></tr> </table>	systémiques			Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie	Investigations	Fréquent	Hypocalcémie [†]	Fréquent	Hyperkaliémie		Fréquent	Diminution du taux de testostérone [†]	
systémiques																
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie														
Investigations	Fréquent	Hypocalcémie [†]														
	Fréquent	Hyperkaliémie														
	Fréquent	Diminution du taux de testostérone [†]														
	[†] voir Rubrique 4.4 * voir Rubrique C <ul style="list-style-type: none"> <u>Description de certains effets indésirables</u> 															
<i>Affections du système immunitaire</i> Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> Fréquent : anorexie <i>Affections du système nerveux</i> Fréquent : vertige, paresthésies Peu fréquent : crises convulsives <i>Affections gastro-intestinales</i> Très fréquent : nausées, vomissements Peu fréquent : dyspepsie, diarrhée <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Fréquent : rash <i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i> Fréquent : myalgies <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Fréquent : asthénie <i>Investigations</i> Fréquent : hypocalcémie (voir rubrique 4.4), diminution du taux de testostérone (voir rubrique 4.4)	<i>Affections du système immunitaire</i> Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> Fréquent : anorexie <i>Affections du système nerveux</i> Fréquent : vertige, paresthésies Peu fréquent : crises convulsives <i>Affections gastro-intestinales</i> Très fréquent : nausées, vomissements Peu fréquent : dyspepsie, diarrhée <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Fréquent : rash <i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i> Fréquent : myalgies <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Fréquent : asthénie <i>Investigations</i> Fréquent : hypocalcémie (voir rubrique 4.4), diminution du taux de testostérone (voir rubrique 4.4)															

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire

- Le profil de tolérance de Mimpara dans ces populations de patients est généralement similaire avec celui observé chez les patients IRC. Les EI les plus communs rapportés dans ces populations ont été des nausées et des vomissements. Des crises convulsives ont été rapportées de façon peu fréquente.

- Expérience après commercialisation

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:

- 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.
- Allongement de l'intervalle du QT et arythmie ventriculaire causés par une hypocalcémie (voir rubrique 4.4).

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire

- ~~Le profil de tolérance de Mimpara dans ces populations de patients est généralement similaire avec celui observé chez les patients IRC. Les EI les plus communs rapportés dans ces populations ont été des nausées et des vomissements. Des crises convulsives ont été rapportées de façon peu fréquente.~~

- ~~Expérience après commercialisation~~

- ~~Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation de Mimpara~~

- Réaction d'hypersensibilité
- Des réactions d'hypersensibilité incluant angio-œdème et urticaire ont été identifiées lors de l'utilisation de Mimpara après commercialisation. Les fréquences individuelles de réactions d'hypersensibilité incluant angio-œdème et urticaire ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.
- Hypotension et/ ou aggravation de l'insuffisance cardiaque
 - Des cas isolés d'hypotension artérielle et/ ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque chez des patients traités par cinacalcet ayant une altération de la fonction cardiaque ont été signalés au cours du suivi après commercialisation, leurs fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.
- ~~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.~~
- ~~allergiques, incluant œdème de Quincke et urticaire.~~
- Allongement de l'intervalle du QT et arythmie ventriculaire secondaires à l'hypocalcémie
 - Des allongements de l'intervalle QT et des arythmies ventriculaires causés par une hypocalcémie ont été identifiés lors de l'utilisation de Mimpara après commercialisation, leurs fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles (voir rubrique 4.4).

	<p>c) <u>Population pédiatrique</u> Mimpara n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent. La sécurité et l'efficacité de Mimpara dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Le décès d'un patient présentant une hypocalcémie sévère a été rapporté au cours d'un essai clinique pédiatrique (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via <u>le système national de déclaration</u> – voir Annexe V.</p>	
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES		
5.1 Propriétés pharmacodynamiques		
<p>Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'équilibre calcique, agents anti-parathyroïdiens, code ATC : H05BX01.</p> <p><u>Mécanisme d'action</u> Le récepteur sensible au calcium présent à la surface de la cellule principale de la glande parathyroïde est le principal régulateur de la sécrétion de PTH. Le cinacalcet est un agent calcimimétique qui abaisse directement le taux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur sensible au calcium extracellulaire. La diminution du taux de PTH est associée à une réduction concomitante de la calcémie.</p> <p>La réduction du taux de PTH est corrélée à la concentration du cinacalcet.</p> <p>A l'état d'équilibre, la calcémie reste stable entre deux prises.</p> <p><u>Hyperparathyroïdie secondaire</u> Trois essais cliniques en double aveugle, contrôlés contre placebo, d'une durée de 6 mois ont été menés chez des patients IRCT dialysés et présentant une HPT secondaire non contrôlée (n=1136). Les caractéristiques démographiques initiales étaient représentatives d'une population de patients dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire. Les concentrations moyennes initiales de PTHi pour les 3 essais ont été de 733</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'équilibre calcique, agents anti-parathyroïdiens, code ATC : H05BX01.</p> <p><u>Mécanisme d'action</u> Le récepteur sensible au calcium présent à la surface de la cellule principale de la glande parathyroïde est le principal régulateur de la sécrétion de PTH. Le cinacalcet est un agent calcimimétique qui abaisse directement le taux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur sensible au calcium extracellulaire. La diminution du taux de PTH est associée à une réduction concomitante de la calcémie.</p> <p>La réduction du taux de PTH est corrélée à la concentration du cinacalcet.</p> <p>A l'état d'équilibre, la calcémie reste stable entre deux prises.</p> <p><u>Hyperparathyroïdie secondaire</u> Trois essais cliniques en double aveugle, contrôlés contre placebo, d'une durée de 6 mois ont été menés chez des patients IRCT dialysés et présentant une HPT secondaire non contrôlée (n=1136). Les caractéristiques démographiques initiales étaient représentatives d'une population de patients dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire. Les concentrations moyennes initiales de PTHi pour les 3</p>	<p>v 42 (type II, approuvée le 19 septembre 2013)</p> <p>v 48 (type II, approuvée le 24 juillet 2014)</p>

pg/ml (77,8 pmol/l) dans le groupe cinacalcet et de 683 pg/ml (72,4 pmol/l) dans le groupe placebo. A l'inclusion, 66 % des patients recevaient des analogues de la vitamine D et plus de 90% des patients recevaient des chélateurs du phosphate. Chez les patients traités par cinacalcet, des réductions significatives du taux de PTHi, des taux sériques du produit phospho-calcique (Ca x P), de calcium et de phosphore ont été observées par rapport aux patients du groupe placebo recevant un traitement standard ; les résultats ont été cohérents entre les 3 études. Dans chacune des études, le critère principal d'évaluation (proportion de patients ayant un taux de PTHi \leq 250 pg/ml (\leq 26,5 pmol/l)) a été atteint respectivement chez 41 %, 46 % et 35 % des patients du groupe cinacalcet par rapport à 4 %, 7 % et 6 % des patients du groupe placebo. Chez environ 60 % des patients traités par cinacalcet, une réduction \geq 30 % des taux de PTHi a été obtenu quel que soit le taux de PTH initial. Les réductions moyennes ont été de 14% pour le produit Ca x P, 7 % pour la calcémie et 8 % pour la phosphorémie.

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

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

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

essais ont été de 733 pg/ml (77,8 pmol/l) dans le groupe cinacalcet et de 683 pg/ml (72,4 pmol/l) dans le groupe placebo. A l'inclusion, 66 % des patients recevaient des analogues de la vitamine D et plus de 90% des patients recevaient des chélateurs du phosphate. Chez les patients traités par cinacalcet, des réductions significatives du taux de PTHi, des taux sériques du produit phospho-calcique (Ca x P), de calcium et de phosphore ont été observées par rapport aux patients du groupe placebo recevant un traitement standard ; les résultats ont été cohérents entre les 3 études. Dans chacune des études, le critère principal d'évaluation (proportion de patients ayant un taux de PTHi \leq 250 pg/ml (\leq 26,5 pmol/l)) a été atteint respectivement chez 41 %, 46 % et 35 % des patients du groupe cinacalcet par rapport à 4 %, 7 % et 6 % des patients du groupe placebo. Chez environ 60 % des patients traités par cinacalcet, une réduction \geq 30 % des taux de PTHi a été obtenu quel que soit le taux de PTH initial. Les réductions moyennes ont été de 14% pour le produit Ca x P, 7 % pour la calcémie et 8 % pour la phosphorémie.

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

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

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

montrent que les patients IRC non dialysés traités par cinacalcet ont un risque accru d'hypocalcémie par rapport aux patients IRCT dialysés traités par cinacalcet, ce qui pourrait être dû à une calcémie initiale plus basse et/ou à une fonction rénale résiduelle.

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire

Dans une étude pivot, 46 patients (29 ayant un cancer de la parathyroïde et 17 présentant une HPT primaire (en échec ou ayant une contre-indication à la parathyroïdectomie) ont reçu le cinacalcet pendant une période pouvant aller jusqu'à 3 ans (328 jours en moyenne pour les patients ayant un cancer de la parathyroïde et 347 jours en moyenne pour les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire,). Le cinacalcet a été administré à des doses comprises entre 30 mg deux fois par jour et 90 mg quatre fois par jour. Le critère principal d'évaluation était une réduction de la calcémie ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Chez les patients atteints d'un cancer de la parathyroïde, la calcémie moyenne a diminué de 14,1 mg/dl à 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l à 3,1 mmol/l), et chez les patients présentant une HPT primaire la calcémie moyenne a diminué de 12,7 mg/dl à 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l à 2,6 mmol/l). Dix-huit des 29 patients (62 %) atteints d'un cancer de la parathyroïde et 15 des 17 patients (88 %) présentant une HPT primaire ont obtenu une réduction de la calcémie ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

montrent que les patients IRC non dialysés traités par cinacalcet ont un risque accru d'hypocalcémie par rapport aux patients IRCT dialysés traités par cinacalcet, ce qui pourrait être dû à une calcémie initiale plus basse et/ou à leur fonction rénale résiduelle.

EVOLVE (EVALUATION OF Cinacalcet HCl Therapy to Low CardioVascular Events) est une étude clinique randomisée, en double aveugle évaluant le cinacalcet HCl versus placebo dans la réduction du risque de mortalité et de survenue d'événements cardiovasculaires chez 3883 patients insuffisants rénaux dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire. L'étude n'a pas atteint son objectif principal qui était de démontrer une réduction du risque de mortalité toute cause ou de survenue d'événements cardiovasculaires incluant l'infarctus du myocarde, les hospitalisations pour angor instable, l'insuffisance cardiaque ou un événement vasculaire périphérique (RR 0,93 ; IC 95% : 0,85 ; 1,02 ; p = 0.112). Dans une analyse secondaire, après ajustement sur les caractéristiques initiales, le RR de survenue du critère composite principal combiné était de 0,88 ; IC 95% : 0,79 ; 0,97.

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire

Dans une étude **pivot**, 46 patients (29 ayant un cancer de la parathyroïde et 17 présentant une HPT primaire **et une hypercalcémie sévère** (en échec de ou ayant une contre-indication à la parathyroïdectomie) ont reçu le cinacalcet pendant une période pouvant aller jusqu'à 3 ans (328 jours en moyenne pour les patients ayant un cancer de la parathyroïde et 347 jours en moyenne pour les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire, **7-7**). Le cinacalcet a été administré à des doses comprises entre 30 mg deux fois par jour et 90 mg quatre fois par jour. Le critère principal d'évaluation était une réduction de la calcémie ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Chez les patients atteints d'un cancer de la parathyroïde, la calcémie moyenne a diminué de 14,1 mg/dl à 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l à 3,1 mmol/l), et chez les patients présentant une HPT primaire la calcémie moyenne a diminué de 12,7 mg/dl à 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l à 2,6 mmol/l). Dix-huit des 29 patients (62 %) atteints d'un cancer de la parathyroïde et 15 des 17 patients (88 %) présentant une HPT primaire ont obtenu une réduction de la calcémie ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

Une étude contrôlée contre placebo, d'une durée de 28 semaines, a été conduite chez 67 patients présentant une HPT primaire correspondant

	aux critères d'une parathyroïdectomie basés sur la calcémie totale corrigée ($> 11,3$ mg/dl ($2,82$ mmol/l) et $\leq 12,5$ mg/dl ($3,12$ mmol/l)), mais n'ayant pu subir cette parathyroïdectomie. La dose initiale de cinacalcet était de 30 mg deux fois par jour, et la posologie était adaptée afin de maintenir une calcémie totale corrigée dans les taux cibles. Le pourcentage de patients ayant atteint une calcémie totale corrigée moyenne $\leq 10,3$ mg/dl ($2,57$ mmol/l) et une diminution ≥ 1 mg/dl ($0,25$ mmol/l) par rapport à la calcémie totale corrigée de base était significativement plus élevé chez les patients traités par cinacalcet, en comparaison aux patients traités par placebo (75,8% versus 0% et 84,8% versus 5,9% respectivement).	
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES		
6.3 Durée de conservation		
Plaquette thermoformée: 4 ans. Flacon: 4 ans.	Plaquette thermoformée: 4 5 ans. Flacon: 4 5 ans.	v 48 (type II, approuvée le 24 juillet 2014)