



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 mai 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Réévaluation des spécialités à base de calcitonine de saumon : CALCITONINE SANDOZ, CALCITONINE PHARMY et CALSYN

M. LE PRÉSIDENT.- Nous poursuivons la réunion avec la calcitonine.

[REDACTED], pour la HAS.- Je vous propose de passer à l'examen de trois spécialités à base de calcitonine de saumon injectable : CALCITONINE PHARMY II des laboratoires Pharny II, CALCITONINE SANDOZ des laboratoires Sandoz et CALSYN des laboratoires Sanofi.

Nous les revoyons aujourd'hui dans le cadre du renouvellement d'inscription et d'une réévaluation de la classe par auto-saisine de la Commission. Les trois spécialités sont actuellement remboursables avec un SMR faible uniquement dans l'hypercalcémie maligne et la maladie de Paget. Dans le nouveau libellé défini par l'EMA suite à la réévaluation. L'indication, c'est maladie de Paget en dernier recours et pour une durée maximale de traitement limitée à trois mois sauf situations exceptionnelles (par exemple, six mois en cas de risque de fractures pathologiques). L'AMM inclut également la prévention de la perte osseuse liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec fracture ostéoporotique récente. Depuis 2009, cette indication n'est pas remboursable puisque le SMR était qualifié d'insuffisant en absence de données cliniques de méthodologie acceptable dans cette indication.

L'objectif de la réévaluation, c'est de statuer s'il faut conserver à ces spécialités un SMR faible ou s'il faut les passer à un SMR insuffisant. Les revendications des laboratoires sont de garder un SMR faible.

En termes de données, nous nous intéressons à deux indications, la maladie de Paget et l'hypercalcémie maligne. Les données évaluant l'effet de la calcitonine sont très anciennes. Les publications datent de 1978, et les plus récentes de 1998 et répondent pas à nos standards actuels méthodologiques. Nous avons sollicité les laboratoires concernés pour leur demander de nous fournir les données dont il disposait. Ils n'ont fourni aucune nouvelle donnée clinique avec la calcitonine.

Un des laboratoires a identifié une méta-analyse en réseau qui a évalué l'effet de différents traitements dans la prise en charge de douleurs complexes. Les résultats de cette méta-analyse doivent être interprétés avec prudence selon ses auteurs et sont en faveur de l'utilisation en première intention des biphosphonates et de l'utilisation en courte durée de la calcitonine dans des stades plus tardifs (symptôme durant plus d'un an).

En termes de tolérance, en 2012, il y avait une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la calcitonine réalisée par l'EMA. Elle conclut que l'utilisation au long cours de la calcitonine exposait à un risque accru de cancer, une augmentation du risque absolu de survenue du cancer allant de 0,7 % à 2,4 % chez les patients traités au long cours avec la calcitonine,

comparativement au placebo. Elle a conclu que sa balance bénéfice/risque demeurerait toutefois positive mais uniquement en cas d'utilisation de courte durée.

En termes de données d'utilisation, selon les données de l'assurance maladie, on a 137 500 boîtes de calcitonine qui ont été remboursées en 2018.

Pour la place dans la stratégie thérapeutique, je laisse le soin à nos référents de préciser ce point. Aymeric est référent pour la maladie de Paget. J'ai consulté Julien Darmian, anesthésiste-réanimateur qui n'est pas là mais qui a fait un mail que je vous lirai, et Patrick Dufour pour l'hypercalcémie maligne.

M. Le D^r BINARD. - Les chiffres de prescription sont assez impressionnants pour la calcitonine. La question que [REDACTED] m'a posée m'a paru plutôt une histoire de médecine initialement que la pratique actuelle. Dans les années 60, la calcitonine était un peu utilisée dans la maladie de Paget, car cela inhibe les ostéoclastes. La maladie de Paget est une dystrophie osseuse avec des zones osseuses un peu diverses, localisées, où il y a une activation de remodelage, ce qu'il fait qu'il y a une hypertrophie de l'os, des corticales. Cela entraîne des douleurs, des déformations, des complications, notamment dans le rachis ou quand, au niveau du crâne, il y a une atteinte avec un phénomène compressif. On essaie d'inhiber le métabolisme osseux à ce niveau avec un anti-ostéoplastique.

Quand sont arrivés les biphosphonates, les études ont montré une très nette supériorité. C'est le traitement de référence de la maladie de Paget, sans hésiter.

Quand nous relisons les données anciennes sur la calcitonine, il y a quelques données, quelques études de faible niveau méthodologique, suggérant une efficacité sur les douleurs osseuses, et surtout les signes et symptômes cliniques et biologiques de la maladie, peu de données vraiment sur les complications.

Il y avait le risque néoplasique qui entre-temps a été mis en évidence, essentiellement dans les études utilisant des formes intranasales ou orales de calcitonine. Il est probable que la forme injectable ici utilisée augmente aussi ce risque néoplasique par rapport au risque trouvé dans les précédentes études.

La seule situation que l'on pourrait discuter et que l'on retrouve parfois dans certains papiers de la littérature ou recommandation d'une place de la calcitonine dans la maladie de Paget, c'est si nous ne pouvions donner aucun biphosphonate. C'est plus un problème conceptuel que vraiment clinique... Il y a sans doute quelques patients où le besoin médical n'est pas couvert du fait de contre-indication ou d'intolérance. Je ne suis pas sûr que la calcitonine réponde à ce besoin partiellement non couvert, du fait du faible niveau d'efficacité prouvé et des données de tolérance et de risque d'utilisation sur le long terme. Même si nous disons que nous pouvons l'utiliser pendant trois mois, que faire après ? Nous n'avons plus rien. C'est reculer de trois mois un problème thérapeutique avec des risques qui ne sont pas négligeables et un problème de tolérance. En plus, il y a des phénomènes d'échappement et d'épuisement d'utilisation de la

calcitonine. Pour moi, je ne vois pas de SMR suffisant pour la calcitonine dans la maladie de Paget.

M. LE PRÉSIDENT.- Patrick également.

M. Le P^r DUFOUR.- Dans l'hypercalcémie maligne, pendant longtemps, c'était utilisé en association avec l'hyperhydratation. Après sont arrivés les biphosphonates qui ont changé les données. Actuellement, il y a des référentiels qui mettent encore la calcitonine parce qu'elle a une réaction plus rapide que les biphosphonates (en attendant l'action des biphosphonates). Mais quand on interroge les différents réanimateurs, elle n'est plus utilisée, il y avait une limite sur l'insuffisance rénale, mais les biphosphonates peuvent être avec l'insuffisance rénale. Actuellement, il n'y a plus de raison de mettre un SMR suffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Et tu as sollicité Julien Darmian.

[REDACTED], pour la HAS.- Il dit que concernant l'hypercalcémie sévère, la place des calcitonines est très très limitée. Il semble que la calcémie diminuait transitoirement, mais je n'ai pas d'information sur la protection contre des événements cardiovasculaires. Si la calcémie diminue, c'est bien, mais si cela ne change pas le nombre de trouble du rythme, cela ne sert à rien. Les recommandations de la société d'endocrinologie la relèguent en seconde intention. C'est laconique : ces recommandations précisent « on peut y penser si les autres thérapeutiques ne fonctionnent pas. » Cette position est plutôt étrange, car l'idée de la calcitonine et de s'en servir rapidement le temps que les biphosphonates agissent. Certains collègues d'enseignants, notamment de rhumatologie, vont même jusqu'à affirmer que la calcitonine n'a pas sa place dans l'hypercalcémie. Bref, dans le cas de l'hypercalcémie sévère, sa place semble plus tenir des habitudes et de l'effet de diminution de la calcémie plutôt que d'un véritable rationnel scientifique. Compte tenu de tout cela, je ne serais pas choqué par un SMR insuffisant dans cette indication.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Il semble bien que nos experts soient à peu près du même avis pour Paget et hypercalcémie.

M. le D^r BLONDEL.- Je signale quand même pour l'hypercalcémie, il y a une situation particulière, celle de la contre-indication transitoire des biphosphonates qui arrive dans l'expérience clinique notamment chez les patients ayant un très mauvais état dentaire pour lesquels il y a un risque de d'ostéonécrose de mâchoire, pour lesquels nous pouvons être réticents, avant que les soins ne soient réalisés, à donner du biphosphonate. Chez ces patients, le fait d'avoir des alternatives même validées, cela invite à ne pas fermer complètement la porte à la calcitonine.

M. Le P^r GUILLOT.- Je retiens la prudence de ces cas. Patrick dira s'il est d'accord. Quand nous avons des hypercalcémies malignes en cancérologie, la probabilité d'avoir une nécrose de mâchoire versus la probabilité d'avoir un trouble du rythme et une mort subite par hypercalcémie, cela n'a rien à voir. La prise de risque d'une nécrose, en pratique, nous la prenons. Nous prenons le risque. Nous sommes plus dans une période de sauvetage qu'autre

chose. C'est associé à une hyperhydratation, les petits moyens associés. Franchement, cette grosse promotion de cet effet secondaire, certes existant, reste relativement faible. Le rapport bénéfice/risque de l'injection du biphosphonate en patients en hypercalcémie maligne, de mon point de vue, cela ne se discute plus beaucoup.

M. Le D^r BINARD.- Dans Paget, pour le coup, le problème se pose moins. Nous avons le temps de faire un bilan dentaire.

M. le D^r BLONDON.- Pour répondre à Bernard, cela dépend du niveau de l'hypercalcémie. Toutes les hypercalcémies malignes ne sont pas menaçantes immédiatement.

M. le D^r LENGLINÉ.- Comme Aymeric, je suis impressionné par le niveau de prescription actuel. Nous avons plus d'information ou juste le chiffre de boîtes vendues ? C'est très étonnant.

M. Le D^r BINARD.- Cela doit être des restes de l'algodystrophie, je pense.

M. LE PRÉSIDENT.- Je comprends la réticence dans une condition bien particulière. Nous sommes impressionnés par les dérapages de prescription, le rapport bénéfice/risque qui est franchement défaveur de la calcitonine. Nous allons passer au vote. Le laboratoire demande un SMR important.

[REDACTED], pour la HAS.- Il veut un faible dans l'hypercalcémie maligne et pour le Paget en dernier recours.

M. LE PRÉSIDENT.- Il ne parle pas d'hypercalcémie maligne en cas d'intolérance ou d'impossibilité de prescrire des biphosphonates. C'est la seule chose que nous pourrions préciser. Je pense que c'est rarissime, mais...

[REDACTED], pour la HAS.- C'est la raison pour laquelle il était resté à faible jusqu'à présent. C'est parce que dans la stratégie, nous avons pris en compte cette population.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas possible de donner une stratégie pour cette population et d'avoir des ventes au même niveau pareil.

[REDACTED], pour la HAS.- Malgré la restriction, les préconisations, tout cela, il y a quand même ces ventes. Ils les ont constatées.

M. le D^r BIRGE.- Je n'ai pas demandé la parole, mais comme tu me la donnes, je la prends. Quels sont les chiffres ?

[REDACTED], pour la HAS.- 137 000.

M. le D^r BIRGE.- Je rappelle que c'était beaucoup prescrit dans l'algodystrophie, qui est un modèle du genre. Maintenant, il n'y a plus rien à faire dans l'algodystrophie d'attendre que cela se passe.

M. Le D^r BINARD.- Rien à faire de médicamenteux.

M. le D^r BIRGE.- La calcitonine a été beaucoup prescrite avec une tolérance effroyable. Ils vomissaient tripes et boyaux. Peut-être qu'il vomissait tellement qu'ils n'avaient plus mal à l'épaule ou au genou.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons passer au vote.

M. le D^r BLONDON.- Nous votons les deux indications en même temps ou nous pouvons les séparer.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons séparer. Paget, SMR faible ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité.

Sur les hypercalcémies, souhaitez-vous isoler les intolérances ? Nous votons les hypercalcémies, telles quelles.

Qui est pour un SMR faible. ?

(Il est procédé au vote.)

SMR faible : 1 voix

SMR insuffisant : 16 voix

Abstention : 2

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

