



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mars 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. LUZADEL 266 µg (calcifédiol) (CT-20094) LABORATOIRES BESINS INTERNATIONAL - Examen - Inscription (CT)

M. COCHAT, Président.- Stéphanie, tu peux les faire rentrer.

(Docteur Jean-Marie Berthelot rejoint la séance)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Berthelot. Merci de nous avoir rejoins pour l'évaluation de LUZADEL qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole ensuite, on a un expert interne à la commission, le Docteur Trinh Duc.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Juste avant j'en profite pour vous dire qu'il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Berthelot en situation de conflit d'intérêts.

M. COCHAT, Président.- Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité LUZADEL dosée à 266 microgrammes en capsules molles sur la liste collectivités, donc à l'hôpital, et assurés sociaux en ville.

LUZADEL est une nouvelle spécialité dérivée de la vitamine D à base de calcifédiol, sous forme de capsule molle, administré par voie orale une fois par mois, indiquée dans le traitement de la carence en vitamine D, c'est-à-dire un taux de calcifédiol inférieur à 25 nanomoles par litre chez les adultes, en prévention de la carence, en vitamine D, chez les adultes exposés à des risques identifiés tels que les patients présentant un syndrome de mal-absorption, des troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques ou d'autres risques identifiés, également comme traitement adjuvant spécifique de l'ostéoporose chez les patients présentant une carence en vitamine D ou un risque de carence en vitamine D.

Ce produit a obtenu une AMM en août 2022 et une procédure de reconnaissance mutuelle avec une AMM initiale en Espagne. Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, sans ISP.

Brièvement pour la stratégie thérapeutique. Depuis plusieurs années, la prévention et le traitement des déficits en vitamine D sont basés sur l'administration de suppléments de vitamine D à des doses et des fréquences adaptées en fonction du contexte.

Concernant les objectifs de la supplémentation dans la population générale, l'objectif est d'avoir une concentration sérique de calcifédiol entre 20 et 60 nanogrammes par millilitre, et chez les patients ostéoporotiques insuffisants rénaux chroniques ou atteints d'une mal-absorption, cette concentration sérique est recommandée entre 30 et 60 nanogrammes par millilitre.

Egalement, selon la fiche de bon usage de la HAS concernant les médicaments de l'ostéoporose, une correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou d'une carence calcique, notamment chez les sujets les plus âgés, par un ajustement des apports alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse doit être mise en place avant tout traitement spécifique.

Concernant les données qui ont été fournies par le laboratoire dans le cadre calcifédiol, le dossier, elles consistent en une étude de phase III et IV de supériorité, ayant comparé le calcifédiol administré selon deux schémas posologiques au cholécalciférol, randomisée, en double aveugle, multicentrique chez 298 patientes ménopausées ayant une carence en vitamine D, définie par un taux de calcifédiol inférieur à 20 nanogrammes par millilitre.

Le critère de jugement principal était de pourcentage de patientes atteignant une concentration sérique de calcifédiol supérieure à 30 nanogrammes par millilitre. En termes de résultats, on a 35 % des patientes qui ont atteint ce seuil dans le groupe traité par calcifédiol à 4 mois versus 8,2 % dans le Groupe cholécalciférol.

Pour les résultats exploratoires, les taux sériques moyens de calcifédiol à 4 mois dans chaque groupe de traitement étaient de 26,8, 28,5 et 23,1 nanogrammes par millilitre, et également le taux sérique moyen à 12 mois, cette fois-ci, avec 23,9 nanogrammes par millilitre dans le groupe des patientes traitées par calcifédiol pendant 12 mois, 14,4 nanogrammes par millilitre dans le groupe calcifédiol pendant 4 mois plus placebo jusqu'à 12 mois, enfin à 22,4 nanogrammes par millilitre que dans le groupe cholécalciférol pendant 12 mois.

Dans le cadre de l'évaluation de ce dossier, nous avons sollicité deux experts : le Docteur Berthelot, qui est expert externe sur ce dossier, qui est rhumatologue au CHU de Nantes, et en tant qu'expert interne, le Docteur Trinh Duc, médecin urgentiste au CH Agen-Nérac. Je laisse la place au Docteur Berthelot qui va nous présenter son analyse de ce dossier.

M. COCHAT, Président - Merci Monsieur Berthelot. C'est à vous.

M. BERTHELOT - Bonjour. Je vais essayer de vous faire la synthèse effectivement du sujet, qui est un peu plus complexe qu'il n'y paraît, puisqu'il y a un petit décalage entre l'intitulé du travail et la pratique clinique. La plupart des patients à qui on est amené prescrire ce médicament n'ont pas de dosage en réalité, c'est une présomption de carence que l'on traite plutôt qu'une véritable carence.

Le travail est très bien fait, la méthodologie est assez rigoureuse, mais avec deux réserves importantes. La première réserve, c'est que l'inclusion n'a pas concerné les patients qui étaient le cœur de cible théorique, c'est-à-dire ceux qui ont une véritable carence définie par un taux inférieur à 10 nanogrammes, comme dans la requête du laboratoire, puisque dans cette étude, les patients avaient des taux qui étaient supérieurs à 20 grammes dans les critères d'entrée et non pas 10. Même si en moyenne, il n'y avait que 13 nanogrammes, ils étaient au-dessus du cœur de cible pour la plupart.

La principale critique, c'est que le comparateur a été mal choisi. Puisqu'au lieu de mettre le comparateur usuel qui est une dose d'au moins 50 000 unités, dans toutes les études

récentes, le comparateur était en position de faiblesse puisqu'il n'y avait que 25 000 unités. Autrement dit, cette étude ne démontre absolument pas, malheureusement, que LUZADEL apporte un plus par rapport aux préparations déjà existantes de vitamine D à cause de cette faiblesse du dosage du comparateur.

Concernant la population cible, officiellement, la demande serait restreinte à 7 % de la population. Si on se fie à l'enquête ESTEBAN qui est très bien faite, qui était fournie, mais en réalité, y compris dans l'étude présentée, la population est plus large puisque si l'on incluait tous les patients de l'étude, cela monterait au moins jusqu'à 15 % de la population.

En réalité, les pratiques actuelles en clinique quotidienne font qu'on rajoute ce médicament non pas sur la foi d'un dosage qui d'ailleurs n'est pas toujours remboursé et qu'on n'aurait pas le temps de recevoir avant de prescrire le médicament, mais c'est uniquement sur la présomption d'une carence. C'est là que tout le tout sujet devient complexe et en même temps intéressant.

La gravité a été surestimée en toute vraisemblance, puisque beaucoup de travaux depuis 15 à 20 ans ont bien étudié rétroactivement la corrélation, qui est très facile à calculer, mais qui ne prouvent rien, entre différentes situations pathologiques, de la mortalité aux pathologies cardiovasculaires, à plein d'autres entités, et une carence en vitamine D. De ce fait, beaucoup d'études s'appuyant sur des théories compréhensibles par la présence d'anomalies biologiques associées à la carence en vitamine D ont laissé croire que la supplémentation systématique serait bénéfique pour plein d'autres circonstances que la prévention d'éventuels troubles osseux et du bilan phosphocalcique en général.

En réalité, on a dû déchanter puisque cinq études de très bonne qualité, de qualité haute méthodologique, et sur les grands pourcentages de populations, avec des typologies de patients qui correspondent à peu près à ceux chez qui on présume une carence en vitamine D, ont effectivement malheureusement conclu qu'il n'y avait aucune efficacité de celle-ci, tant pour la prévention des infections, des cancers, des pathologies cardiovasculaires et de toutes les conséquences de la fragilité liée au vieillissement. C'est la même chose pour les douleurs, pour les fontes musculaires et également les troubles cognitifs. Cela a vraiment été une douche froide pour les supporters de vitamine D que nous étions tous pour la plupart, à cause effectivement des paramètres de jugement intermédiaire qui étaient les données biologiques montrant que ça régulait différentes fonctions autres que celles de statut phosphocalcique.

Finalement, si l'on se fie aux preuves apportées, ou non apportées plus précisément, on doit conclure qu'en dehors du contexte des véritables carences majeures qui s'accompagnent par exemple dans les pathologies que nous voyons, d'ostéomalacies caractérisées, qu'en plus on ne diagnostique plus véritablement puisqu'on n'a plus l'accès aux biopsies osseuses, ce qui serait le seul moyen d'en être sûr, l'apport est bien plus faible, sans doute que nous l'avions cru, et presque nul d'après les données objectives. Mais attention, il faut peut-être nuancer des choses. Les données qui incitent à ne pas populariser trop la vitamine D, c'est notamment les revues Cochrane qui avaient déjà montré que toute seule, elle n'a quasiment aucune incidence ou très peu sur la prévention des fractures du fémur, y compris à des doses fortes. Cela a été encore confirmé récemment par une étude avec 100 000 unités par mois parmi les

cinq études randomisées. Une a vraiment montré que malheureusement, même à très forte dose, on n'a aucun effet sur la prévention des fractures osseuses.

Pour ce qui est l'atteinte osseuse, c'est juste l'ostéomalacie que l'on prévient. Mais à part le contexte de l'ostéoporose cortico-induite, il n'y a pas véritablement de preuves que l'on ait un réel apport.

Par contre, pour autant, il ne faut pas jeter le bébé avec l'eau du bain pour différentes raisons. Il y a tout de même le contexte, je l'ai déjà évoqué les ostéomalacies qui sont la véritable source de certains types de fractures que peut tout à fait bien prévenir la vitamine D. Mais c'est sans doute dans la frange de patients qui ont une carence profonde et durable, et qui ne correspond pas à celles qui ont été évaluées dans les études récentes, ni même à celles qui étaient incluses dans l'étude présentée par le laboratoire.

Il y a sans doute un intérêt de la vitamine D pour la prévention des fractures, mais en complément, simplement. Dans les études passées, il était montré qu'il fallait combiner avec un apport calcique qui n'est pas forcément un apport calcique de médicaments, mais un apport calcique par l'alimentation, notamment les produits lactés, qui sont plus pertinents et plus performants que l'apport calcique brutal du calcium sous forme médicamenteuse. C'est surtout pour l'usage des biphosphonates, bien entendu, que cet apport peut avoir un réel intérêt.

Ensuite, il y a tout de même un intérêt de démontrer partiel dans la prévention des pertes osseuses induites par la corticothérapie prolongée. Mais cela reste tout de même une niche relativement mineure.

Surtout la nouveauté effectivement, c'est la démonstration, par contre, que les fortes doses de vitamine D dans certains contextes, qui ne sont non pas les pathologies osseuses à proprement parler, mais les pathologies dites immunitaires. Là, on a tout de même maintenant quelques études avec des hauts niveaux de preuves montrant que l'on prévient partiellement au moins la survenue de la pathologie, sinon celle de ses rebonds. Cela vaut notamment pour la maladie de Crohn et également pour le diabète. Il y a une grande revue récente dans le JAMA qui le confirme. Ils mettent une analyse de trois études de bon niveau de preuve.

Si bien qu'il faudrait peut-être réfléchir à la manière dans l'avenir de mieux recentrer les bonnes indications de la vitamine D, non pas sur les pathologies purement osseuses, où l'effet est vraiment sûrement bien moindre que ce que nous avons cru, mais peut-être tout de même laisser une niche à cette supplémentation dans le contexte des personnes à risque de développer ces maladies, même si là, c'est au laboratoire de reformuler leur offre et non pas peut-être aux agences de leur tendre cette perche.

Pour finir, j'ai rajouté une toute dernière diapositive sur la limite des études randomisées négatives que je vous ai présentées. Il y a une difficulté à aller chercher dans leur lieu de résidence les personnes ayant des graves carences, qui sont souvent des gens qui sont loin du corps médical, qui sont désocialisés, ou qui sont dans des établissements de personnes très âgées. Comme il est très difficile de faire des études randomisées chez les gens vraiment

carencés, on aurait pu espérer retrouver dans les études récentes des études *post-hoc*, concernant la frange faible de patients qui auraient pu répondre aux critères que visait le laboratoire initialement, à savoir un taux à faire à 10 nanogrammes par millilitre.

Malheureusement, même si ce sont des patients d'un certain âge, vous voyez que l'âge moyen de ces études pour l'inclusion des patients, c'est entre 66 et 72 ans, cela correspond à peu près à 75 ans, c'est l'âge moyen auquel on a le réflexe de proposer de la vitamine D. Pour autant, les taux moyens étaient nettement plus élevés que ceux de la carence, puisqu'en moyenne trois fois supérieurs. Cela met un bémol tout de même aux conclusions négatives. Mais pour autant, les auteurs disent bien dans tous leurs travaux qu'il n'y avait pas la puissance statistique suffisante pour faire des analyses de sous-groupes pour les gens vraiment carencés. Même si dans certaines études, on voit qu'il y avait 45 % qui étaient tout de même peu près dans le seuil qu'avait retenu le laboratoire pour sa propre étude.

Globalement, l'intérêt de l'usager paraît relativement très faible et n'apporte pas grand-chose par rapport aux médicaments existant bien sûr. Mais la relative largesse de l'offre en matière vitamine D va peut-être également faciliter non pas des mésusages, mais des usages qui ne seront pas forcément bien ciblés sur ce qui pourrait être le réel apport sociétal de ces molécules, et peut-être justement plutôt recentrer leur indication sur la prévention de certaines maladies dysimmunitaires, mais à condition de trouver la bonne dose, qui est sans doute supérieure aux doses que nous mettions jusqu'à présent, avec simplement l'idée de prévenir l'ostéomalacie.

J'ai fait le tour de ce que je peux vous apporter comme regard externe.

M. COCHAT, Président. - Parfait. Merci beaucoup, M. Albert.

M. TRINH DUC, membre de la CT. - Merci beaucoup Monsieur Berthelot. Je partage forcément beaucoup de choses avec ce que vient de dire Monsieur Berthelot. Je n'ai pas préparé de diaporama parce que j'avais fait un rapport écrit, et que le temps m'était un peu limité, je n'ai pas pu prendre le temps de faire des diapositives. Il me paraissait important d'abord de faire un rapport écrit.

Je voulais rappeler tout de même un certain nombre de choses. D'abord le calcifédiol, ça existait déjà sous la forme de gouttes journalières dont le nom commercial est le DEDROGYL. Ce médicament avait obtenu un SMR important le 13 décembre 2017. L'ASMR n'était pas disponible.

C'est pour cela que je m'étonne, et c'est une première interrogation, sur le fait que normalement, ce médicament, qui est la même molécule que le DEDROGYL, aurait dû être considéré par l'ANSM comme médicament hybride, et à ce moment-là, la procédure aurait été beaucoup plus simple puisque les médicaments hybrides, traditionnellement, nous les passons sur une procédure simplifiée. Simplement pour dire que globalement, ce médicament a déjà fait sa preuve de son intérêt.

Là où je rejoins complètement Monsieur Berthelot, c'est sur les indications que propose le laboratoire. Elles sont, quand j'ai regardé les indications pour les autres vitamines D de la

famille des cholécalciférols, un peu un peu différentes les unes des autres. C'est pour cela que là aussi, je rejoins Monsieur Berthelot, il faudra probablement faire du toilettage sur les indications. Mais c'est un problème un peu plus compliqué puisque cela voudrait dire qu'il faudrait reprendre l'ensemble des vitamines D, mais probablement que ce sera nécessaire.

Un rappel sur la physiologie de la vitamine D. Vous le savez, c'est un rôle majeur dans la croissance et la minéralisation osseuse. Un déficit profond de vitamine D peut entraîner des défauts de minéralisation observés dans le rachitisme et l'ostéomalacie. Mais par ailleurs, et c'est pour ça qu'il y a eu un certain nombre d'études qui se sont engouffrées dans ce deuxième axe du rôle extra osseux, avec des actions autocrines et paracrines qui contrôleraient l'expression de plusieurs centaines de gènes. Du coup, toutes les études et toutes les indications dont a parlé Monsieur Berthelot, aujourd'hui sont très controversées, avec des études qui ont été positives, des études négatives. Mais tout le monde s'accorde à dire aujourd'hui que ce qui est du cancer, ce qui est de la mortalité, ce qui est des maladies cardiovasculaires...

Les dernières études dont a parlé Monsieur Berthelot sur les maladies auto-immunes, je les prendrai peut-être un peu avec des pincettes, puisqu'au travers de l'histoire de la recherche, hors situation extraosseuse, il y a eu des embellies avec des études qui ont montré qu'il y avait un bénéfice sur telle ou telle indication. Après il y a une autre étude qui venait faire l'inverse, et des méta-analyses qui avaient tendance à se contredire aussi. Oui, aujourd'hui, le dernier signal sur les maladies immunitaires semble être favorable, mais c'est tout de même à confirmer.

Ce qu'il faut dire aussi, c'est que la difficulté de la vitamine D, c'est que les études qui ont été faites ne l'ont pas été obligatoirement sur des populations dites caucasiennes. Vous savez que la fabrication de la vitamine D dépend aussi de l'exposition à la lumière solaire, et que forcément, entre un Canadien et quelqu'un de la région du Sud-Ouest, l'exposition au soleil n'est pas la même, donc les carences en vitamine D ne sont pas les mêmes. Par ailleurs, les dosages ne sont pas homogènes en fonction des tests que vous allez utiliser. Par ailleurs, chaque Etat a fixé ses propres niveaux de carence et d'insuffisance. Tout cela rend l'analyse des études un peu compliquée.

Finalement, on se rend compte qu'au travers des études épidémiologiques, il y a beaucoup de patients carencés en vitamine D. On se dit vu le bénéfice-risque de donner la vitamine D, finalement, on ne prend pas beaucoup de risques à nommer ces quelques gouttes de cette ampoule mensuelle. Les gériatres ont largement prescrit cette vitamine D. D'autant plus qu'aujourd'hui, les risques de lithiase ou autres complications sont tout de même assez limités.

A ce propos, la Haute autorité de santé avait été sollicitée par la Caisse d'assurance maladie, justement parce qu'il y avait une sur-prescription de dosage de vitamine D. D'ailleurs, vous l'avez entendu, Monsieur Berthelot nous a dit tout à l'heure que le dosage de vitamine D n'était remboursé que dans des indications précises d'ostéoporose, ostéomalacie, mais pas de manière très large. Aujourd'hui, c'est quelque chose qui ne devrait pas rentrer dans les habitudes des praticiens que nous sommes les uns et les autres.

Voilà un peu pour le contexte. Ce qu'il faut dire aussi, c'est que dans la littérature, on dit aussi que finalement, quand vous êtes sur des populations à risque qui avaient été identifiées par la Haute autorité de santé, les personnes âgées, tous les patients dont a parlé Monsieur Berthelot, globalement, vous pouvez compléter. Vous n'avez pas besoin de faire de dosages et vous n'avez pas besoin de reconstruire derrière. Aujourd'hui, cela semble être à peu près entendu.

Je rappelle ce qu'a dit Monsieur Berthelot tout à l'heure, c'est que la vitamine D, dans sa fonction sur le bilan phosphocalcique, est directement liée à la prise de calcium. Forcément, soit c'est du calcium parce que vous avez l'habitude de prendre des produits laitiers, et à ce moment-là, les besoins ne sont pas suffisants. Mais malheureusement, pour les personnes qui en ont le plus besoin, c'est-à-dire les personnes âgées, ces apports calciques sont tout de même assez limités. Il est indispensable qu'il y ait une supplémentation calcique qui soit globalement systématique et c'est important. J'y reviendrai dans ma conclusion, mais c'est un point important qui n'apparaît pas aujourd'hui dans les RCP des différents médicaments.

Sur l'analyse critique, je ne peux que partager les conclusions sur l'étude HIDR 017 puisqu'effectivement le bras contrôle est avec des deux doses qui étaient assez limitées. Je n'y suis pas tellement revenu, je l'ai plutôt complétée par une étude qui avait été publiée en 2018, qui disait : le calcifédiol est-il meilleur que le cholécalférol pour la supplémentation en vitamine D ? La réponse est oui. La réponse est d'autant plus oui, que l'on voit bien qu'au travers de l'étude, le critère de jugement qui a été évalué à quatre mois, on savait que le calcifédiol, physiologiquement, pharmacologiquement parlant, est un peu plus rapide de par sa forme que le cholécalférol. Forcément, quand vous prenez un critère de jugement à quatre mois sur un dosage, et que le calcifédiol on le savait plus rapide, il n'a pas été bien compliqué de montrer la supériorité.

Mais à la limite, peu importe la rapidité de rétablissement du taux de vitamine D, ce qui importe surtout, c'est que c'est une supplémentation sur le long terme, et l'on ne cherche pas à avoir obligatoirement la rapidité de normalisation du taux de vitamine D.

Pour revenir sur l'apport du médicament, pour moi, la place du médicament est incontestable quand il s'agit du risque de fractures sur des populations bien identifiées, populations âgées, ostéoporoses, femmes ménopausées et surtout les patients en institution. J'ai remis un petit mot sur la Cochrane 2014 sur la prévention des fractures chez les femmes en période péri-ménopausée, pré et post-ménopausique et les personnes âgées. Là, je le dis et je le rappelle qu'il y a un vrai bénéfice, notamment sur les fractures non-vertébrales, c'est important de le dire, pour l'association Vitamine D plus calcium.

Il y a eu aussi une méta-analyse, je ne vais pas y revenir, vous l'avez retrouvée, qui confirme bien qu'il y a un vrai bénéfice quand il y a l'association avec le calcium. Mais il rappelle tout de même qu'il y a des recommandations concernant les habitudes de vie, sur l'exposition. Parce que la vitamine D plus le calcium, ce n'est pas suffisant. Il faut par ailleurs avoir un peu d'exercice, manger un peu de calcium, faire la prévention du tabac, la diminution de l'alcool, la diminution du café, tout ça, c'est un peu théorique.

Monsieur Berthelot n'en a pas parlé, mais classiquement, les gériatres donnaient aussi la vitamine D pour la prévention des chutes des personnes âgées. C'était quelque chose qui paraissait à peu près établi. D'ailleurs dans son rapport complet de 2013, la Haute autorité de santé, qui avait revu l'intégralité des indications, qui avait fait un gros travail de revue bibliographique là-dessus, mettait en avant l'intérêt de la vitamine D dans les risques de chute. Là, il y a un article du JAMA qui est sorti là il y a à peine un an, qui fait un peu la revue systématique des *guidelines*, et qui montrerait que l'apport et les résultats sont un peu contradictoires, peut-être en lien avec l'hétérogénéité des populations dont je vous ai parlé au début.

Après, les autres indications, on en a parlé et vous l'avez vu. Globalement, en pratique, aucun intérêt.

En conclusion, la population cible doit être réduite. Je partage complètement l'avis de Monsieur Berthelot. Le SMR peut-il être considéré comme important ? Pour moi, c'est une évidence, compte tenu de son antériorité et du fait que ce soit un médicament que l'on peut considérer comme médicament hybride, avec bien évidemment une ASMR V dans la stratégie, comparativement au DEDROGYL ou aux autres cholécalciférols à prise mensuelle.

Et, c'est une question que je pose, y a-t-il pour nous la possibilité de rajouter un SMRI dans les autres indications, car elles sont très nombreuses ? Cela doit-il faire l'objet d'une réévaluation globale de toutes les vitamines D ? C'est une question que je pose à la CT. Il faudra tout de même rappeler dans notre document que l'efficacité de la supplémentation vitamine D est corrélée avec un apport calcique, parce que cela a aussi été étudié, d'au moins 1,2 gramme par jour, plus bien évidemment, les règles d'hygiène et diététiques dont je vous ai parlées tout à l'heure.

M. COCHAT, Président. - Très bien. Merci à vous deux. J'ai deux questions, une question pour Monsieur Berthelot et une pour vous deux.

Pour Monsieur Berthelot, si on raisonne simplement en physiopathologie, comment vous expliquez d'un côté, bien qu'il n'y ait pas de rapport direct, l'absence d'efficacité sur l'architecture osseuse en préventif, ou chez les patients qui ont des taux bas de vitamine D et quelle physiopathologie vous donnez au succès de la vitamine D dans les maladies auto-immunes ?

Et la question que je vous adresse à tous les deux, c'est comment définissez-vous clairement les populations à risque ?

M. BERTHELOT. - Pour la première question, c'est relativement simple. La vitamine D a un rôle majeur pour la minéralisation. C'est surtout sur les ostéoblastes qu'elle agit, même si les ostéocytes et toutes les cellules de l'os sont concernées, mais l'efficacité de la vitamine D sur un os adulte est très faible, puisqu'elle n'agit plus à ce moment-là que sur la régulation du *turnover* osseux via le taux de PTH qui est beaucoup moins freiné qu'on ne le pensait.

En réalité en matière d'ostéoporose et d'ostéomalacie, il faut bien comprendre qu'il y a deux choses, souvent, c'est mélangé. Quand on fait une mesure de la masse osseuse, on mélange

un peu les deux, mais les vraies ostéomalacies, on n'en voit quasiment plus, justement, parce qu'il y a cette prescription un peu systématique chez les personnes âgées qui fait qu'on n'a quasiment plus de carences très profondes comme on en voyait préalablement. Mais il n'y a pratiquement pas d'effet de la vitamine D sur l'ostéoporose en tant que telle.

Par contre, pour les maladies auto-immunes, il y a beaucoup de travaux...

M. COCHAT, Président.- Mais si on raisonne en fragilité osseuse, le dénominateur commun, c'est la fragilité osseuse.

M. BERTHELOT.- Vous avez tout à fait raison, si on parle d'os, il faudrait mieux distinguer par les fragilités osseuses plutôt que d'ostéoporose, qui a une définition assez précise. Mais là, ça se limite vraiment à la prévention des troubles de la minéralisation. Alors pourquoi c'est très important de mettre de la vitamine D quand on met des traitements de l'ostéoporose comme les biphosphonates, c'est que là, on ralentit justement le *turnover* osseux. Le mode d'action numéro un de ces médicaments, c'est laisser le temps justement à des ostéocytes un peu fatigués, ostéoblastes un peu fatigués, d'aller minéraliser l'os restant. C'est d'autant plus important de rajouter de la vitamine D dans ce contexte parce que le mode d'action des biphosphonates n'est pas simplement d'éviter l'ostéoclastogénèse, c'est aussi, laisser le temps à l'ostéoblaste de mieux minéraliser.

Il y a un effet mixte de ces médicaments sur l'os. Cela traite autrement l'ostéoporose, certes, mais également l'ostéomalacie surajoutée, mais à condition que l'on rajoute la vitamine D, sans quoi on peut avoir des fissures osseuses. C'est une des complications classiques des biphosphonates, les fissures, si l'on ne donne pas assez de vitamine D.

Pour ce qui est des maladies dysimmunitaires, on connaît bien le sujet. Il y a énormément de travaux là-dessus. Dans les modèles animaux, c'est facile, même chez l'homme. Il y a vraiment un effet très net de stimulation des petits régulateurs. C'est la balance des régulateurs TH17 et TH1 qui est régulée dans le sens d'une stimulation préférentielle des lymphocytes T qui vont calmer les autres. Il y a également des effets sur la situation 2.34.43 présentatrice qui ne sont pas inintéressants, mais cela semble varier selon les thématiques. C'est pour l'instant, dans les maladies de Crohn et dans le diabète, qu'on a le plus de niveaux de preuve.

A très forte dose, cela a été montré dans d'autres pathologies, il y a des travaux faits dans la sclérose en plaques où c'est un peu plus décevant. Mais il y a sans doute tout de même quelque chose à mieux cerner pour l'avenir, et qui ne sera sans doute pas du phénomène de mode.

Je voudrais terminer pour revenir sur les chutes. Je n'ai pas le temps d'en parler, mais il y a une étude dédiée dans le rapport, cela apparaît. C'est une étude randomisée qui a été dédiée à ça, mais avec effectivement une population qui n'était peut-être pas adéquate, puisqu'ils avaient en moyenne 25 ou 30 nanogrammes par millilitre de taux de départ. Mais dans cette population, rajouter de la vitamine D n'a absolument rien changé au niveau de chute. Là aussi, c'étaient les croyances que nous avions.

On a même eu une étude antérieure qui avait montré que l'introduction d'emblée de fortes doses, chez des gens assez carencés, au contraire, augmentaient et non pas diminuait le niveau de chute. C'est d'autant plus important à souligner que la chute est le facteur essentiel de fractures passées un certain âge. Cela aurait été un effet très important si l'on avait à la fois un effet sur l'os et sur les chutes. Malheureusement, ce n'est pas le cas. En tout cas on n'a pas de niveau de preuve à ce sujet.

M. COCHAT, Président.- Très bien. A tous les deux, pour les populations à risque, comment vous les définiriez d'une manière suffisamment tranchée pour qu'on puisse éventuellement proposer, comme le disait Albert Trinh Duc, un SMRI en fonction des indications ?

M. BERTHELOT.- A l'évidence, ce sont les gens malnutris, au sens large du terme, et les gens en carence solaire. Il faut être aussi simple que ça. Ce sont toutes les personnes qui malheureusement sont souvent les plus à même de ne pas aller voir leur médecin ou de ne plus en avoir. L'institution, cela paraît une évidence, mais je n'ai pas la compétence des gériatres pour mieux savoir socialement comment définir ce corps d'individus carencés.

Il ne faut pas oublier que de l'autre côté du spectre, il y a des étudiants qui mangent n'importe quoi et n'importe comment, et qui ont peut-être effectivement, même s'ils n'en souffrent pas à ce moment-là de leur vie, ils n'ont pas de conséquences osseuses, bien sûr à cet âge, mais c'est peut-être eux chez lesquels on a plus de risques de retrouver également, de même que chez les personnes vivant seules, des malnutritions au sens large du terme.

Je n'ai pas la compétence pour répondre à cette question, même si l'étude ESTEBAN livre des pistes. En plus, les cibles peuvent être mouvantes avec le temps et la manière dont les gens peuvent avoir accès à un mode de vie adéquat. Mais autant, on peut à l'évidence présumer que tous les gens en institution mériteraient d'être supplémentés, cela ne fait tout de même pas un nombre énorme de personnes. En plus observant, c'est assez facile à mesurer, autant pour le reste du corps social, c'est assez extrêmement difficile. Les rares études que nous avons faites ici, en dosant systématiquement le taux de nos patients, nous ont réservé des surprises. Ce n'est pas toujours les personnes que l'on pensait les plus à même d'avoir un taux de vitamine D correct du fait de leur style de vie, qui avaient le taux que l'on attendait.

C'est difficile, comme je vous l'ai évoqué tout à l'heure, de demander à un clinicien de faire des dosages systématiques. Ce sera un coût tout à fait inapproprié, sans doute en termes de rendement sociétal. Je crois que la question est plutôt à poser à des endocrinologues, ou des gériatres qui ont double fonctionnalité pour voir si on peut, en se passant de dosages, essayer de ne pas trop se tromper dans la définition du cœur de cible. Mais à part les personnes institutionnalisées et les personnes qui ont des troubles alimentaires, je ne pense pas que nous ayons l'incompétence de cibler mieux sur des paramètres tenant par exemple à la masse osseuse, ce serait peut-être inadéquat.

M. COCHAT, Président.- Cela oblige à avoir beaucoup de paramètres supplémentaires qui ne sont pas forcément évidents en routine. Pourrez-vous vous positionner tous les deux aussi sur ce que l'on considère comme le seuil biologique de dosage en dessous duquel il faut considérer qu'un traitement est logique ?

M. BERTHELOT.- On peut répondre à un contrat posé, c'est-à-dire qu'au-delà de 20 nanogrammes par millilitre, il n'y a pas lieu de traiter. Effectivement, c'est bien d'ailleurs le seuil qu'a pris l'étude. A l'évidence, on a un niveau de preuve qui est nul. Par contre, comme dans les études que j'ai citées, les cinq grandes études randomisées, elles sont de très bonne qualité, de très haut niveau de preuve et de très hors ligne de patients. Aucune n'a fait d'étude *post-hoc* sur le sous-groupe de patients qui aurait correspondu au cœur de cible idéale, c'est-à-dire 10 nanogrammes par millilitre. Nous n'avons pas de données là-dessus rétroactives parce que le pourcentage de personnes incluses dans ces études était trop faible.

Une d'ailleurs explique la raison en disant que cela n'aurait pas été éthique. C'est un raisonnement un peu complexe, mais ils n'auraient pas jugé éthique de randomiser des patients avec un taux effondré, présupposant qu'on a tellement de garanties de bons résultats dans ces cas, au moins sur les troubles osseux, qu'il n'aurait pas été normal de les laisser pendant plusieurs années, parfois parce que ce sont des études de longue haleine sans médicament.

On n'a pas de réponse scientifique à cette question. Je dirais naturellement que 10 nanogrammes, cela paraît assez pertinent. D'ailleurs, quand on regarde l'état actuel du marché de la vitamine D, c'est à peu près ça. Il y a à peu près grosso modo 8 % de la population qui en prend de manière régulière, et cela correspond déjà à plus que ce que l'on attendrait, d'après l'étude ESTEBAN, si on fixait véritablement le seuil d'introduction du médicament, à moins de 10 nanogrammes par millilitre. Le marché est déjà pris en quelque sorte.

M. COCHAT, Président.- Albert, tu avais peut-être d'autres éléments de réponse.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Oui. Ce qu'on peut dire, c'est que globalement, en théorie, sauf sur des populations fragiles de rhumatoïdes notamment, ostéoporose, ostéomalacie, le dosage de vitamine D ne se justifie pas dans la population générale pour aller chercher une carence. Aujourd'hui, il n'y a pas d'indication, premièrement.

Deuxièmement, pour définir la population, la difficulté, mais Monsieur Berthelot l'a dit tout à l'heure, c'est que dans les études que l'on avait, le dosage de la vitamine D n'était pas demandé systématiquement. Globalement, il y avait des populations, vous prenez par exemple les populations âgées qui étaient ou pas en institution, et on voyait qu'il y avait un bénéfice sur les fractures et sur le risque fracturaire non vertébral. Mais quand on essayait de voir s'il y avait une corrélation avec le taux de vitamine D, la réponse, on ne l'avait pas puisque le dosage était obtenu que de manière très partielle.

Tout cela pour dire que j'ai plutôt tendance à penser que c'est plus le profil du patient que le dosage lui-même qui doit prioriser. Ce n'est pas comme moi qui le dis. On l'a aussi dans le rapport de la HAS de 2013. C'est plus un profil de patients, notamment les personnes âgées, globalement. S'ils sont en institution, forcément ils voient moins le soleil, donc ils sont plus à risque d'être en carence. Mais globalement, les personnes âgées qui sont plutôt sédentaires parce qu'ils ne font pas beaucoup de mouvements, ou parce qu'ils ne sont pas souvent exposés au soleil, ceux-là pourraient en bénéficier, sans même réaliser de dosage. Toujours pareil, dans le cadre de la prévention.

Je ne suis pas sûr qu'il soit nécessaire aujourd'hui de faire apparaître le dosage, mais il y est pour l'ensemble. Aujourd'hui, faut-il le retirer ? C'est un peu plus compliqué. Si le chef de projet veut bien nous remonter l'indication du RCP, la première ligne ne devrait plus apparaître. C'est-à-dire chez les patients qui sont carencés uniquement avec une carence biologique. Celle-là me pose problème parce qu'elle ouvre la porte à tout le monde, à des pratiques qui ne devraient plus être.

M. COCHAT, Président.- C'est ce qui est mentionné pour les autres dérivés, j'imagine.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Très souvent.

M. COCHAT, Président.- OK. Très bien.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Ça rend la tâche compliquée.

M. COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord avec toi. Hugues.

M. BLONDON, membre de la CT.- J'ai deux questions, une spécifique portant sur le produit et une plus générale. Une portant sur le produit, c'est que je vois que le taux d'atteinte de la cible biologique paraît très faible. Il est de 30 % à 4 mois. Avez-vous un commentaire là-dessus ? Bien sûr, il n'est que de 8 % dans le comparateur, mais qui est manifestement sous-dosé. Je suis surpris de ce taux faible. C'est le premier questionnement.

Le deuxième questionnement fait suite à vos deux exposés. Je me repose la question, reste-t-il des indications à la vitamine D en général, en dehors de la co-prescription avec les biphosphonates, notamment en termes de bénéfices cliniques importants démontrés ?

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Pour la deuxième question, je pense que vis-à-vis de la prévention des fractures, et des fractures du col du fémur chez la personne âgée peu mobile, associer à du calcium, la réponse, c'est oui. Mais pour moi, ça se limite à ça.

M. BLONDON, membre de la CT.- Avec un nombre de sujets à traiter de 1 000, si j'ai bien compris, pour un bénéfice ?

M. BERTHELOT.- C'est à peu près ça. Mais si on parle d'ostéoporose, je reviens à la problématique. Quand on parle de fractures du col, il y en a par ostéomalacie. Encore une fois, la vitamine D ne traite que l'ostéomalacie pas l'ostéoporose. Si on disait ça simplifierait un peu le raisonnement. Effectivement, vous avez tout à fait raison concernant le seuil atteint, et c'est vrai pour toutes les autres études. On voit bien qu'il y a des effets peut-être bi-modos, malgré parfois des doses très fortes de 100 000 unités par mois ou même plus, il y a encore des patients qui sont résistants partiellement et dont le taux ne monte pas de manière linéaire, contrairement à ce qu'on pourrait penser. Il y a un effet asymptote qui apparaît assez rapidement, mais qui vaut pour toutes les doses.

Ça tient à beaucoup de choses. Je ne suis pas un grand expert du sujet, mais il y a des récepteurs qui sont différents d'une personne à l'autre. Il y a d'autres phénomènes qui peuvent expliquer cela. Mais finalement, le seuil de 30 nanogrammes par millilitre paraît tout

de même relativement approprié comme seuil idéal, puisqu'on voit bien qu'au-dessus, les autres travaux ont montré qu'on ne gagnait rien de plus. L'effet de seuil est très arbitraire.

Dans l'étude également, on remarque que même si le seuil a été choisi à 30, c'était pour mieux essayer de valoriser par rapport aux 25 000 unités qui étaient le groupe contrôle. En termes de taux moyen, par contre, c'était quasiment identique. Il y avait un effet seuil, bien sûr, un effet passage à niveau qui valorisait le médicament. Mais de mémoire, je crois qu'il y avait 4 ou 5 nanogrammes par millilitre de différence entre les deux, ce qui était vraiment très minime.

M. TRINH DUC, membre de la CT. - Pour répondre à ta deuxième question et ton étonnement sur le NTT à 1 000. Non, c'est sur une population sélectionnée, associée avec du calcium, c'est-à-dire les patients en institution, pour éviter une fracture, il faut en traiter entre 40 et 50.

M. BERTHELOT. - C'est plus. Dans les études randomisées c'est beaucoup plus.

M. TRINH DUC, membre de la CT. - C'est sur une population ciblée de patients à risque associé à du calcium. Parce que ce que vous dites, c'était de la vitamine D, alors que vous nous avez dit tout à l'heure que la vitamine D, il ne fallait pas faire seul. En plus, ce sont des patients qui sont en institution, qui n'ont pas une alimentation, ou qui n'acceptent pas l'alimentation ultra riche en calcium. Je n'avais pas tout à fait les mêmes chiffres. Quand vous prenez une population d'institutions, peu mobile qui ne fait pas toutes les règles hygiéno-diététiques, et à qui vous apportez du calcium en complément, le nombre de sujets à traiter est beaucoup plus bas.

Un intervenant. - Ils viennent d'où ces chiffres, Albert ?

M. TRINH DUC, membre de la CT. - Les chiffres que j'avais pour le NTT, on les retrouve sur le rapport de la HAS de 2013. Puisque la HAS a fait une revue de la littérature sur une note de cadrage, un rapport important. Tu vas me dire : oui, mais cela s'est arrêté en 2014. Mais globalement, il n'y a pas eu de grande nouveauté sur le sujet en dehors des travaux qu'on nous a présentés, mais qui, sur les autres indications, n'ont pas apporté de révolution majeure, si ce n'est pour confirmer qu'en dehors de l'effet sur le bilan phosphocalcique et sur la prévention de fractures, il n'y avait pas de bénéfice du tout à vouloir supplémenter des carences en vitamine D, dans une indication de prévenir une diminution de la mortalité ou des événements cardiovasculaires, ou des cancers par exemple.

M. COCHAT, Président. - Merci. Jean-Pierre.

M. THIERRY, membre de la CT. - Oui. La prévention des fractures liées aux chutes chez les personnes âgées, c'est un enjeu de santé publique majeur, notamment dans les 20 ans, avec la perspective d'un déficit démographique médical.

Dans l'avis, il faut vraiment insister, sous votre contrôle, sur l'efficacité des prises en charge non médicamenteuses, notamment de l'exercice physique, notamment isométrique, ou des exercices d'équilibre. Parce qu'à mon sens, j'ai eu pas mal de méta-analyses et de consensus, qui montrent, contrairement à la vitamine D, pour cette population, une efficacité qui a l'air

très bonne. Si l'on veut limiter la sur-prescription, qui d'ailleurs souvent par manque de temps, les médecins ne prescrivent pas d'exercice physique ou n'en parlent pas trop. Pour la nutrition, je suis d'accord, mais je dirais qu'une prescription trop large de vitamine D, ce n'est pas un encouragement à justement utiliser l'exercice physique et isométrique notamment, et les exercices d'équilibre.

M. BERTHELOT.- 100 % d'accord.

M. COCHAT, Président.- OK. François Lacoïn.

M. LACOIN, membre de la CT.- J'avais deux questions. La première, on a répondu, c'était sur le seuil. La deuxième, c'était par rapport aux patients en institution. Je reprends ce que dit Jean-Pierre, je suis complètement d'accord pour dire deux choses. Je suis surpris tout de même parce que j'avais cette notion qu'en substitution, les études avaient montré qu'il fallait tout de même traiter beaucoup de gens pour avoir un bénéfice. C'est le premier point.

Deuxièmement, je ne suis pas du tout convaincu par le fait qu'en institution, les gens soient plus à risque qu'à domicile, parce qu'ils sont plutôt mieux nourris en institution qu'ils le sont quand ils sont seuls à domicile, globalement. Et pour ce qui est de l'activité physique, pour beaucoup, ils ont aussi plus d'activités physiques, d'exercices. Il y a tout de même des activités qui se font en institution, que ne font pas les gens qui sont seuls à domicile. Cet axe sur l'institution, je ne suis pas convaincu de bénéfices spécifiques à l'institution. Je pense que les patients âgés isolés à domicile sont largement autant à risque qu'en institution.

M. COCHAT, Président.- OK. Merci, Monsieur Berthelot, pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Maintenant, on va rediscuter un peu et voter. Merci à vous.

M. BERTHELOT.- Merci beaucoup.

(Docteur Jean-Marie Berthelot quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- Je m'excuse auprès de Jean-Pierre et François d'avoir écourté un peu, mais on quitte le cœur du sujet de l'évaluation. Mais pas complètement parce qu'une des idées, c'est d'abord de voir si on aligne finalement sur les autres dérivés de la vitamine D. C'est la première question.

La deuxième question que ça suggère et qu'on a discuté aussi en bureau, c'est de voir si ça ne peut pas être l'occasion de revoir, d'ailleurs, Albert, tu le mettais aussi dans tes conclusions, l'ensemble de la classe des dérivés de la vitamine D prescrits dans ce contexte.

Je ne sais pas ce que vous en pensez, si vous avez des commentaires là-dessus ou si le SEM veut s'exprimer aussi. Hugues.

M. BLONDON, membre de la CT.- J'interviens de nouveau à entendre nos deux experts, on a tout de même clairement l'impression qu'il y a une surprescription extrêmement importante, avec des indications qui sont très mal ciblées. J'ai l'impression que cela mérite effectivement une réévaluation de classe, au-delà du médicament concerné aujourd'hui. Je ne vois pas

comment on peut ne pas l'aligner sur le reste, mais cela pose des problèmes beaucoup plus profonds et de réévaluation de classe.

M. COCHAT, Président.- Je suis de ton avis.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Pour une évaluation d'indication.

M. COCHAT, Président.- Dominique.

M. LUTON, membre de la CT.- Juste pour vous rappeler que dans le cadre de la femme enceinte, jusqu'à présent, il y a une indication qui n'est pas remise en cause malgré tout, ce que l'on vient de dire, c'est dans la prévention de l'hypocalcémie néonatale, et l'administration systématique de vitamine D à la fin enceinte, soit par une mono dose uvédose à 100 millilitres soit par des doses filées.

M. COCHAT, Président.- C'est vrai qu'on n'en a pas parlé.

M. LUTON, membre de la CT.- Non, mais je ne voulais pas, le débat était super intéressant, mais je veux juste rappeler ce petit point.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Je crois tout de même que le niveau de preuve sur la supplémentation de la vitamine D au sixième mois chez la femme enceinte n'est tout de même pas très épais non plus.

M. LUTON, membre de la CT.- Il n'est peut-être pas très épais dans le sens où effectivement, en termes de volume de publications, la femme enceinte, la grossesse, c'est plutôt une pathologie orpheline. C'est vrai qu'il n'y a probablement pas suffisamment de publications par rapport au volume de tout le reste. Mais jusqu'à présent, et ce n'est pas seulement un consensus de professionnels, toutes les études convergent dans le même sens. Alors qu'on en trouve une qui démontre le contraire et on reviendra sur ces positions.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- D'ailleurs, pour compléter le propos de Dominique, je ne crois pas que les obstétriciens fassent un dosage vitamine D avant de prescrire l'ampoule de vitamine D. C'est pour expliquer simplement que l'on a un profil de patients. On continue avec ce profil de patient, on le traite, mais on ne va pas chercher la dose en disant en fonction de ce seuil je vais donner un peu plus ou je vais donner un peu moins.

M. LUTON, membre de la CT.- On insiste par contre sur l'origine géographique potentielle des patientes qui renforcent l'indication, et le fait de l'administrer au mois d'hiver, qui renforce aussi l'indication.

M. COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je pensais qu'il était opportun de revoir tout ce problème de vitamine D, puisque vous savez que Justine Bacchetta, que tu connais bien, Pierre, a publié dans les archives de Pédiatrie toute une remise en cause quelque part des besoins en vitamine D chez l'enfant. Par conséquent, cela pourrait valoir tout de même le coup de revoir tout à fait le problème.

M. COCHAT, Président.- OK. François.

M. LACON, membre de la CT.- Je suis gêné sur le plan méthodologique sur l'alignement. Je ne sais pas de quand date l'évaluation des autres produits, mais je trouve que réévaluer maintenant un produit avec une étude qui a été faite, qui n'est pas de bonne qualité, avec un mauvais comparateur comme on nous l'a présenté et l'aligner, ça me choque sur le principe. A partir du moment où on fait une étude, pourquoi ne l'a-t-on pas fait correctement avec le bon comparateur à la bonne dose et éventuellement dans les bonnes indications ? Autant quand ce sont des choses qui ont été faites en même temps, je comprends qu'on aligne, mais là, ça me surprend. Sur le plan méthode, j'ai du mal à comprendre.

M. COCHAT, Président.- J'associais ma proposition avec la révision de classe, c'est-à-dire que l'on aligne en attendant la révision de classe.

M. LACON, membre de la CT.- Je suis d'accord sur la révision de classe, mais sur l'alignement, ça me choque un peu.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- François, pour répondre en partie à ta question, je rappelle tout de même que le médicament a déjà un SMR important avec le DEDROGYL. Ce serait compliqué de dire qu'aujourd'hui, le SMR serait modéré parce que l'étude n'est pas celle que l'on aurait pu attendre.

M. COCHAT, Président.- Cela obligera à revoir DEDROGYL et autant tous les revoir. Je suis d'accord avec toi, c'est pertinent, François. Je suis d'accord. Dominique.

M^{me} TREGOURES, membre de la CT.- Oui, non, c'était par rapport à DEDROGYL, je me pose toujours la question de son intérêt. DEDROGYL on donne des gouttes tous les jours, alors que là, on donne des capsules une fois par mois, je crois. Je voulais savoir s'il y a vraiment un intérêt de donner ça, à part le fait que les gens puissent oublier de prendre leurs gouttes tous les jours. Cela a-t-il plus d'intérêt de donner de la vitamine D tous les jours ? C'est une question qu'on nous pose souvent d'ailleurs en pharmacie. J'aimerais bien savoir.

M. COCHAT, Président.- Toutes les administrations retard ou massive de vitamine D, repose sur le fait qu'il y a un stockage de cette vitamine D, notamment dans les adipocytes, et que c'est relargué avec le temps. Mais c'est sûr que sur le plan pharmacocinétique, si l'on devait faire des dosages, je ne suis pas sûr que l'on soit aussi efficace qu'on l'est avec un traitement quotidien.

M^{me} TREGOURES, membre de la CT.- On est plus dans la physiologie naturelle.

Un intervenant.- Dans les pays du Nord qui n'ont pas beaucoup de soleil, je crois qu'il y a eu un consensus pour l'administration journalière.

M. COCHAT, Président.- Oui, mais en pédiatrie aussi, après l'administration discontinuée, on est revenu aussi à, quand elle est recommandée, une administration journalière qui est préférentielle.

M^{me} TREGOURES, membre de la CT.- Parce que les ampoules qu'on donne tous les trois mois, je suis toujours un peu dubitative sur le sujet.

M. COCHAT, Président.- Elles ont leur place, je pense, mais c'est vrai que la priorité, c'est le traitement quotidien.

M^{me} TREGOURES, membre de la CT.- C'est très à la mode en ce moment.

M. COCHAT, Président.- Oui.

Un intervenant.- Sauf que le problème, c'est l'observance.

M^{me} TREGOURES, membre de la CT.- C'est l'observance, à part l'observance.

M. COCHAT, Président.- Les gouttes, ce n'est pas très commode, c'est vrai. Un chef de projet veut parler.

Un chef de projet pour la HAS.- C'était pour vous signaler qu'on vous a projeté un tableau avec les données qui avaient été fournies pour les autres médicaments à base de vitamine D, et vous pouvez voir que le niveau de preuve est vraiment très faible.

M. COCHAT, Président.- C'est clair. Sylvie Chevrete.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais savoir. Je ne suis pas sûre d'avoir compris les conséquences sur le fait que l'on dise : en attendant la révision de la classe. C'est quelque chose de conditionnel, c'est quoi ?

M. COCHAT, Président.- Non, c'est qu'on l'aligne sur DEDROGYL. C'est la même chose. C'est vrai que si on ne faisait pas ça, ça obligerait à avoir DEDROGYL. Revoir DEDROGYL après avoir vu LUZADEL, et avant de revoir la classe, ce n'est pas très logique. Je suis d'accord avec toi, il faudrait qu'on puisse la revoir assez rapidement. En même temps, tu connais les problématiques de surcharge de travail du SEM, etc. C'est compliqué. C'est surtout par rapport à DEDROGYL, comme l'a soulevé Albert et il a raison.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Mais vis-à-vis du laboratoire, on va mettre dans le rapport qu'il y aura une révision de la classe, ou ce n'est pas indiqué ?

M. COCHAT, Président.- Je crois qu'on ne le met pas, dans le SEM si je me trompe. On ne le met pas dans nos avis habituellement.

Un chef de projet pour la HAS.- Si vous envisagez, si vous votez pour une réévaluation de la classe, on peut préciser dans l'avis que la commission rend un avis provisoire dans l'attente de la réévaluation de la classe. Vous l'avez fait récemment pour le DISELICAN que vous avez revu chez l'homme, et dans l'attente de la réévaluation générale de la classe.

Un autre point aussi qu'il faut voir, comme c'est un sujet important, avec un enjeu de santé publique. Il faut aussi clarifier l'objet d'une recommandation de la HAS, il faut voir s'il ne faut pas aussi envisager cette problématique dans le cadre d'une recommandation de la HAS,

puisque cela dépasse vraiment le cadre d'un seul médicament. C'est vraiment l'ensemble de la prise en charge qu'il faut revoir.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je pense qu'il y a un problème, si je peux m'autoriser cette remarque un peu personnelle, de formation des médecins prescripteurs.

M. COCHAT, Président.- C'est sûr. On s'arrêtera après Jean-Pierre, parce qu'on prend du retard. Patrick.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Je voulais savoir quelle était l'incidence des éventuelles hypercalcémies. Cela a-t-il été bien étudié dans le dossier ? Parce que ce sont de fortes doses de vitamine D. Il y a des risques d'hypercalcémie. Dans le dossier, est-ce bien étudié ?

Un chef de projet pour la HAS.- Dans le dossier, il est présenté que les effets indésirables les plus fréquents, c'est bien lié à l'hypercalcémie, mais c'est assez difficile d'établir une incidence de ces effets indésirables. C'est ce qui est écrit pour l'ensemble des dérivés de la vitamine D.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Ce n'est pas vrai pour tous les dérivés de la vitamine D. Ce sont surtout ceux qui sont plus actifs. C'est sûr que le 26 OH a potentiellement plus ce type d'effet que la vitamine D native.

M. COCHAT, Président.- En plus, c'est une durée d'action qui est plus brève, qui a les problèmes liés à l'hypercalcémie aussi.

Un chef de projet pour la HAS.- Dans l'étude qu'ils nous ont montrée, il n'y avait pas de problème de tolérance particulier supérieur aux autres.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Oui, mais cela a-t-il été regardé ? Il faut faire des dosages de calcémie et de calciurie pour ça.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, Patrick, cela avait été regardé. Cela a été regardé notamment dans le dossier de la HAS, quand ils ont refait la revue de la littérature sur toutes les indications fin 2013. Ils montrent très clairement le risque toxique et la dose toxique est d'abord difficile à établir. Il n'y a pas de sur-événement indésirable en lien avec la prise de vitamine D.

C'est pour ça que, si je peux me permettre, Pierre, globalement, cela nécessiterait un gros travail pour finalement accoucher de pas grand-chose. C'est-à-dire que cela voudrait dire que l'on imagine que l'on va modifier les pratiques alors que les gériatres sont convaincus du bénéfice de ce type de médicament. Un, cela n'a pas un impact de santé publique majeur. Deux, le risque n'est tout de même pas extraordinaire.

M. COCHAT, Président.- Oui, mais c'est tout de même une dépense de santé.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- C'est un travail colossal pour un risque qui est mineur.

M. COCHAT, Président.- Je suis d'accord là-dessus, c'est vrai, mais ce n'est pas un argument pour ne pas les revoir, ce n'est pas suffisant. Comme on l'a dit, il faut revoir les

recommandations en parallèle. Je sais que les recommandations sont en cours d'élaboration, je n'ai pas eu de date, mais je crois que c'est en cours de révision. Cela a été fait pour la pédiatrie, mais je crois que chez l'adulte, c'est aussi dans les tablettes. Jean-Pierre.

M. THIERRY, membre de la CT.- Le risque, c'est de ne pas recourir assez aux comparateurs non médicamenteux. Sur ce point, quand on reverra la classe, pourrait-on faire le point sur l'efficacité de la luminothérapie ?

M. COCHAT, Président.- Ça va être compliqué. Tu as vu beaucoup d'articles bien faits sur la luminothérapie ?

M. THIERRY, membre de la CT.- Non, mais les articles sont beaucoup faits dans les pays nordiques, puisqu'ils sont à risque plus que d'autres. Je pense qu'en institution, c'est pas mal utilisé.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Je partage tout à fait l'avis de Jean-Pierre. Peut-être que dans notre note, on peut peut-être rajouter notamment la nécessité d'une alimentation équilibrée en produits lactés, le fait de faire de l'exercice, le fait de diminuer le tabac, les recommandations hygiéno-diététiques, ce serait plutôt pas mal de le rajouter.

M. COCHAT, Président.- J'entends bien ces recommandations, mais là, on est dans un flou artistique important. Cela a-t-il été validé ou utilisé par une société savante ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je ne les ai pas vues.

M. COCHAT, Président.- Y compris gériatrie, parce que c'est peut-être eux qui se sont avancés là-dessus.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Ce que je peux dire, c'est que l'article du JAMA que j'ai cité en référence, qui fait le point par rapport aux chutes par exemple, met très clairement cela en avant, en comparaison avec la vitamine D. Tu demandes s'il y a de la littérature sur la prévention des chutes, sur des moyens non médicamenteux ? La réponse est oui.

M. COCHAT, Président.- Oui, il faudra qu'on le voie, mais c'est plutôt pour les recommandations, mais il faudra qu'on le voie aussi.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- C'est pour apporter un peu d'eau au moulin de Jean-Pierre.

M. COCHAT, Président.- Tout à fait. Je propose qu'on passe au vote de l'alignement sur DEDROGYL ou pas. On ne va pas voter là-dessus, sauf si vous vous exprimez en sens inverse, on part du principe qu'on prévoit une réévaluation de classe, en lien peut-être avec le service des recommandations, parce que plus que dans d'autres domaines encore, on risque d'être tributaires les uns des autres.

Un chef de projet pour la HAS.- Peut-être un élément juste pour le DEDROGYL. Il n'y a pas de mention dans l'AMM du DEDROGYL d'indications spécifiques comme traitement adjuvant spécifique de l'ostéoporose. On a à peu près la même chose que les autres, mais on n'a pas la partie ostéoporose dans l'indication du DEDROGYL.

M. COCHAT, Président.- Donc l'alignement est caduque, c'est ce que tu veux dire.

Un chef de projet pour la HAS.- L'alignement sur les autres indications validées avec les traitements disponibles.

M. COCHAT, Président.- Il faut le maintenir sur les autres traitements disponibles, tu as raison. Mais il a raison tout de même, parce que ce n'est pas du 25 OHD3. Il n'y a que le DEDROGYL qui est du 25 OHD3. Les autres, ce n'est pas tout à fait les mêmes métabolites. Pour moi, l'alignement, si on parle de la molécule, c'est du 25 OHD, c'est DEDROGYL et basta.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Tu me confirmes bien que c'est un médicament hybride tout de même. Même s'il n'a pas le statut. En théorie, c'est un hybride.

M. COCHAT, Président.- Oui, mais la question par rapport à l'AMM reste entière. Ce n'est pas exactement le même AMM, ce n'est pas superposable. Pour autant, on peut peut-être aligner tout de même ? Qu'en penses-tu ?

Un chef de projet pour la HAS.- Vous êtes tenus d'évaluer toutes les indications de l'AMM, comme c'est une première demande d'inscription, vous êtes obligés de vous prononcer sur toutes les indications.

M. COCHAT, Président.- D'accord. Il faut qu'on vote le SMR et l'ASMR.

Un chef de projet pour la HAS.- Si vous alignez sur DEDROGYL, il faut aussi se prononcer sur l'indication d'ostéoporose.

M. COCHAT, Président.- Pour résumer, je vous propose de regrouper toutes les indications de LUZADEL avec l'ostéoporose, et de vous prononcer non pas sur alignement ou pas, parce que, ce n'est pas un alignement, mais vous dites important V, si vous êtes d'accord avec cette évaluation qui serait celle de DEDROGYL. On peut y aller, Stéphanie.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous votez pour le SMR et le niveau d'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR Important : 21

Abstention : 1

ASMR V : 21

Abstention : 1

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants, il y a 21 voix pour important et une abstention et 21 voix pour le niveau V et une abstention.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- On précise dans l'avis que c'est dans l'attente de la réévaluation de la classe ?

M. COCHAT, Président.- Oui. Merci.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

à faire.....	7
DISELICAN.....	19
hors ligne	13

L'effet de seuil	15
situation	14

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