



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 août 2024

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.

Examen - Inscription - YORVIPATH (palopectériparatide) - (CT-20901)

Examen - Post-AMM - Première demande - YORVIPATH (palopectériparatide) (CT AP-376)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer au droit commun d'YORVIPATH et on fait rentrer Marie-Hélène Lafage-Proust.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- C'est fait. Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le professeur Lafage-Proust en situation de conflit d'intérêts.

(Pr Marie-Hélène LAFAGE-PROUST rejoint la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Marie-Hélène. Nous allons voir ensemble le dossier d'YORVIPATH qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on aura la contribution de l'association Hypoparathyroïdisme France. Ensuite, on te passe la parole et on passera aussi la parole à Sylvie Chevret pour l'expertise méthodologique. Auparavant, Stéphanie, il y a deux personnes en salle d'attente. Je ne sais pas qui c'est.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- C'est pour l'audition sur l'accès précoce de YORVIPATH.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. On va commencer par le droit commun et on fera l'accès précoce dans la foulée, avec comme différence l'audition de l'association. On les fera rentrer uniquement pour la partie audition dans la partie accès précoce.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'inscription et d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité YORVIPATH à base de palopectériparatide en solution injectable en stylo prérempli. Le palopectériparatide est un promédicament constitué de PTH (1-34) conjugué, administré en une injection hebdomadaire. Le laboratoire sollicite l'inscription en ville et à l'hôpital.

L'indication de l'AMM : YORVIPATH est un traitement substitutif de l'hormone parathyroïde, indiquée dans le traitement des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique. L'AMM a été octroyée pour ce médicament le 17 novembre 2023, mais suite à une erreur dans l'AMM concernant les présentations, il y aura un léger rectificatif. Le laboratoire avait sollicité l'inscription pour une boîte contenant un stylo, alors que la présentation qui sera commercialisée en contenait deux. Le laboratoire vient de nous signaler cette petite erreur et l'ANSM va nous envoyer un correctif dans les meilleurs délais.

Concernant les revendications du laboratoire pour ce médicament, il revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, un ISP, en plus de l'octroi de l'accès précoce post-AMM.

Comme je vous l'ai dit, YORVIPATH a eu son AMM dans le traitement des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique, mais le laboratoire revendique une indication plus restreinte, à savoir le traitement des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique, pour lesquels une thérapie substitutive en PTH est nécessaire pour une épargne vitamino-calcique ou en cas de complications graves, notamment rénales ou de dégradation de la qualité de vie.

Concernant la stratégie thérapeutique, je laisserai le professeur Lafage-Proust revenir plus en détail, et je vais vous présenter rapidement les données qu'avait soumises le laboratoire pour son dossier. Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, comparative versus placebo qui apportait chez 84 patients atteints d'hypoparathyroïdie. Cette étude en double aveugle était suivie d'une période en ouvert de 52 semaines.

Le critère de jugement principal avait quatre variables, à savoir : la calcémie ajustée sur l'albumine, l'indépendance vis-à-vis de la vitamine D active, l'indépendance vis-à-vis des doses thérapeutiques de calcium et l'absence d'augmentation de doses dans le groupe traité par palopegtériparatide. On voit que 78,7 % des patients du groupe palopegtériparatide versus 4,8 % des patients dans le groupe placebo avaient atteint le critère de jugement principal.

Concernant les critères de jugement secondaire hiérarchisé, il s'agissait d'échelle de qualité de vie, à savoir le HPES, *hypoparathyroidism patient experience scale* et le *short form 36*. Les résultats sur les critères de jugement secondaire hiérarchisé ont démontré une supériorité du palopegtériparatide par rapport au placebo.

Concernant la tolérance, elle était majoritairement marquée par des réactions aux sites d'injection, de la fatigue, des troubles du système nerveux avec des céphalées et des paresthésies. On peut également noter qu'un décès est survenu dans le groupe palopegtériparatide suite à un arrêt cardiaque.

Je laisse la parole au Professeur Lafage-Proust, ensuite au Professeur Sylvie Chevret.

M. le Pr COCHAT, Président.- On va peut-être écouter l'association. Je ne sais pas ce que vous en pensez, mais puisqu'ils sont là, je propose qu'on ait en direct l'association. C'est peut-être plus simple puisque cela servira à la fois pour le droit commun et pour l'accès précoce. On va peut-être les faire rentrer.

(Christelle NIDERCORN et Johanne AMARA rejoignent la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Mesdames, on est en train de voir le dossier de YORVIPATH, on a eu la présentation par notre chef de projet, on est tout à fait content de pouvoir vous écouter cinq minutes à peu près pour éventuellement pouvoir vous poser des questions après sur votre position vis-à-vis de ce traitement.

M^{me} NIDERCORN.- Dans le cadre de l'accès précoce ?

M. le Pr COCHAT, Président.- L'audition que nous sommes en train de faire ne concerne que l'accès précoce parce qu'on a simplement des rapports des associations de patients pour le droit commun.

M^{me} NIDERCORN.- Oui, c'est pour cibler nos propos essentiellement sur le fait que les traitements actuels de l'hypoparathyroïdie par 1-alpha ou ROCALTROL, qui en ce moment sont sujets à d'énormes difficultés d'approvisionnement. On en est même à avoir des médecins qui nous écrivent pour nous demander quelles alternatives avoir.

Ces médicaments ne permettent pas un contrôle de la maladie du fait des symptômes et ne préservent pas les patients de crise de tétanie subite et imprévisible avec des grosses fluctuations. Cela peut amener fréquemment à des crises de tétanie, donc passage aux urgences et des bilans sanguins répétés pour surveiller, parce que le seul moyen de connaître notre calcémie, c'est d'aller au laboratoire et de faire une prise de sang. Quand on a le résultat, finalement, c'est plusieurs heures après et l'ajustement ne peut pas être immédiat.

Johanne, si tu peux m'aider, parce que la particularité de cette maladie, c'est d'avoir des troubles et des problèmes de concentration. On a tellement de choses à dire, que toutes les idées viennent en même temps et que cela fait un embouteillage dans notre cerveau.

M^{me} AMARA.- C'est un peu cela aussi la grande caractéristique de cette pathologie, ce qu'on appelle communément le brouillard cérébral ou notre faculté d'attention, notre capacité d'attention se retrouvent très réduites, ce qui a un impact sur notre capacité à travailler. Une bonne partie de nos adhérents se retrouvent soit en arrêt de travail prolongé ou en invalidité, catégorie 1 ou catégorie 2. Pour ma part, à titre d'exemple, je suis passée en catégorie 2 cette année à trente-cinq ans. Cela a un fort impact sur l'aspect financier au niveau familial.

Je perds mon fil aussi.

M^{me} NIDERCORN.- Cela me permet d'essayer de rassembler mes idées. Le problème des médicaments actuels, c'est également qu'ils ne nous préservent pas des complications essentiellement rénales de la pathologie. Pour avoir une calcémie dans la norme basse, souvent c'est au prix d'une calciurie importante et de complications rénales qui sont relativement fréquentes dans cette pathologie. On a une qualité de vie qui reste médiocre, parce qu'on n'a pas de supplémentation de l'hormone manquante. Le YORVIPATH nous donne la possibilité, enfin, de pouvoir substituer l'hormone manquante par un traitement.

Vois-tu d'autres choses à dire, Johanne ?

M^{me} AMARA.- Non, tu as bien fait le tour. Après, c'est vrai que finalement ce qui nous manque, c'est l'hormone de synthèse, l'hormone qu'on ne sécrète plus. On est soumis plusieurs fois par jour à des variations de calcémie à cause d'une multitude de paramètres qu'on ne maîtrise pas toujours ou qu'on essaie de maîtriser, mais on n'y arrive pas parce qu'il y en a trop. Les épisodes d'hypocalcémie peuvent arriver inopinément. Cela peut être lorsqu'on va chercher le pain, ou sur les activités de la vie quotidienne, étendre le linge, où on se retrouve à commencer à tétaniser. Si on arrive à enrayer assez facilement, on se repose et on prend la

vitamine D active, du calcium et la tétanisée, ou on est allé trop loin, il y a un caractère d'urgence et on doit se rendre aux urgences parce qu'on est en hypocalcémie sévère et en crise de tétanie. On n'a pas cette stabilité de calcémie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, parce que ce que l'on attend des associations, c'est surtout l'expression du fardeau de la maladie. Je crois que vous l'avez parfaitement fait et on comprend très bien votre insatisfaction du traitement actuel qui n'est finalement que palliatif, on l'a bien compris, avec toutes les retombées que cela peut avoir sur votre vie quotidienne.

M^{me} NIDERCORN.- Il est palliatif sur l'aspect hypocalcémie, alors qu'en fait, on a des symptômes qui sont exprimés du fait du manque de parathormones. Sur notre moral aussi, cela a pu être des crises d'angoisse, des syndromes dépressifs qui selient dus au fait que notre cerveau a besoin de parathormones, parce qu'on a des récepteurs à parathormones dans le cerveau. Rien n'est inutile dans notre corps, c'est forcément qu'ils ont besoin d'être activés par l'hormone qu'il nous manque.

M. le Pr COCHAT, Président.- Vous l'avez parfaitement illustré. Je ne sais pas s'il y a des questions ou des commentaires de la part des membres de la CT.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il une expérience de ce traitement parmi les patients qui sont dans l'association ?

M^{me} NIDERCORN.- Non, parce qu'il n'y a pas eu d'études cliniques en France. Par contre, on a cherché des retours patients dans d'autres pays, aux Etats-Unis, qui étaient globalement extrêmement positifs, avec réellement une vie qui avait changé radicalement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup à vous et bonne fin de journée.

(Christelle NIDERCORN et Johanne AMARA quittent la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Marie-Hélène, c'est à toi.

M^{me} LAFAÏE-PROUST.- L'hypoparathyroïdie, comme on l'a entendu, c'est une maladie qui est souvent invalidante et qui va avoir des complications qui peuvent être sévères voire très sévères. Elle est définie par la diminution ou l'absence de sécrétion de PTH qui va induire une hypocalcémie et une hyperphosphatémie qui vont être à l'origine des symptômes cliniques de la maladie. C'est une maladie qui n'est pas si rare que cela, 37 pour 100 000 habitants, avec une nette prédominance de femmes qui est liée au fait que la plupart des hypoparathyroïdies sont liées à des complications post-chirurgie de la thyroïde, la pathologie de la thyroïde étant plus fréquente chez les femmes. Il y a de rares formes génétiques qui sont plus sévères puisque la durée de l'absence de PTH est prolongée chez ces patients.

En termes de mortalité, quand on regarde les études et notamment une grosse méta-analyse qui a été publiée il y a quelque temps et qui portait sur 1 800 patients comparés à 18 000 placebos, on retrouve une augmentation de la mortalité multipliée par 1,8 à 2.

Les symptômes liés strictement à la maladie sont liés à l'hypocalcémie, comme cela a été précisé par les patients avec des crampes des spasmes, des tétanies, des paresthésies péri-buccales. La prévalence est de 10 à 20 %, mais c'est variable dans le temps puisque le système de régulation de la PTH-calcémie est très réactif, donc les patients qui sont sous traitement conventionnel n'ont pas cette réactivité de réponse. Des signes cardiovasculaires avec une insuffisance cardiaque aiguë, ce sont des complications rares, mais dramatiques avec des cardiomyopathies liées à l'hypocalcémie. Une dysautonomie cardiovasculaire qui est fréquente si les patients sont souvent hypocalcémiques. On va avoir aussi une arythmie qui est aussi à risque augmenté significativement dans cette méta-analyse. On note également des calcifications intracérébrales qui sont parfois associées à des troubles cognitifs ou moteurs, une augmentation du risque de cataractes multipliée par deux avec des opérations précoces, notamment chez les patients qui ont des hypo-para-génétiques. Une augmentation des infections significative est retrouvée dans cette grande méta-analyse, mais qui n'est pas encore véritablement expliquée sur le plan physio-pathologique, des anomalies dentaires notamment dans les formes génétiques.

Globalement ce que l'on retrouve classiquement, c'est cette fatigue et ces signes fonctionnels qui ont été négligés pendant de très longues années et qui, depuis moins de dix ans, ont fait l'objet de très nombreuses publications. On retrouve la fatigue, l'anxiété, la dépression avec des troubles parfois sévères de l'humeur, mais également ces troubles fonctionnels avec le fameux brouillard cérébral, difficulté à se concentrer, etc. Ils ne sont pas nécessairement liés à l'hypocalcémie, mais plutôt à des effets centraux de la PTH, car effectivement, il y a des récepteurs de la PTH dans le cerveau.

Pour ce qui concerne l'os, pendant longtemps, on a pensé qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque et que ces patients étaient plutôt en hypo-remodelage osseux, mais on retrouve une augmentation significative du risque de fracture vertébrale. Les signes dermatologiques sont plus ou moins fréquents, sécheresse cutanée, ongles cassants, alopecie. L'ensemble de ces signes, associés aux complications du traitement, vont altérer la qualité de vie. Une quinzaine de papiers extrêmement solides démontrent l'altération de la qualité de vie qui est nettement prévalente chez ces patients, malgré le traitement.

C'est donc une maladie invalidante.

Le traitement c'est la substitution en calcium et en vitamine D : calcium à forte dose, 1 à 3 grammes par jour, et de la vitamine D active, ALFACALCIDOL ou calcitriol, avec pour cible une calcémie qui n'est jamais normale. C'est 2 à 2,2 chez 80 % des patients, en évitant, c'est toujours le chemin étroit, la calciurie qui doit rester inférieure à 300 milligrammes par 24 heures. Sous traitement, les études montrent que les patients sont hyper-calciuriques de façon transitoire ou parfois permanente pour 30 % des cas, sont hyperphosphatémiques avec des phosphatémies qui dépassent 1,5 millimole par litre, là aussi c'est fréquent et c'est lié à la fois à la maladie et au traitement, puisque le calcitriol augmente aussi l'absorption digestive du phosphate. Cela conduit certains patients à devoir avoir un régime alimentaire pauvre en phosphate, voire à avoir des chélateurs du phosphate chez des patients qui ont des complications et qui gardent des hyperphosphatémies importantes. 20 à 30 % des patients,

au total, sous traitement, présentent des symptômes qui sont réfractaires ou des complications biologiques, avec notamment l'altération de la qualité de vie qui n'est pas nécessairement corrigée par le traitement conventionnel.

Après, il y a la deuxième partie des complications qui sont typiquement liées au traitement conventionnel. Ce sont les épisodes d'hypercalcémie par surdosage de calcium de vitamine D, qui sont parfois symptomatiques et nécessitant parfois des hospitalisations, c'est les signes classiques de l'hypercalcémie. Au long cours, il y a les complications rénales avec l'augmentation significative et reconnue et publiée, avec une augmentation multipliée par trois de risques de lithiase urinaire, et une néphrocalcinose, aussi un risque multiplié par trois, qui peut conduire à une maladie rénale chronique, et là aussi un risque multiplié par trois par rapport à des populations non atteintes. Le risque global d'hospitalisation est multiplié par deux, donc risque global, quelle que soit la cause.

Tout cela a tout de même amené à affiner les indications des traitements et surtout définir quels sont les patients qui sont non contrôlés. Je ne vais pas vous les répéter, mais il y a des critères qui sont reconnus et qui ont été édités par des conférences consensus, qui sont plutôt récentes, depuis les années 2018 jusqu'à maintenant.

Y a-t-il des alternatives thérapeutiques ? Il y a eu d'autres développements d'autres médicaments, notamment il y a du téraparatide qui est disponible, mais à des petites doses pour le traitement de l'ostéoporose, et qui a pu être utilisé, je pense, ponctuellement dans des situations dramatiques, mais il n'y a pas d'alternative thérapeutique. La PTH 1-84 qui a été acceptée par la FDA aux Etats-Unis n'est pas disponible en France et ne sera même plus disponible aux Etats-Unis, puisqu'apparemment Takeda, qui a des problèmes de production, va arrêter sa production.

Les autres cibles thérapeutiques, type calcimimétique, qui ciblent le récepteur de la PTH et qui peuvent être intéressantes dans les formes génétiques, sont en cours de développement.

On me demandait de donner mon avis concernant le caractère innovant du médicament. Oui, c'est un médicament innovant, dans le sens que le plus difficile est d'arriver à obtenir des taux sériques de PTH qui soient constants, alors que c'est une hormone qui est injectable, donc il fallait fabriquer une forme de retard. On sait que plus l'hormone est stable dans le sang, plus l'on arrive à équilibrer les médicaments, et cela a été montré avec des essais avec la PTH 1-84 qui marche toujours mieux deux fois par jour qu'une fois par jour. Ce médicament est donc innovant, avec un relargage ralenti du téraparatide libre, et va permettre d'avoir des taux stables de PTH.

On a des complications sévères à long terme potentielles. On a des anomalies biologiques qui sont contrôlées par le palopegtéparatide et une amélioration significative de la qualité de vie qui était tout de même un élément important et qui n'avait pas été complètement atteint, ou de façon plus modeste, avec les formes de PTH 1-84 qui ont été acceptées auparavant, notamment aux Etats-Unis.

Il comble un besoin médical insuffisamment couvert, donc pour moi le médicament est présumé innovant.

Je ne vais pas revenir sur la description parfaite de l'étude de phase III qui a montré que près de 80 % des patients atteignaient le critère composite de jugement principal, avec un taux significativement plus réduit chez les placebos, avec des doses variables de PTH selon les patients. Il y a eu cette amélioration des qualités de vie dans le cadre des PRO qui a été significative, à la fois pour des critères type SF36, mais aussi pour ce score d'évaluation spécifique à la maladie hypoparathyroïdienne, qui est le score HPES.

En termes de tolérance, il y a surtout des effets indésirables qui sont légers ou modérés. Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement lié à l'étude. Il y a « simplement » ce décès d'un arrêt cardiaque qui n'est apparemment pas lié au traitement dans le groupe traité.

La question était : la mise en œuvre du traitement peut-elle être différée ? Pour moi, la mise en traitement ne peut être différée, d'autant que je n'ai pas été confrontée directement avec ces difficultés d'approvisionnement en ROCALTROL et en ALFACALCIDOL. Le ROCALTROL un peu, mais l'ALFACALCIDOL, je ne savais pas qu'il y avait des problèmes. Quel médicament en France n'a pas ce genre de problème de façon ponctuelle ou plus permanente ?

Oui, pour moi, la maladie est invalidante. Elle entraîne des complications à long terme. Elle altère la qualité de vie de façon importante chez un bon nombre de patients. Pour moi, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

Je crois que j'ai terminé.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup pour toutes ces précisions. C'est vrai que sur le plan clinique, aussi bien à travers ce qu'ont dit les représentantes de l'association que ce que tu nous as dit, personnellement, j'avais une idée qui était un peu en deçà de la vérité. J'avais deux questions.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Il y a encore Sylvie.

M. le Pr COCHAT, Président. - Pardon, oui, tout à fait, absolument désolée. Sylvie, je te passe la parole.

M. le Pr CHEVRET, membre de la CT. - J'ai juste préparé une diapositive pour rappeler ce que je voulais dire sur cet essai. C'est un essai qui a fait suite à un plan de développement assez complet, puisqu'il y a eu un essai de recherche de doses, puis un essai de phase II qui a comparé trois doses. Là, c'est présenté comme un essai de phase III. Ce que je voulais revoir avec l'expert, tout de même, surtout suite à sa présentation qui a mis en avant toutes les complications et la symptomatologie présentes chez ces malades, c'est pourquoi, pour un essai de phase III confirmatoire qui fait suite à deux essais précédents, les auteurs se sont contentés d'un critère de jugement qui est purement biologique ou thérapeutique. Je me suis demandé dans quelle mesure, d'ailleurs, étant donné tout ce que vous nous avez dit, il n'y a pas eu ipso facto, a priori, une situation défavorable pour le groupe contrôle.

Ce qui m'a déjà titillée, c'est de voir que la randomisation était déséquilibrée 3 : 1, ce qui est tout de même relativement inhabituel. Cela pose tout de même un problème, ce que les Anglo-Saxons appellent l'*equipoise*, ce qu'on traduit par ambivalence. Je rappelle qu'un essai, pour être éthiquement conduit, ne doit pas montrer de préférence pour l'un ou l'autre des traitements. Je me suis demandé si les dés, quelque part, n'étaient pas un peu pipés.

D'autant que le critère de jugement, vous dites qu'il est composite. Pour moi, ce qui est composite, c'est l'échec, puisqu'un critère composite, c'est quand on définit un critère sur plusieurs items, dont il suffit de l'un pour que l'on définisse l'échec, alors qu'ici les trois conditions doivent être respectées. Ce sont des mesures de calcémie ou d'indépendance au traitement conventionnel ou sans augmentation du médicament à l'étude. D'ailleurs, il y a eu un amendement qui a modifié les modifications du médicament à l'étude qui sont devenues des augmentations en post-inclusion.

Ce qui m'a gênée, c'était ma première question pour vous, c'est pourquoi ils ont choisi ce critère qui me semble défavoriser le placebo ? D'ailleurs, dans leur calcul d'effectifs, ils attendaient 15 % de succès, donc 85 % d'échecs avec le placebo. En fait, c'est 95 %, ce qui est énorme. C'est le premier point que je voulais voir avec vous.

Le deuxième, c'est la population qui me semble très hétérogène. Vous avez dit effectivement que c'est essentiellement des situations post-chirurgicales qui sont les plus fréquentes. Je voulais savoir si l'hétérogénéité sur la durée de l'ancienneté de la maladie, qui varie de 1 à 56 ans, n'a pas pu aussi contribuer à une source d'hétérogénéité importante et qui aurait pu être évaluée, notamment en termes de modificateurs d'effets.

Enfin, vous avez dit qu'ils ont montré un effet sur la qualité de vie. Je voulais revenir aussi sur le fait que d'abord ils ont inversé l'ordre des critères secondaires dans la hiérarchie de ces critères. Le 1 et le 3 ont été inversés, en plus ils ont supprimé le SF36 mental, alors qu'il me semblait que les associations ont mis en avant les troubles potentiellement centraux, que ce soit de dépression ou autre, liés au déficit en PTH.

Le fait que dans le critère de jugement, pour que ce soit bien clair pour tout le monde, je me suis demandé justement si, étant donné le schéma thérapeutique et des deux groupes qui étaient comparés, le fait que la mesure, en plus du calcium et de la vitamine D, n'était pas du tout en aveugle, n'a pas pu contribuer à une levée d'aveugle partielle par les investigateurs qui, de toute façon, attendait un bénéfice majeur du traitement. Ce qui pondère un peu la supériorité mise en évidence sur un critère qui me semble un peu facile à démontrer.

Je crois que j'ai dit principalement ce que je voulais dire.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci, Sylvie. Peut-être que Marie-Hélène a plusieurs réponses.

M^{me} LAFAGE-PROUST. - Oui, moi aussi, concernant le nombre de patients placebos, c'est surprenant. Ils se sont calés, de ce que je comprends, c'est pour cela que je l'ai détaillé dans le rapport, sur les études précédentes du NATPAR où ils avaient des études assez similaires

avec un déséquilibre entre le groupe traité et le groupe placebo. Après, il est évident qu'on aurait préféré avoir un groupe placebo qui soit de la même taille que le groupe traité.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas tant qu'ils soient de tailles différentes qui me gêne, c'est le fait qu'ipso facto on savait avant même de faire l'étude, c'était ce que je voulais vous demander, mais on est un peu en amont de tout cela, c'est que les malades ont été inclus dans le bras placebo de toute façon, on savait qu'on n'allait pas attendre grand-chose en termes de succès. C'est ce qui m'a gênée, le fait que la clause d'ambivalence nécessaire au respect éthique de la conduite de l'essai me semblait remis en cause.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Je n'ai pas de réponse particulière.

Concernant l'hétérogénéité, c'est tout de même une maladie rare. Si on avait voulu avoir des populations, ils ont fait une étude qui était restrictive sur peu de pays effectivement. Ce que j'ai regretté, c'est qu'il n'y ait pas de stratification en fonction des complications. L'état des patients n'est probablement pas le même entre 56 ans d'ancienneté, qui était probablement une forme génétique. Ils ont stratifié en fonction de l'origine post-chirurgicale ou autre, mais ce sont des patients tout venant sans stratification par rapport aux complications. Après, c'est hyper difficile de faire un truc complètement en aveugle, parce que sur le plan biologique, tout est monitoré puisque l'algorithme de titration se fait sur la calcémie. Je ne vois pas comment, avec ce médicament, on peut arriver à faire un truc en aveugle.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non plus, mais à ce moment-là, on n'intègre pas la mesure de la calcémie dans le critère. C'est ce que je voulais dire : les dés sont pipés de ce point de vue. Je me demandais s'il n'aurait pas été possible de définir un critère de jugement clinique. C'était ma question.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- C'est tout le problème de l'hypoparathyroïdie. Pourquoi on a mis tant de temps à aboutir à ce médicament ? Il y a trente ans, l'hypoparathyroïdie, la calcémie était normale, le patient allait bien. Alors que quand on a commencé à s'intéresser à la qualité de vie, on s'est rendu compte que ces patients avaient une qualité de vie déplorable. Le critère clinique, c'est toujours compliqué, ça ne pouvait pas être la colique néphrétique. Si c'était basé uniquement sur des qualités de vie, cela me semble plus difficile.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Vous nous avez montré toute une diapositive avec tout un tas de symptômes. Il y en a énormément.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Oui, mais c'est lié à l'hypocalcémie, et la plupart sont liées à l'hypocalcémie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais je ne dis pas le contraire, mais plutôt que d'utiliser le calcium, n'aurait-on pas pu définir un critère composite de morbidité liée à la survenue de ces symptômes ?

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci, c'est vrai que c'est compliqué. J'avais deux questions principalement. La première, je pense connaître la réponse, mais y a-t-il des patients avec une

hypothyroïdie comme ça qui ne sont pas traités ? La seconde, tu as parlé rapidement des quelques patients qui avaient été traités par FORSTEO, tériparatide.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Je l'ai entendu par des collègues qui racontent toujours des « histoires de chasse » de patients qui arrivent en insuffisance cardiaque majeure avec des calcémies très basses et que le seul moyen de *rescue*, c'est de faire du tériparatide quatre fois par jour. C'est le genre d'histoire de chasse que l'on a. Je n'ai pas connu ça. J'ai connu des patients avec des tétanies sévères, mais je n'ai pas fait de garde aux urgences où j'ai reçu des patients hypoparathyroïdiens avec ça. Avec des tétanies, oui, on peut en voir en garde effectivement. Le tériparatide, c'est 15 microgrammes, c'est-à-dire qu'on n'est pas du tout dans une dose suffisante. Cela veut dire qu'il faut piquer les gens quatre fois par jour, voire cinq fois.

M. le Pr COCHAT, Président.- Mais il n'y a pas eu de séries correctement étudiées justement avec du tériparatide ?

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Si, je l'ai détaillé dans le rapport. Il y a eu des séries avec du tériparatide une fois et deux fois par jour à des doses bien sûr plus importantes que 15 milligrammes, avec une amélioration des symptômes, notamment lorsque les patients étaient injectés deux fois par jour avec une diminution de la calciurie et une amélioration de la calcémie et des marqueurs de remodelage osseux. Je l'ai détaillé dans le rapport.

M. le Pr COCHAT, Président.- Mais pour autant, tu as tout de même précisé qu'il n'y avait pas de traitement, finalement. Tu considères que les modalités d'utilisation de ce traitement ne permettent pas d'en faire un traitement qui pourrait être un comparateur. On est d'accord là-dessus ?

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Oui, ce n'est pas du tout fait pour ça.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un point important à préciser. Et ma première question, des patients qui ne seraient pas traités, il n'y en a pas ?

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Il y en a quelques-uns qui ont des PTH résiduels, comme tu as pu en connaître chez certains insuffisants rénaux, mais ils peuvent le faire à tout moment. Ce que j'ai vu par contre, ce sont des patientes qui n'étaient pas traitées avec des PTH résiduelles basse qui avaient simplement de la vitamine D, mais pas de calcium, et à la ménopause, comme on a probablement une diminution de l'absorption digestive du calcium à la ménopause, de venir avec des crises de tétanie après la ménopause, une aggravation après la ménopause. Dans les séries, ils disent que 80 à 90 % des patients sont traités. C'est ce qui ressort de la littérature.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Merci. Albert.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Bonjour, Albert, on se connaît un peu, on a le même accent.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai deux questions. La première, c'est la population restrictive que souhaite le laboratoire a-t-elle été évaluée dans l'étude ? C'est ma première question qui confirmerait que c'est aussi efficace dans cette population restrictive.

La deuxième question, c'est que le NATPAR a été pré-évalué par la CT il y a quelques années. Il a eu un SMR insuffisant parce que le dossier était probablement moins mûr, ils n'avaient pas fait l'évaluation des doses, mais la population était hétérogène. La CT, à l'époque, avait donné un SMR faible, ils n'avaient pas demandé le remboursement, en plus, ils ont des problèmes de fabrication. Est-ce à dire que finalement, avec ce médicament qui est le même, c'est exactement le même, c'est la parathormone.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Mais c'est 1-84.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Faut-il établir un corollaire entre les deux ? Et le niveau de preuve et la qualité du produit précédent, doit-on avoir des doutes avec celui-là ?

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Les doutes du NATPAR, c'était que l'évaluation et l'efficacité sur la qualité de vie étaient un peu plus modestes que ceux qui sont publiés dans l'étude de phase III du YORVIPATH. De ce que j'ai lu, il n'y a pas de publications, ce sont des informations internet, il y a des particules de caoutchouc dans le produit pour lesquelles il y a eu un retrait. Takeda n'arrive pas à résoudre le problème, il y a des problèmes d'approvisionnement, et ils ont décidé de jeter l'éponge. C'est un peu un drame aux États-Unis, parce qu'il y a des tas de patients qui sont sous traitement et qui vont devoir repasser au calcitriol, le calcium carbonate. C'est ce que j'ai lu sur internet, cela ne vaut que ce que cela vaut.

Après, le NATPAR c'est du 1-84, et il a toujours été montré que l'efficacité sur la calcémie de l'hormone totale était plus importante que le 1-34. L'avantage du YORVIPATH est la galénique. C'est le fait qu'il y a cette petite protection qui fait qu'on va avoir un relargage progressif du téraparatide libre qui va assurer des taux sériques réguliers, ce qui fait qu'on a une forme de retard qui est relativement efficace. Pourrait-on imaginer que le NATPAR est le comparateur idéal du YORVIPATH ? Je ne sais pas. Ou, à ce moment-là, à deux injections par jour peut-être, ce serait un comparateur satisfaisant.

J'ai dû rate une de tes questions, il y avait encore une question.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Justement, pour lequel, à l'époque, il y a six ans, la CT avait considéré que le SMR de ce médicament était considéré comme faible. Or aujourd'hui, le laboratoire revendique un SMR important, alors qu'il s'est comparé au placebo. J'ai compris que c'était compliqué de le faire avec un comparateur, mais cela reste tout de même un placebo, avec les réserves qu'a émises Sylvie aussi sur le plan méthodologique et de la qualité du groupe placebo. Avons-nous autant de certitudes que ça sur l'efficacité de ce produit ?

Pour revenir à ma première question, la population revendiquée par le laboratoire qui est plutôt restrictive, a-t-elle été évaluée dans l'étude PaTHway ?

M^{me} LAFAGE-PROUST.- C'est la bonne question. C'est-à-dire qui doit bénéficier de ce traitement ? C'est pour cela que je l'ai détaillé dans le rapport. Je ne sais pas si vous avez eu le temps de regarder. Il y a une étude très intéressante qui a essayé de regrouper les patients en fonction de leur... Ils sont bien sur le plan biologique et bien sur le plan clinique. Ils ne sont pas bien sur le plan biologique et pas bien sur le plan clinique. Il y a quatre groupes. Les trois pays qui ont fait cette enquête ont montré les prévalences des différents groupes en fonction de ces critères. Bien sûr bien et pas bien, c'était défini dans le papier. On voit finalement que plus de la moitié des patients est sans problème de qualité de vie et de problèmes biologiques sous traitement conventionnel. Après, ce sont les trois autres groupes qui font discuter, sachant que celui qui n'est pas à discuter c'est ceux qui ne sont à la fois pas bien sur le plan biologique, les fameux patients non contrôlés que j'ai détaillés dans ma diapositive, et les patients qui en plus ont des symptômes fonctionnels très marqués. Pour les deux autres groupes, c'est là que c'est discuté.

En tout cas, la population étudiée dans la phase III de YORVIPATH n'est pas représentative de ces groupes mal contrôlés. Ce sont des patients tout venant qui étaient sous traitement conventionnel depuis moins de douze semaines. Je suis bien d'accord. Et bien sûr, une fois de plus, sur 26 semaines, on ne peut pas apprécier la supériorité du YORVIPATH par rapport au traitement conventionnel, puisque les complications de ce traitement conventionnel sont des complications type néphrocalcinose ou lithiase urinaire. Il faudrait probablement des N beaucoup plus importants si ces critères étaient choisis comme critères d'évaluation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Une toute dernière question de Serge Kouzan. Après, on arrêtera.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour Madame. Je voulais savoir si, dans l'essai clinique, il y avait eu un focus sur le brouillard cérébral dont faisaient état les deux représentantes des patients ? Les résultats montrent-ils une amélioration cliniquement significative ?

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Dans le score HPES, est inclus ce genre de critères. Ce n'est pas « brouillard cérébral », il faudrait relire les critères du HPES, je ne les connais pas par cœur. Le HPES a été validé, il est spécifique de l'hypoparathyroïdie et il est reconnu comme étant un score qui colle assez bien à la qualité de vie, pour plusieurs aspects, cognitifs, etc. Je ne peux pas répondre précisément, parce que je n'ai pas en tête tous les critères du score hypoparathyroïdie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Marie-Hélène on te remercie beaucoup pour ta présentation et tes réponses à nos questions. Bonne journée.

(Pr Marie-Hélène LAFAGE-PROUST quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Il y avait rapidement une question de Jean-Christophe.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Si j'ai bien compris, on demande un accès précoce pour un médicament qui n'est plus commercialisé, d'après ce que j'ai compris. Quel est le

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - YORVIPATH
(palopectériparatide) - (CT_AP-376)

Examen - Post-AMM - Première demande - YORVIPATH
(palopectériparatide) - (CT_AP-376)

problème, là ? Le médicament qui est fabriqué par Takeda, semble-t-il, est en arrêt de fabrication. J'ai bien compris ou pas ?

Un intervenant.- C'est le comparateur.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est le NATPAR, c'est un des traitements qui aurait pu être un comparateur, pour lequel la commission avait donné un avis favorable, mais qui n'a jamais été disponible en France, ils n'avaient pas, soit demandé, soit pas abouti aux négociations de prix, donc il n'a jamais été accessible pour les patients français. En plus, maintenant, il est en arrêt de commercialisation.

M. le Pr COCHAT, Président.- En plus, ce n'est pas exactement le même produit.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est ça, ce sont des molécules un peu différentes.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais que vous leviez ce doute. Merci beaucoup.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est important. J'avais une petite question que je vous pose à tous. Elle a bien insisté à la fin sur la limite aux indications. On va devoir voter un SMRI en miroir pour ceux qui répondent aux traitements simplement vitamino-calciques et qui ne vont pas si mal que cela. Cela ne pose pas trop de questions, mais la frontière est difficile. Je ne sais pas comment on va pouvoir définir cette frontière et qui va-t-on considérer comme répondeur, parce qu'elle a bien nuancé les réponses cliniques, biologiques ou biologiques et biologiques. Dans mon esprit, ce n'est pas si clair que cela. Je ne sais pas si la cheffe de projet a réfléchi à cette frontière entre les deux groupes ou si parmi vous, il y en a qui ont des idées, mais cela me paraît être un point potentiellement chaud. La cheffe de projet a-t-elle une idée là-dessus ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- J'étais en train d'y réfléchir. C'est vrai que dans l'indication revendiquée, je vous reprojette la diapositive.

M. le Pr COCHAT, Président.- Justement ce n'est pas extrêmement clair.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Parce que ce sont les patients pour lesquels il y aurait des risques de complication.

M. le Pr COCHAT, Président.- « Traitement substitutif de l'hormone parathyroïdienne indiqué dans le traitement des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique pour lesquels une thérapie substitutive en PTH est nécessaire pour une épargne vitamino-calcique, ou en cas de complications graves, notamment rénales, ou de dégradation de la qualité de vie. » Ce n'est pas clair du tout.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est vrai qu'effectivement, peut-être que les patients étaient tout venant et pas forcément non contrôlés dans l'étude. Après, pour ceux pour qui le traitement vitamino-calcique ne serait plus adapté, dans ce cas le traitement pourrait être...

M. le Pr COCHAT, Président.- Sur quels critères ? Est-ce sur des critères biologiques ou cliniques ? Et est-ce éthique d'attendre qu'il y ait des complications graves, notamment rénales ou de dégradation de la qualité de vie, pour prescrire ce traitement ? Les deux morceaux de la réserve du périmètre me paraissent un peu discutables.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les malades inclus étaient juste sous traitement calcique et vitaminique, mais on ne sait pas pourquoi. Ce que j'ai oublié de dire, c'est qu'en plus, dans ce schéma d'études, on leur a fait arrêter, alors qu'ils le prenaient depuis longtemps.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais quelque part, c'était logique, parce que c'est l'un ou l'autre. Si on leur amène de la PTH, c'est logique de ne pas continuer.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais le groupe contrôle est doublement défavorisé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Pour moi, cette frontière de prescription/non-prescription n'est pas claire. Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis tout à fait d'accord avec toi. Si on prend la calcémie, à ce moment-là, on prend le critère biologique. Mais ce qui me surprend, c'est le brouillard cérébral, s'il y a des troubles de l'attention, il y a obligatoirement des perturbations neuropsychologiques. Il n'y a rien, je n'ai pas connaissance de ce genre de choses, mais je n'ai pas fouillé dans le contexte, donc je ne peux pas dire. Mais il est clair que si on dit que ces troubles neuropsychologiques sont liés à l'absence de PTH, alors il faut traiter tout le monde. On manque effectivement de critères cliniques et de compréhension d'un certain nombre de symptômes et des risques. Je suis d'accord avec toi sur les limites de cette proposition, sauf sur la calcémie, ce qui, à ce moment-là, n'est pas suffisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas suffisant. Les troubles dont tu parles, mnésiques et cognitifs, je l'ai connu de manière très nette chez des insuffisants rénaux, elle y a fait allusion, à qui on fait une parathyroéctomie et qui se retrouvent brutalement hypoparathyroïdiens et qui eux-mêmes rapportent effectivement des problèmes de mémoire, de vigilance qui surviennent assez brutalement. Albert.

M. le Pr TRINH DUC, membre de la CT.- Dans la continuité, c'est pour cela que ça interroge. Pourquoi le laboratoire, alors que vous venez de dire qu'il y avait une action propre cérébrale de la PTH, a voulu restreindre à cette population ? Parce que cela va être compliqué de dire qu'il y a un SMRI pour les autres, avec peut-être une perte de chance pour les autres. Pourquoi le laboratoire a voulu restreindre le périmètre ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je pense que c'est parce qu'il y a tout de même des patients qui sont stables, contrôlés sous calcium et vitamine D.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, elle l'a dit.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Les troubles cognitifs, les associations l'ont tout de même bien mis en avant. C'est indépendant de l'équilibre calcique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Donc je ne comprends pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Elles faisaient allusion à un impact direct de la parathormone au niveau cérébral. Je n'ai pas de connaissance là-dessus, mais ce n'est pas impossible non plus, évidemment. Il faudrait peut-être modifier un peu ce périmètre, parce qu'il faudrait considérer que ceux qui ne sont pas parfaitement contrôlés par le traitement vitamino-calcique, je ne sais pas comment le formuler.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Dans le plan de développement, y a-t-il autre chose après ou pas ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vais vérifier pour ne pas vous dire de bêtises. Après, on pourrait enlever la partie en cas de complications graves et juste laisser pour les patients qui ne sont pas assez contrôlés par le traitement vitamino-calcique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je rajouterais peut-être qu'ils ne sont pas contrôlés de manière clinique.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Optimal.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, optimal, parfait, c'est le bon mot. Il faut le formuler comme cela. Je suis désolé pour Jean-Pierre et Serge.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- C'est dommage.

M. le Pr COCHAT, Président.- Alors très vite Jean-Pierre.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Je voulais juste dire que les PRO en routine clinique peuvent guider la décision thérapeutique. Deuxièmement, elle a donné une clé, c'est une maladie évolutive, puisqu'elle a dit qu'après la ménopause, il y avait un problème de troubles d'absorption du calcium. Donc cela peut être vu en deuxième ligne pour une partie de la population et en première ligne chez les gens qui sont décompensés tout de suite, par exemple après une intervention sur la thyroïde.

M. le Pr COCHAT, Président.- La parathyroïde. Par contre, il y en a tout de même parmi ceux-ci qui sont contrôlés par le traitement vitamino-calcique et qui sont bien contrôlés. J'en ai connu.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Oui, c'est pour cela que je parle de deuxième ligne si la situation évolue.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ce que je voulais dire, c'est que cette deuxième ligne doit être, à mon avis, un peu élargie. Le terme d'optimal que la cheffe de projet a mis en avant me paraît très bien.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faudrait une EPI avec des PRO.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis assez d'accord. C'est pertinent là-dedans, tout à fait. Je propose qu'on passe au vote sur un post-AMM. On va commencer par voter le droit commun. Pour le droit commun, le bureau proposait un SMR important, pas d'ISP et une ASMR IV dans le périmètre dont on vient de parler, pour les patients qui ne seraient pas contrôlés de manière optimale par le traitement vitamino-calcique, et un SMR en miroir. Puis pour l'AP, on était plutôt pour un avis favorable. Je propose qu'on vote d'abord le droit commun, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Concernant l'ISP, il y a 20 voix contre. Concernant le SMR, 18 voix pour important, 2 voix pour modéré. Concernant le niveau d'ASMR, 20 voix pour le niveau IV. Pour le SMR en miroir, nous avons 19 voix pour insuffisant, 1 voix pour modéré avec une ASMR IV à côté.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, c'est pas d'ISP important, IV, et on passe avec ces précoces.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants et vous avez voté à l'unanimité pour l'autorisation d'accès précoces.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude du terme suivant :

tétanisède.....5

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