



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

21 mars 2007

CONCLUSIONS	
Nom :	PREOTACT pen , stylo injecteur réutilisable, réservé exclusivement à l'injection de PREOTACT (hormone parathyroïdienne recombinante).
Modèles et références retenus :	PREOTACT pen
Fabricant :	Ypsomed
Demandeur :	Nycomed France
Données disponibles :	Etudes : - une étude pivot (TOP), chez 2532 patientes, a montré l'efficacité anti-fracturaire vertébrale de PREOTACT administré en une injection sous cutanée quotidienne pendant 18 mois par rapport au placebo. - une étude (PaTH) chez 238 patientes, a montré une augmentation de la densité minérale osseuse lombaire à 24 mois dans le groupe des patientes traitées par PREOTACT 1^{ère} année suivie de 10 mg d'alendronate/j la 2^{ème} année statistiquement supérieure à celle observée dans les autres groupes. - une série de tests a montré que le stylo PREOTACT pen satisfait aux exigences requises par la norme spécifique des stylos injecteurs. - une étude en condition d'utilisation a montré que les scores moyens d'évaluation du stylo étaient compris entre 4,1 et 5,3 pour les patients et entre 4,4 et 5,6 pour les infirmières sur une échelle allant de 1 (très difficile d'utilisation) à 6 (très facile).
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'administration par un stylo injecteur dans l'indication retenue - l'intérêt de santé publique attendu dans la prise en charge de l'ostéoporose
Indications :	L'hormone parathyroïdienne recombinante PREOTACT est indiquée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à haut risque de fracture. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.
Eléments conditionnant le SA :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :
	Les modalités d'utilisation dépendent de celles du médicament PREOTACT. La posologie recommandée est de 100 µg d'hormone parathyroïdienne administrés une fois par jour par injection sous cutanée dans l'abdomen, réalisée par la patiente ou un professionnel de santé. Une durée maximale de traitement de 24 mois est recommandée.

Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux autres stylos injecteurs
Type d'inscription :	Ligne générique extension de la prise en charge à l'administration d'hormone parathyroïdienne recombinante
Durée d'inscription :	Sans objet
Conditions du renouvellement :	Sans objet
Population cible :	La population cible de PREOTACT pen est comprise entre 2 et 2,4 millions .

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

- **Modèles et références**

PREOTACT pen

- **Conditionnement**

Unitaire

- **Applications**

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à haut risque de fracture.

Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription pour PREOTACT pen sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale

Un avis de la commission de la transparence a été rendu le 13 décembre 2006 pour la spécialité PREOTACT, avec un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

- **Marquage CE**

Classe IIa notification par TUV- (0408), le 14 novembre 2005

- **Description**

PREOTACT pen est un stylo injecteur à usage individuel, réutilisable, réservé exclusivement à l'injection de PREOTACT (hormone parathyroïdienne recombinante, identique à la parathormone endogène humaine).

Le stylo PREOTACT est spécifique des cartouches PREOTACT et est destiné à être utilisé spécifiquement avec les aiguilles Ypsomed.

Le stylo est composé de 3 parties : le capuchon externe, l'emplacement de la cartouche et le corps du stylo.

- **Fonctions assurées**

Administration de l'hormone parathyroïdienne recombinante, à la posologie de 100 µg/jour.

- **Acte ou prestation associée**

Sans objet

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique/effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Une étude pivot (TOP) a montré l'efficacité anti-fracturaire vertébrale de PREOTACT administré en une injection sous cutanée quotidienne pendant 18 mois par rapport au placebo.

La majorité des patientes incluses dans cette étude n'avait pas de fracture à l'inclusion : placebo (1008/1246 soit 81,1%), PREOTACT (1048/1286 soit 81,6%).

Sur les 2532 patientes étudiées (population en intention de traiter), 42/1246 (3,3 %) ont eu au moins une nouvelle fracture vertébrale à 18 mois dans le groupe placebo versus 17/1286 (1,3 %) dans le groupe PREOTACT.

Cependant, aucune efficacité sur la réduction de l'incidence des fractures non vertébrales, y compris de la hanche n'a été démontrée avec PREOTACT.

L'étude PaTH a été réalisée chez 238 patientes âgées de 55 à 85 ans, ayant un T score lombaire ou à la hanche ≤ -2.5 et au moins un facteur de risque de fracture, réparties en quatre groupes recevant un traitement la première année puis un autre la deuxième année (PREOTACT puis alendronate, PREOTACT+ alendronate puis alendronate, alendronate puis alendronate, PREOTACT puis placebo).

L'augmentation de la densité minérale osseuse lombaire (critère de jugement principal) à 24 mois dans le groupe des patientes ayant été traitées par une injection sous-cutanée journalière de 100 µg de PREOTACT la 1^{ère} année suivie de 10 mg d'alendronate/j la 2^{ème} année a été statistiquement supérieure à celle observée dans les autres groupes, $p < 0.05$.

Le stylo PREOTACT pen était utilisé dans ces deux études.

Ces deux études d'efficacité sont détaillées dans l'avis de la Commission de la transparence de la spécialité PREOTACT du 13 décembre 2006.

Une série de tests a été réalisée, dans le respect de la norme EN ISO 11608-1 ;2000 relative aux stylos injecteurs à usage médical, sur 100 stylos PREOTACT pen. Il a été notamment testé la densité de la dose délivrée, l'exactitude de la dose délivrée dans différentes conditions climatiques et de stockage, dans le temps, le fonctionnement du stylo (dose délivrée) après des chutes d'un mètre de haut.

Cette série de tests a montré que le stylo PREOTACT pen satisfait aux exigences requises par la norme spécifique des stylos injecteurs.

Une étude en condition d'utilisation a été réalisée chez 24 patients atteints d'ostéoporose et chez 8 infirmières. L'objectif était de déterminer la facilité d'utilisation du stylo injecteur, la facilité pour suivre les instructions d'utilisation, la clarté des instructions, des descriptions écrites dans le guide synthétique et dans le manuel complet, des illustrations et la facilité d'utilisation du stylo injecteur à partir des instructions d'utilisation.

Chaque item était évalué à partir d'un score allant de 1 (très difficile/non clair) à 6 (très facile/très clair).

Cette étude a montré que les scores moyens d'évaluation du stylo étaient compris entre 4,1 et 5,3 par les patients atteints d'ostéoporose et entre 4,4 et 5,6 par les infirmières selon les items.

Compte tenu des données disponibles, PREOTACT pen peut être proposé dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à haut risque de fracture vertébrale. PREOTACT n'a pas démontré son efficacité dans la prévention des fractures périphériques, y compris celles de la hanche.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de l'AFSSAPS publiées en janvier 2006, un traitement est systématiquement préconisé en cas d'ostéoporose compliquée de fracture.

Le choix du traitement sera fonction du risque de fracture vertébrale et/ou non vertébrale, de l'âge, du nombre et de la localisation des fractures, ainsi que du terrain du patient et de ses contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments.

PREOTACT est un médicament de première ou deuxième intention. Une autre spécialité contenant de l'hormone parathyroïdienne est actuellement indiquée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée. Il s'agit de FORSTEO, stylo pré-rempli.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Environ 25% des femmes de 65 ans et 50 % des femmes de 80 ans auraient une ostéoporose (GTNDO¹ 2003).

Selon l'INSEE², la population féminine de plus de 50 ans était de 11,5 millions au 1^{er} janvier 2005, celle de plus de 65 ans de 6 millions et de celle de plus de 80 ans de 1,9 million.

2.3 Impact

L'Avis de la commission de transparence du 13 décembre 2006 relatif à PREOTACT indique que :
« *Compte tenu de la fréquence élevée de l'ostéoporose post ménopausique et de la gravité de ses conséquences, le fardeau de la maladie est important en termes de santé publique.*

Il existe un besoin de santé publique insuffisamment couvert dans l'ostéoporose.

En l'absence d'étude clinique ayant comparé PREOTACT au FORSTEO et /ou aux bisphosphonates, l'impact attendu de PREOTACT sur la réduction de la morbi-mortalité liée à l'ostéoporose post-ménopausique ne peut être appréciée.

Aucun élément ne permet de présumer que PREOTACT apportera une réponse supplémentaire au besoin par rapport aux autres médicaments anti-ostéoporotiques.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour PREOTACT. »

PREOTACT pen répond à un besoin thérapeutique couvert. Il existe un autre stylo pré-rempli

Au total, le Service Attendu par PREOTACT pen est suffisant pour une inscription sur la liste des produits et prestations remboursables, sur la description générique « Stylo injecteur avec aiguilles à cartouches pré-remplies » avec extension dans cette description de la prise en charge lors de l'auto-traitement pour l'administration d'hormone parathyroïdienne recombinante.

¹ Groupe Technique National de Définition des Objectifs de santé publique.

² www.insee.fr

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- Modalités d'utilisation et de prescription

Les modalités d'utilisation dépendent de celles du médicament PREOTACT.

La posologie recommandée est de 100 µg d'hormone parathyroïdienne administrés une fois par jour par injection sous cutanée dans l'abdomen, réalisée par la patiente ou un professionnel de santé.

Les patientes doivent être supplémentées en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

Une durée maximale de traitement de 24 mois est recommandée.

Amélioration du Service Attendu

La commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) de PREOTACT pen par rapport aux autres stylos injecteurs.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Sans objet

Population cible

Selon l'Avis de la commission de transparence du 13 décembre 2006 relatif à PREOTACT, la population cible de PREOTACT pen est représentée par les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique vertébrale et à faible risque de fracture de hanche.

Selon les données de l'INSEE et du GTNDO 2003, la population présentant une ostéoporose post-ménopausique pourrait être estimée à environ 3 à 3,3 millions de femmes.

Compte tenu de la population incluse dans l'étude pivot et de l'absence de démonstration d'efficacité sur les fractures de hanche, les femmes de plus de 80 ans doivent être exclues de la population cible de PREOTACT pen.

Par conséquent, la population cible de PREOTACT pen est comprise entre 2 et 2,4 millions.