

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE****AVIS DE LA CNEDiMTS**

16 juillet 2019

Faisant suite à l'examen du 07/05/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 21/05/2019.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 2/07/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 16/07/2019.

CONCLUSIONS**NATPAR PEN, stylo injecteur pour cartouches d'hormone parathyroïdienne
NATPAR**

Demandeur : Laboratoire SHIRE France SAS (France)

Fabricant : Baxalta US Inc. (Etats Unis)

Le modèle retenu est celui proposé par le demandeur portant la référence B87002

Indications retenues :	Traitement adjuvant des patients adultes présentant une hypoparathyroïdie chronique qui ne peut pas être contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de NATPAR PEN, lié à celui du médicament associé ; - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'alternative chez les patients non contrôlés par un traitement conventionnel seul.
Comparateur(s) retenu(s) :	Les autres stylos injecteurs avec aiguille, à cartouche pré remplie et délivrant une dose fixe, inscrits sur la LPPR.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Description générique « 1132086 - Autotraitement, stylo injecteur avec aiguille à cartouches préremplies », inscrite sur la LPPR. La Commission recommande d'étendre les conditions de prise en charge à l'autotraitement pour l'administration d'hormone parathyroïdienne recombinante au rythme d'une attribution tous les deux ans.
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge de la description générique.

Données analysées :	– Une étude évaluant la bioéquivalence de NATPAR PEN avec un stylo antérieurement utilisé. – L'avis de la Commission de la Transparence du 7 novembre 2018 relatif à la spécialité pharmaceutique NATPAR.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
– Spécifications techniques : – Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Les modalités d'utilisation et de prescription dépendent de celles de la spécialité pharmaceutique NATPAR. La prise en charge doit être assurée dans la limite d'un stylo tous les 2 ans. Toutefois, en cas de panne ou de casse, le remplacement du stylo doit être assuré. La prescription est réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabétologie et nutrition ou en néphrologie.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible de NATPAR PEN est d'au maximum 2 000 patients par an.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

Cette demande accompagne celle de prise en charge de la spécialité pharmaceutique NATPAR dont NATPAR PEN est le vecteur spécifique de l'administration.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le modèle proposé par le demandeur porte la référence B87002.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire non stérile.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes qui sont celles de la spécialité pharmaceutique NATPAR :

« Traitement adjuvant des patients adultes présentant une hypoparathyroïdie chronique qui ne peut pas être contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul ».

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué par le stylo injecteur NATPAR PEN est celui de la spécialité pharmaceutique NATPAR dont il est le vecteur, c'est-à-dire « les médicaments indiqués chez les patients adultes ayant une hypoparathyroïdie (HPT) chronique qui ne peut pas être contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de NATPAR PEN.

Les descriptions génériques 1138077 et 1112391 permettent déjà la prise en charge des aiguilles nécessaires à chaque injection.

La Commission de la Transparence a rendu, le 7 novembre 2018¹, un avis favorable à l'inscription de NATPAR sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM. Le service médical rendu par NATPAR a été jugé faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission de la Transparence a jugé que la spécialité NATPAR, en association à un traitement conventionnel (analogue de la vitamine D active et calcium), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hypoparathyroïdie chronique de l'adulte non contrôlée par le traitement conventionnel. Elle recommande de donner à NATPAR le statut de médicament d'exception.

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 7 novembre 2018 relatif à NATPAR, hormone parathyroïdienne recombinante.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17106_NATPAR_INS_Avis2_CT17108.pdf

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

NATPAR PEN est un stylo injecteur réutilisable à usage individuel. Il est destiné à l'auto-administration de NATPAR. Il dispose d'un bouton de dosage, d'une fenêtre de lecture de dose et d'un bouton d'injection situés au niveau de la base sur laquelle est fixée la cartouche contenant le produit. Le bouchon recouvre la cartouche.

NATPAR PEN s'utilise avec une cartouche jetable à double chambre. Il est destiné à recevoir les cartouches pré remplies de la spécialité pharmaceutique NATPAR, médicament orphelin ayant obtenu une AMM conditionnelle. Il nécessite d'être associé à chaque injection à une aiguille à usage unique. Il délivre à chaque injection une dose volumétrique fixe de 71,4µL.

Ce stylo est conforme aux normes ISO 11608-1 :2000, ISO 11608-2 :2000, ISO 11608-1 :2014 et ISO 11608-2 :2012. Notamment la dose fixe délivrée a été validée en accord avec la norme ISO 11608-1 :2014.

L'administration de NATPAR est quotidienne. L'adaptation de la posologie du médicament aux besoins spécifiques de chaque patient se fait par la prescription de cartouches au dosage approprié (25, 50, 75 ou 100µg). Les cartouches sont commercialisées avec un dispositif de mélange spécifique qui doit être utilisé avant l'introduction de la cartouche dans le stylo. Au maximum 14 injections peuvent être réalisées par cartouche. L'utilisation de NATPAR PEN est conforme aux préconisations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de NATPAR.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

NATPAR PEN est un stylo injecteur destiné à l'administration par injection sous-cutanée de la spécialité pharmaceutique NATPAR. Ce médicament est indiqué « en traitement adjuvant chez les patients adultes présentant une hypoparathyroïdie chronique qui ne peut pas être contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul ». NATPAR PEN est adapté à l'auto-administration par le patient.

03.4. ACTE(S)

Sans objet.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Les études cliniques ayant servi à montrer l'efficacité du traitement par NATPAR ayant été principalement réalisées avec un autre stylo. Le demandeur a versé au dossier de demande d'inscription sur la LPPR de NATPAR PEN, l'étude ayant permis de démontrer la bioéquivalence du médicament lorsqu'il est délivré par NATPAR PEN.

Etude de clinique de bioéquivalence PAR-C10-005²

Le stylo NATPAR PEN est désigné sous le nom HASELMEIER PEN dans cette étude³.

Il s'agit d'une étude randomisée en ouvert, monocentrique, en cross over, réalisée chez le volontaire sain. Elle compare la biodisponibilité de NATPAR (NPSP558), injecté en dose unique de 100µg, en sous cutané par les stylos YPSOMED (utilisé dans les essais cliniques concernant NATPAR) et HASELMEIER.

Le critère de jugement principal était la bioéquivalence. L'analyse porte sur la variabilité de paramètres pharmaco-cinétiques (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max}).

50 volontaires ont été inclus. Les sujets ont reçu une injection à J1 avec un stylo puis à J4 avec l'autre. Le suivi total des patients a été de 34 jours.

Le tableau ci-dessous présente l'analyse ANOVA des paramètres pharmaco-cinétiques.

Paramètres PK ajustés sur la valeur de la baseline (N=50)	NPSP558 dans le sang		Ratio du moindre carré significatif géométrique (IC90%)	Coefficient de variation (%)
	NPSP558 100µg SC (Haselmeier stylo injecteur)	NPSP558 100µg SC (Ypsomed stylo injecteur)		
AUC_{0-t} (pg•h/mL)	661,10	688,41	96,0 (88,48-104,23)	24,3
$AUC_{0-\infty}$ (pg•h/mL)	718,53	742,34	96,8 (88,50-105,86)	19,6
C_{max} (pg/mL)	170,29	182,39	93,4 (84,42-103,26)	30,0

Les ratios et intervalles de confiance des paramètres pharmacocinétiques de NPSP558 administré par les stylos injecteurs HASELMEIER et par YPSOMED sont contenus dans la plage d'acceptation de 80 à 125% (ces seuils sont ceux reconnus par l'EMA⁴ pour valider la bioéquivalence de la plupart des médicaments).

Le taux de mortalité était de 0%.

Le taux d'événements indésirables sévères était de 0%.

Le taux d'événements liés au traitement était de 40% (20/50 patients). Ces événements ont impliqué 13 sujets après injection par le stylo HASELMEIER et 15 sujets après injection par le stylo YPSOMED.

Les résultats de cette étude ont conduit l'EMA³ à reconnaître que la bioéquivalence a été démontrée lorsque NATPAR est administré par NATPAR PEN et par le stylo YPSOMED.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.2.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Aucun effet indésirable imputable à NATPAR PEN n'a été rapporté dans l'étude PAR-C10-005.

4.1.1.2.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent que depuis le début de la commercialisation de NATPAR (en avril 2015 aux Etats-Unis et en septembre 2017 en Europe), jusqu'en septembre 2017, plus de 1700 stylos injecteurs NATPAR PEN ont été vendus dans le monde. Durant cette période, 513 incidents de matériovigilance ont été signalés. La plupart des incidents (n=176) portent sur la « qualité du produit », c'est-à-dire sur la spécialité NATPAR et ne sont pas imputables au stylo. Les

² Etude non publiée. Protocole de mars 2011 et rapport d'étude d'avril 2012 fournis.

³ Le rapport d'évaluation de l'Agence Européenne du Médicament précise que les dénominations suivantes : HASELMEIER PEN et NATPAR PEN désignent le même stylo.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/natpar-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁴ Guideline on the investigation of bioequivalence. EMA, 2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf

principaux autres incidents rapportés sont des dysfonctionnements ou des défaillances sans précision (57), des problèmes de distribution de produit (40), des fuites (33) et des bris d'appareil (13).

Au total, les données disponibles montrent la bioéquivalence de NATPAR lorsqu'il est administré par NATPAR PEN ou par le stylo ayant servi aux études ayant conduit à l'octroi de l'AMM. Les événements de matériovigilance relatifs au stylo, au regard de la fréquence d'utilisation quotidienne de NATPAR PEN, ne sont pas considérés par la Commission comme étant de nature à remettre en cause son intérêt.

Les éléments disponibles sont en faveur de l'utilisation de NATPAR PEN.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

NATPAR PEN est un stylo destiné à l'administration de la spécialité pharmaceutique NATPAR.

La place du stylo NATPAR PEN dans la stratégie thérapeutique est celle de la spécialité pharmaceutique NATPAR¹, indiquée comme traitement adjuvant des patients adultes présentant une hypoparathyroïdie chronique qui ne peut pas être contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul.

La spécialité NATPAR n'est disponible que sous la forme de cartouches pré remplies nécessitant l'usage d'un stylo réutilisable. NATPAR PEN est le seul stylo mentionné dans le RCP pour administrer la spécialité NATPAR.

Il n'existe pas d'alternative validée pour l'administration de NATPAR. Au vu des éléments disponibles, la Commission estime que NATPAR PEN a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de l'hypoparathyroïdie.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à NATPAR PEN, lié à celui du médicament associé.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'hypoparathyroïdie est l'ensemble des manifestations (cliniques et biologiques) survenant lorsque la sécrétion de parathormone (PTH) par les glandes parathyroïdes est insuffisante pour maintenir des concentrations normales de calcium (ionisé) extracellulaire. Les signes cliniques sont principalement ceux de l'hypocalcémie et le diagnostic est alors évoqué devant l'association biologique d'une hypocalcémie, d'une hyperphosphatémie, et d'une concentration sanguine de PTH inappropriée (nulle ou basse ou dans l'intervalle des valeurs normales). Quelle qu'en soit la cause, l'hypoparathyroïdie peut se manifester par des signes cliniques d'hypocalcémie mais peut aussi être asymptomatique.

La symptomatologie clinique de l'hypocalcémie est variable et peu spécifique. L'hypocalcémie peut être modérée et latente (en général, bien tolérée), mais aussi très sévère et menaçant le pronostic vital. La profondeur de l'hypocalcémie, sa rapidité d'installation, l'âge du patient et la cause rendent compte de la variabilité des manifestations cliniques et de leur gravité potentielle.

- Hypocalcémie d'installation aiguë : malaise du nourrisson, convulsions généralisées, laryngospasme, troubles du rythme cardiaque avec retentissement clinique (tachycardie ventriculaire voire torsade de pointe), insuffisance ventriculaire.
- Manifestations plus frustes de l'hypocalcémie : troubles de l'excitabilité neuromusculaire (paresthésies, tétanie, crampes, fatigabilité à l'effort), troubles du rythme cardiaque avec

retentissement électrique (allongement du segment QT), troubles de l'attention et des performances scolaires, mauvais état dentaire (altération de l'émail signant une hypocalcémie ancienne chronique).

- Manifestations psychiques de l'hypocalcémie : elles peuvent se rencontrer chez l'adulte et le grand enfant comme la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil, les pertes de mémoire, l'agitation mais aussi l'irritabilité.

L'hypoparathyroïdie peut être à l'origine de symptômes pouvant impacter la qualité de vie et, dans les cas les plus sévères, engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Des données épidémiologiques européennes rapportant une prévalence variable d'HPT ont été retrouvées dans la littérature. Compte tenu de l'exhaustivité des registres Danois, la Commission de la Transparence¹ a retenu les données de prévalence d'HPT estimées dans ce pays en 2012, pour approcher le nombre de patients atteints d'HPT en France. A partir de ces données, la prévalence d'HPT au Danemark a ainsi été estimée pour la forme chirurgicale à 22 pour 100 000 habitants et à 2,3 pour 100 000 pour la forme non chirurgicale. Après extrapolation à la population française (67 186 638 habitants ; source : INSEE 2018), le nombre de patients atteints d'HPT serait d'environ 16 000 patients.

Aucune donnée de la littérature ne permet de préciser le pourcentage de formes chroniques, réfractaires au traitement conventionnel parmi ces patients. La proportion de forme chronique et réfractaire au traitement conventionnel est de plus difficile à évaluer notamment compte tenu d'une définition variable et non consensuelle du caractère réfractaire.

Au total, la Commission de la Transparence a estimé, sur avis d'experts, que le nombre de patients atteints d'HPT chronique non contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul serait au maximum de 2000 patients¹.

04.2.3. IMPACT

L'impact de NATPAR PEN sur la santé publique est lié à celui de la spécialité pharmaceutique NATPAR utilisée dans le traitement de l'HPT chronique non contrôlée et dont il est le vecteur spécifique.

Dans ce contexte, NATPAR PEN répond à un besoin thérapeutique non couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le traitement de l'hypoparathyroïdie a un intérêt pour la santé publique au vu de la gravité de la pathologie et de l'absence d'alternative chez les patients non contrôlés par un traitement conventionnel seul.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de NATPAR PEN sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous la ligne générique intitulée « 1132086 - Autotraitement, stylo injecteur avec aiguille à cartouches préremplies » en étendant la prise en charge à « l'autotraitement pour l'administration d'hormone parathyroïdienne recombinante au rythme d'une attribution tous les deux ans » et retient les indications suivantes :

« Traitement adjuvant des patients adultes présentant une hypoparathyroïdie chronique qui ne peut pas être contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul. »

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les modalités d'utilisation et de prescription dépendent de celles de la spécialité pharmaceutique NATPAR.

La prise en charge doit être assurée dans la limite d'un stylo tous les 2 ans. Toutefois, en cas de panne ou de casse, le remplacement du stylo doit être assuré.

La prescription est réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabétologie et nutrition ou en néphrologie.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le comparateur retenu est « les autres stylos injecteurs avec aiguille, à cartouche pré remplie et délivrant une dose fixe, inscrits sur la LPPR » au regard des spécifications techniques superposables à celles de NATPAR PEN.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

En raison de l'absence de données cliniques permettant de comparer NATPAR PEN à un autre stylo injecteur et compte tenu du fait que les caractéristiques techniques de NATPAR PEN sont superposables aux spécifications techniques des stylos injecteurs inscrits sur la LPPR, la Commission a considéré que le service attendu de NATPAR PEN est le même que celui des autres stylos injecteurs avec aiguille, à cartouche pré remplie et délivrant une dose fixe, inscrits sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres stylos injecteurs avec aiguille, à cartouche pré remplie et délivrant une dose fixe, inscrits sur la LPPR.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la fin de prise en charge de la description générique.

09 POPULATION CIBLE

La population cible de NATPAR est celle des patients atteints de HPT chronique non contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul.

Au vu des données épidémiologiques disponibles (cf. 04.2.2 Épidémiologie de la pathologie) et du fait que la population cible de NATPAR PEN est strictement superposable à celle de

NATPAR, estimée par la Commission de la Transparence¹, la Commission estime que la population cible de NATPAR PEN est au maximum de 2000 patients.

La population cible de NATPAR PEN est d'au maximum 2 000 patients par an.