

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****7 novembre 2018***Date d'examen par la Commission : 17 octobre 2018****Hormone parathyroïdienne recombinante*****NATPAR 25 µg/dose, poudre et solvant pour solution injectable**

B/2 cartouches de 350 µg/mg et de 1 mL de solvant (CIP : 34009 301 118 9 5)

NATPAR 50 µg/dose, poudre et solvant pour solution injectable

B/2 cartouches de 700 µg/mg et de 1 mL de solvant (CIP : 34009 301 119 0 1)

NATPAR 75 µg/dose, poudre et solvant pour solution injectable

B/2 cartouches de 1050 µg/mg et de 1 mL de solvant (CIP : 34009 301 119 1 8)

NATPAR 100 µg/dose, poudre et solvant pour solution injectable

B/2 cartouches de 1400 µg/mg et de 1 mL de solvant (CIP : 34009 301 119 5)

Laboratoire SHIRE France SAS

Code ATC	H05AA03 (Hormone parathyroïdienne)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« NATPAR 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Faible
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de NATPAR par rapport au placebo, en addition à un traitement conventionnel (supplémentation en calcium et vitamine D active), sur un critère de jugement composite incluant l'obtention d'une calcémie normalisée tout en permettant une diminution des posologies de calcium et vitamine D active, dans une population plus large que celle définie par l'AMM et à court terme (24 semaines), - l'analyse <i>post-hoc</i> non concluante dans le sous-groupe d'intérêt à savoir les patients non contrôlés par le traitement conventionnel (faible effectif, faible qualité méthodologique) ne permettant pas d'apprécier la quantité d'effet de NATPAR pour ces patients, - l'absence de démonstration robuste sur la qualité de vie et la prévention des complications rénales, - les incertitudes sur le schéma posologique optimal de NATPAR compte tenu des fluctuations de calcémie observées et de sa demi-vie courte, - les risques importants identifiés à court terme (hypocalcémie et hypercalcémie) et les incertitudes sur la tolérance à long terme, - le besoin médical identifié chez les patients réfractaires au traitement conventionnel en l'absence de parathormone disposant d'une AMM dans cette indication, - les études en cours prévues dans le cadre du plan de gestion de risques et de l'AMM conditionnelle, <p>la Commission considère 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.</p>
ISP	La spécialité NATPAR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Malgré les limites actuelles du dossier, en l'absence d'alternative validée par une AMM, la Commission considère que NATPAR, en association à un traitement conventionnel (analogue de la vitamine D et calcium), pourrait constituer un traitement de recours en cas d'échec du traitement conventionnel pour un nombre relativement limité de patients dans l'objectif de diminuer la supplémentation en calcium et vitamine D active et d'éviter les complications qui lui sont associées.</p> <p>L'indication du traitement et le choix des patients en échec du traitement conventionnel doit être réservée aux centres de référence et de compétence de cette maladie rare. Compte tenu du risque d'hypo ou d'hypercalcémie, la mise en place du traitement doit être associée à un programme d'éducation thérapeutique pour s'assurer de la meilleure adhérence (persistance et observance) du patient au traitement dans ce contexte de maladie chronique.</p>
Recommandations	<p>Demandes de données</p> <p>La Commission souhaite la mise en place d'un registre des patients traités par NATPAR permettant un recueil d'information sur les caractéristiques de la maladie, l'évaluation de la fonction rénale, les co-traitements, et les critères d'arrêt de traitement ou de poursuite.</p> <p>Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence.</p> <p>La Commission souhaite obtenir les données issues du registre dans un délai maximum de 5 ans.</p> <p>Par ailleurs, la commission de la Transparence réévaluera ce médicament dans un délai maximal de 5 ans sur la base des données des études en cours ainsi que sur les données issues du registre.</p> <p>Autre demande</p> <p>Compte tenu d'une adaptation posologique délicate (risques d'hypo ou d'hypercalcémie) et des données cliniques limitées, les décisions</p>

d'instauration de traitement par NATPAR, en association à un traitement conventionnel (analogue de la vitamine D et calcium), devront être prises par les centres de référence et de compétence de cette maladie rare.

La Commission recommande de donner à NATPAR le statut de médicament d'exception.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	24 avril 2017 (procédure centralisée) AMM conditionnelle ¹ à la réalisation d'une étude contrôlée randomisée comparant NATPAR au traitement conventionnel et à un autre schéma posologique de NATPAR, rapport attendu 2023. PGR avec notamment une étude PASS destinée à recueillir des données d'efficacité et de tolérance à long terme.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et nutrition ou en néphrologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament orphelin (date de désignation initiale 18 décembre 2013, renouvelée le 6 mars 2017). L'utilisation de NATPAR nécessite celle d'un dispositif médical (stylo NARPAR® Pen, pour auto-injection par voie sous-cutanée) qui est cours d'évaluation par la CNEDIMTS.
Classement ATC	H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H05 Médicaments de l'équilibre calcique H05A Hormones parathyroïdiennes H05AA Hormones parathyroïdiennes et analogues H05AA03 Hormone parathyroïdienne

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités NATPAR, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités et divers services publics dans le « 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 est une parathormone recombinante humaine complète produite dans E. coli par la technologie de l'ADN recombinant et est identique à la séquence de 84 acides aminés de la parathormone humaine endogène.

La spécialité NATPAR est la 1^{ère} thérapie de substitution à disposer d'une AMM dans la prise en charge de l'hypoparathyroïdie (HPT). Elle est destinée aux patients non correctement contrôlés par la supplémentation orale de calcium ou vitamine D active. Elle s'administre par voie sous-cutanée une fois par jour avec une titration de la dose (50 µg à 100 µg) en fonction de la calcémie. L'utilisation de NATPAR en auto-administration par le patient nécessite celle d'un dispositif médical (stylo NATPAR Pen, pour auto-injection par voie sous-cutanée) qui est cours d'évaluation par la CNEDIMTS.

Selon le RCP, le traitement doit être supervisé par un médecin ou un autre professionnel de santé qualifié expérimentés et selon le PNDS² de juillet 2017, l'utilisation de la parathormone doit être réservée aux centres de référence/compétence de l'HPT.

Pour rappel, la Commission a déjà évalué deux autres parathormones mais dans une autre indication, le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique-OPM, FORSTEO 1-34 (statut de médicament d'exception, durée d'utilisation limitée à 24 mois en raison du risque d'ostéosarcome,

¹ Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

² Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) hypoparathyroïdie. Juillet 2017. www.has-sante.fr

indication remboursable restreinte par rapport à l'AMM aux formes sévères) et PREOTACT 1-84³ (jamais commercialisé en France, et dont l'AMM a été supprimée à la demande du laboratoire en 2014).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« NATPAR 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. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être supervisé par un médecin ou un autre professionnel de santé qualifié expérimentés dans la prise en charge des patients présentant une hypoparathyroïdie. L'objectif du traitement par NATPAR est d'obtenir le contrôle du taux sérique de calcium et de diminuer les symptômes (rubrique 4.4 du RCP). L'optimisation des paramètres du métabolisme phosphocalcique doit être conforme aux recommandations thérapeutiques actuelles pour le traitement de l'hypoparathyroïdie.

Avant l'instauration du traitement par NATPAR et pendant le traitement :

- Vérifier que les réserves en 25-OH-vitamine D sont suffisantes.
- Vérifier que la magnésémie est dans les valeurs normales.

Instauration du traitement par NATPAR

1. Instaurer le traitement à la dose de 50 microgrammes **une fois par jour** en injection sous-cutanée dans la cuisse (cuisse droite et gauche en alternance chaque jour). Si la calcémie pré-dose est > 2,25 mmol/L, une dose initiale de 25 microgrammes peut être envisagée.
2. Chez les patients traités par la vitamine D active, diminuer de 50 % la dose de vitamine D active si la calcémie pré-dose est supérieure à 1,87 mmol/L.
3. Chez les patients prenant une supplémentation en calcium, maintenir la dose du supplément de calcium.
4. Mesurer la calcémie pré-dose dans les 2 à 5 jours. Si la calcémie pré-dose est inférieure à 1,87 mmol/L ou supérieure à 2,55 mmol/L, ce dosage doit être répété le lendemain.
5. Ajuster la dose de vitamine D active ou de supplément de calcium ou des deux médicaments en fonction de la valeur de la calcémie et de l'évaluation clinique (c'est-à-dire signes et symptômes d'hypocalcémie ou d'hypercalcémie). Pour les ajustements recommandés des doses de NATPAR, de vitamine D active et de supplément de calcium en fonction des valeurs de la calcémie cf. RCP.
6. Répéter les étapes 4 et 5 jusqu'à ce que la valeur cible de la calcémie pré-dose soit dans l'intervalle de 2,0 à 2,25 mmol/L, que la vitamine D active ait été arrêtée et que la supplémentation en calcium soit suffisante pour couvrir les besoins quotidiens.

Ajustements de la dose de NATPAR après la période d'instauration du traitement

La calcémie doit être surveillée pendant la titration (rubrique 4.4 du RCP).

La dose de NATPAR peut être augmentée par paliers de 25 microgrammes toutes les 2 à 4 semaines environ jusqu'à une dose quotidienne maximale de 100 microgrammes. La dose peut être diminuée à tout moment jusqu'à une dose minimale de 25 microgrammes.

Il est recommandé de mesurer la calcémie corrigée 8 à 12 heures après l'administration de NATPAR. Si la calcémie post-dose est supérieure à la LSN, diminuer en premier la vitamine D active et les suppléments de calcium et surveiller l'évolution. Les mesures de la calcémie pré- et post-dose doivent être répétées et confirmer que les valeurs sont dans une limite acceptable avant d'envisager une augmentation à une dose supérieure de NATPAR. Si la calcémie post-dose reste > LSN, la supplémentation en calcium oral doit encore être diminuée ou être arrêtée (cf. RCP).

³ Avis de la Commission de 2006

À tout palier de dose de NATPAR, si la calcémie corrigée post-dose est supérieure à la LSN et que l'administration de vitamine D active et de calcium oral a été suspendue, **ou en présence de symptômes évocateurs d'une hypercalcémie, la dose de NATPAR doit être diminuée** (cf. 4.4 du RCP).

Mode d'administration

NATPAR est adapté à l'auto-administration par le patient. Le patient doit être formé aux techniques d'injection correctes par le médecin ou l'infirmier/ère, en particulier lors de l'utilisation initiale. Chaque dose doit être administrée en injection sous-cutanée une fois par jour dans les cuisses en alternance. NATPAR ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.»

05 CONTRE-INDICATIONS

NATPAR est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP;
- qui reçoivent ou ont reçu antérieurement une radiothérapie osseuse;
- qui présentent des cancers des os ou des métastases osseuses;
- qui présentent avant le traitement un risque accru d'ostéosarcome, par exemple les patients atteints de la maladie de Paget ou de troubles héréditaires;
- qui présentent des élévations inexplicables de la phosphatase alcaline osseuse;
- qui présentent une pseudoparathyroïdisme.

06 BESOIN MEDICAL^{2,4}

L'hypoparathyroïdisme (HPT) 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 extracellulaire. L'HPT est une maladie endocrinienne rare. Ses étiologies sont variées, diverses HPT congénitales, ainsi que les HPT auto-immunes ou liées à des maladies de système. Parmi les étiologies de l'HPT, l'hypoparathyroïdisme post-chirurgical est toutefois la cause la plus fréquente (70-80%).

L'HPT peut se manifester par des signes cliniques d'hypocalcémie mais peut aussi être asymptomatique. Les symptômes les plus fréquents, et souvent révélateurs, traduisent une hyperexcitabilité neuromusculaire (contractures, crampes, paresthésies au niveau des lèvres, des mains, des pieds, myoclonies, crises de tétanie...).

L'HPT peut être aiguë (de quelques heures à quelques mois) dans un contexte post-opératoire. En dehors de ces formes transitoires, elle est toujours définitive.

L'objectif du traitement est double : faire disparaître les symptômes et prévenir les complications tout en permettant la meilleure qualité de vie possible. Il s'agit de trouver le traitement minimal efficace permettant de limiter les complications liées au traitement lui-même.

Selon le PNDS², le traitement de l'HPT chronique repose sur les dérivés hydroxylés de la vitamine D (alfacalcidol - UN-ALFA et ALFACALCIDOL TEVA ou calcitriol – ROCALTROL) et sur la supplémentation orale en calcium. Ces médicaments agissent en augmentant l'absorption digestive du calcium; la difficulté du traitement est de trouver la plus petite dose efficace sans engendrer d'hypercalciurie.

La prescription de calcium sous forme de médicament n'est pas indispensable chez les patients dont les apports alimentaires de calcium sont suffisants. En revanche, l'utilisation des dérivés de la vitamine D est nécessaire chez environ 90% des patients atteints de forme chronique.

En cas d'hypomagnésémie, une supplémentation orale en magnésium peut être nécessaire pour favoriser la sécrétion et l'action résiduelle de PTH.

⁴ Bollerslev J et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults European Journal of Endocrinology 2015; 173, G1–G20

Dans certains cas, il est possible de tenter de limiter l'amplitude de l'augmentation de la calciurie et de la supplémentation orale en calcium par l'utilisation de faibles doses de diurétique thiazidique.

Selon le PNDS, la parathormone de synthèse (par voie sous-cutanée - SC ou par administration continue par pompe SC) peut être proposée si malgré une observance thérapeutique optimale et des posologies élevées de vitamine D active et de calcium, les calcémies ne peuvent être maintenues ou le sont avec des conséquences iatrogènes importantes ou le/la patient(e) reste symptomatique malgré une calcémie acceptable. Sa mise en place relève de l'expertise de centres de référence/compétence.

A ce jour, une seule spécialité ayant pour principe actif la PTH est disponible : le tériparatide, rhPTH (uniquement la séquence 1-34 de la PTH, FORSTEO, AMM dans l'OPM) utilisé hors AMM par des services spécialisés. La durée totale de traitement est limitée selon son RCP à 24 mois et ne doit pas être renouvelée au cours de la vie d'un patient. Désormais, l'hormone parathyroïdienne recombinante, rhPTH (1-84, NATPAR), a une AMM européenne dans l'HPT.

Il convient de souligner que les recommandations européennes⁵, rédigées avant l'obtention de l'AMM européenne de NATPAR, ne recommandent pas l'utilisation en routine de la PTH car ses effets bénéfiques à long terme n'ont jusqu'à présent pas été démontré dans des études contrôlées randomisées en termes d'hypercalciurie, complications rénales ou qualité de vie.

Les recommandations américaines⁶ considèrent qu'il y a une place pour la PTH et ont définies les indications qui selon elles relèvent d'un traitement par PTH.

Dans tous les cas, une surveillance biologique permettant d'adapter au mieux le traitement et de limiter la survenue de complications est recommandée.

Il existe un besoin actuellement non couvert particulièrement pour les patients insuffisamment contrôlés par une thérapie conventionnelle optimisée, pour lesquels ce traitement ne permet pas d'obtenir des taux stables et acceptables de calcium et de phosphate, ou pour lesquels le traitement conventionnel entraîne des effets indésirables intolérables ou des symptômes d'hypoparathyroïdie sévère persistants.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux à NATPAR disposant d'une AMM dans son indication qui est restreinte au traitement adjuvant des patients adultes ayant une hypoparathyroïdie chronique qui ne peut pas être contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul à savoir les analogues de la vitamine D et le calcium.

A noter que la spécialité FORSTEO (Lilly) à base de tériparatide contient la séquence active (1-34) de la parathormone humaine endogène mais n'a pas d'AMM dans l'HPT mais uniquement dans l'ostéoporose, le tériparatide n'est donc pas un comparateur cliniquement pertinent. Une utilisation hors AMM de cette spécialité par les centres de référence est toutefois rapportée.

07.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

⁵ Bollerslev J, Rejnmark L, Claudio Marcocci et al. "European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of Chronic Hypoparathyroidism in Adults." *European Journal of Endocrinology* 2015 173, no. 2: G1-20.

⁶ Stack BC, Bimston D N, Bodenner DL et al. "American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Disease State Clinical Review: Postoperative hypoparathyroidism - Definitions and management." *Endocrine Practice* ; 2015 : 21 : 674-85

Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Europe	24/04/2017	Traitement adjuvant chez les patients adultes présentant une hypoparathyroïdie chronique qui ne peut pas être contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel
Etats-Unis	Oui (23/01/2015)	Traitement adjuvant au calcium et à la vitamine D pour contrôler l'hypocalcémie chez les patients avec hypoparathyroïdie
Suisse	Non	
Canada		
Japon		

Prise en charge

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (Aout 2017)	population d'indication - Pas d'évaluation spécifique
Grande Bretagne	Oui	Accès au cas par cas à titre individuel Evaluation du NICE en cours, suspendue en Février 2018 ⁷
Danemark	Oui	à titre individuel après demande
Norvège	Oui	Accès au cas par cas à titre individuel
Suède		
Autriche		
Belgique		
République Tchèque		
Italie	En cours	
Pays-Bas		
Espagne		
Ecosse		
Grèce		
Portugal		

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10219>

09.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats de 7 études. Seule l'étude de phase III randomisée en double aveugle (étude REPLACE^{8,9}) qui a comparé NATPAR au placebo chez des adultes ayant une hypoparathyroïdie sera prise en compte pour l'analyse de l'efficacité.

A noter que l'indication AMM de NATPAR a été restreinte sur la base d'analyses *post-hoc* de l'étude REPLACE effectuées à la demande de l'EMA aux patients non contrôlés par le traitement conventionnel seul. Le non-contrôle par le traitement conventionnel n'était pas un critère d'inclusion dans l'étude.

Les autres études fournies par le laboratoire apportent des données d'efficacité exploratoires qui ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet de NATPAR par rapport au placebo ou au traitement de référence. En conséquence, elles ne seront pas décrites dans l'avis, il s'agit :

- d'une étude rétrospective (GEISINGER)¹⁰ sur l'évolution de la fonction rénale sous traitement par NATPAR (n = 69),
- d'une étude de modélisation et de simulation (PARAMOD)¹⁰,
- d'études ouvertes non comparatives dont :
 - o une étude de phase III d'efficacité et de tolérance à long terme (HEXT^{11,12,13} n = 69),
 - o d'études dont l'objectif était l'évaluation de la tolérance :
 - l'étude de phase III d'extension ouverte de tolérance à long terme (RACE¹⁰, n=49), toujours en cours dont les résultats intermédiaires ont été fournis,
 - l'étude de phase III d'extension de tolérance (RELAY¹⁰, n = 42), comparative randomisée, en double aveugle,
 - l'étude de phase III d'extension ouverte de tolérance (REPEAT¹⁴, n = 24)
 - l'étude rétrospective et prospective d'extension de l'étude HEXT de tolérance à très long terme (COLUMBIA 2¹⁰, n = 38) ouverte.

Les données de tolérance issues de ces études seront prises en compte pour l'évaluation de la tolérance.

Le laboratoire a aussi fourni les résultats d'une étude de phase II d'efficacité et de tolérance (Mosekilde et al^{15,16} réalisée entre 2008 et 2010), comparative, randomisée, en double aveugle PTH versus placebo, en addition du traitement conventionnel ayant inclus 62 patients. La PTH administrée dans cette étude n'était pas NATPAR mais PREOTACT (spécialité non commercialisée en France et ne disposant pas d'AMM dans la HPT). En conséquence les résultats de cette étude ne seront pas décrits.

⁸ Mannstadt M et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1–84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2013; 1: 275–83

⁹ Clarke BL et al. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1–84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism : REPLACE phase 3 study *Endocrine* – Published online 12 octobre 2016 – DOI 10.1007/s12020-016-1141-0

¹⁰ Non publiée, rapport d'étude du laboratoire

¹¹ Rubin MR et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporosis Int.* 2010; 21: 1927-34.

¹² Cusano NE. et al. PTH (1-84) is associated with improved Quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 3694-99

¹³ Rubin R. et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH (1-84): a prospective six year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 ; 101: 2742-50.

¹⁴ Lakatos P et al. An open-label extension study of parathyroid hormone rhPTH(1-84) in adults with hypoparathyroidism. *Endocrine Practice Rapid* 2015. DOI:10.4158/EP15936.

¹⁵ Sikjaer T et al. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study – *J Bone and Mineral Research*, 2011. 26(10):2358-2370.

¹⁶ Sikjaer T, et al. Effects of PTH (1-84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial – *Osteoporosis*, 2014. 25:1717-26

9.1.1 Etude de phase III comparative d'efficacité versus placebo en ajout du traitement conventionnel optimisé - étude REPLACE

Référence	Etude REPLACE (CL1-11-040)
Type de l'étude	<p>Etude randomisée en double aveugle comparant NATPAR au placebo chez 124 patients adultes atteints d'HPT recevant une supplémentation optimisée (calcium + vitamine D active).</p> <p align="center">Figure 9.2.1-1 : Schéma de l'étude REPLACE</p> <p>Source: Protocol CL1-11-040, Appendix 16.1.1</p>
Date et durée de l'étude Cadre	<p>Du 18/12/2008 au 28 /09/2011</p> <p>33 centres majoritairement aux Etats-Unis (20), 10 centres en Europe dont 1 site en France</p>
Objectif principal	<p>Evaluer l'efficacité et la tolérance de NATPAR par rapport au placebo chez des patients adultes atteints d'HPT.</p>
Population étudiée	<p>Patients adultes atteints d'une HPT chronique nécessitant une supplémentation orale en vitamine D active > 0,25 µg/j et en calcium > 1000 mg/j avant randomisation</p>
MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 à 85 ans lors de l'inclusion. - Antécédent d'HPT d'au moins 18 mois confirmé par la coexistence d'une hypocalcémie et d'une concentration de PTH inférieure à la limite inférieure de la normale, à au moins 2 reprises, pendant une période de 12 mois. - Supplémentation par un analogue/métabolite de la vitamine D à une posologie journalière $\geq 0,25$ µg par jour pour le calcitriol et $\geq 0,50$ µg pour l'alphacalcidol avant la randomisation. - Supplémentation calcique ≥ 1000 mg/jour en supplément des apports quotidiens en calcium avant la randomisation - Magnésémie dans les valeurs normales à la fin de la période d'optimisation. - Taux de vitamine D (25 OH hydroxycalciférol) $\leq 1,5$ fois la limite supérieure normale (LSN) à la fin de la période d'optimisation. - Fonction rénale normale ou insuffisance légère à modérée (Clairance de la créatinine > 30 mL/min (0,5 mmol/min) confirmée par deux mesures séparées ou > 60 mL/min (1,0 mmol/min) et une créatinémie < 1,5 mg/dL (< 132,6 µmol/L) à la fin de la période

	d'optimisation).
Critère de non-inclusion	- Antécédent d'HPT lié à la mutation activatrice CaSR
Traitements	<p>Durée de suivi : 24 semaines post-randomisation + 4 semaines de suivi post-traitement Randomisation 2:1 sans stratification.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe NATPAR</u> : supplémentation orale optimisée + Injection SC de NATPAR, 1 fois par jour le matin, en auto-injection dans la cuisse (en alternance droite/gauche). Dose : initiale de 50 µg, pouvant aller jusqu'à 100 µg. - <u>Groupe Référence</u> : supplémentation orale optimisée + injection SC d'un placebo <p>Supplémentation orale optimisée : Calcium (carbonate ou citrate) et vitamine D active (Calcitriol ou alphacalcidol). Dose initiale : déterminée au cours de la phase d'optimisation (avant randomisation).</p>
Déroulement de l'étude	<p>L'étude se composait de 4 étapes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Période d'optimisation</u> : de 2 à 16 semaines. L'objectif était d'assurer que la dose de supplémentation orale en calcium et vitamine D active à l'inclusion était adaptée à chaque patient pour atteindre un objectif idéal de calcémie corrigée. Les éventuels déficits en vitamine D et magnésium étaient corrigés. Les patients étaient considérés comme optimisés et prêts pour être randomisés si : <ul style="list-style-type: none"> ○ La dose de calcium citrate était ≥ 1000 mg et la dose de calcitriol $\geq 0,25$ µg ($\geq 0,5$ µg pour l'alfacalcidol) ○ Les doses de calcium et de vitamine D active étaient stables, la calcémie corrigée était stable ou en augmentation et comprise entre 1,875 mmol/L et la limite supérieure de la norme de laboratoire à 2 visites successives. • <u>Période de titration</u> : 12 semaines (semaines 1 à 12). Patients randomisés entre NATPAR+ supplémentation et placebo +supplémentation. • <u>Période d'entretien</u> : 12 semaines (semaines 13 à 24). Patients traités avec un traitement stabilisé, correspondant aux posologies atteintes à la fin de la phase de titration (semaines 13 à 24). • <u>Période post-traitement</u> : 4 semaines (semaines 25 à 28). Interruption du traitement à l'étude. La supplémentation orale établie à la fin de la phase d'optimisation était réintroduite.
Critère de jugement principal : critère combiné	<p>Proportion de patients répondeurs à 24 semaines. La réponse était définie par l'atteinte simultanée et cumulative des 3 critères suivants par rapport à la phase d'optimisation :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. normalisation de la calcémie corrigée ou maintien de la valeur basale, i.e. $\geq 1,875$ mmol/L et \leq limite supérieure de la valeur normale du laboratoire et, 2. réduction d'au moins 50% des doses prescrites de Vitamine D active et, 3. réduction d'au moins 50% des doses prescrites de calcium.
Critères d'évaluation secondaires hiérarchisés	<ol style="list-style-type: none"> 1. pourcentage de réduction de la dose journalière de supplémentation en calcium à 24 semaines 2. proportion de patients rendus indépendants de la supplémentation orale à la vitamine D active et nécessitant une supplémentation orale en calcium réduite à moins de 500 mg/jour en semaine 24 3. fréquence des symptômes cliniques d'hypocalcémie (notamment paresthésies, crampes, tétanies, convulsions) entre les semaines 16 à 24.
Parmi les critères exploratoires	Qualité de vie, calciurie, phosphatémie
Taille de l'échantillon	Hypothèses basées principalement sur une proportion de patients répondeurs attendue de 40% dans le groupe NATPAR versus 10% dans le groupe contrôle (la source de ces chiffres n'est documentée ni dans le rapport clinique ni dans le plan d'analyse statistique), puissance de 80% et alpha à 5%. Le nombre de sujets nécessaire a été estimé à environ 84 patients (56 dans le groupe NATPAR et 28 dans le groupe contrôle). Il a été prévu de randomiser au moins 110 patients.
Méthode d'analyse des	Population d'analyse d'efficacité en intention de traiter modifiée correspondant aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et pour lesquels au

résultats	<p>moins une mesure de l'efficacité du traitement était disponible.</p> <p>Les patients ayant arrêté le traitement avant S16 ont été considérés comme des échecs. Pour les arrêts après S16 et avant S24 (fin de traitement) ou l'absence d'évaluation à cette visite, la dernière évaluation d'efficacité disponible a été prise en compte (Last Observation Carried Forward – LOCF).</p> <p>Une démarche hiérarchique a été appliquée, les tests des critères secondaires ne devaient être considérés si le critère principal était significatif et dans l'ordre énoncé ci-dessus.</p> <p>Des <u>analyses en sous-groupes</u> prévues au protocole, mais sans contrôle de l'inflation du risque alpha, ont été conduites en fonction de l'âge, du sexe, de la région géographique, du dosage de vitamine D active utilisé à la baseline, du dosage de calcium prescrit à la baseline ou de l'ancienneté de la maladie.</p> <p>Des analyses post-hoc ont aussi été réalisées notamment à la demande de l'EMA, chez des patients non contrôlés par la thérapie conventionnelle.</p> <p>Aucune comparaison statistique n'a été faite pour l'analyse de la tolérance.</p>
------------------	---

Résultats

► Caractéristiques des patients

Dans cette étude, 124 patients ayant une HPT chronique recevant du calcium et de la vitamine D active ont été randomisés pour recevoir NATPAR (n=84) ou le placebo (n=40). Ils étaient en moyenne âgés de 47,3 ans (min-max 19 à 74 ans) et 79% étaient des femmes.

Les patients d'âge ≥ 65 ans représentaient 6,5% de l'effectif. L'ancienneté de l'HPT était de 13,6 ans en moyenne. L'étiologie de HPT était chirurgicale pour 72% des patients traités par NATPAR et 26% idiopathique, 1% auto-immune et 1% génétique.

Au moment de la randomisation, les doses de vitamine D active ont été réduites de 50% et les patients du groupe NATPAR ont reçu une dose initiale de 50 μg par jour. La randomisation était suivie d'une phase de titration de NATPAR de 12 semaines et d'une phase d'entretien de la dose de NATPAR de 12 semaines.

Quatre-vingt-dix pour cent (90%) des patients randomisés ont terminé la période de 24 semaines de traitement : 5 patients du groupe NATPAR et 7 du groupe placebo ont arrêté le traitement (2 pour EI avec NATPAR et 3 sous placebo par décision de l'investigateur et 2 sous placebo par décision du patient).

► Critère de jugement principal

Après 24 semaines de traitement, 46/84 (54,8%) patients traités par NATPAR ont été considérés comme « répondeurs » versus 1/40 (2,5%) patients recevant le placebo ($p < 0,001$), soit une différence entre les groupes de 52,3% (IC95% [40,6 ; 64]).

Selon une analyse *post hoc* exploratoire, aucune différence statistique n'a été mise en évidence sur un des composants du critère de jugement composite à savoir la normalisation de la calcémie.

Tableau 1. Résultats sur le critère de jugement principal

Critère de jugement à 6 mois	Placebo (N=40)		NATPAR (N=84)		Différence de risque absolu % [IC95]	Valeur de P
	N (%)	IC95	N (%)	IC95		
Répondeurs au traitement (critère combiné)	1 (2,5)	[0,1 ; 13,2]	46 (54,8)	[43,5 ; 65,7]	52,3 [40,6 ; 64,0]	<0,001
Analyses post-hoc <u>exploratoires</u> des composants du critère principal						
Patients présentant une normalisation de la calcémie	35 (87,5)	[73,2 ; 98,6]	74 (87,5)	[79,2 ; 94,1]	0,6 [-11,8 ; 13,0]	NS

Patients présentant une réduction $\geq 50\%$ des doses de Vitamine D active	3 (7,5)	[1,6 ; 20,4]	58 (69,0)	[58,0 ; 78,7]	61,5 [48,7 ; 74,4]	<0,001
Patients présentant une réduction $\geq 50\%$ des doses de calcium	18 (45,0)	[29,3 ; 61,5]	73 (86,9)	[77,8 ; 93,3]	41,9 [24,9 ; 58,9]	<0,001

► Critères de jugements secondaires hiérarchisés

Concernant les critères secondaires, la supériorité de NATPAR au placebo a été démontrée en termes de :

- réduction moyenne de la dose journalière de calcium par rapport à l'inclusion (- 51,8 \pm 45,7% avec NATPAR versus une augmentation avec le placebo +2,4 \pm 38,4%, $p < 0,001$),
- proportion de patients devenant simultanément indépendants à la supplémentation en vitamine D active et réduisant leur supplémentation en calcium en deçà de 500 mg/jour (43% avec NATPAR versus 6,1% avec le placebo, $p < 0,001$).

Cependant aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les deux groupes en termes de fréquence des symptômes cliniques d'hypocalcémie entre les semaines 16 à 24 (34,5% avec NATPAR versus 37,5% avec le placebo); qui était le troisième critère de jugement secondaire hiérarchisé.

Des critères pertinents tels que la phosphaturie, la calciurie et la qualité de vie n'ont été évalués que comme critères exploratoires, ce qui ne permet pas de tirer de conclusion sur l'efficacité de NATPAR sur ces paramètres.

► Analyse *post-hoc* en sous-groupe selon la définition des experts de l'EMA

Dans le cadre de la procédure d'AMM, les experts de l'EMA ont défini le sous-groupe de patients non adéquatement contrôlés par le traitement conventionnel (ayant des symptômes sévères et persistants et hyperphosphatémie ($> 1,6$ mmol / L), hypercalciurie (> 8 ou 10 mmol / 24 heures) et calcium sérique en dehors de la plage optimale malgré utilisation de doses supraphysiologiques de vitamine D active (≥ 3 μ g de 1- α -hydroxycholecalciférol ou équivalent) ou fluctuation importante sans cause apparente). Sur la base de cette définition une analyse *post-hoc* a été réalisée par le laboratoire, elle n'a été mise en évidence aucune différence significative entre les 2 traitements dans ce sous-groupe : nombre de patients répondeurs de 8/15 dans le groupe NATPAR et 0/5 dans le groupe placebo. Compte tenu du faible nombre de patients concernés 20/124, un défaut de puissance ne peut être écarté. Ces résultats sont exploratoires compte tenu du caractère *post hoc* de l'analyse. A noter toutefois que l'AMM a été restreinte à ce sous-groupe de patients.

09.2 Qualité de vie

La qualité de vie n'a été évaluée que comme critère exploratoire sans aucune gestion du risque alpha. Aucune conclusion ne peut être tirée de cette analyse.

09.3 Tolérance

9.3.1 Issues des études cliniques

L'analyse de la tolérance de NATPAR repose sur les données à 6 mois de l'étude double-aveugle versus placebo REPLACE et de son extension à 5 ans (RACE) ainsi que sur les données complémentaires à court ou long terme des études Mosekilde et al, REPEAT, RELAY, HEXT et COLUMBIA 2. Les patients inclus dans ces études ont été exposés à NATPAR à une posologie de 50 μ g (études long terme) ou 100 μ g/j (études court terme) pendant une période variant entre 8 semaines et 11 ans.

Dans l'étude pivot REPLACE, la fréquence des EI apparus en cours de traitement a été de 92,9% avec NATPAR + traitement conventionnel versus 100% avec le placebo + traitement conventionnel. Les EI les plus fréquents ont été les hypocalcémies (39,3% vs 25%), paresthésies

(35,7% vs 25%) et les vomissements (13,1% vs 0%). La majorité de ces EI était de sévérité faible à modérée. Au total, 3 patients du groupe NATPAR ayant rapporté 14 EI ont arrêté le traitement pour EI vs aucun dans le groupe placebo. Un EI grave a été rapporté chez 9 patients traités par NATPAR vs 4 par placebo. Seul un patient du groupe NATPAR a rapporté un EI grave considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement (hypercalcémie). Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

Concernant les EI d'intérêt particulier, des hypercalcémies ont été rapportées de manière plus fréquente dans le groupe NATPAR pendant la période de titration (14,3% vs. 2,5% avec le placebo) que pendant l'entretien (9,5% vs. 0%). Des hypocalcémies ont été rapportées de manière moins fréquente dans le groupe NATPAR pendant la période de titration (10,7% vs. 17,5% avec le placebo) et plus fréquemment pendant la période d'entretien (22,5% vs. 10%). La fréquence des hypercalciuries a été similaire dans les deux groupes (9,5% vs. 7,5% en période de titration et 9,5% vs 5% en période d'entretien). La fréquence des réactions au site d'injection a été de 9,5% dans le groupe NATPAR et 15% dans le groupe placebo. Ces réactions ont été de sévérité légère ou modérée.

Dans la phase d'extension (étude RACE, 49 patients suivis pendant 5 ans) : 98% des patients traités par NATPAR ont rapporté au moins un EI dont 63,3% de sévérité légère à modérée. Un seul cas d'arrêt de traitement pour EI a été rapporté. Les EI les plus fréquents ont été hypocalcémies (36,7%), les spasmes musculaires (32,7%), les paresthésies (30,6%), les nausées (30,6%), les sinusites (30,6%)¹⁷. Un décès non lié au traitement a été rapporté (insuffisance cardiaque congestive sévère) et un EI grave non lié au traitement a été rapporté (adénome métastatique sévère). Concernant les autres événements d'intérêt, 14,3% des patients ont eu une hypercalcémie et 8,2% une hypercalciurie.

Les données de tolérance issues des autres études ont rapporté des résultats similaires.

Autres EI :

Ostéosarcome - Il n'a pas été observé d'ostéosarcome avec NATPAR dans les études cliniques mais par analogie avec le téraparatide (PTH 1-34) pour lequel ce risque est surveillé, ce potentiel EI sera surveillé dans le cadre du PGR.

Immunogénicité - Dans l'étude REPLACE, l'incidence d'anticorps anti-parathormone (PTH) a été respectivement de 8,8% (3/34) et 5,9% (1/17) chez les patients recevant une injection sous-cutanée de NATPAR 50 à 100 microgrammes ou de placebo une fois par jour pendant 24 semaines. Dans l'ensemble des études cliniques menées chez des patients ayant une HPT (données à 4 ans), le taux d'incidence de l'immunogénicité après le traitement était de 19,5% (17/87) et n'a pas semblé augmenter au cours du temps. Ces 17 patients avaient des titres faibles d'anticorps anti-PTH et trois d'entre eux sont ensuite devenus négatifs. Trois de ces patients avaient des anticorps neutralisants; la réponse clinique a été maintenue chez ces patients sans signes d'effets indésirables d'origine immunitaire.

9.3.2 Issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance de NATPAR couvrent la période du 27/04/2017 au 23/10/2017. Au cours de cette période seules les données de ventes des États-Unis et Israël ont été rapportées. L'exposition globale totale était de 4 430 cartouches (62 020 doses). L'exposition mondiale totale estimée à la rhPTH (1-84) pour la période du 1er avril 2017 au 31 octobre 2017 est de 170 patients-années. Au cours de cette période, 336 cas d'événements indésirables ont été notifiés. Aucun nouveau signal spécifique de tolérance n'a été mis en évidence.

9.3.3 Données issues du RCP

¹⁷ Source rapport d'étude

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par NATPAR étaient : hypercalcémie, hypocalcémie, et leurs manifestations cliniques associées incluant céphalées, diarrhée, vomissements, paresthésies, hypoesthésie et hypercalciurie. Dans les études cliniques, ces effets étaient généralement de sévérité légère à modérée et transitoires et ont été gérés par des ajustements de la dose de NATPAR, de calcium et/ou de vitamine D active.

9.3.4 Données issues du PGR

NATPAR fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à l'utilisation de la parathormone.

Risques identifiés importants :

- Hypercalcémie lors de l'initiation et la phase de titration de NATPAR
- Hypocalcémie

Risques potentiels importants :

- Ostéosarcome ou autres tumeurs osseuses
- Immunogénicité / neutralisation de l'activité biologique du rhPTH (1-84)
- Erreur médicamenteuse
- Tachyphylaxie

Informations manquantes

- Données concernant l'utilisation chez les patients de moins de 18 ans ;
- Données concernant l'utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes ;
- Les effets à long terme sur la structure osseuse et le développement en pédiatrie
- L'utilisation chez les patients de plus de 65 ans
- L'utilisation chez les non-caucasiens
- Données d'efficacité et de tolérance à long terme
- Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère
- Utilisation chez les patients atteints d'une maladie hépatique sévère

Des études sont prévues dans le cadre du PGR cf. rubrique 9.5.

09.4 Résumé & discussion

Les données d'efficacité de NATPAR, en addition à un traitement conventionnel (supplémentation en calcium et vitamine D active), repose sur une étude de phase III comparative versus placebo en addition à un traitement conventionnel (supplémentation en calcium et vitamine D active).

La réponse au traitement (critère de jugement principal) a été évaluée, après 24 semaines de traitement, à l'aide d'un critère de jugement composite portant sur 3 paramètres consistant en l'obtention d'une calcémie normalisée tout en permettant une diminution de la supplémentation. Un patient était considéré comme répondeur s'il obtenait, après 24 semaines de traitement, une réduction d'au moins 50% à la fois de la dose initiale de vitamine D active et de celle de calcium oral et une calcémie corrigée maintenue ou normalisée par rapport à la valeur initiale ($\geq 1,875$ mmol/L) et ne dépassant pas la limite supérieure des valeurs normales.

Cette étude a inclus 124 patients âgés en moyenne âgés de 47,3 ans (min-max : 19 à 74 ans) et 79% étaient des femmes. Les patients d'âge ≥ 65 ans représentaient 6,5% de l'effectif total. L'étiologie de HPT était chirurgicale pour 72% des patients traités par NATPAR et 26% idiopathique, 1% auto-immune et 1% génétique.

La supériorité de NATPAR par rapport au placebo en addition à un traitement conventionnel optimisé (supplémentation en calcium et vitamine D active) a été démontrée en termes de patients

répondeurs : 46/84 (54,8%) versus 1/40 (2,5%) soit une différence entre les groupes de 52,3% (IC95% [[40,6 ; 64,0]) ($p < 0,001$). Il aurait été souhaitable que les composantes du critère composite aient été hiérarchisées.

L'efficacité de NATPAR a aussi été démontrée sur des critères secondaires hiérarchisés :

- réduction moyenne de la dose journalière de calcium (différence entre les groupes de 52,3% (IC95% [[40,6 ; 64,0]) en faveur de NATPAR, $p < 0,001$),
- indépendance à la supplémentation en vitamine D active et en calcium (43% avec NATPAR versus 6,1% avec le placebo, $p < 0,001$).

Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes en termes de fréquence des symptômes cliniques d'hypocalcémie entre les semaines 16 à 24 (3^{ème} critère de jugement secondaire, fréquence de 34,5% avec NATPAR versus 37,5% avec le placebo, $p = \text{NS}$). Aucune démonstration ne peut être retenue sur les autres critères pertinents tels que la phosphaturie, la calciurie ni sur la qualité de vie qui n'ont été évalués que comme critères exploratoires.

Les risques importants identifiés avec NATPAR ont été l'hypercalcémie lors de l'instauration et la titration et l'hypocalcémie. La surveillance de ces EI est intégrée au PGR et des préconisations figurent dans le RCP.

Discussion :

L'optimisation des posologies du traitement conventionnel au cours de l'étude REPLACE peut se discuter. En effet, la posologie optimisée d'alphacalcidol selon le PNDS est comprise entre 1 et 2 μg et celle recommandée selon le RCP entre 1 et 3 μg . A l'inclusion, un tiers des patients étaient traités par une posologie $< 0,5 - 1 \mu\text{g}$. Les posologies utilisées ont toutefois permis d'obtenir une proportion de plus de 87% de patients obtenant une calcémie normalisée dans les deux groupes.

S'il permet de mesurer l'impact direct sur l'épargne de la supplémentation en calcium et vitamine D active, le critère de jugement principal composite choisi dans l'étude REPLACE ne permet pas d'évaluer l'effet direct de NATPAR sur le rein (calciurie, phosphaturie), le principal organe ciblé par le traitement de l'HPT.

De plus, la durée de l'étude (24 semaines) ne permet pas d'évaluer, le bénéfice à long terme de NATPAR associé au traitement conventionnel en termes de prévention de complications rénales associées à l'HPT (néphrocalcinose, néphrolithiase, insuffisance rénale) qui est un enjeu majeur du traitement. A souligner que 40%¹⁸ des patients de l'étude avaient une documentation d'une insuffisance rénale de sévérité légère à modérée, aucun n'avait une atteinte sévère.

On peut s'interroger sur le maintien du double-aveugle dans cette étude étant donné que les investigateurs avaient accès aux valeurs de calcémies afin de pouvoir réaliser la titration et diminuer les doses de supplémentation quand nécessaire.

L'analyse n'a pas été effectuée en ITT mais en ITT modifiée correspondant aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et pour lesquels au moins une mesure de l'efficacité du traitement était disponible, ce qui a pu introduire un biais s'agissant d'un essai de supériorité.

On ne dispose pas de comparaison de NATPAR au traitement conventionnel seul.

En l'absence de donnée permettant d'évaluer la valeur clinique ajoutée de NATPAR chez les patients stabilisés sous calcium et vitamine D active, l'absence de bénéfice à long terme démontré en particulier sur des critères cliniques durs, l'absence d'effet démontré sur la qualité de vie, l'augmentation observée de l'hypercalcémie et de l'hypocalcémie, l'incertitude sur la tolérance à

¹⁸ EPAR

long terme, le CHMP a attribué à NATPAR une AMM conditionnelle dans une population restreinte : celle non contrôlée par le traitement conventionnel. Il reste nécessaire de confirmer la balance bénéfique/risque du traitement par NATPAR d'où la demande d'étude formulée par le CHMP (cf. rubrique 9.5).

Au cours de la procédure d'AMM, certains experts interrogés par l'EMA ont exprimé des critiques et des préoccupations sur le schéma posologique proposé et les fluctuations sériques de calcium après les injections. Ainsi, l'étude demandée par le CHMP prévoit l'évaluation d'un schéma posologique alternatif de NATPAR.

En termes de tolérance, on note un risque important de fluctuations de la calcémie avec des hypo ou hypercalcémies.

Au vu de ces éléments, NATPAR est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin non couvert identifié chez les patients non contrôlés par la thérapie conventionnelle notamment en raison de l'absence d'alternative validée par une AMM dans cette population. Cependant, l'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie de NATPAR n'est à ce jour pas démontré.

09.5 Programme d'études

Parmi les études incluses dans le PGR on distingue :

- Etude d'extension en cours PAR-C10-008 (RACE) – rapport final prévu pour 2019
- Etude de pharmacocinétique (SHPR634-101) dont l'objectif est de déterminer le schéma alternatif approprié pour NATPAR - résultats attendus en 2019.
- Etude SHP634-403, contrôlée randomisée d'une durée de 26 semaines comparant NATPAR au traitement conventionnel et à un autre schéma posologique conformément à un protocole approuvé, afin de continuer à confirmer l'efficacité et la sécurité de NATPAR dans le traitement des patients atteints d'hypoparathyroïdie chronique qui ne peuvent pas être adéquatement contrôlés par un traitement standard seul - résultats attendus par l'EMA pour au plus tard le 30 juin 2023, rapport final prévu selon le laboratoire pour juin **2025**.
- Etude PAR-R13-001 (PARADIGM) : PASS non interventionnelle pour recueillir des données à long terme sur l'efficacité clinique et l'innocuité – résultats attendus par l'EMA pour au plus tard le 31 Décembre 2035.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement de l'HPT chronique est de faire disparaître les symptômes notamment neuromusculaires et prévenir les complications en particulier rénales (néphrocalcinose, lithiasse rénale, insuffisance rénale) tout en permettant la meilleure qualité de vie possible. La prise en charge repose sur les dérivés hydroxylés de la vitamine D associé à un apport calcique suffisant, alimentaire et si besoin médicamenteux. Des diurétiques thiazidiques sont parfois utilisés pour diminuer l'hypercalciurie. Le tériparatide, séquence active [1-34] de la PTH (FORSTEO) a une AMM dans l'ostéoporose post-ménopausique et est utilisée hors AMM dans l'HPT par des services spécialisés. La durée totale de traitement est limitée selon son RCP à 24 mois et ne doit pas être renouvelée au cours de la vie d'un patient.

Place de NATPAR

La spécialité NATPAR à base de parathormone recombinante complète est la 1^{ère} thérapie de substitution à disposer d'une AMM dans le traitement de l'HPT. Elle est destinée selon son AMM aux patients non correctement contrôlés par la thérapie conventionnelle seule. Elle s'administre par voie sous-cutanée une fois par jour et nécessite une titration de la dose en fonction de la calcémie.

Malgré les limites actuelles du dossier, en l'absence d'alternative validée par une AMM, la Commission considère que NATPAR, en association à un traitement conventionnel (analogue de

la vitamine D et calcium), pourrait constituer un traitement de recours en cas d'échec du traitement conventionnel pour un nombre relativement limité de patients dans l'objectif de diminuer la supplémentation en calcium et vitamine D active et d'éviter les complications qui lui sont associées.

L'indication du traitement et le choix des patients en échec du traitement conventionnel doit être réservée aux centres de référence et de compétence de cette maladie rare. Compte tenu du risque d'hypo ou d'hypercalcémie, la mise en place du traitement doit faire l'objet d'une surveillance étroite pendant la période de titration en suivant rigoureusement les recommandations posologiques. De plus, elle doit être associée à un programme d'éducation thérapeutique pour s'assurer de la meilleure adhérence (persistance et observance) du patient au traitement dans ce contexte de maladie chronique.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► L'HPT est une maladie rare, potentiellement grave susceptible d'entraîner une dégradation de la qualité de vie et pouvant engager le pronostic vital si elle n'est pas traitée

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée substitutive chez les patients atteints d'HPT non contrôlés par les traitements actuels.

► Dans la population globale de l'étude REPLACE, la supériorité de NATPAR en association au traitement conventionnel a été démontrée par rapport au traitement conventionnel seul en termes de normalisation de la calcémie et de diminution des posologies de calcium et de vitamine D active (critère composite). L'analyse *post-hoc* dans le sous-groupe de patients non contrôlés par le traitement conventionnel n'a pas été concluante (faible effectif). En termes de tolérance, l'utilisation de NATPAR est associée à des fluctuations de la calcémie (hypercalcémie et hypocalcémie) et il existe des incertitudes sur sa tolérance à long terme.

En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables de NATPAR, en l'état actuel du dossier, est faible.

► Il n'existe pas d'autre traitement substitutif disposant d'une AMM dans l'HPT.

► Malgré les limites actuelles du dossier, en l'absence d'alternative validée par une AMM, la Commission considère que NATPAR pourrait constituer pour un nombre très limité de patients un traitement de recours en cas d'échec du traitement conventionnel.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
 - sa faible prévalence,
 - le besoin médical dans cette maladie rare,
 - la réponse partielle au besoin identifié chez les patients non contrôlés par le traitement conventionnel notamment compte tenu des données limitées et en l'absence d'alternative validée par une AMM dans cette population,
 - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins
- NATPAR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NATPAR est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne 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.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %.**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de NATPAR par rapport au placebo, en addition à un traitement conventionnel (supplémentation en calcium et vitamine D active), sur un critère de jugement composite incluant l'obtention d'une calcémie normalisée tout en permettant une diminution des posologies de calcium et vitamine D active, dans une population plus large que celle définie par l'AMM et à court terme (24 semaines),
- l'analyse *post-hoc* non concluante dans le sous-groupe d'intérêt à savoir les patients non contrôlés par le traitement conventionnel (faible effectif, faible qualité méthodologique) ne permettant pas d'apprécier la quantité d'effet de NATPAR pour ces patients,
- l'absence de démonstration robuste sur la qualité de vie et la prévention des complications rénales,
- les incertitudes sur le schéma posologique optimal de NATPAR compte tenu des fluctuations de calcémie observées et de sa demi-vie courte,
- les risques importants identifiés à court terme (hypocalcémie et hypercalcémie) et les incertitudes sur la tolérance à long terme,
- le besoin médical identifié chez les patients réfractaires au traitement conventionnel en l'absence de parathormone disposant d'une AMM dans cette indication,
- les études en cours prévues dans le cadre du plan de gestion de risques et de l'AMM conditionnelle

la Commission considère que la spécialité NATPAR, en association à un traitement conventionnel (analogue de la vitamine D 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.

011.3 Population cible

La population cible de NATPAR est constituée par les patients atteints d'une HPT chronique non contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul.

On ne dispose pas de données épidémiologiques Françaises permettant d'estimer la prévalence de cette maladie.

Des données épidémiologiques européennes rapportant une prévalence variable d'HPT ont été retrouvées dans la littérature. Compte tenu de l'exhaustivité des registres Danois, les données de prévalence d'HPT estimées dans ce pays en 2012, ont été retenues pour approcher le nombre de patients atteints d'HPT en France. 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, à partir de ces données^{19,20,21}. 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.

¹⁹ Underbjerg L et al. «Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study». J Bone Miner Res 2013: 2277-85.

²⁰ Mannstadt M et al. Hypoparathyroidism,» Nature Reviews Disease Primers [Internet] 2017.

²¹ Underbjerg L et al. «The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study.» J Bone Miner Res 2015: 1738-44.

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.

Le laboratoire a proposé d'estimer la prévalence de l'HPT chronique en France et celle des formes non contrôlée à partir de l'étude observationnelle PARABOLE qu'il a réalisée en 2016. Toutefois, en raison des nombreuses incertitudes associées à cette étude liées à son caractère rétrospectif, l'utilisation d'une base de données préexistante dont la représentativité et le mode de sélection des praticiens sont discutables, cette analyse ne peut être retenue pour le calcul de la population cible.

Au total, le nombre de patients atteints d'HPT chronique non contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul a été approché à partir d'avis d'expert qui l'estime au maximum à 2000 patients.

Conclusion

La population cible de NATPAR dans cette indication est estimée à un maximum de 2000 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu d'une adaptation posologique délicate (risques d'hypo ou d'hypercalcémie) et des données cliniques limitées, les décisions d'instauration de traitement par NATPAR, en association à un traitement conventionnel (analogue de la vitamine D et calcium), devront être prises par les centres de référence et de compétence de cette maladie rare.

La commission recommande de donner à NATPAR le statut de médicament d'exception.

► Demandes de données

La Commission souhaite la mise en place d'un registre des patients traités par NATPAR permettant un recueil d'information sur les caractéristiques de la maladie, l'évaluation de la fonction rénale, les co-traitements, et les critères d'arrêt de traitement ou de poursuite.

Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence.

La Commission souhaite obtenir les données issues du registre dans un délai maximum de 5 ans.

Par ailleurs, la commission de la Transparence réévaluera ce médicament dans un délai maximal de 5 ans sur la base des données des études en cours ainsi que sur les données issues du registre.