

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

palopegteriparatide

**YORVIPATH 168 µg/0,56 ml,
294 µg/0,98 ml, 420 µg/1,4
ml,****solution injectable en stylo prérempli****Primo-inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 11 septembre 2024**

- Hypoparathyroïdie chronique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans « le traitement des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique pour lesquels une thérapie substitutive en PTH est nécessaire et qui ne sont pas contrôlés de manière optimale par le traitement vitamino-calcique »

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>→ Dans le périmètre du remboursement :</p> <p>Selon le PNDS de juillet 2017², le traitement de l'HPT chronique repose sur les dérivés hydroxylés de la vitamine D (alfacalcidol ou calcitriol) et sur la supplémentation orale en calcium. Environ 20 à 30 % des patients continuent de présenter des symptômes réfractaires ou des complications biologiques difficiles à gérer, comme l'hypercalciurie et l'hyperphosphatémie qui génèrent des complications à moyen et long termes. Ainsi, le traitement par YORVIPATH (palopegteriparatide) est un traitement de seconde intention, à réserver aux patients qui ne sont pas contrôlés de manière optimale par le traitement vitamino-calcique.</p> <p>→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</p> <p>YORVIPATH (palopegteriparatide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients qui sont contrôlés de manière optimale par le traitement vitamino-calcique.</p>
Service médical rendu (SMR)	<p>– IMPORTANT uniquement dans « le traitement des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique pour lesquels une thérapie substitutive en PTH est nécessaire et qui ne sont pas contrôlés de manière optimale par le traitement vitamino-calcique »</p>

	<ul style="list-style-type: none"> – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique pour lesquels une thérapie substitutive en PTH est nécessaire et qui ne sont pas contrôlés de manière optimale par le traitement vitamino-calcique.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration dans une étude de phase III, de la supériorité de YOR-VIAPATH (palopegteriparatide) par rapport au placebo, en addition à un traitement vitamino-calcique, sur un critère de jugement multiple comprenant le taux de calcium sérique ajusté à l'albumine dans l'intervalle des valeurs normales, l'indépendance vis-à-vis des dérivés hydroxylés de la vitamine D, l'indépendance vis-à-vis des doses thérapeutiques de calcium et l'absence d'augmentation du médicament d'étude prescrit, chez 78,8 % des patients du groupe palopegteriparatide versus 4,8 % des patients du groupe placebo, $p < 0,0001$; – de la démonstration de la supériorité du palopegteriparatide également sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de qualité de vie, via des scores issus des questionnaires HPES et SF-36, qui ont notamment évalué le domaine physique et cognitif ; – du profil de tolérance qui apparaît favorable, marqué principalement par des événements indésirables modérés du type réactions au site d'injection et céphalées ; – des incertitudes sur la prévention des complications rénales et de l'efficacité sur les symptômes neuromusculaires, non démontrés dans l'étude de phase III avec une durée de suivi courte des patients de 26 semaines ; – du besoin médical non couvert chez les patients qui ne sont pas contrôlés de manière optimale par le traitement standard, à savoir le calcium et la vitamine D ; <p>la Commission considère que YORVIPATH (palopegteriparatide) apporte une amélioration mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique pour lesquels une thérapie substitutive en PTH est nécessaire et qui ne sont pas contrôlés de manière optimale par le traitement vitamino-calcique.</p> <p>Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.</p>
Population cible	La population cible est estimée entre 3 300 et 4 950 patients.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de la phase d'extension de l'étude paTH way prévus en janvier 2025.
Recommandations particulières	<p>➔ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament</p> <p>Compte tenu d'une adaptation posologique délicate (risques d'hypo ou d'hypercalcémie), le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins ou des professionnels de la santé qualifiés et expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de patients atteints d'hypoparathyroïdie.</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude PaTHway versus placebo	10
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Modification du parcours de soins	14
3.5 Programme d'études	14
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	17
5.3 Service Médical Rendu	17
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.5 Population cible	18
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « YORVIPATH est un traitement substitutif de l'hormone parathyroïde (PTH) indiqué dans le traitement des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique ».</p> <p>Périmètre de l'indication concerné par la demande : « YORVIPATH est un traitement substitutif de l'hormone parathyroïde (PTH) indiqué dans le traitement des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique pour lesquels une thérapie substitutive en PTH est nécessaire pour une épargne vitamino-calcique, ou en cas de complications graves, notamment rénales, ou de dégradation de la qualité de vie ».</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM¹.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>palopegtériparatide (H05AA05)</p> <p>YORVIPATH 168 microgrammes/0,56 ml, solution injectable en stylo prérempli</p> <ul style="list-style-type: none">– 2 cartouches multidoses en verre de 0,56 mL dans 2 stylos pré-remplis + 30 aiguilles (CIP : 34009 302 889 8 6) <p>YORVIPATH 294 microgrammes/0,98 ml, solution injectable en stylo prérempli</p> <ul style="list-style-type: none">– 2 cartouches multidoses en verre de 0,98 mL dans 2 stylos pré-remplis + 30 aiguilles (CIP : 34009 302 889 9 3) <p>YORVIPATH 420 microgrammes/1,4 ml, solution injectable en stylo prérempli</p> <ul style="list-style-type: none">– 2 cartouches multidoses en verre de 1,4 mL dans 2 stylos pré-remplis + 30 aiguilles (CIP : 34009 302 890 0 6)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	Ascendis Pharma
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 17/11/2023</p> <p>PGR</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : non</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none">– Liste I– Médicament de prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie - diabétologie – nutrition, en néphrologie ou en rhumatologie.– Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) <p>Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none">– Médicament orphelin : 19/10/2020

¹ pour la demande de DC

Posologie dans l'indication évaluée	La dose initiale recommandée est de 18 microgrammes une fois par jour avec des ajustements posologiques ultérieurs par incréments de 3 microgrammes tous les 7 jours. La plage de doses est de 6 à 60 microgrammes par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un analogue de l'hormone parathyroïdienne.
Mécanisme d'action	YORVIPATH (palopectériparatide) est un promédicament, constitué de PTH (1-34) conjuguée à un vecteur méthoxy polyéthylène glycol (mPEG) par le biais d'un linker.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, les évaluations en vue de la prise en charge sont en cours en Allemagne et en Autriche. Aux Etats-Unis, YORVIPATH (palopectériparatide) n'a pas l'AMM (demande en cours).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 28 août 2024. • Date d'adoption : 11 septembre 2024. – Contribution de parties prenantes : Oui (association Hypoparathyroïdisme France (HPTH FR)) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'hormone parathyroïdienne (PTH) est le principal régulateur de l'équilibre phospho-calcique. En cas d'hypocalcémie le récepteur sensible au calcium (Calcium Sensing Receptor ou CaSR) est inactivé, ce qui induit une stimulation de la sécrétion de PTH. Cette dernière va déclencher la libération de calcium de l'os, augmenter la réabsorption rénale de calcium et augmenter la synthèse rénale de calcitriol, favorisant ainsi l'absorption intestinale de calcium². Ces actions permettent le maintien de la calcémie dans l'intervalle des valeurs normales.

L'hypoparathyroïdie est une maladie endocrinienne rare causée par des concentrations insuffisantes de PTH. Les anomalies biochimiques associées à l'hypoparathyroïdie incluent une hypocalcémie, une hyperphosphatémie, des concentrations circulantes de PTH faibles ou insuffisantes et une hypercalciurie. L'hypoparathyroïdie est associée à un ensemble de complications graves et invalidantes à court et à long terme, comprenant des symptômes neuromusculaires, des complications rénales, des calcifications extrasquelettiques et des troubles cognitifs.

L'hypoparathyroïdie répond à trois grands cadres nosologiques :

- L'hypoparathyroïdie acquise (ou secondaire), le plus souvent post-chirurgicale. Dans environ 75% des cas^{3,4}, l'hypoparathyroïdie survient chez des adultes ayant subi une chirurgie du cou (thyroïde ou parathyroïde). Elle est considérée comme chronique si elle persiste plus de 6 mois après la chirurgie, conformément aux guidelines de l'Endocrine Society de 2016, au consensus

² HAS. PNDS, Juillet 2017. Disponible en ligne https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-08/pnds_hypoparathyroidie_vf.pdf

³ Bertocchio JP, et al. Practice patterns for chronic hypoparathyroidism: data from patients and physicians in France. Endocr Connect. 2022 Jan 31;11(1): e210350. doi: 10.1530/EC-21-0350.

⁴ Clarke BL et al Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2016.

canadien et international de 2019⁵ et au consensus de la Société européenne d'endocrinologie de 2022⁶. Elle ne devient chronique que dans 0,9% à 1,6% des interventions chirurgicales⁴. C'est la cause la plus fréquente d'hypoparathyroïdie chez l'adulte.

- L'hypoparathyroïdie peut être génétique (7% des cas)⁴, associée à d'autres maladies ou syndromes (9% des cas)³ ou idiopathique (6% des cas)³.
- L'hypoparathyroïdie peut être transitoire ou fonctionnelle (hypoparathyroïdie néonatale due à une hypercalcémie maternelle, dysmagnésémie, intoxication alcoolique aiguë)⁴.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'hypoparathyroïdie affecte de multiples organes causant des symptômes physiques et mentaux qui impactent significativement la qualité de vie des malades⁷ avec :

- des paresthésies des extrémités et des régions péri-buccales,
- une augmentation du tonus musculaire avec crampes et raideur,
- des spasmes bronchiques et/ou laryngés⁸ parfois associés à l'hypocalcémie sévère. La prise en charge de ces épisodes peut nécessiter une hospitalisation en urgence².

L'asthénie chronique, observée dans 40% des cas, figure parmi les manifestations physiques les plus courantes de l'hypoparathyroïdie chronique⁹.

Un retentissement cognitif s'observe chez un tiers des patients, avec principalement une altération des fonctions supérieures et une labilité thymique^{4,9}. Les crises comitiales surviennent dans certains cas ; une altération des fonctions motrices (syndrome extrapyramidal, bradykinésie) est présente chez 16% des patients¹⁰.

Des produits phosphocalciques se rencontrent dans tout type de tissu et peuvent être à l'origine de déformations ou de douleurs articulaires chroniques. Des manifestations ophtalmologiques sont observées dans 3,3% des cas¹¹.

L'hypocalcémie peut avoir un retentissement cardiaque, avec des troubles du rythme dus à l'allongement de l'intervalle QTc. Des cas de dysfonctionnement du ventricule gauche ont également été rapportés dans la littérature¹².

Outre les symptômes causés par une faible concentration circulante de calcium sérique, les patients atteints d'hypoparathyroïdie peuvent également présenter des complications liées à une insuffisance de PTH à long terme associée à un traitement par calcium et dérivés hydroxylés de la vitamine D à

⁵ Khan AA, Koch CA, Van Uum S, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults a Canadian and International Consensus. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(3) P1-P22. doi 10.1530/EJE-18-0609

⁶ European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults – Bollerslev et al. *European Journal of Endocrinology* (2015) 173, G1–G20

⁷ Hamny I., et al. Nouvelles orientations dans le traitement de l'hypoparathyroïdie. *Annales d'Endocrinologie*. Volume 84, Issue 4, August 2023, Pages 460-465. Disponible en ligne : <https://www.sfendocrino.org/nouveautes-dans-le-traitement-des-hypoparathyroidies/>

⁸ Bilezikian JPet al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. oct 2011;26(10) 2317-37.

⁹ Arlt W et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol*. févr 2002;146(2):215-22

¹⁰ Aggarwal Set al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol*. juin 2013;168(6):895-903

¹¹ Díez JJ, Anda E, Pérez-Corral B, Paja M, Alcázar V, Sánchez-Ragnarsson C, Orois A, Romero-Lluch AR, Sambo M, Oleaga A, Caballero Á, Alhambra MR, Urquijo V, Delgado-Lucio AM, Fernández-García JC, Kishore-Doulatram V, Dueñas-Disotuar S, Martín T, Peinado M, Sastre J. Incident comorbidities in patients with chronic hypoparathyroidism after thyroidectomy: a multicenter nationwide study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Feb 28;15:1348971. doi: 10.3389/fendo.2024.1348971.

¹² Vered I et al. . Normal left ventricular performance documented by Doppler echocardiography in patients with long-standing hypocalcemia. *Am J Med*. apr 1989;86(4) 413-6.

forte dose. Le dépôt d'un excès de calcium dans les tissus peut entraîner le développement de calcifications responsables de complications rénales, cérébrales¹⁰ et osseuses¹³.

Ces atteintes cliniques et l'impact important de la maladie sur la qualité de vie sont corroborés par l'association de patients.

Épidémiologie

La prévalence d'HPT a été estimée, en 2012, à 22 pour 100 000 habitants pour la forme chirurgicale et à 2,3 pour 100 000 pour la forme non chirurgicale sur la base de registres danois^{14, 15, 16}. Après extrapolation à la population française (68 041 591 habitants ; source : INSEE 2023), le nombre de patients atteints d'HPT chronique serait d'environ 16 500 patients.

2.2 Prise en charge actuelle

Les traitements de l'hypoparathyroïdie chronique sont des traitements à vie. La prise en charge d'un patient souffrant d'une hypoparathyroïdie chronique a pour objectif la résolution des symptômes et la prévention des complications tout en apportant la meilleure qualité de vie possible.

Selon le PNDP de juillet 2017², le traitement de l'HPT chronique repose sur les dérivés hydroxylés de la vitamine D (alfacalcidol ou calcitriol) et sur la supplémentation orale en calcium. Les médicaments dérivés de la vitamine D 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. Le traitement vitamino-calcique vise à traiter l'hypocalcémie, mais ne traite pas l'insuffisance de PTH.

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.

Les traitements vitamino-calciques de l'HPT sont efficaces pour améliorer les symptômes neuromusculaires et stabiliser la calcémie chez la majorité des patients. Cependant, environ 20 à 30 % des patients continuent de présenter des symptômes réfractaires ou des complications biologiques difficiles à gérer, comme l'hypercalciurie et l'hyperphosphatémie qui génèrent des complications à moyen et long termes. Les recommandations de la Société Européenne d'Endocrinologie (ESE)¹⁷ et de la Première Conférence Internationale sur le Diagnostic, la Gestion et le Traitement de l'Hypoparathyroïdie¹⁸ soulignent l'importance de reconnaître les symptômes, les complications et l'impact sur la qualité de vie associés à l'hypoparathyroïdie chronique.

NATPAR (hormone parathyroïdienne recombinante) en association à un traitement vitamino-calcique pourrait constituer un traitement de recours en cas d'échec du traitement vitamino-calcique pour un

¹³ Clarke BL. Bone disease in hypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Jul;58(5):545-52. doi: 10.1590/0004-2730000003399

¹⁴ 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.

¹⁵ Mannstadt M et al. Hypoparathyroidism, *Nature Reviews Disease Primers* [Internet] 2017

¹⁶ Underbjerg L et al. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study., *J Bone Miner Res* 2015: 1738-44.

¹⁷ Bollerslev J, et al Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:G1–120. *Adv Ther* (2019) 36:3007–3016 5.

¹⁸ Brandi ML, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2273–2283

nombre relativement limité de patients dans l'objectif de diminuer la supplémentation en calcium et dérivés hydroxylés de la vitamine D et d'éviter les complications qui lui sont associées¹⁹. La spécialité NATPAR (hormone parathyroïdienne recombinante) n'est pas disponible en France²⁰ et n'est pas remboursable.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Analogues de la vitamine D				
UN ALFA (alfacalcidol) LEO PHARMA	Hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdisme ²¹	5 juillet 2006	Important	NA
ALFACALCIDOL THE- RAMEX (alfacalcidol) THERAMEX	Hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdismes ²¹	27 avril 2011	Important	NA
ROCALTROL (calcitriol) ROCHE	Hypoparathyroïdie, pseudohypoparathyroïdie ²¹	5 juillet 2006	Important	NA
Hormone parathyroïdienne recombinante				
NATPAR 25 µg/dose, 50 µg/dose, 75 µg/dose, 100 µg/dose, poudre et solvant pour solution injectable (hormone parathyroïdienne recombinante) TAKEDA	Traitement adjuvant chez les patients adultes présentant une hypoparathyroïdie chronique qui ne peut pas être contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul.	17/07/2018	Faible	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

La spécialité NATPAR (hormone parathyroïdienne recombinante) n'est pas prise en charge ni disponible en France.

La spécialité FORSTEO à base de tériparatide (Lilly), contient la séquence active (1-34) de la parathormone humaine endogène. Cette spécialité, indiquée dans l'ostéoporose, n'a pas d'AMM dans l'HPT ; une utilisation hors AMM de cette spécialité est toutefois rapportée^{22,23}.

¹⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence NATPAR. 7/11/2018.

²⁰ EMA. Shortage of Natpar (parathyroid hormone) 100, 75, 50 and 25 micrograms/dose powder and solvent for solution for injection. 5 October 2022 EMA/785012/2022 Rev. 1.

²¹ Pour les indications complètes, cf RCP.

²² Clarke BL. Hypoparathyroidism: update of guidelines from the 2022 International Task Force. Arch Endocrinol Metab. 2022 Nov 11;66(5) 604-610.

²³ EPAR - YORVIPATH

→ Traitements non-médicamenteux

Dans la mesure du possible, pour les patients ayant une hypoparathyroïdie chronique, il faut viser des apports calciques journaliers oraux normaux et le plus possible répartis également sur les trois repas de la journée : les apports alimentaires de calcium sont généralement mieux absorbés (et tolérés) que le calcium pharmacologique². S'ils suffisent, il n'est pas toujours nécessaire d'avoir recours à une supplémentation pharmacologique.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste un besoin médical non couvert à disposer de traitements médicamenteux efficaces et bien tolérés dans la prise en charge des patients adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique, en particulier chez les patients non contrôlés de manière optimale par le traitement vitamino-calcique.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de YORVIPATH (palopectériparatide) repose sur 2 études cliniques :

- Une étude de phase III, PaTHway²⁴, comparative versus placebo, d'une durée de 26 semaines, avec une phase d'extension en ouvert de 156 semaines portant sur l'efficacité et la tolérance du palopectériparatide, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du palopectériparatide en termes de taux de calcium sérique, de doses thérapeutiques de dérivés hydroxylés de la vitamine D et de calcium. Le laboratoire a fourni les résultats intermédiaires à 52 semaines de la période d'extension en ouvert.
- Une étude de phase II, PaTH Forward^{25,26,27} comparative versus placebo, d'une durée de 4 semaines, avec une extension en ouvert jusqu'à 214 semaines dont l'objectif principal était de démontrer la tolérance et l'efficacité du palopectériparatide en termes de taux de calcium sérique et urinaire, de doses de dérivés hydroxylés de la vitamine D et de calcium, dont les résultats ne sont pas présentés dans le présent avis car le niveau de preuve de cette étude de phase II est inférieur à celui de l'étude pivot.

²⁴ Khan A, Rubin M, Schwarz P, et al. Phase 3 PaTHway Trial: Participants Treated With TransCon PTH Achieved Independence From Conventional Therapy While Maintaining Normal Serum Calcium; 2022.

²⁵ Vokes T, Rejnmark L, Schwarz P, et al. The PaTH Forward Trial: Efficacy and Safety of TransCon PTH Through Week 84 for Adults With Hypoparathyroidism; 2022

²⁶ Hofbauer LC, Khan A, Schwarz P, et al. Efficacy and Safety With TransCon PTH for Adults With Hypoparathyroidism Through Week 84 in the PaTH Forward Trial; 2022

²⁷ Khan et al. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 04 août 2021.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude PaTHway versus placebo

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du palopeptérioratide par rapport au placebo, en ajout au traitement vitamino-calcique, en termes de taux de calcium sérique (sCa), de doses thérapeutiques de dérivés hydroxylés de la vitamine D (c'est-à-dire de calcitriol ou d'alfacalcidol) et de calcium chez des patients adultes atteints d'hypoparathyroïdie après 26 semaines de traitement.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 26 semaines avec un suivi en ouvert de la tolérance de 156 semaines supplémentaires. La période de traitement en aveugle de 26 semaines comprenait une période d'adaptation des doses du traitement de l'étude et d'épargne des traitements vitamino-calciques selon un algorithme de titration. L'objectif était que les patients parviennent à s'affranchir du traitement par calcitriol ou par alfacalcidol, et qu'ils réduisent progressivement le traitement par calcium à une dose inférieure à 600 mg/jour (une dose considérée comme étant une supplémentation à l'apport quotidien recommandé pour la santé en général, par opposition à une dose "thérapeutique" pour traiter l'hypoparathyroïdie). L'arrêt progressif du calcitriol ou de l'alfacalcidol et du calcium a été effectué pendant la période de titration.

L'étude a débuté le 15 février 2021 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 12 janvier 2022.

Traitements reçus

Un total de 84 patients a été randomisé (ratio d'allocation 3 :1) pour recevoir :

- Groupe palopeptérioratide : palopeptérioratide 18 µg²⁸ en 1 injection SC quotidienne (n=63)
- Groupe placebo : placebo en 1 injection SC quotidienne (n=21)

Le palopeptérioratide et le placebo ont été administrés en même temps que le traitement vitamino-calcique. Les traitements concomitants autorisés étaient le calcium élémentaire, le cholécalférol (vitamine D3 active), les suppléments de magnésium.

La randomisation a été stratifiée selon l'étiologie, post-chirurgicale ou autre cause, de l'hypoparathyroïdie.

Population de l'étude

Sur les 84 patients randomisés, 2 malades randomisés dans le groupe palopeptérioratide ont été exclus de l'analyse (1 retrait de consentement et 1 rechute d'un cancer de la thyroïde). A l'inclusion les patients étaient âgés en moyenne de 48,6 ans, avec une majorité de femmes (78 %).

Les causes de l'hypoparathyroïdie étaient :

- pour la majorité des patients (85,4 %), l'HPT avait été acquise à la suite d'une intervention chirurgicale au niveau du cou ;
- une maladie auto-immune pour un patient du groupe palopeptérioratide ;
- un défaut génétique intrinsèque des glandes parathyroïdes pour 3 patients du groupe palopeptérioratide ;

²⁸ La dose a ensuite été titrée progressivement et individuellement jusqu'à une dose optimale par paliers de 3 µg/jour, de 6 à 60 µg/jour.

- une maladie idiopathique pour 7 patients (4 patients dans le groupe palopeptérioratide et 3 patients dans le groupe placebo).

Il y avait davantage de femmes ménopausées dans le groupe placebo que dans le groupe palopeptérioratide (15/18 [83,3%] contre 27/46 [58,7%]).

A l'inclusion, la durée médiane de l'hypoparathyroïdie était de 8,5 ans (de 1 à 56 ans). La médiane du calcium urinaire sur 24 heures à l'inclusion était de 371,0 mg/j.

La dose quotidienne médiane de calcium était de 1 800 mg, allant de 600 à 7 200 mg. La dose quotidienne médiane de calcitriol parmi les 70 patients qui en recevaient était de 0,75 µg, allant de 0,50 à 2,00 µg. La dose quotidienne médiane de cholécalférol chez les 45 patients qui en recevaient était de 60,0 µg, allant de 10,7 à 250,0 µg. La médiane du calcium urinaire sur 24 heures à l'inclusion était de 371,0 mg/j, allant de 64,0 à 924,0 mg/j.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la proportion de patients répondant à 4 critères après 26 semaines de traitement, à savoir la calcémie ajustée sur l'albumine dans l'intervalle des valeurs normales (8,3-10,6 mg/dL) dans les 4 semaines avant S26 et à S26, l'indépendance vis-à-vis des dérivés hydroxylés de la vitamine D dans les 4 semaines précédentes, l'indépendance vis-à-vis des doses thérapeutiques de calcium dans les 4 semaines précédentes et l'absence d'augmentation de dose dans le groupe traité par palopeptérioratide au cours des 4 semaines précédentes. Pour que ce critère de jugement principal multiple soit atteint les 4 conditions du critère devaient être remplies cumulativement.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient la variation par rapport à l'inclusion de plusieurs sous scores du questionnaire HPES (hypoparathyroidism Patient Experience Scale)²⁹ évaluant le domaine physique, le domaine cognitif, le fonctionnement physique et la vie quotidienne, ainsi que la variation de la sous-échelle du fonctionnement physique du SF36.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

La majorité des patients (94 %) ont terminé la période en double aveugle de l'étude.

Résultats sur le critère de jugement principal

Après 26 semaines de traitement, le palopeptérioratide a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement principal multiple, avec 48 patients (78,7 %, IC95% [66,3 ; 88,1]) des patients du groupe palopeptérioratide versus 1 patient (4,8 %, IC95% [0,1 ; 23,8]) du groupe placebo qui ont satisfait aux 4 critères.

Les résultats sur chaque composante du critère sont décrits dans le tableau ci-dessous.

²⁹ Cette échelle est déclinée en 2 scores :

- l'HPES-Symptoms : description des symptômes de la maladie (17 items sur 2 domaines : physique et cognitif)
- l'HPES-Impact : conséquences sur la qualité de vie du patient (26 items sur 4 domaines : état physique, vie quotidienne, état psychologique, relations et vie sociale)

Pour ces échelles, la différence minimale cliniquement pertinente est comprise en 13 et 18 points.

Tableau 2 – Résultats sur le critère de jugement principal de l'étude PaTHway

	Palopectériparatide (N=61)	Placebo (N=21)
Nombre de patients atteignant le critère principal multiple à la semaine 26	48	1
Proportion (IC 95%)	78,7 (66,3 ; 88,1)	4,8 (0,1 ; 23,8)
Test d'hypothèse : p (Palopectériparatide vs Placebo)	< 0,0001	
Nombre de patients répondant à chaque composante :		
Ca sérique ajusté à l'albumine dans l'intervalle des valeurs normales n (%)	49 (80,3 %)	10 (47,6 %)
Indépendance vis-à-vis des dérivés hydroxylés de la vitamine D	60 (98,4 %)	5 (23,8 %)
Indépendance vis-à-vis des doses thérapeutiques de calcium	57 (93,4 %)	1 (4,8 %)
Pas d'augmentation du médicament d'étude prescrit	57 (93,4 %)	12 (57,1 %)

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Les résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude PaTHway

Critère de jugement	Groupe Palopectériparatide (n=59)	Groupe placebo (n=19)
HPES-Symptom – Score du domaine physique		
Variation moyenne du score	-21,007 (2,20)	-4,811 (5,02)
Différence de la moyenne des moindres carrés	-16,196 (5,03)	
IC95 %, p	[-26,606 ; -5,787], p=0,0038	
HPES-Symptom – Score du domaine cognitif		
Variation moyenne du score	-20,489 (2,60)	-6,160 (4,71)
Différence de la moyenne des moindres carrés	-14,329 (4,67)	
IC95 %, p	[-23,998 ; -4,661], p=0,0055	
HPES-Impact – Score du domaine physique		
Variation moyenne du score	-18,27 (2,65)	-1,01 (5,50)
Différence de la moyenne des moindres carrés	-17,277 (5,50)	
IC95 %, p	[-28,663 ; -5,890], p=0,0046	
HPES-Impact – score de la vie quotidienne		
Variation moyenne du score	-17,65 (2,37)	-0,36 (5,69)
Différence de la moyenne des moindres carrés	-17,288 (5,67)	
IC95 %, p	[-29,082 ; -5,494], p=0,0061	
SF-36 – score de fonctionnement physique		
Variation moyenne du score	5,2 (0,9)	0,12 (2,3)
Différence de la moyenne des moindres carrés	5,16 (2,30)	
IC95 %, p	[0,406 ; 9,920] p=0,0347	

Etude d'extension

Un total de 78 patients a complété la phase d'extension en ouvert de 52 semaines. Après 52 semaines de traitement en ouvert, les résultats exploratoires suggèrent un maintien de l'efficacité sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés de qualité de vie, à savoir le score HPES-Impact, concernant les domaines du fonctionnement physique et le domaine de la vie quotidienne, et le SF-36.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PaTHway dans des analyses hiérarchisées à l'aide des questionnaires HPES Symptom et HPES Impact (cf. résultats ci-dessus).

3.3 Profil de tolérance

Le résumé des risques du PGR de YORVIPATH (palopegteriparatide) (version 0.4 du 12 janvier 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Hypercalcémie
Risques importants potentiels	-
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes- Utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère et chronique- Tolérance à long terme (y compris les effets à long terme sur la santé osseuse et l'état de santé de la population)- Réactions médicamenteuses indésirables potentiellement liées à l'exposition au mPEG)

Données issues du RCP

« Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques avec le palopegteriparatide ont été des réactions au site d'injection (21,6 %), des céphalées (18,7 %) et des paresthésies (13,7 %). L'effet indésirable le plus grave rapporté dans les essais cliniques a été l'hypercalcémie (1,40 %). »

Données issues de l'étude PaTHway versus placebo

La durée médiane d'exposition a été de 182,0 jours dans les deux groupes de traitement, allant de 109 à 213 jours chez les patients traités par palopegteriparatide et de 26 à 196 jours chez les patients du groupe placebo.

Au total, 71 (86,6%) patients ont rapporté au moins un EI apparu au cours du traitement.

La plupart des patients ont rapporté des EI de grade 1 (38/82 ; 46,3%) ou de grade 2 (30/82 ; 36,6%). Au total, 6 patients (7,3%) ont rapporté au moins un EI lié à une hyper- ou hypocalcémie ayant entraîné une visite aux urgences et/ou une hospitalisation. Trois patients (3,7%) ont rapporté au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, et deux patients (2,4%) ont rapporté au moins un EI ayant conduit à une sortie de l'étude.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$ de l'ensemble des patients) étaient la réaction au point d'injection (19/82 ; 23,2%) uniquement dans le groupe palopegteriparatide, de la fatigue respectivement chez 14,8 % des patients du groupe palopegteriparatide et 23,8 % du groupe placebo, des troubles du système nerveux avec des céphalées chez 21,3 % et 9,5 %, et des paresthésies chez 18 % et 14,3 % ; des troubles musculo-squelettique avec des spasmes musculaires chez 11,5 % et 14,3

% des patients, et de l'arthralgie chez 9,8 % et 14,3 % des patients ; des troubles gastro-intestinaux, avec des nausées chez 11,5 % et 9,5 % des patients ; des troubles du métabolisme avec des hypocalcémies chez 9,8 % et 42,9 % des patients et des hypercalcémies chez 9,8 % des patients du groupe palopeptériparatide uniquement. A la semaine 26, 37 (60,7%) patients traités par palopeptériparatide et 6 (28,6%) patients recevant le placebo avaient une excrétion urinaire de calcium sur 24 heures normale (définie comme ≤ 250 mg/24 heures). La proportion de patients avec une excrétion urinaire de calcium normale ou une réduction $\geq 50\%$ de l'excrétion de calcium était systématiquement plus élevée chez les patients traités par palopeptériparatide que chez les patients du groupe placebo, que leur excrétion urinaire de calcium initiale soit > 250 mg/24h ou > 300 mg/24h.

Au total, 6 (7,3%) patients ont rapporté au moins un EI lié à une hyper- ou hypocalcémie ayant entraîné une visite aux urgences et/ou une hospitalisation, dont 4 (6,6%) patients traités par palopeptériparatide et 2 (9,5%) patients du groupe placebo.

Des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés par 14,3% (n=3/21) des patients du groupe palopeptériparatide versus 8,2 % (n=5/61) des patients du groupe placebo. Parmi les patients traités par palopeptériparatide, les EIG comprenaient une colite, une hémorragie rectale, une hypercalcémie, une hypocalcémie et un arrêt cardiaque (1 patient chacun). Parmi les patients du groupe placebo, les EIG comprenaient un carcinome mammaire invasif, un trouble bipolaire et un trouble de l'endomètre (1 patient chacun). Un décès suite à un arrêt cardiaque a été rapporté dans le groupe palopeptériparatide.

Données issues de l'étude d'extension en ouvert

Pendant la période d'extension en ouvert, après 52 semaines de traitement, 72/78 (90,0%) patients ont rapporté au moins un EI. La plupart des patients ont rapporté des EI de grade 1 (37/80 ; 46,3%) ou de grade 2 (27/80 ; 33,8%). Au total, 6 patients (7,5%) ont rapporté au moins un EI lié à une hyper- ou hypocalcémie ayant entraîné une visite aux urgences et/ou une hospitalisation. Un patient (1,3%) a rapporté au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement. Sept patients (8,8%) ont rapporté au moins un EI de grade 3 et un patient a rapporté un EI de grade 4 non lié au traitement (le patient ayant eu un arrêt cardiaque pendant la période en aveugle).

3.4 Modification du parcours de soins

Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins ou des professionnels de la santé qualifiés et expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de patients atteints d'hypoparathyroïdie. YORVIPATH (palopeptériparatide) s'administre par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la face avant de la cuisse.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Les analyses finales des 2 études chez l'adulte de phase III (PaTHway - NCT04701203) et de phase II (Path Forward - NCT04009291) sont prévues pour janvier 2025.

4. Discussion

L'efficacité et la tolérance de YORVIPATH (palopectériparatide) ont été évaluées dans une étude de phase III (étude PaTHway), comparative versus placebo, d'une durée de 26 semaines, avec une phase d'extension en ouvert de 156 semaines dont les résultats intermédiaires à 52 semaines sont disponibles.

Au total de 84 patients ont été randomisés selon un ratio d'allocation 3:1 pour recevoir une fois par jour palopectériparatide (n=63) ou placebo (n=21). Les analyses présentées portent sur 82 patients, dont 85% avec hypoparathyroïdie de cause chirurgicale d'ancienneté moyenne de 12 ans (médiane 8.5 ans), variable de 1 à 56 ans.

YORVIPATH (palopectériparatide) a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement principal multiple après 26 semaines de traitement, comprenant le taux de calcium sérique ajusté à l'albumine dans l'intervalle des valeurs normales, l'indépendance vis-à-vis des dérivés hydroxylés de la vitamine D, l'indépendance vis-à-vis des doses thérapeutiques de calcium et l'absence d'augmentation du médicament d'étude prescrit : 48 patients (78,7 %, IC95% [66,3 ; 88,1]) du groupe palopectériparatide versus 1 patient (4,8 %, IC95% [0,1 ; 23,8]) du groupe placebo ont satisfait aux 4 sous-critères.

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés portant sur la qualité de vie ont démontré une supériorité du palopectériparatide par rapport au placebo sur tous les scores des domaines HPES (tous $p < 0,01$) et du score de la sous-échelle de fonctionnement physique SF-36 ($p = 0,0347$).

Un total de 78 patients a complété la phase d'extension en ouvert de 52 semaines dont les résultats exploratoires ont suggéré un maintien de l'efficacité du traitement.

Le profil de tolérance du palopectériparatide était marqué principalement par des réactions au site d'injection, de la fatigue et des troubles du système nerveux, avec des céphalées et des paresthésies. Un décès suite à un arrêt cardiaque a été rapporté dans le groupe palopectériparatide.

Le critère de jugement principal multiple reposait sur l'évaluation de critères biologiques et de moindre recours au traitement vitamino-calcique.

Le critère de jugement principal « composite » conduisait à une définition large de l'échec et restreinte du succès ; il semble avoir pu défavoriser le groupe contrôle (avec une hypothèse d'échec postulée pour ce groupe de 85%, soulevant une interrogation sur le déterminisme de l'échec dans ce groupe) ; sa mesure, centrée sur l'impact biologique et surtout thérapeutique de l'intervention en termes de traitement standard, a été possiblement influencée par la connaissance des mesures du calcium et vitamine D réalisées en ouvert (résultats disponibles pour les médecins et malades), le dosage du médicament à l'étude et du traitement vitamino-calcique étant effectué selon un algorithme guidé par les valeurs de calcium sérique mesurées localement (avec 25% de déviations décrites dans son application).

Le critère de jugement principal a été imputé à un échec, si la calcémie était manquante à S24 ou plus de 25% calcium /vit D sur 4 semaines avant S24) sans quantification retrouvée des malades concernés – même si les études de sensibilité ne modifient pas les résultats de façon notable.

La comparaison versus placebo est considérée acceptable dans la mesure où la spécialité disposant d'une AMM dans cette indication n'est pas disponible, et que la spécialité FORSTEO, utilisée hors AMM, ne dispose pas de modalités d'administration permettant de rendre ce traitement acceptable comme comparateur pour une étude versus palopectériparatide.

On ne dispose pas de démonstration d'un éventuel bénéfice de YORVIPATH (palopegteriparatide) sur les symptômes neuromusculaires et la prévention des complications rénales (néphrocalcinose, lithiase rénale, insuffisance rénale).

La population incluse dans l'étude PaTHway n'est cependant pas représentative des patients ciblés par l'indication revendiquée par le laboratoire, car ils n'étaient pas mal contrôlés par le traitement à base de calcium et vitamine D.

La courte durée de la phase en double aveugle de 26 semaines ne permet pas d'évaluer le bénéfice à long terme de YORVIPATH (palopegteriparatide) en termes de prévention de complications rénales associées à l'HPT (néphrocalcinose, néphrolithiase, insuffisance rénale) qui est un enjeu majeur du traitement.

Les traitements actuels de l'hypoparathyroïdie impliquent souvent des ajustements fréquents des doses en fonction des symptômes et des résultats de laboratoire. Certains patients peuvent ne pas être contrôlés par les administrations de calcium et de vitamine D, traitements qui ne sont pas toujours bien tolérés. Si l'étude était en double aveugle sur l'attribution du médicament à l'étude, elle était en ouvert sur les doses de calcium et des dérivés hydroxylés de la vitamine D (justifié pour des raisons de sécurité), ayant pu conduire à une levée d'aveugle (probabiliste) et une différence d'appréciation quant à un besoin d'augmentation du traitement à l'étude. L'élaboration d'un critère de jugement clinique, composite de morbidité, plutôt que biologique aurait permis de limiter ces biais de l'étude.

Il est à noter que l'évaluation de la qualité de vie a été incluse dans l'analyse hiérarchique des critères de jugement secondaires.

Cette étude avec un ratio d'allocation 3 : 1 pose la question de l'ambivalence initiale sur l'efficacité des 2 groupes de randomisation.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de YORVIPATH (palopegteriparatide) sur la qualité de vie ; son impact sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

Selon le PNDS de juillet 2017², le traitement de l'HPT chronique repose sur les dérivés hydroxylés de la vitamine D (alfacalcidol ou calcitriol) et sur la supplémentation orale en calcium. Environ 20 à 30 % des patients continuent de présenter des symptômes réfractaires ou des complications biologiques difficiles à gérer, comme l'hypercalciurie et l'hyperphosphatémie qui génèrent des complications à moyen et long termes. Ainsi, le traitement par YORVIPATH (palopegteriparatide) est un traitement de seconde intention, à réserver aux patients qui ne sont pas contrôlés de manière optimale par le traitement vitamino-calcique.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

YORVIPATH (palopegteriparatide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients qui sont contrôlés de manière optimale par le traitement vitamino-calcique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu pour la prise en charge est NATPAR (hormone parathyroïdienne recombinante). Cependant cette spécialité n'est pas prise en charge ni disponible en France.

5.3 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 en l'absence de traitement.
- Il s'agit d'un médicament à visée substitutive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de seconde intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie, mais de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soin pour le patient en l'absence de données fournies,

YORVIPATH (palopectériparatide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par YORVIPATH (palopectériparatide) est important dans le traitement des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique pour lesquels une thérapie substitutive en PTH est nécessaire et qui ne sont pas contrôlés de manière optimale par le traitement vitamino-calcique³⁰.

La Commission considère que le service médical rendu par YORVIPATH (palopectériparatide) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres indications de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription de YORVIPATH (palopectériparatide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.**

³⁰ Pour rappel le laboratoire sollicite une prise en charge uniquement dans le traitement des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique pour lesquels une thérapie substitutive en PTH est nécessaire pour une épargne vitamino-calcique, ou en cas de complications graves, notamment rénales, ou de dégradation de la qualité de vie.

Indication de l'AMM : traitement substitutif de l'hormone parathyroïde (PTH) indiqué dans le traitement des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique.

- défavorable à l'inscription de YORVIPATH (palopectériparatide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase III, de la supériorité de YORVIAPTH (palopectériparatide) par rapport au placebo, en addition à un traitement vitamino-calcique, sur un critère de jugement multiple comprenant le taux de calcium sérique ajusté à l'albumine dans l'intervalle des valeurs normales, l'indépendance vis-à-vis des dérivés hydroxylés de la vitamine D, l'indépendance vis-à-vis des doses thérapeutiques de calcium et l'absence d'augmentation du médicament d'étude prescrit, chez 78,8 % des patients du groupe palopectériparatide versus 4,8 % des patients du groupe placebo, $p < 0,0001$;
- de la démonstration de la supériorité du palopectériparatide également sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de qualité de vie, via le score HPES et le SF-36 ;
- du profil de tolérance qui apparaît favorable, marqué principalement par des événements indésirables modérés et principalement des réactions au site d'injection, des céphalées ;
- des incertitudes sur la prévention des complications rénales ou symptômes neuromusculaires, non démontrés dans l'étude, notamment considérant la durée de suivi courte des patients dans l'étude de phase III à savoir 26 semaines ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles, mais insuffisamment couvert chez les patients qui ne seraient plus contrôlés de manière optimale par le traitement standard, à savoir le calcium et la vitamine D ;

la Commission considère que YORVIPATH (palopectériparatide) apporte une amélioration mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle des adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique pour lesquels une thérapie substitutive en PTH est nécessaire et qui ne sont pas contrôlés de manière optimale par le traitement vitamino-calcique.

5.5 Population cible

La population cible de YORVIPATH (palopectériparatide) est constituée des patients adultes atteints d'hypoparathyroïdie chronique pour lesquels une thérapie substitutive en PTH est nécessaire et qui ne sont pas contrôlés de manière optimale par le traitement vitamino-calcique.

Aucune donnée épidémiologique française n'est disponible pour estimer la prévalence de cette maladie.

Sur la base de la prévalence de l'hypoparathyroïdie au Danemark estimée à 22 pour 100 000 habitants pour la forme post-chirurgicale et à 2,3 pour 100 000 pour la forme non chirurgicale^{31, 32, 33}, et l'extrapolation à la population française (68 041 591 habitants ; source : INSEE 2023), le nombre de patients atteints d'HPT chronique serait d'environ 16 500 patients.

Des panels Delphi menés en 2019 dans trois pays européens (Royaume-Uni, Suède et Portugal)³⁴, corroboré par avis d'expert, permettent d'estimer le nombre de patients présentant une hypoparathyroïdie chronique non contrôlée de manière adéquate par le traitement vitamino-calcique, entre 20 et 30 %.

La population cible est estimée entre 3 300 et 4 950 patients.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de la phase d'extension en ouvert de 156 semaines de l'étude PaTHway prévus en janvier 2025.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Compte tenu d'une adaptation posologique délicate (risques d'hypo ou d'hypercalcémie), le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins ou des professionnels de la santé qualifiés et expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de patients atteints d'hypoparathyroïdie.

³¹ 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.

³² Mannstadt M et al. Hypoparathyroidism," Nature Reviews Disease Primers [Internet] 2017.

³³ Underbjerg L et al. "The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark – A Nationwide Case Finding Study", J Bone Miner Res 2015 1738-44

³⁴ Iqbal K. et al. Defining the Characteristics of Chronic Hypoparathyroidism Not Adequately Controlled on Conventional Therapy – Consensus Findings of Three European Delphi Panels. Adv Ther (2019) 36 3007-3016.