



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 décembre 2011

L'avis adopté par la commission le 05 octobre 2011
a fait l'objet d'une audition le 16 novembre 2011
l'avis définitif a été adopté le 14 décembre 2011.

PROLIA 60 mg solution injectable en seringue pré-remplie
Boîte de 1 seringue pré-remplie conditionnée sous plaquette thermoformée
(CIP : 492 855 5)

Boîte de 1 seringue pré-remplie non conditionnée sous plaquette thermoformée
(CIP : 492 856 1)

Boîte de 1 seringue pré-remplie sécurisée conditionnée sous plaquette thermoformée
(CIP : 492 857 8)

PROLIA 60 mg solution injectable
Boîte de 1 flacon (verre)
(CIP : 492 858 4)

Laboratoire AMGEN SAS

denosumab

Liste I

Code ATC (2010) : M05BX04

Date de l'AMM : 28 mai 2010 (procédure centralisée, Co-rapporteurs : Espagne et Pays Bas)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

Les laboratoires AMGEN ont sollicité l'inscription de PROLIA uniquement dans l'indication ostéoporose post-ménopausique et dans une population restreinte aux patientes ayant 2 des 3 critères suivants : âge ≥ 70 ans, T-score ≤ -3 ou au moins une fracture préalable ou ayant une contre-indication, une intolérance ou un échec à un traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

L'inscription dans l'indication « Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures » n'est pas sollicitée. Cependant, dans le cadre d'une première inscription, la Commission de la Transparence doit se prononcer sur l'ensemble des indications de l'AMM (art. R. 163-18 du code de la sécurité sociale).

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

denosumab

1.2. Originalité et mécanisme d'action

PROLIA (denosumab) est la première biothérapie disponible dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif du cancer de la prostate.

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG2 qui a pour cible le système RANK/RANKL, il inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, diminuant ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

1.3. Indications thérapeutiques

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. PROLIA réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.

Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures. Chez les hommes atteints de cancer de la prostate et recevant un traitement hormono-ablatif, PROLIA réduit significativement le risque de fractures vertébrales. »

1.4. Posologie

« La posologie recommandée de PROLIA est de 60 mg administrée en dose unique une fois tous les six mois, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou l'arrière du bras. Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

La tolérance et l'efficacité du denosumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique

PROLIA ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans car sa tolérance et son efficacité n'ont pas été étudiées chez ces patients. Chez l'animal, l'inhibition du complexe RANK/RANK ligand (RANKL) a été associée à une inhibition de la croissance osseuse et à une absence de poussée dentaire.

Mode d'administration

PROLIA doit être administré par voie sous-cutanée par une personne formée de manière appropriée à la technique d'injection. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

M	: muscle et squelette
M05	: médicaments pour le traitement des désordres osseux
M05B	: médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
M05BX	: autres médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
M05BAX04	: denosumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe aucun autre médicament de la même classe (anticorps monoclonal) ayant les mêmes indications.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

2.3.1 Ostéoporose post-ménopausique

Les comparateurs pertinents sont les médicaments ayant démontré leur efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col fémoral :

- les bisphosphonates suivants :
 - ACLASTA 5 mg (acide zolédronique), perfusion IV (une fois par an),
 - ACTONEL (acide risédronique) comprimé 5 mg (tous les jours), 35 mg (tous les semaines), 75 mg (2 jours consécutifs par mois), ACTONELCOMBI (risédronate 35 mg + calcium 1000 mg + vitamine D 880UI) comprimé (toutes les semaines),
 - FOSAMAX (acide alendronique) comprimé 10 mg (tous les jours), 70 mg (toutes les semaines) et les autres spécialités à base d'acide alendronique 10 mg et 70 mg FOSAVANCE et ADROVANCE (alendronate ou association alendronate + vitamine D) comprimé toutes les semaines.

Le SMR de ces spécialités est important.

- PROTELOS (ranélate de strontium) granulé pour suspension buvable (tous les jours), code ATC M05BX03 voisin de celui du denosumab, médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
En mai 2011, en raison d'inquiétudes liées au risque de survenue de DRESS et d'événements thrombo-emboliques veineux, le SMR de PROTELOS a été qualifié de modéré dans la population limitée aux :
 - patientes ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates,
 - patientes n'ayant pas de facteurs de risque d'événement thrombo-embolique veineux parmi lesquels l'antécédent d'événement thrombo-embolique veineux, l'âge supérieur à 80 ans, l'immobilisation...

Pour mémoire, la Commission rappelle que d'autres médicaments sont indiqués dans l'ostéoporose post-ménopausique mais n'ont démontré leur efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et non de celles du col fémoral.

Les Bisphosphonates suivants :

- BONVIVA 3 mg solution injectable en seringue pré-remplie (acide ibandronique), tous les 3 mois et BONVIVA 150 mg comprimé (une fois par mois)
- DIDRONEL 400 mg comprimé et ses génériques (acide étidronique), tous les jours

Le SMR de ces médicaments est insuffisant depuis décembre 2010.

- les SERM (modulateurs spécifiques de l'activation des récepteurs des œstrogènes) :
 - EVISTA et OPTRUMA (raloxifène), comprimé (tous les jours) efficacité anti-fracturaire vertébrale uniquement, SMR important ;
 - COMBRIZA (bazédoxifène), comprimé (tous les jours) efficacité anti-fracturaire vertébrale uniquement, en cours d'évaluation.
- dérivé de la parathormone :

- FORSTEO (tériparatide), injection sous cutanée tous les jours, SMR important remboursé en cas d'ostéoporose sévère (au moins 2 fractures vertébrales), efficacité démontrée sur les fractures périphériques mais non de hanche ;
- PREOTACT (PTH 1-84) non commercialisé.

Le calcium et la vitamine D sont utilisés le plus souvent en traitement adjuvant.

2.3.2. Perte osseuse dans le cancer de la prostate

Aucun autre médicament n'a spécifiquement cette indication.

Cependant, certains bisphosphonates (acide alendronique, acide risédronique, acide zolédronique) et le तरीparatide sont indiqués dans l'ostéoporose masculine.

L'efficacité anti-fracturaire de ces médicaments n'a toutefois pas été démontrée chez l'homme. D'autres bisphosphonates intraveineux sont utilisés en prévention des complications osseuses ; leurs indications précises sont rappelées dans le tableau ci-après :

FORMES INJECTABLES		
DCI	Spécialités	Indications
acide clodronique	CLASTOBAN 300 mg/5ml ampoule	Traitement initial des hypercalcémies sévères d'origine maligne. Le traitement doit être associé à une réhydratation optimale. La durée du traitement est limitée au temps nécessaire à la normalisation de la calcémie
acide ibandronique	BONDRONAT 6 mg solution à diluer pour perfusion (2 mg agréé aux collectivités uniquement)	« Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses. Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs avec ou sans métastases.» (indication non remboursable)
acide pamidronique	ARELIA poudre et solvant pour solution pour perfusion et produits essentiellement similaires	Traitement des hypercalcémies sévères d'origine maligne ; - Traitement du myélome stade III avec au moins une lésion osseuse ; - Traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie en complément du traitement spécifique de la tumeur ; - Traitement de la maladie de Paget.
acide zolédronique	ZOMETA 4 mg/ 5 ml, solution à diluer pour perfusion	Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs) chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse. Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH).

Le service médical rendu par ces médicaments est important.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

Le développement clinique du denosumab (débuté en 2001) dans l'ostéoporose post-ménopausique repose sur une étude pivot d'efficacité anti-fracturaire versus placebo : FREEDOM¹- 20030216 et trois études d'efficacité sur la densité minérale osseuse - DMO (critère intermédiaire) versus alendronate. Une étude d'extension de FREEDOM à 7 ans dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance du denosumab a également été réalisée.

3.1.1. Données d'efficacité en prévention des fractures versus placebo

L'efficacité du denosumab en prévention des fractures de l'ostéoporose post-ménopausique a été principalement évaluée dans une étude pivot de phase III versus placebo : étude FREEDOM décrite ci-après.

Etude FREEDOM² (août 2004 à juin 2008)

Objectif principal :

Démontrer la supériorité du denosumab sur le placebo en termes de réduction de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales après 3 ans de traitement.

Méthodologie :

Etude contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle.

L'évaluation de ce produit aurait du être réalisée versus comparateur actif tel un bisphosphonate et non versus placebo.

Critères d'inclusion :

Femmes ménopausées âgées de 60 à 90 ans, ayant une ostéoporose définie par un T-score au niveau du rachis lombaire ou de la hanche totale < -2,5.

Parmi les critères de non-inclusion :

- o Patientes ayant un T score < -4 au rachis ou à la hanche,
- o Toute fracture vertébrale sévère³ ou plus de 2 fractures vertébrales modérées³,
- o Patientes ayant reçu un traitement anti-ostéoporotique dans les 3 ans.

Traitements :

Les 7868 patientes randomisées ont reçu, pendant 3 ans, une injection sous-cutanée tous les 6 mois, soit de denosumab (n = 3933) soit de placebo (n = 3935). Elles ont toutes reçu une supplémentation en calcium et en vitamine D (≥ 1 g de calcium par jour et ≥ 400 UI de vitamine D par jour). Une stratification en 4 groupes selon l'âge des patientes a été effectuée :

- 60-64 ans
- 65-69 ans
- 70-74 ans
- ≥ 75 ans

¹Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months

²Cummings S R et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361(8):756-765

³ Les fractures vertébrales pré-existantes à l'inclusion, comme les fractures incidentes tout au long de l'étude, ont été évaluées par des radiographies rachidiennes avec lecture centralisée. Elles ont été classifiées selon la méthode semi-quantitative de Genant :

- Grade 0 (vertèbre normale)
- Grade 1 (fracture minime): réduction de 20% à 25% de la hauteur de la vertèbre
- Grade 2 (fracture modérée): réduction de 25% à 40% de la hauteur de la vertèbre
- Grade 3 (fracture sévère) : réduction > 40% de la hauteur de la vertèbre

Critère principal d'efficacité : Incidence de nouvelles fractures vertébrales après 3 ans de traitement.

Parmi les critères secondaires :

- délai avant la survenue de la 1^{ère} fracture non vertébrale,
- délai avant la survenue de la 1^{ère} fracture de hanche.

Résultats :

Sur les 7868 patientes randomisées, 60 (29 dans le groupe placebo et 31 dans le groupe denosumab) n'ont pas été incluses dans l'analyse ; un centre investigateur ayant été fermé suite à une inspection en raison de l'absence de fiabilité des données collectées.

Les principales caractéristiques démographiques et médicales étaient similaires dans les deux groupes de traitement (cf. tableau 1). L'âge moyen était de 72,3 ans, le T-score moyen au rachis lombaire était de $-2,82 \pm 0,70$ et celui à la hanche totale de $-1,89 \pm 0,81$.

Un antécédent médical de fracture (tous types) a été retrouvé dans le dossier médical pour 53,5 % des patientes de l'étude FREEDOM (dont 38,8 % de fractures non vertébrales)⁴.

Les radiographies effectuées à l'inclusion ont mis en évidence une proportion de patientes à faible prévalence de fractures vertébrales : 23,6 %. La proportion de patientes ayant un antécédent de fracture du col fémoral était de 2 %, ce qui témoigne du faible niveau de risque de fracture de la population incluse dans cette étude.

Tableau 1. Caractéristiques des patientes à l'inclusion

	Placebo N =3906	Denosumab N=3902
Age moyen (années)	72,3±5,2	72,3±5,2
Groupe d'âge - n (%)		
60 - 64 ans	208 (5,3)	206 (5,3)
65 - 69 ans	820 (21,0)	824 (21,1)
70 - 74 ans	1642 (42,0)	1637 (42,0)
≥ 75 ans	1235 (31,7)	1236 (31,6)
Années depuis la ménopause (Moyenne)	24,2±7,5	24,2±7,4
Fractures vertébrales prévalentes. n, (%)		
Oui	915 (23,4)	929 (23,8)
Non	2854 (73,1)	2864 (73,4)
T-score moyen à l'inclusion		
Rachis lombaire	-2,84±0,69	-2,82±0,7
Hanche	-1,91±0,81	-1,89±0,81
Col fémoral	-2,17±0,71	-2,15±0,72

Environ 83 % des patientes ont terminé les 3 ans de l'étude, la principale raison d'arrêt de traitement a été le retrait du consentement (10,3 % dans le bras placebo et 8,8 % dans le bras denosumab). Le devenir des patientes ayant arrêté le traitement n'a pas été précisé.

L'analyse des résultats a concerné 94,7 % de la population randomisée soit 7393 patientes ayant eu une radiographie à l'inclusion et au moins une autre visite après l'inclusion.

⁴ Rapport d'étude clinique, non indiqué dans la publication de l'étude

- Effet sur les fractures vertébrales (critère principal)

Les résultats sont présentés dans le tableau 2. La supériorité du denosumab sur le placebo a été démontrée : la réduction absolue de l'incidence des fractures vertébrales à 3 ans par rapport au placebo a été de 4,8 %, $p < 0,001$.

Tableau 2. Incidence des fractures vertébrales à 3 ans

	Placebo N = 3691	Denosumab N = 3702	Réduction absolue de l'incidence des fractures en % (IC)
patientes avec au moins une nouvelle fracture vertébrale après 3 ans de traitement (n, %)	264 (7,2%)	86 (2,3%)	4,8 (3,9 ; 5,8) $p < 0,001$

Source : Rapport d'étude clinique

- Effet sur les fractures non vertébrales et du col fémur (critères secondaires)

Le délai médian de survenue de la première fracture non vertébrale ou du col du fémur (délai à l'issue duquel 50 % des patients ont eu une fracture) n'a pas pu être estimé car moins de 10 % des patients ont eu une fracture pendant les 3 ans de suivi de l'étude. Les incidences des fractures non vertébrales et du col du fémur à 3 ans ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. Le denosumab a été supérieur au placebo en termes de réduction de l'incidence des fractures non vertébrales y compris celles du col fémoral, (cf. tableau 3). La réduction absolue du risque de fracture du col fémoral par rapport au placebo a été de 0,5 % et celle du risque de fracture non vertébrale de 1,5 %.

Tableau 3. Estimation de l'incidence des fractures non vertébrales et du col du fémur (Kaplan-Meier).

	Placebo N = 3906	Denosumab N = 3902	Réduction absolue de l'incidence des fractures en %
Nombre de patientes avec au moins une nouvelle fracture non vertébrale après 3 ans de traitement (n, %)	293 (8)	238 (6,5)	1,5, IC 95 % [0,3 ; 2,7] $p = 0,01$
Nombre de patientes avec au moins une nouvelle fracture du col du fémur après 3 ans de traitement (n, %)	43 (1,2)	26 (0,7)	0,5, IC 95 % [0 ; 0,9] $p = 0,04$

- Analyses en sous-groupes :

Deux analyses en sous-groupes dont l'une pré-planifiée et l'autre post-hoc ont été versées au dossier.

L'analyse pré-spécifiée dans le protocole de l'étude FREEDOM a été réalisée dans le sous-groupe des patientes ayant 2 des 3 critères suivants : âge > 70 ans, T-score ≤ -3 , au moins une fracture vertébrale à l'inclusion.

Au total, 45 % de la population de l'étude FREEDOM soit 3513 patientes ont été identifiées comme répondant à ces critères. Les caractéristiques de ces patientes étaient les suivantes : âge moyen $74,8 \pm 4,4$ ans (versus 72,3 ans dans la population globale de l'étude), 45 % avaient au moins une fracture vertébrale à l'inclusion (versus 23,6 % dans la population globale) et 36,2 % une fracture non vertébrale (versus 38,8 % dans la population globale). L'antécédent de fracture du col du fémur n'a pas été renseigné. Le T-score au rachis lombaire était de $-3,03 \pm 0,71$ (versus $-2,83 \pm 0,69$ dans la population globale) et de $-2,43 \pm 0,68$ au col fémoral (versus $-2,16 \pm 0,72$ dans la population globale).

Le denosumab a été supérieur au placebo en termes de réduction du risque de fracture vertébrale (l'incidence des fractures vertébrales à 3 ans a été de 10 % avec le placebo versus 3,5 % avec le denosumab soit une réduction absolue de 6,5 % [4,8; 8,2], $p < 0,0001$) et de hanche (l'incidence des fractures de hanche à 3 ans a été de 2,1 % avec le placebo versus 1,1 % avec le denosumab soit une réduction absolue de 1 % [0,2; 1,9], $p = 0,02$).

Cependant, aucune différence n'a été mise en évidence entre le denosumab et le placebo en ce qui concerne la réduction du risque de fracture non vertébrale (l'incidence des fractures non vertébrales à 3 ans a été de 9,3 % avec le placebo versus 8,3 % avec le denosumab soit une réduction absolue de 1 % [-1; 3,0], p = NS).

La portée des résultats de cette analyse dans le sous-groupe dit « à risque très élevé de fractures » est limitée compte tenu de la non-inclusion dans l'étude FREEDOM des formes sévères d'ostéoporose : T-score <-4, plus de 2 fractures vertébrales modérées ou plus d'une fracture vertébrale sévère, et de patientes à risque de fracture de hanche (antécédent de fracture de hanche retrouvé uniquement chez 2 % des patientes incluses). De plus, l'analyse a été réalisée sans mise en œuvre d'une méthode statistique de contrôle de l'inflation du risque alpha.

L'analyse post-hoc :

Une analyse post-hoc a évalué la réduction du risque de fracture du col fémoral dans le sous-groupe des patientes âgées de plus de 75 ans qui représentait 31,6 % de l'effectif global. Ces patientes avaient en moyenne 78,2±3 ans, 27,6 % avaient un antécédent de fracture vertébrale à l'inclusion. L'incidence des fractures du col du fémur à 3 ans de 2,3 % dans le groupe placebo versus 0,9 % dans le groupe denosumab soit une réduction absolue du risque de fracture du col fémoral par rapport au placebo chez ces patientes de 1,4%; IC95 % [0,4 ; 2,5], p<0,01. Au total, cette analyse post-hoc en sous-groupe réalisée sans ajustement du risque alpha est à visée exploratoire.

Population particulière : les insuffisants rénaux

Dans une étude pharmacocinétique (phase I) réalisée chez 55 patients ayant divers degrés d'atteinte de la fonction rénale, incluant 7 patients dialysés et 7 avec une clairance de la créatinine < 30 ml/mn, le degré d'insuffisance rénale n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du denosumab. Il n'est en conséquence pas nécessaire d'adapter la posologie chez ces patients. Cependant, cette étude n'a pas démontré que l'efficacité du denosumab en termes de prévention des fractures était maintenue dans ce contexte d'insuffisance rénale.

Données d'extension de l'étude FREEDOM : Etude 20060289

Une extension ouverte à 7 ans de l'étude FREEDOM (soit un suivi maximal de 10 ans de traitement par le denosumab) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du denosumab chez les patientes ayant une ostéoporose post-ménopausique est en cours.

Les résultats d'une analyse intermédiaire prédéfinie à 2 ans de cette phase d'extension sont présentés ci-après. Ces résultats n'étaient pas disponibles au moment de l'octroi de l'AMM et n'ont pas fait l'objet de publication à ce jour (rapport intermédiaire interne du laboratoire).

Deux cohortes ont été suivies :

- patientes préalablement randomisées dans le bras denosumab dans FREEDOM (n =2343 soit 71,6 % des patientes incluses dans le bras denosumab dans l'étude FREEDOM). Cette cohorte avait un suivi maximal de 5 ans de traitement lors de l'analyse intermédiaire à 2 ans.
- patientes préalablement randomisées dans le bras placebo de FREEDOM (n =2207 soit 68,8% des patientes du bras placebo de l'étude FREEDOM) qui avaient un suivi maximal de 2 ans de traitement.

Toutes les patientes ont eu une injection sous-cutanée de denosumab 60 mg tous les 6 mois et une supplémentation vitamino-calcique quotidienne (\geq 1g de calcium et \geq 400 UI de vitamine D).

Après 2 ans de suivi, 1946 (83,1 %) patientes poursuivaient le traitement et 397 (16,9 %) patientes l'avaient arrêté. La cause la plus fréquente de l'arrêt était le retrait du consentement (5,7 %). Des événements indésirables ont été notés chez 2 % des patientes et un décès chez 1,2 %. La tolérance étant le critère principal, elle sera décrite dans le paragraphe dédié 3.2.

Après 2 ans de traitement par le denosumab, l'incidence des nouvelles fractures vertébrales a été de :

- 2,8 % soit 59/2100 patientes dans la cohorte de patientes traitées au total 5 ans par le denosumab.
- 1,7 % soit 34/1978 patientes dans la cohorte traitée 2 ans par le denosumab.

3.1.2. Données d'efficacité sur la DMO (critère intermédiaire) versus comparateur

Dans deux études de méthodologie similaire : DECIDE⁵ (20050141 réalisée entre avril 2006 et décembre 2007) et STAND⁶ (20050234 réalisée entre octobre 2006 et mars 2008), le denosumab 60 mg a été comparé à l'alendronate 70 mg sur le critère intermédiaire DMO à la hanche totale. L'objectif principal de ces études était de démontrer la non infériorité et éventuellement la supériorité du denosumab sur l'alendronate en termes de variation de la DMO au niveau de la hanche totale après 1 an de traitement chez des femmes ménopausées ayant une faible DMO. Les patientes de l'étude STAND devaient avoir été précédemment traitées pendant au moins 6 mois par l'alendronate 70 mg.

L'hypothèse avait été faite que le denosumab serait considéré comme non-inférieur à l'alendronate si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence en termes de pourcentage de DMO à 1 an entre les deux groupes était supérieure à un seuil fixé à -1,22 % dans l'étude DECIDE et à -0,35 % dans l'étude STAND.

Dans l'étude DECIDE, le seuil de non infériorité correspondait à une perte consentie d'au maximum 50 % de l'efficacité de l'alendronate. Dans l'étude STAND, réalisée chez des patientes ayant précédemment été traitées par l'alendronate, le calcul du seuil a été basé sur la comparaison des données de deux études ayant évalué à 1 an les variations de DMO chez des patientes qui ont continué ou arrêté l'alendronate après en avoir reçu pendant au moins 6 mois. Le seuil correspondait à 50 % de la limite inférieure de l'intervalle de confiance (à 95%) des différences de variations de DMO entre les patientes qui ont continué et celles qui ont arrêté l'alendronate.

Le critère principal de jugement était le pourcentage de la variation de DMO à la hanche totale après 12 mois de traitement.

L'analyse des résultats a porté sur les patientes randomisées ayant eu une mesure de la DMO à l'inclusion et au moins une mesure lors de la phase de suivi.

Les patientes de l'étude DECIDE avaient en moyenne 64,4 (8,5) ans et la durée moyenne depuis la ménopause était de 17,1 ans (10,0). Le T-score moyen était de -1,72 (0,80) à la hanche totale et de -2,57 (0,75) au rachis lombaire. La moitié des patientes (49% denosumab et 51% alendronate) avaient un antécédent d'au moins une fracture prévalente à l'inclusion.

Les patientes de l'étude STAND avaient en moyenne 67,6 (7,8) ans, la durée moyenne depuis la ménopause était de 19,3 ans (9,6) et la médiane du traitement antérieur par alendronate était de 36 mois (6 à 192 mois). Le T-score moyen à la hanche totale était de -1,8 et de -2,63 au rachis lombaire. La proportion de patientes qui avaient un antécédent d'au moins une fracture prévalente à l'inclusion était de 53% dans le groupe denosumab et de 47% dans le groupe alendronate.

⁵ Brown J P et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Miner Res. 2009 ;(1):153-161.

⁶ Kendler DL et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. J Bone Miner Res. 2010; 25(1):72-81.

La non infériorité du denosumab a été démontrée sur le critère principal dans les deux études :

- étude STAND (n= 504) ; la variation moyenne de la DMO hanche totale a été de 1,90% avec le denosumab et de 1,05 % avec l'alendronate ; différence de 0,85 % [0,44 ; 1,25].
- étude DECIDE (n= 1189), la variation moyenne de la DMO hanche totale a été de 3,5% avec le denosumab et de 2,6 % avec l'alendronate ; différence de 1 % [0,7 ; 1,2].

L'analyse secondaire prévue au protocole a montré la supériorité du denosumab sur l'alendronate en termes d'augmentation de la DMO au niveau de la hanche totale ($p < 0,0001$).

Cependant, on peut regretter le choix peu pertinent d'un critère intermédiaire, le gain de masse osseuse, comme critère principal dans ces deux études comparant le denosumab à un traitement actif. Le choix d'un critère d'efficacité anti-fracturaire aurait été plus pertinent. En conséquence, les résultats présentés ne permettent pas d'apprécier le bénéfice clinique du denosumab par rapport à l'alendronate en termes d'efficacité pour la prévention des fractures ostéoporotiques.

3.1.3. Données d'efficacité sur la DMO (critère intermédiaire) non comparatives issues de la phase d'extension à 2 ans de l'étude FREEDOM

Après 5 ans de traitement par le denosumab (3 ans dans l'étude FREEDOM suivis de 2 ans dans la phase d'extension), l'augmentation de la DMO a été de :

- 13,7 % au rachis lombaire à 5 ans par rapport à l'inclusion dans l'étude FREEDOM (soit une augmentation de 3,3 % au cours de la phase d'extension par rapport à la fin de l'étude FREEDOM).
- 7 % à la hanche totale à 5 ans par rapport à l'inclusion dans l'étude FREEDOM (soit une augmentation de 1,3 % au cours de la phase d'extension par rapport à la fin de l'étude FREEDOM).

3.1.4. Etude de préférence et de satisfaction : DAPS⁷

Il s'agit d'une étude croisée, ouverte, d'une durée de 2 ans dont l'objectif était d'évaluer l'observance des patientes au denosumab en injection SC tous les 6 mois comparativement à l'alendronate 70 mg par voie orale en prise hebdomadaire. Seuls les résultats à 1 an ont été publiés⁸. Cette étude a été réalisée au Canada et aux Etats-Unis.

Dans cette étude, 250 patientes ménopausées âgées de 55 ans ou plus, ayant un T-score compris entre - 4,0 et - 2,0 au rachis lombaire, à la hanche totale ou au col fémoral ont été randomisées pour recevoir soit le denosumab 60 mg en SC tous les 6 mois soit l'alendronate 70 mg per os toutes les semaines pendant 1 an (Période 1), puis l'autre traitement l'année suivante (Période 2).

L'alendronate a été dispensé dans des flacons ayant des bouchons équipés d'un système MEMS (*Medication Event Monitoring System*) permettant d'enregistrer les ouvertures et les fermetures du bouchon. Les patientes ont eu des consignes pour n'ouvrir le flacon que pour la prise de l'alendronate (un comprimé à chaque fois).

⁷ Denosumab Adherence Preference and Satisfaction

⁸ Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int.* 2010 [Epub ahead of print]. (DOI 10.1007/s00198-010-1378-z)

Les patientes ont toutes reçu une supplémentation vitamino-calcique quotidienne (≥ 1 g de calcium et ≥ 400 UI de vitamine D).

N'ont pas été incluses :

- les patientes ayant déjà reçu des traitements anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, denosumab, ranélate de strontium, parathormone (PTH) ou de ses dérivés ;
- contre-indications à l'utilisation de l'alendronate ;
- une fracture vertébrale symptomatique dans les 3 mois avant l'inclusion.

Le critère principal était la proportion de patientes observantes au traitement à la fin de la période 1 (1 an). Une patiente était considérée comme observante au denosumab à trois conditions :

- elle devait avoir reçu deux injections de denosumab ;
- ces deux injections devaient avoir été administrées à 6 mois (± 4 semaines) d'intervalle et ;
- elle devait avoir terminé les douze premiers mois de l'étude.

Pour l'alendronate, pour être considérée comme observante la patiente devait avoir :

- pris une quantité ≥ 80 % des comprimés prévus et ;
- pris au moins 2 comprimés au cours du dernier mois et ;
- avoir terminé les douze premiers mois de l'étude.

Résultats :

Les T-scores moyens de la population incluse reflètent la pratique clinique aux Etats-Unis et au Canada où l'étude a été réalisée. La population incluse ne semble pas représentative de la population traitée en France. Les antécédents de fracture à l'inclusion n'ont pas été renseignés.

Le caractère ouvert de l'étude constitue une limite.

Tableau 4. Caractéristiques démographiques et médicales des patientes à l'inclusion - étude DAPS.

	Alendronate 70 mg 1 comprimé/semaine N = 124	Denosumab 60 mg 1 sous-cutanée/6mois N = 126
Age moyen (ET)	65,3 (7,7)	65,1 (7,6)
Années depuis la ménopause (ES)	17,2 (10,0)	18,2 (11,4)
T-score rachis lombaire, moy (ET)	-1,89 (1,13)	-2,04 (1,16)
T-score hanche totale, moy (ET)	-1,60 (0,76)	-1,60 (0,74)
T-score col fémoral, moy (ET)	-2,03 (0,62)	-2,01 (0,55)

Parmi les 124 patientes randomisées pour recevoir l'alendronate en période 1, 106 (85,5 %) patientes ont complété la période 1 (1 an de traitement). Les raisons de l'arrêt précoce du traitement étaient principalement : les effets indésirables (4 %), les perdus de vue (4 %) et le retrait du consentement (3,2 %). Parmi les 126 patientes randomisées pour recevoir le denosumab, 114 (90,5 %) patientes ont complété la période 1. Les raisons de l'arrêt précoce du traitement étaient principalement : le retrait du consentement (4,8 %) et les perdus de vue (2,4 %).

Après 1 an de traitement, sur la base des données du MEMS, 76,6 % (95/124) des patientes ont été observantes à l'alendronate per os hebdomadaire et, 88,1 % (111/126) des patientes au denosumab SC tous les 6 mois, soit un différentiel d'observance de 9,7 %, IC 95 % = [0,3 ; 19] entre ces deux traitements.

La corrélation des résultats du MEMS et du nombre de comprimés comptés a été vérifiée pour l'alendronate : 76,6 % (95/124) d'observance avec le MEMS versus 78,2 % (97/124 patientes) sur la base du nombre de comprimé comptés ($r = 0,71$; $p < 0,001$). Aucune information sur la réalisation d'un test équivalent pour le denosumab n'a été retrouvée.

3.1.5. Éléments de comparaison indirecte de l'efficacité anti-fracturaire

En l'absence d'étude comparant l'efficacité anti-fracturaire du denosumab à celle des autres anti-ostéoporotiques, le laboratoire a proposé une méta-analyse de comparaisons indirectes ajustées⁹ des différents traitements. Différentes hétérogénéités des effets au plan statistique ont été identifiées :

- effet hétérogène du strontium sur les fractures vertébrales (fractures radiologiques incluses)
- effet hétérogène de l'alendronate sur les fractures du poignet
- effet hétérogène de la classe des bisphosphonates par voie orale
- effet hétérogène de la classe des bisphosphonates par voie IV.

Compte tenu de ces hétérogénéités, la comparaison du denosumab à ces molécules ou ces classes paraît discutable. Par ailleurs, la cohérence du réseau des comparaisons n'a pas été formellement testée. Aucune mise en perspective notamment par rapport aux effets indésirables observés n'a été proposée (une méta-analyse spécifiquement dédiée aurait été nécessaire).

Au total, cette méta-analyse permet seulement de suggérer par comparaison indirecte (donc avec un niveau de preuve inférieur à celui d'une comparaison directe) l'absence de différence significative entre le denosumab et les autres molécules en ce qui concerne la prévention des fractures les plus importantes d'un point de vue santé publique (les fractures de l'extrémité supérieure du fémur).

Tableau 5. Résultats des comparaisons indirectes ajustées (Source : Rapport interne du laboratoire)

	Nouvelles Vertébrales (dont morphométriques) RR (IC à 95 %)	Vertébrales cliniques RR (IC à 95 %)	Non vertébrales RR (IC à 95 %)	Hanche RR (IC à 95 %)	Poignet RR (IC à 95 %)
Denosumab <i>versus</i> strontium	0,451 (0,324 à 0,627)	0,488 (0,299 à 0,796)	0,927 (0,755 à 1,138)	0,680 (0,388 à 1,192)	0,860 (0,575 à 1,286)
Denosumab <i>versus</i> raloxifène	0,501 (0,370 à 0,678)	0,700 (0,079 à 6,165)	1,235 (0,304 à 5,029)		
Denosumab <i>versus</i> téraparatide	0,936 (0,554 à 1,581)		1,733 (0,909 à 3,302)	2,408 (0,256 à 22,644)	2,931 (0,597 à 14,389)
Denosumab <i>versus</i> zolédronate	1,083 (0,779 à 1,505)	1,400 (0,733 à 2,673)	1,084 (0,870 à 1,351)	1,028 (0,569 à 1,859)	
Denosumab <i>versus</i> alendronate	0,576 (0,422 à 0,786)	0,698 (0,368 à 1,322)	0,954 (0,775 à 1,174)	0,929 (0,476 à 1,813)	1,036 (0,447 à 2,401)
Denosumab <i>versus</i> risédronate	0,525 (0,380 à 0,725)		1,008 (0,818 à 1,242)	0,815 (0,475 à 1,397)	1,248 (0,727 à 2,141)
Denosumab <i>versus</i> étidronate	0,700 (0,242 à 2,024)		0,205 (0,023 à 1,817)	0,204 (0,008 à 5,128)	0,170 (0,008 à 3,543)
Denosumab <i>versus</i> ibandronate oral (2,5 mg)	0,642 (0,408 à 1,011)	0,589 (0,305 à 1,138)	0,732 (0,525 à 1,021)		

⁹ Non publiée. Rapport interne.

Analyse de comparaison indirecte complémentaire :

Dans la population concernée par cette demande d'inscription à savoir :

- patientes considérées comme ayant un risque « très élevé de fracture » définies comme les patientes répondant à au moins 2 des 3 critères suivants : âge \geq 70 ans, T-score \leq -3 ou au moins une fracture vertébrale
- patientes ayant une contre-indication, une intolérance ou en échec d'un traitement de l'ostéoporose post-ménopausique,

il n'a pas été réalisé de comparaison indirecte aux autres traitements de l'ostéoporose. En conséquence, il est difficile d'apprécier l'apport thérapeutique du denosumab dans la population d'intérêt revendiquée par rapport aux alternatives disponibles.

3.1.6. Données d'efficacité sur la DMO (critère intermédiaire) dans des sous-populations d'ostéoporose post-ménopausique

Etude HALT-BC¹⁰ (20040135) ; octobre 2004 et mai 2007

Objectif : comparer l'efficacité du denosumab au placebo en termes de préservation de la DMO au niveau du rachis lombaire chez des femmes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et traitées par inhibiteur de l'aromatase.

Méthodologie :

Etude contrôlée, randomisée, double-aveugle.

Critères d'inclusion :

Femmes âgées d'au moins 18 ans atteintes d'un adénocarcinome du sein confirmé par examen cytologique ou histologique, traitées (ou sur le point de l'être) par un inhibiteur de l'aromatase, en bon état général et avec une DMO au rachis lombaire, à la hanche totale et au col du fémur correspondant à un T-score compris entre -1,0 et -2,5.

Critères de non-inclusion :

- Patientes recevant des traitements systémiques anticancéreux concomitants autres que les inhibiteurs de l'aromatase,
- Patientes ayant des métastases distantes, d'autres tumeurs malignes ou une récurrence du cancer primaire,
- Patientes recevant ou ayant reçu d'autres traitements anti-ostéoporotiques.

Cette population a été considérée par l'EMA¹¹ comme étant incluse dans la population des femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique à risque élevé de fractures.

Traitements :

Les patientes ont été stratifiées selon la durée de l'utilisation de l'inhibiteur de l'aromatase (inférieure ou supérieure à 6 mois) et randomisées pour recevoir, une injection sous-cutanée soit de denosumab soit de placebo tous les 6 mois pendant 2 ans. Toutes les patientes ont reçu une supplémentation en calcium et en vitamine D (\geq 1 g de calcium par jour et \geq 400 UI de vitamine D par jour).

Critère principal d'évaluation :

Variation, en pourcentage, à 1 an de la DMO au niveau du rachis lombaire par rapport à la valeur initiale.

Résultats :

Caractéristiques initiales des patientes (cf. tableau 4)

¹⁰ Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008;26(30):4875-4882.

¹¹ EPAR

Les principales caractéristiques démographiques et médicales étaient similaires dans les deux groupes de traitement. L'âge moyen des 252 patientes incluses était de 59,5 ans, 63% d'entre-elles avaient été traitées par inhibiteur de l'aromatase pendant plus de 6 mois, elles étaient ménopausées depuis en moyenne 12,8 ans dans le groupe denosumab et 13,1 ans dans le groupe placebo. Elles avaient un T-score moyen au rachis lombaire de -1,1 à l'inclusion. Elles n'étaient cependant pas toutes ostéoporotiques au sens de la définition OMS de l'ostéoporose (T-score inférieur $\leq -2,5$) car les valeurs maximales des T-score retrouvées pour certaines patientes ont été de +2,6 au rachis lombaire, +0,9 à la hanche totale et + 1,2 au col fémoral. Une très faible proportion de patientes avait des antécédents de fractures vertébrales à l'inclusion : 8% dans le groupe denosumab et 4% dans le groupe placebo. Au vu des caractéristiques des patientes incluses dans l'étude, il n'est pas clairement établi qu'elles aient été à risque élevé de fracture.

Tableau 4. Caractéristiques des patientes à l'inclusion

	Placebo N=125	Denosumab N=127
Age moyen (années)	59,7±9,7	59,2±8,9
Groupe d'âge - n (%)		
35 - < 45 ans	4 (3)	1 (1)
45 - < 55 ans	37 (30)	40 (31)
55 - < 65 ans	43 (34)	51 (40)
65 - < 75 ans	32 (26)	29 (23)
> 75 ans	9 (7)	6 (5)
T-score moyen à l'inclusion		
Rachis lombaire	-0,98±0,93	-1,13±0,87
Hanche	-0,88±0,68	-1,02±0,63
Col fémoral	-1,20±0,66	-1,33±0,66

Sur les 252 patientes randomisées, 249 ont eu au moins une dose de traitement. Environ 83 % des patientes traitées par denosumab et 79 % de celles traitées par placebo ont terminé les 2 ans de l'étude. Le retrait du consentement a été la principale cause d'arrêt de traitement (20 %).

L'analyse a été réalisée sur 97 % (n=245) de la population randomisée, correspondant aux patients pour lesquels une évaluation initiale et finale du critère de jugement était disponible. Le denosumab a été supérieur au placebo en termes d'augmentation de la DMO au rachis lombaire après 1 an de traitement chez des femmes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et traitées par inhibiteur de l'aromatase.

Tableau 5. Variation moyenne en pourcentage du T-Score au niveau du rachis lombaire à 1 an par rapport à la valeur initiale.

	Placebo N= 122	Denosumab N = 123
T-score moyen à l'inclusion	-0,98±0,93	-1,13±0,87
Variation du T-score au rachis lombaire à 1 an (% , IC95%)	-0,7 (-1,3 ; -0,1)	4,8 (4,3; 5,4)
Différence par rapport au placebo	5,5 (4,8 ; 6,3) p< 0,0001	

Source : Rapport d'étude

Au total, compte tenu du caractère intermédiaire du critère principal choisi (DMO), de l'absence de démonstration d'un effet pour la prévention des fractures dans cette population, les résultats de cette seule étude ne permettent pas de préciser le bénéfice clinique du

denosumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et traitées par inhibiteur de l'aromatase. Concernant la comparaison au placebo, une comparaison en termes d'efficacité anti-fracturaire à un autre anti-ostéoporotique, permettant de situer le denosumab par rapport aux alternatives disponibles, aurait été plus pertinente.

3.2. Efficacité dans le traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate

Le dossier clinique repose sur une étude :

Étude HALT PC¹² (20040138), réalisée entre août 2004 et mai 2008

L'efficacité du denosumab administré en une injection sous-cutanée tous les 6 mois a été évaluée comparativement au placebo chez 1468 hommes âgés de 48 à 97 ans atteints d'un cancer de la prostate non métastatique traités par un anti-androgénique. De plus, ces patients étaient à risque élevé de fractures défini dans l'étude comme :

- un âge supérieur à 70 ans ou,
- un âge inférieur à 70 ans avec un T-score <-1 au rachis lombaire, à la hanche totale ou au col fémoral, ou un antécédent de fracture ostéoporotique.

N'ont pas été inclus :

- les patients ayant des métastases prostatiques,
- les patients ayant bénéficié soit d'une radiothérapie, soit d'une chimiothérapie autre qu'hormonale, et ceux dont le taux de PSA était encore supérieur à 5 ng/ml après un mois de traitement hormono-ablatif ;
- les patients avec un T-score inférieur à -4 ;
- les patients ayant été traités par bisphosphonates IV durant les 5 années précédentes ;
- les patients non-ambulateurs (statut de performances ECOG supérieur à 2).

Compte tenu de ces critères de non-inclusion, la représentativité de la population traitée en « vie réelle » n'est pas assurée.

Méthodologie :

Etude contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle.

Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 3 ans soit le denosumab soit le placebo. La randomisation était stratifiée par groupe d'âge (inférieur ou supérieur à 70 ans) et en fonction de la durée du traitement de suppression hormonale à l'inclusion (inférieure ou supérieure à 6 mois). Tous les patients ont reçu une supplémentation en calcium (au moins 1000 mg) et en vitamine D (au moins 400 UI).

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé pour évaluer l'effet du denosumab sur la DMO et sur l'incidence des fractures

Critère principal d'évaluation :

Variation en pourcentage par rapport à la valeur initiale de la DMO au rachis lombaire après 2 ans de traitement.

Les critères secondaires comprenaient :

- l'incidence des fractures quel que soit le site, y compris les vertèbres, à l'exclusion du crâne, du visage, de la mandibule, des phalanges des doigts et des orteils)
- l'incidence des nouvelles fractures vertébrales à 3 ans

¹² Smith MR et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009;361(8):745-755.

¹² Smith MR et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. J. Urol 2009; 182:2670-2676.

Le critère le plus pertinent à savoir la réduction de l'incidence des fractures, n'a été évalué que comme critère secondaire.

Résultats :

Caractéristiques des patients inclus :

Les principales caractéristiques démographiques et médicales étaient similaires dans les deux groupes de traitement (cf. tableau 7). Les patients étaient âgés en moyenne de 75,4 ans. Environ 78 % des patients avaient un T-score <-1 au rachis lombaire ou au col fémoral. Cependant, certains patients avaient des valeurs de T-score élevées à l'inclusion : valeurs maximales de + 7,6 au rachis lombaire, +3,3 à la hanche totale et +3 au col fémoral. Seulement 14,3 % des patients du groupe denosumab et 15,1 % des patients du groupe placebo avaient une ostéoporose selon la définition OMS (T-score inférieur ≤-2,5) et seulement 21 % des patients du groupe denosumab avaient un antécédent de fracture vertébrale à l'inclusion.

Tableau 7. Caractéristiques de la population incluse

	Placebo (N = 734)	Denosumab (N = 734)
Age moyen (années)	75 ,5±7 ,1	75 ,3±7 ,0
Groupe d'âge - n (%)		
< 50 ans	0 (0 ,0)	1 (0 ,1)
50 - 59 ans	20 (2 ,7)	23 (3 ,1)
60 - 69 ans	103 (14 ,0)	100 (13 ,6)
70 - 79 ans	396 (54 ,0)	405 (55 ,2)
80 - 89 ans	205 (27 ,9)	197 (26 ,8)
> 90 ans	10 (1 ,4)	8 (1 ,1)
Historique de fractures		
Oui	174 (23,7)	155 (21 ,1)
Non	504 (68 ,7)	531 (72 ,3)

Une des limites de cette étude est le nombre important d'arrêts de traitement : environ 64 % des patients du groupe denosumab et 61 % de ceux du groupe placebo ont terminé les 3 ans de l'étude ; le retrait du consentement a été la principale cause d'arrêt de traitement (18,4 %). Par ailleurs, l'analyse des résultats n'a pas été réalisée en ITT mais seulement chez les patients ayant eu une ou plusieurs évaluations radiographiques (soit 92,5 % des patients du groupe denosumab et 91,7 % de ceux du groupe placebo).

Effet sur la DMO (critère principal)

Après 2 ans de traitement, il a été mis en évidence une augmentation significative de la DMO au rachis lombaire avec le denosumab (+5,6 %) par rapport au placebo (-1,0 %) soit une différence de 6,7 (6,2 ; 7,1), p<0,0001 (cf. tableau 8). Une augmentation significative de la DMO après 2 ans de traitement a été mise en évidence avec le denosumab par rapport au placebo à la hanche totale (4,8 %) et au col fémoral (3,9 %), p<0,001.

Tableau 8. Variation DMO au rachis lombaire à 2 ans (critère principal)

	Placebo	Denosumab
T-score moyen à l'inclusion	N= 729 -0,4±1,8	N= 727 -0,3±1,8
Variation du T-score au rachis lombaire à 2 ans (%, IC95%)	N= 716 -1 (-1,4 ; -0,7)	N = 714 5,6 (5,3 ; 5,9)
Différence par rapport au placebo	6,7 (6,2 ; 7,1) ; p< 0,0001	

Effet sur les fractures (critères secondaires)

Aucune différence n'a été mise en évidence entre le denosumab et le placebo sur l'incidence des fractures tous sites confondus à 3 ans : 7,2 % dans le groupe denosumab versus 5,2 % dans le groupe placebo, p=NS. Le denosumab a été supérieur au placebo pour la réduction de l'incidence des fractures vertébrales à 3 ans. L'incidence des fractures vertébrales à 3 ans a été de 1,5 % dans le groupe denosumab versus 3,9 % dans le groupe placebo, soit une différence de 2,4 %, p<0,006. Cependant, la différence observée a été minime et sa pertinence clinique est discutable. De plus, il n'a pas été observé de différence entre le denosumab et le placebo pour la prévention des fractures des autres sites que le rachis.

Discussion sur les résultats de l'étude HALT PC

L'interprétation des résultats de cette étude est rendue difficile compte tenu :

- du pourcentage important d'arrêts de traitement (environ 38 %),
- de l'absence de démonstration de la supériorité du denosumab par rapport au placebo pour la réduction des fractures du col fémoral et,
- de la pertinence clinique discutable de la différence minime observée en termes de réduction de l'incidence des fractures vertébrales par rapport au placebo (2,4 %),
- des critères d'inclusion et de non-inclusion de l'étude et des caractéristiques des patients inclus qui ne permettent pas la transposabilité des résultats à la « vie réelle ».

Au de ces éléments, l'intérêt clinique du denosumab par rapport aux bisphosphonates ne peut être apprécié en l'état actuel du dossier.

3.3. Tolérance

3.4.1. Données issues des études cliniques

La tolérance de PROLIA (denosumab) au cours des études cliniques a été évaluée chez plus de 10 000 patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, la durée d'exposition est au maximum de 5 ans (extension de l'étude FREEDOM). En raison de son mécanisme d'action, une attention particulière a été portée à l'incidence des complications infectieuses et cancéreuses.

Infections :

Dans deux études cliniques à faibles effectifs (314 patients traités par le denosumab versus 46 traités par placebo dans une étude et 164 patients traités par le denosumab versus 165 traités par placebo dans une autre étude) réalisées dans l'ostéoporose post-ménopausique, l'incidence des événements indésirables infectieux conduisant à une hospitalisation a été plus élevée dans le groupe denosumab que dans le groupe placebo (4,9 % vs 0,6 % dans une étude et 3,2 % vs 0 % dans une autre étude). Il s'agissait notamment de pneumonies, d'infections urinaires, de cellulites, de diverticulites.

Dans l'étude à large échelle FREEDOM (environ 7900 patientes) réalisée dans l'ostéoporose, le pourcentage d'événements indésirables infectieux graves a été 4,1% dans le groupe PROLIA versus 3,4% dans le groupe placebo. L'incidence annuelle des effets indésirables infectieux graves exprimée pour 100 patients-année a été au cours du suivi de :

- 1,7 avec le denosumab et 1,2 avec le placebo la 1^{ère} année
- 1,9 avec le denosumab et 1,6 avec le placebo la 2^{ème} année
- 1,8 avec le denosumab et 1,5 avec le placebo la 3^{ème} année
- 1,5 avec le denosumab la 4^{ème} année
- 1,4 avec le denosumab la 5^{ème} année

Concernant spécifiquement les infections cutanées graves ayant conduit à une hospitalisation à type de cellulite infectieuse ou d'érysipèle, au cours des 3 ans de l'étude FREEDOM, 12 cas ont été observés dans le groupe denosumab versus un seul cas dans le groupe placebo. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence des cellulites et érysipèles avec hospitalisation lors de la phase d'extension de l'étude FREEDOM (inférieure à 0,1 événement par 100 patients-années à 4 et 5 ans). De plus, l'incidence des infections cutanées graves (nécessitant une hospitalisation) a été similaire dans les groupes placebo et denosumab (de 0,6 % dans chaque groupe) au cours des études menées dans le cancer du sein et de la prostate.

Concernant les diverticulites, dans une étude réalisée chez les hommes traités par thérapie hormono-ablative pour cancer de la prostate, une incidence accrue de diverticulite a été mise en évidence : 1,2 % avec denosumab versus 0 % avec le placebo. Cette différence n'a pas été retrouvée dans les études de phase III menées dans l'ostéoporose post-ménopausique, l'incidence des diverticulites a été de 0,8% avec denosumab et de 0,6% avec le placebo.

Aucune augmentation des infections opportunistes n'a été constatée au cours des études.

Cataractes :

Dans une étude réalisée chez les hommes traités par thérapie hormono-ablative pour cancer de la prostate, une incidence accrue de cataracte a été observée : 4,7 % avec denosumab versus 1,2 % avec le placebo. La majorité de ces événements sont survenus au cours de la 1^{ère} année de traitement et la proportion de patients ayant un antécédent de cataracte à l'inclusion était élevée : 38,2 % dans le groupe denosumab versus 22,2% dans le groupe placebo. Ces différences n'ont pas été retrouvées dans les autres études réalisées dans l'ostéoporose post-ménopausique, l'incidence des cataractes a été de 5,8% avec denosumab versus 6,3 % avec le placebo dans ces études.

Cancers

Dans l'étude réalisée chez les hommes atteints de cancer de la prostate, l'incidence des néoplasmes a été plus élevée avec le denosumab (16,3 %) qu'avec le placebo (11,9 %). Aucune différence sur l'incidence globale des cancers n'a été observée dans les autres études. Dans 2 études réalisées dans l'ostéoporose post-ménopausique, le cancer a été rapporté comme événement indésirable grave chez 4 % des patientes traitées par denosumab versus 3,5 % de celles traitées par placebo.

Dans l'étude FREEDOM, l'incidence des événements cancéreux à 3 ans a été de 4,8 % avec le denosumab et de 4,3 % avec le placebo.

L'incidence annuelle des événements cancéreux exprimée pour 100 patients-année a été au cours du suivi de :

- 1,8 avec le denosumab et 1,8 avec le placebo la 1^{ère} année
- 1,4 avec le denosumab et 1,5 avec le placebo la 2^{ème} année
- 2,1 avec le denosumab et 1,4 avec le placebo la 3^{ème} année
- 1,8 avec le denosumab la 4^{ème} année
- 2,1 avec le denosumab la 5^{ème} année

Autres effets indésirables : ostéonécrose de la mâchoire

Deux cas¹³ d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été rapportés chez des patientes traitées pour ostéoporose post-ménopausique par le denosumab. Des mises en gardes relatives à ce risque figurent dans le RCP.

La surveillance des risques d'infections notamment cutanées entraînant une hospitalisation, d'ostéonécrose de la mâchoire, d'hypocalcémie et de cancers est incluse dans le plan de gestion de risques.

3.4.2. Données issues de l'expérience clinique (PSUR 1 à 6 mois)

Entre le 26 mai 2010 et le 26 novembre 2010, soit 6 mois après mise à disposition du denosumab, un total de 7826 patient-années a été exposé au denosumab dans le monde (dont 3633 en Europe).

Chez les patients traités avec denosumab 60 mg (PROLIA) tous les 6 mois pour ostéoporose post-ménopausique (OPM), il y a eu 3 cas d'ONM confirmées dans les essais cliniques. Il n'y a eu aucun cas d'ONM post-commercialisation confirmé.

Chez les patients traités avec un dosage plus élevé de denosumab (120 mg toutes les 4 semaines pour divers cancers), il y a eu 111 cas d'ONM confirmés dans les essais cliniques. Il n'y a eu aucun cas d'ONM post-commercialisation signalé à ce jour lors de l'utilisation du dosage plus élevé de denosumab en cancérologie.

Au cours de cette période, 4 cas de cellulite entraînant une hospitalisation (1 concerne l'indication d'OPM, et 3 avec une indication inconnue) ont été notifiés.

Ce 1er PSUR a été analysé par l'EMA en avril 2011 et n'a pas donné lieu à une modification du RCP de PROLIA.

3.4.3. Surveillance des risques potentiels et identifiés

Le plan de gestion des risques (PGR) européen intègre la surveillance des effets indésirables potentiels suivants : hypocalcémies, ostéonécroses de la mâchoire (ONM), infections de la peau entraînant une hospitalisation, complications de fractures, Infections, réactions d'hypersensibilité, cataractes chez les hommes ayant un cancer de la prostate et recevant un traitement hormono-ablatif, événements cardiovasculaires, cancers, immunogénicité, fractures atypiques, ostéonécroses sur un autre site que la mâchoire (nécroses avasculaires), les pancréatites. Parmi ces événements ; l'hypocalcémie, l'infection cutanée entraînant une hospitalisation, et l'ostéonécrose de la mâchoire sont définis comme des risques identifiés pour lesquels une surveillance particulière par des questionnaires spécifiques a été mise en place.

Le PGR de PROLIA comporte également la mise en place d'une étude observationnelle chez les patients atteints de cancer de la prostate pour évaluer l'incidence de la cataracte.

Dans le cadre du suivi post-AMM de PROLIA en France, le laboratoire a prévu de mettre en place une étude observationnelle de 2 ans dont les objectifs principaux sont de décrire les caractéristiques des patientes traitées (âge, sévérité de l'ostéoporose...), leur prise en charge (diagnostic, mode de prise en charge, nouvelles fractures, raisons d'arrêt du traitement...), ainsi que l'incidence des événements indésirables (recueil prospectif de certains effets indésirables d'intérêt particulier tel que les infections).

¹³ Adjudiqués positifs par un comité indépendant créé par le laboratoire

3.4. Conclusion

Ostéoporose post-ménopausique

Efficacité :

Le denosumab 60 mg (PROLIA) administré en une injection sous-cutanée tous les 6 mois a été comparé au placebo dans l'étude FREEDOM chez 7868 femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, âgées en moyenne de 72,3 ans et ayant un T-score moyen au rachis lombaire de $-2,83 \pm 0,69$ et à la hanche totale de $-1,90 \pm 0,81$. Seulement 23,6 % des patientes avaient un antécédent fracture vertébrale à l'inclusion. Le critère principal a été l'incidence de nouvelles fractures vertébrales alors que l'incidence des fractures non vertébrales, y compris du col fémoral, n'a été évaluée que comme critère secondaire. Après 3 ans de traitement, l'incidence des fractures vertébrales a été plus faible avec le denosumab 60 mg (2,3 %) qu'avec le placebo (7,2 %) ; cette réduction a été modeste (4,8 % IC 95 % [3,9 ; 5,8], $p < 0,001$). Le denosumab a aussi été supérieur au placebo pour la réduction du risque de fractures non vertébrales (réduction absolue de 1,5 % [0,3 ; 2,7], $p = 0,01$) et du col fémoral (réduction absolue de 0,5 % IC 95 % [0 ; 0,9], $p = 0,04$).

Le choix de certains critères de non-inclusion (antécédent de fracture vertébrale sévère, antécédent de plus de 2 fractures vertébrales modérées ou T-score < -4) qui limitent la transposabilité des résultats aux patientes les plus à risque fracturaire est regrettable. Le choix du placebo comme comparateur n'est pas pertinent dans la mesure où il existe d'autres médicaments dont l'efficacité est démontrée dans la prévention des fractures tant vertébrales que périphériques y compris celles du col fémoral.

En l'absence de comparaison directe, le laboratoire a proposé des comparaisons indirectes ajustées de l'efficacité anti-fracturaire du denosumab à celle des différents traitements anti-ostéoporotiques. En tenant compte de la mise en évidence d'une hétérogénéité pour certaines comparaisons, les résultats de cette méta-analyse suggèrent l'absence de différence d'efficacité entre le denosumab et les autres molécules disponibles notamment pour la prévention des fractures du col fémoral. La tolérance n'a pas été comparée dans cette méta-analyse.

Deux études ont comparé le denosumab à l'alendronate avec la DMO comme critère principal dont l'une réalisée chez des patientes précédemment traitées pendant au moins 6 mois par l'alendronate (étude STAND). Une autre étude a comparé le denosumab au placebo en termes de variation de la DMO chez des patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et traitées par inhibiteur de l'aromatase. Il convient de rappeler que la DMO n'est qu'un critère intermédiaire.

Une étude réalisée chez 55 patientes ayant une insuffisance rénale (7 dialysés et 7 avec une clairance de la créatinine < 30 ml/mn) qui constitue une contre-indication aux autres anti-ostéoporotiques notamment les bisphosphonates, le ranélate de strontium et le tériparatide, a montré qu'aucun ajustement de la posologie du denosumab n'était nécessaire. Cependant, il n'a pas été démontré que l'effet du denosumab sur le gain de masse osseuse et la prévention des fractures était maintenu dans ce contexte.

Il n'a pas été montré que le taux d'observance était meilleur avec le denosumab qu'avec les alternatives disponibles.

En définitive, compte tenu d'une part :

- de la démonstration de son efficacité versus placebo pour la prévention des fractures tant vertébrales que de l'extrémité supérieure du fémur,
- des éléments de comparaison indirecte suggérant une efficacité du denosumab comparable à celle des autres molécules disponibles notamment pour la prévention des fractures du col fémoral,
- de la démonstration de son efficacité versus bisphosphonate (alendronate) en relais d'un traitement par bisphosphonate en termes d'augmentation de la densité minérale osseuse,

mais d'autre part, de l'existence d'incertitudes sur sa tolérance à long terme,

La Commission de la Transparence considère que l'intérêt clinique du denosumab se situe, en l'état actuel du dossier, en deuxième intention en relais des bisphosphonates.

Tolérance :

Dans deux études à faible effectif, l'incidence des événements indésirables infectieux conduisant à une hospitalisation (pneumonies, infections urinaires, cellulites, diverticulites) a été plus élevée dans le groupe denosumab que dans le groupe placebo (4,9 % avec le denosumab vs 0,6 % avec le placebo dans une étude chez 329 patientes et 3,2 % avec le denosumab vs 0 % avec le placebo dans une autre étude chez 314 patientes traitées par denosumab et 46 recevant le placebo).

Dans l'étude à large échelle FREEDOM (environ 7900 patientes), le pourcentage d'événements indésirables infectieux graves a été de 4,1% dans le groupe PROLIA versus 3,4% dans le groupe placebo. L'incidence annuelle des effets indésirables graves exprimée pour 100 patients-années a été au cours du suivi de :

- 1,5 avec le denosumab et de 1,1 avec le placebo la 1^{ère} année ;
- 1,6 avec le denosumab et de 1,4 avec le placebo la 2^{ème} année ;
- 1,6 avec le denosumab et de 1,4 avec le placebo la 3^{ème} année ;
- 1,3 avec le denosumab la 4^{ème} année ;
- 1,2 avec le denosumab la 5^{ème} année.

Aucune augmentation des infections opportunistes n'a été constatée.

Dans l'étude FREEDOM, l'incidence des événements cancéreux à 3 ans a été de 4,8 % avec le denosumab et de 4,3% avec le placebo. L'incidence annuelle des événements cancéreux exprimée pour 100 patients-année a été relativement constante :

- 1,8 avec le denosumab et 1,8 avec le placebo la 1^{ère} année ;
- 1,4 avec le denosumab et 1,5 avec le placebo la 2^{ème} année ;
- 2,1 avec le denosumab et 1,4 avec le placebo la 3^{ème} année ;
- 1,8 avec le denosumab la 4^{ème} année ;
- 2,1 avec le denosumab la 5^{ème} année

Trois cas d'ostéonécroses de la mâchoire (dont 2 cas validés par le comité indépendant) ont été rapportés lors des essais cliniques chez les patientes traitées pour ostéoporose post-ménopausique par le denosumab 60 mg (PROLIA).

Lors du suivi de pharmacovigilance couvrant 6 mois de commercialisation du denosumab dans le monde, aucun nouveau signal n'a été identifié.

Le plan de gestion des risques du denosumab intègre la surveillance de ces risques identifiés et potentiels (notamment infections cutanées, hypocalcémie, cancers, ostéonécrose de la mâchoire).

Les données de tolérance à long terme sont limitées.

Perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate

Efficacité :

L'efficacité du denosumab administré en une injection sous-cutanée tous les 6 mois a été évaluée chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique traités par un anti-androgénique et à risque élevé de fractures défini dans l'étude par : âge > 70 ans ou, < 70 ans et T-score <-1 au rachis lombaire, à la hanche totale ou au col fémoral, ou un antécédent de fracture ostéoporotique.

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 75,4 ans. Environ 78 % des patients avaient un T-score <-1 au rachis lombaire ou au col fémoral. Cependant, certains patients avaient des valeurs de T-score élevées: valeurs maximales de + 7,6 au rachis lombaire, + 3,3 à la hanche totale et + 3 au col fémoral. Seuls 14,3 % des patients du groupe denosumab et 15,1 % des patients du groupe placebo avaient une ostéoporose telle que définie par l'OMS (T-score inférieur \leq -2,5) et seulement 21 % des patients du groupe denosumab avaient un antécédent de fracture vertébrale.

Environ 36 % des patients du groupe denosumab et 39 % de ceux du groupe placebo ont arrêté l'étude avant la fin.

Après 2 ans de traitement, la DMO au rachis lombaire (critère principal) a été plus augmentée avec le denosumab (5,6 IC 95 % [5,3 ; 5,9]) qu'avec le placebo (-1 IC 95 % [-1,4 ; -0,7]) soit un gain absolu de 6,7 % IC 95 % [6,2 ; 7,1], $p < 0,0001$. L'incidence des fractures tous sites confondus à 3 ans (critère secondaire) n'a pas été différente entre le denosumab (7,2 %) et le placebo (5,2 %) $p = \text{NS}$. Le denosumab a été supérieur au placebo pour la réduction de l'incidence des fractures vertébrales à 3 ans (1,5 % versus 3,9 %, $p < 0,006$) mais cette différence a été minime (2,4 %) et sa pertinence clinique discutable. Il n'a pas été observé de différence entre le denosumab et le placebo pour la prévention des fractures des autres sites que le rachis.

Or, la sévérité de l'ostéoporose tient surtout aux fractures de l'extrémité supérieure du fémur.

Au total, compte tenu :

- des critères d'inclusion et de non-inclusion de l'étude et des caractéristiques des patients inclus qui ne permettent pas la transposabilité des résultats à la « vie réelle »,
- du pourcentage important d'arrêts de traitement (environ 38 %),
- de l'absence de démonstration de la supériorité du denosumab par rapport au placebo pour la réduction des fractures du col fémoral et,
- de la pertinence clinique discutable de la différence minime (2,4 %) de réduction de l'incidence des fractures vertébrales du denosumab par rapport au placebo,

L'intérêt clinique du denosumab par rapport aux bisphosphonates utilisés en pratique courante est difficile à apprécier en l'état actuel du dossier.

Il convient de signaler que le laboratoire a développé une autre spécialité à base de denosumab dénommée Xgeva 120 mg solution injectable qui a obtenu le 19 mai 2011 une AMM centralisée dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses.

Tolérance :

Les données à long terme sont limitées.

Dans une étude réalisée chez les hommes traités par thérapie hormono-ablative pour cancer de la prostate, l'incidence des diverticulites (1,2 % versus 0 %) et des cataractes a été plus élevée avec le denosumab qu'avec le placebo (4,7 % vs 1,2 %). Dans l'étude menée dans le cancer de la prostate, l'incidence des néoplasmes a été plus élevée avec le denosumab (16,3 %) qu'avec le placebo (11,9 %). Chez les patients traités avec un dosage plus élevé de denosumab (120 mg toutes les 4 semaines) pour divers cancers, il y a eu 111 cas d'ostéonécrose de la mâchoire confirmés dans les essais cliniques. Aucun cas n'a été rapporté lors du suivi post-commercialisation.

Le plan de gestion des risques du denosumab intègre la surveillance de ces risques identifiés et potentiels (notamment infections cutanées, cancers, ostéonécrose de la mâchoire).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Ostéoporose post-ménopausique à risque élevé de fracture

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

PROLIA entre dans le cadre d'un traitement préventif des fractures ostéoporotiques chez les patientes à risque élevé de fractures. Son efficacité a été démontrée pour réduire le risque de fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col fémoral.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important. Il existe toutefois des incertitudes sur sa tolérance à long terme. Les risques identifiés et potentiels qui font l'objet d'une surveillance particulière sont notamment : infections, cancers, ostéonécrose de la mâchoire.

En l'absence de démonstration de sa supériorité par rapport aux bisphosphonates dont la place est bien établie dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et des incertitudes sur la tolérance à long terme, mais compte tenu de la démonstration d'une efficacité en relais d'un traitement par bisphosphonate, la Commission de la Transparence considère que la place de PROLIA se situe en deuxième intention en relais des bisphosphonates dans cette indication.

Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de la fréquence élevée de l'ostéoporose post-ménopausique (25% des femmes de + 65 ans et 50% des femmes de + 80 ans) et de la gravité de ses conséquences (liée aux fractures, à leurs complications et au handicap/incapacités associés, le fardeau de santé publique de l'ostéoporose est important.

L'amélioration de la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (objectif 82 : réduction des fractures de l'extrémité supérieure du col du fémur).

Au vu des données cliniques disponibles sur l'incidence fracturaire issues d'études versus placebo et de comparaisons indirectes ainsi que des études sur critère intermédiaire (variation DMO) versus comparatif actif, il ne peut être attendu de PROLIA qu'un impact supplémentaire faible sur la morbidité des patients traités au regard des alternatives thérapeutiques existantes. Néanmoins, PROLIA pourrait apporter une réponse supplémentaire au besoin de prise en charge des patientes en relais des bisphosphonates.

La transposabilité des résultats des études à la pratique n'est cependant pas assurée compte-tenu des populations étudiées (peu de patients avec antécédent de fractures, exclusion des patients à très haut risque de fractures, fractures sévères) qui diffèrent des populations pour lesquelles les bisphosphonates sont actuellement recommandés au remboursement.

L'impact présumé de la spécialité sur le système de santé en termes de réduction des hospitalisations et des institutionnalisations chez les personnes âgées n'est pas établi.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité PROLIA.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par PROLIA est important dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique en deuxième intention en relais des bisphosphonates.

Perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate

Chez les hommes ayant un cancer de la prostate, la thérapie anti-hormonale peut induire une perte osseuse dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif des fractures ostéoporotiques vertébrales chez les patients ayant un cancer de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif.

Dans une étude clinique, le denosumab s'est montré supérieur au placebo en termes d'augmentation de la masse osseuse et de prévention des fractures vertébrales. Cependant, la pertinence clinique de la différence observée par rapport au placebo (pour les fractures vertébrales) est discutable. Son efficacité pour la prévention des fractures du col fémoral, objectif le plus pertinent, n'a pas été démontrée. De plus, les critères d'inclusion et de non-inclusion de l'étude et les caractéristiques des patients inclus ne permettent pas de s'assurer de la transposabilité des résultats en « vie réelle ».

Au vu de tous ces éléments, l'apport thérapeutique du denosumab n'a pas été démontré en l'état actuel du dossier.

Par ailleurs, en termes de tolérance, des signaux ont été mis en évidence dans l'étude fournie dans cette indication (incidence élevée de néoplasmes, survenue de diverticulite et de cataracte). En conséquence, des incertitudes demeurent sur la tolérance à long terme de ce médicament. En l'état actuel du dossier, son rapport efficacité/effets indésirables ne peut être précisé.

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau de santé publique induit par la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif lorsqu'il est prescrit chez des hommes atteints de cancer de la prostate ne peut être que faible.

L'amélioration de la prise en charge de la perte osseuse dans cette situation constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique – objectif 82 : réduction des fractures de l'extrémité supérieure du col du fémur, Plan cancer).

Les données disponibles pouvant préjuger de l'impact potentiel du PROLIA sont limitées : un seul essai clinique avec un critère d'évaluation intermédiaire (évolution de la DMO). L'impact attendu de PROLIA ne peut être que faible et, en particulier, il ne peut être attendu d'impact sur la morbidité des patients traités en termes de réduction des fractures de l'extrémité supérieure du col du fémur. Par ailleurs, la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique n'est pas assurée (notamment, en raison de la restriction de la population de l'essai aux patients non métastatiques sous anti-androgéniques). Le profil des patients traités en pratique réelle risque de différer de celui des patients de l'étude. Il n'y a pas de données permettant d'attendre un impact de PROLIA sur le système de santé.

Aucun élément ne permet donc de présumer que PROLIA apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour PROLIA dans cette indication.

Il existe des alternatives thérapeutiques en particulier les bisphosphonates utilisés en pratique courante qui ont démontré leur effet sur la masse osseuse mais qui n'ont pas formellement apporté la preuve de leur efficacité pour la prévention des fractures. Néanmoins, les formes IV sont indiquées pour la prévention des complications osseuses chez les patients ayant des métastases osseuses, patients n'ayant pas été inclus dans l'étude ayant évalué le denosumab.

En raison du rythme d'administration semestriel de PROLIA, à l'arrêt de la thérapie de suppression androgénique, on peut craindre que la durée d'exposition des patients à PROLIA soit supérieure à celle du traitement hormono-ablatif et, donc injustifiée compte tenu des incertitudes sur sa tolérance.

Au vu de tous ces éléments, le service médical rendu par PROLIA est insuffisant au regard des thérapies existantes pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission de la Transparence considère que PROLIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) en deuxième intention en relais des bisphosphonates dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Stratégie actuelle :

L'ostéoporose est définie par un T-score $\leq -2,5$ en l'absence de toute autre cause d'ostéopathie déminéralisante ou fragilisante. L'objectif du traitement de l'ostéoporose est la prévention des fractures.

Avant l'instauration de tout traitement anti-ostéoporotique, il convient de rechercher et de corriger les carences en calcium et vitamine D. La supplémentation vitamino-calcique sera poursuivie si nécessaire pendant le traitement anti-ostéoporotique.

Selon les recommandations de l'AFSSAPS publiées en janvier 2006, un traitement est systématiquement préconisé en cas d'ostéoporose compliquée de fracture. En l'absence de fracture chez les femmes ménopausées, l'indication du traitement sera discutée au cas par cas, en fonction du risque individuel de fracture. Ce risque est évalué en se fondant sur la valeur du T-score et la présence éventuelle d'autres facteurs de risque de fractures. Un traitement doit ainsi être envisagé chez les femmes ayant :

- une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou
- un T score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

En l'absence de comparaison directe entre les différents médicaments anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, raloxifène, téraparatide et ranélate de strontium), le choix du traitement sera fonction du risque de fracture vertébrale et/ou non vertébrale, de l'âge, du nombre et de la localisation des fractures, ainsi que du terrain de la patiente et des contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments.

Seuls certains bisphosphonates et le ranélate de strontium réduisent à la fois le risque de fractures vertébrales et de hanche.

La survenue d'une fracture après la première année de traitement, malgré une observance satisfaisante, doit faire reconsidérer le traitement. Un autre médicament pourra être proposé y compris au sein de la même classe pharmacologique.

Place de PROLIA (denosumab) dans la stratégie thérapeutique

La spécialité PROLIA (denosumab) est la première biothérapie indiquée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Elle s'administre en une injection sous cutanée tous les 6 mois. Son efficacité a été démontrée en termes de réduction du risque de fracture vertébrale et non vertébrale y compris celle du col du fémur. Selon les données disponibles, le recul en termes de durée de traitement par PROLIA avec preuve d'un effet anti-fracturaire versus placebo est de 3 ans et la durée maximale de suivi des patientes traitées de 5 ans. Le recul en termes de tolérance est limité

Chez une patiente à risque élevé de fractures qui ne peut poursuivre son traitement par bisphosphonate, PROLIA constitue une alternative intéressante au ranélate de strontium et au téraparatide (efficacité non démontrée pour les fractures du col fémoral).

4.4. Population cible

La population cible de PROLIA est représentée par les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique, à risque élevé de fractures, recevant un traitement par bisphosphonate pour lesquelles ce traitement ne peut être poursuivi.

La population de femmes ménopausées ostéoporotiques peut être estimée à partir des données suivantes:

- environ 25% à 40% des femmes de 65 ans et 50% à 70% des femmes de 80 ans présenteraient une ostéoporose^{i,ii}
- appliquées à la population féminine actualisée au 1er janvier 2010, et en tenant compte d'une progression linéaire de la prévalence entre 65 ans et 80 ans.

Ces données conduisent à estimer la population ayant une ostéoporose post-ménopausique comme comprise entre 2,5 et 3,6 millions de femmes.

Seule une partie de cette population est éligible à un traitement par PROLIA mais en l'absence de données épidémiologiques précises, il est difficile d'estimer cette population.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription uniquement dans l'indication « traitement de l'ostéoporose chez les femmes à risque élevé de fractures, en relais d'un traitement par bisphosphonates » sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics

4.5.1. Périmètre de remboursement

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture en deuxième intention en relais des bisphosphonates.

Sont considérées comme patientes à risque élevé de fracture :

- les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score \leq -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie \geq 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

4.5.2. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.3. Taux de remboursement : 65%

4.5.4. Demande d'étude post-inscription :

La Commission de la transparence

Considérant :

- que l'efficacité relative de PROLIA par rapport aux alternatives disponibles actuellement en France ne peut être totalement établie à partir des comparaisons indirectes issues de la méta-analyse à effets mixtes en raison de la mise en évidence d'une hétérogénéité d'une part et d'un gain d'efficacité modeste de PROLIA par rapport aux alternatives disponibles d'autre part ;
- qu'aucune étude ayant comparé de façon directe l'effet anti-fracturaire de PROLIA à celle d'un médicament anti-ostéoporotique (y compris à un bisphosphonate oral disponible de longue date) n'a été présentée ;
- que le bénéfice d'un relais des bisphosphonates par PROLIA ne repose que sur un critère intermédiaire
- que PROLIA est le premier anticorps monoclonal agissant sur le système RANK/RANKL ayant reçu une indication dans l'ostéoporose ;
- que la tolérance à long terme n'est pas connue ;
- qu'une meilleure observance des patients liée au mode d'injection en SC tous les 6 mois n'a pas été démontrée ;
- des doutes sur la place qu'occupera en pratique PROLIA dans la stratégie thérapeutique

Demande au laboratoire de fournir des données dans une population représentative de femmes ostéoporotiques traitées (quel que soit le traitement) sur la place prise par PROLIA dans la stratégie thérapeutique et d'apporter des éléments sur l'efficacité anti-fracturaire, l'observance et la tolérance à long terme en vie réelle. Les modalités seront précisées ultérieurement.

ⁱ Société Française de rhumatologie. Dossier Ostéoporose 2005. Pourquoi dit-on que l'ostéoporose est un problème de santé publique ? (<http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0A-dossier-osteoporose/sommaire-osteoporose.asp>)

ⁱⁱ Ministère de la santé, de la famille, et des personnes handicapées. Direction générale de la Santé. Rapport du Groupe Technique National de Définition des Objectifs de Santé Publique (GTNDO). Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition d'objectifs. Mars 2006. (<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/034000115/index.shtml>)