

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 juillet 2018

Date d'examen par la Commission : 24 janvier 2018

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 21 février 2018
a fait l'objet d'une audition le 25 juillet 2018.*

Denosumab

PROLIA 60 mg solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 seringue préremplie conditionnée sous plaquette thermoformée

(CIP : 34009 492 855 5 6)

Boîte de 1 seringue préremplie (non conditionnée sous plaquette thermoformée)

(CIP : 34009 492 856 1 7)

Boîte de 1 seringue préremplie sécurisée (conditionnée sous plaquette thermoformée)

(CIP : 34009 492 857 8 5)

Boîte de 1 flacon en verre (CIP : 34009 492 858 4 6)

Laboratoire AMGEN SAS

Code ATC	M05BX04 (biothérapie - anticorps monoclonal, anti-ostéoporotique)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, la place dans la stratégie thérapeutique, la population cible et l'amélioration du service médical rendu à la demande de la Commission en raison d'informations sur le risque de fractures vertébrales multiples survenant à l'arrêt.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ménopausées à risque élevé de fractures. Chez les femmes ménopausées PROLIA réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche¹ »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

¹ L'indication mentionnée correspond à celle définie par l'AMM. L'indication remboursable est restreinte à la deuxième intention (en relais d'un traitement par bisphosphonates).

SMR	Important dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates. Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme : - 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).
ASMR	Considérant : - l'efficacité anti-fracturaire du denosumab démontrée par rapport au placebo dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique aussi bien pour la prévention des fractures vertébrales que de celles du col fémoral (étude FREEDOM) mais, - l'absence d'étude de supériorité par comparaison directe aux bisphosphonates en termes d'efficacité anti-fracturaire, alors que cette comparaison était réalisable, - les préoccupations et les incertitudes relatives au signal de fractures vertébrales survenant à l'arrêt du traitement (effet rebond), - le profil de tolérance exposant comme celui des bisphosphonates aux ostéonécroses de la mâchoire et fractures fémorales atypiques, - des inconnues sur l'observance en vie réelle avec la nécessité d'un suivi et d'une observance stricte pour limiter les risques d'interruption de traitement et d'effet rebond, la Commission de la transparence considère que PROLIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture, en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates. La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés dans la partie 7 du présent document.
ISP	Il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité PROLIA dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu d'incertitudes sur la tolérance et sur l'observance en vie réelle, la place du denosumab dans la stratégie de prise en charge de l'ostéoporose est difficile à définir. Toutefois, compte tenu : - d'une efficacité anti-fracturaire du denosumab démontrée versus placebo dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique aussi bien pour la prévention des fractures vertébrales que de celles du col fémoral, - d'une supériorité démontrée par rapport à un bisphosphonate uniquement sur un critère intermédiaire, la DMO chez des patientes ayant été préalablement traitées par un bisphosphonate (en relais d'un bisphosphonate), - du nombre limité d'alternatives disponibles en dehors des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose mais, - de l'absence de comparaison directe à un bisphosphonate pour la prévention des fractures, - des inconnues sur l'observance en vie réelle, - le signal de tolérance sur le potentiel effet rebond à l'arrêt du traitement (en particulier les fractures vertébrales multiples), - le profil de tolérance exposant comme celui des bisphosphonates à des effets indésirables graves notamment l'ostéonécrose de la mâchoire, les fractures fémorales atypiques, la Commission réitère sa recommandation de réserver PROLIA à la deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates. Cette recommandation est confortée par des publications^{14,15,16} suggérant que

	l'exposition préalable aux bisphosphonates, limiterait l'effet rebond. La durée optimale de traitement par PROLIA n'est pas connue. Lorsqu'un arrêt du denosumab est envisagé, il paraît indispensable de prévoir un traitement anti-résorbeur visant à éviter le rebond du remodelage osseux suivant l'arrêt du denosumab.
Population cible	La population cible de PROLIA peut être estimée au maximum à 700 000 patientes.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	28 mai 2010 (procédure centralisée) 3 juin 2014 (extension d'indication dans l'ostéoporose masculine) Dernier rectificatif d'AMM pris en compte : 18/09/2017 Cette spécialité fait l'objet d'un PGR et d'un suivi national de pharmacovigilance et d'une enquête spécifique portant sur les fractures vertébrales multiples.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	M M05 M05B M05BX M05BX04	muscle et squelette médicaments pour le traitement des désordres osseux médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation autres médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation dénosumab

02 CONTEXTE

PROLIA est le seul anticorps monoclonal humain inhibant le RANK ligand, ayant l'AMM dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (OPM) chez les femmes ménopausées à risque élevé de fractures; son utilisation en 1^{ère} intention est donc possible selon l'AMM.

Son 1^{er} avis d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités date du 14 décembre 2011. La Commission de la transparence avait restreint son périmètre de remboursement au « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates. Les patientes à risque élevé de fractures avaient été définies comme suit :

- 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 ≤ -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 ≥ 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). »

Dans ce périmètre restreint, le SMR avait été qualifié d'important et une ASMR IV avait été reconnue dans la prise en charge des patientes répondant à ces critères. La Commission avait souhaité la mise en place d'une étude post-inscription afin 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.

Cet avis concerne la réévaluation de la spécialité PROLIA à la demande de la Commission suite aux nouvelles données de tolérance dans le traitement de l'OPM.

Un avis distinct sera rendu dans le cadre du renouvellement d'inscription quinquennal dans la totalité des indications de l'AMM à savoir :

- le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique,

- la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures ;
- l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé de fractures.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures. Chez les femmes ménopausées PROLIA réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche¹.**

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 recevant un traitement hormono-ablatif, PROLIA réduit significativement le risque de fractures vertébrales. »

04 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 le haut du bras. Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D. Les patients traités par PROLIA devront recevoir la notice et la carte d'information au patient. La durée totale optimale d'un traitement anti-résorbeur de l'ostéoporose (y compris denosumab et bisphosphonates) n'a pas été établie. La nécessité d'un traitement continu doit être ré-évaluée périodiquement sur la base des bénéfices et des risques potentiels liés à la prise du denosumab chez chaque patient, particulièrement après 5 ans de traitement ou plus. »

05 CONTRE-INDICATIONS

- Hypocalcémie
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans le RCP.

06 BESOIN MEDICAL

L'ostéoporose est définie par un T-score $\leq -2,5$ en l'absence de toute autre cause d'ostéopathie déminéralisante ou fragilisante. L'ostéoporose post-ménopausique (OPM) est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.

Le besoin thérapeutique dans le traitement de l'OPM est actuellement couvert par :

- les bisphosphonates (acide ridésonique par voie orale [5 mg une fois/jour, 35 mg une fois/semaine, 75 mg deux jours consécutifs par mois], acide alendronique par voie orale [10 mg une fois par jour, 70 mg une fois par semaine], acide zolédronique en perfusion IV une fois par an),
- les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ou SERM (raloxifène, un comprimé par jour, ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux),
- les dérivés de la parathormone (tériparatide, une injection par jour, durée maximale de traitement de 2 ans, ostéoporose sévère compliquée d'au moins 2 fractures, efficacité non démontrée pour les fractures du col fémoral) et,
- un anticorps monoclonal anti-RANKL, le denosumab. Dans son avis d'inscription de 2011, la Commission de la transparence avait considéré qu'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 sa tolérance à long terme, mais compte tenu de la démonstration d'une efficacité en relais d'un traitement par bisphosphonate, la place du denosumab se situait en deuxième intention en relais des bisphosphonates.

Seuls certains bisphosphonates² (alendronate, risédronate et zolédronate) et le dénosumab réduisent à la fois le risque de fractures vertébrales et de hanche. Ces médicaments n'ont pas fait l'objet d'une comparaison directe de leur effet anti-fracturaire.

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.

Malgré les alternatives disponibles, il persiste un besoin médical compte tenu des limites des traitements disponibles en termes notamment d'efficacité au long cours, de tolérance, de contre-indications et de durée maximale d'utilisation recommandée ou possible. L'amélioration de l'observance des traitements anti-ostéoporotiques et la prévention des chutes restent des enjeux majeurs de la prise en charge de cette maladie chronique.

² Les bisphosphonates à base d'acide étidronique et d'acide ibandronique ont l'AMM dans le traitement de l'OPM mais ne sont plus remboursables (SMR insuffisant) car n'ayant pas démontré leur efficacité pour prévenir les fractures du col fémoral.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de PROLIA sont les médicaments à même visée thérapeutique, pouvant être proposés au même stade de la stratégie et destinés à la même population, à la date de l'évaluation. Compte tenu du positionnement de PROLIA par la Commission, en deuxième intention, en relais d'un traitement par bisphosphonates, les comparateurs cliniquement pertinents de PROLIA sont les médicaments pouvant être utilisés en deuxième intention, en relais d'un bisphosphonate à savoir (cf. tableaux ci-dessous) :

- le raloxifène (OPTRUMA et EVISTA),
- le téraparatide (FORSTEO).

Les bisphosphonates sont indiqués en 1^{ère} intention. Néanmoins, ils peuvent être utilisés en deuxième intention ou plus, ils sont donc des comparateurs cliniquement pertinents de PROLIA.

Spécialité (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui/Non	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	Indication remboursable définie par la CT	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
EVISTA (raloxifène) <i>Daichi Sankyo France SAS</i>	Non	Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée	09/11/2017	Prévention et traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales chez les patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âge < 70 ans, sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux (absence d'antécédent personnel ou familial d'événement thromboembolique veineux) et dont la carence calcique aura été supplémentée	Important	2001 Dans le traitement de l'OPM, le niveau d'amélioration du service médical rendu par EVISTA 60 mg est le même que celui d'ACTONEL (niveau III) par rapport à FOSAMAX 10 mg en termes de tolérance digestive et de commodité d'emploi. La Commission souligne que seule une réduction des fractures vertébrales, mais non des fractures du col du fémur, a été démontrée. » OPTRUMA =co-marketing EVISTA donc même ASMR	Oui
OPTRUMA (raloxifène) <i>Pierre Fabre Médicament</i>			16/03/2016				
FORSTEO (téraparatide) <i>Lilly France SAS</i>	Non	Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture : Ostéoporose post ménopausique et [...]. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des	22/07/2009 17/09/2014	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales.	Important	FORSTEO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux bisphosphonates administrés par voie orale	Oui

		fractures de la hanche, a été démontrée.					
ACTONEL et ses génériques (acide risédronique) <i>Teva Santé</i>	Non	- Traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales. - Traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures de hanche. - Prévention de l'OPM chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose. ACTONEL 35 mg : - Traitement de l'OPM, pour réduire le risque de fractures vertébrales. - Traitement de l'OPM avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche. ACTONEL 75 mg : Traitement de l'OPM chez les femmes à risque élevé de fractures.	07/09/2016 Réinscription	Traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture ³ .	Important	-	Oui
ACTONEL COMBI (acide risédronique, calcium + cholécalciférol) <i>Teva Santé</i>	Non	Traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales. Traitement de l'OPM avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche	18/12/2013 (RI)	Traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture ³ .	Important	-	Oui

³ 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 ≤ -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 ≥ 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). »

FOSAMAX et ses génériques (acide alendronique) MSD France	Non	FOSAMAX 10 mg, comprimé Traitement de l'OPM. FOSAMAX réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. FOSAMAX 70 mg, comprimé Traitement de l'OPM. FOSAMAX réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.»	07/01/2015 Réinscription	Traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture ³	Important		Oui
STEOVESS (acide alendronique) Expanscience	Non	Traitement de l'OPM. STEOVESS réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	29/04/2015 Inscription	Traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture ⁵	Important	Cette spécialité est un médicament hybride qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à FOSAMAX 70 mg comprimé.	Oui
ADROVANCE (Acide alendronique + cholécalférol) Ipsen Pharma	Non	<u>ADROVANCE 70 mg / 2800 UI.</u> Traitement de l'OPM chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. ADROVANCE réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. » <u>ADROVANCE 70 mg / 5600 UI.</u> Traitement de l'OPM chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D et ne recevant pas d'apport supplémentaire en vitamine D. Adrovance réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. »	15/02/2012 (RI)	Traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture ⁵	Important	--	Oui

FOSAVANCE (Acide alendronique + cholécalciférol) <i>Grunenthal</i>	Non	FOSAVANCE 70 mg/2800 UI, comprimé Traitement de l'OPM chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. FOSAVANCE réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. FOSAVANCE 70 mg/ 5600 UI, comprimé Traitement l'OPM chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D et ne recevant pas d'apport supplémentaire en vitamine D. FOSAVANCE réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	21/07/2010 (RI)	Traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture ⁵	Important	--	Oui
ACLASTA (acide zoledronique) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Traitement de l'OPM	16/03/2016 (RI)	Traitement de l'OPM chez les patientes à risque élevé de fractures ⁵	Important	--	Oui

07.2 Comparateurs non médicamenteux

Prévention des chutes.

► Conclusion

Dans l'indication réévaluée dans le présent avis, à savoir en deuxième intention, en relais d'un traitement par bisphosphonates, les comparateurs cités dans les tableaux sont tous cliniquement pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les pays dans lesquels la spécialité PROLIA est actuellement prise en charge dans l'OPM sont listés dans le tableau ci-après.

Certains pays l'ont positionné comme la France en deuxième ligne. A titre d'exemple, au Royaume-Uni, l'indication remboursable de PROLIA est limitée aux patients ne pouvant pas respecter les instructions d'administration des bisphosphonates oraux ou ayant une intolérance ou une contre-indication à ces traitements.

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	1 ^{er} juillet 2010	Pris en charge dans l'indication.
Belgique	1 ^{er} juillet 2011	2^{ème} ligne dans l'OPM
Espagne	3 octobre 2011 dans l'OPM 13 Mai 2015 dans l'ostéoporose masculine	1 ^{ère} ligne chez les patients à risque élevé de fractures.
Italie	1 ^{er} octobre 2011	2^{ème} ligne dans l'OPM
Royaume-Uni	27 octobre 2010	2^{ème} ligne dans l'OPM
Australie	1 ^{er} décembre 2010 dans l'OPM 1 ^{er} décembre 2013 dans l'ostéoporose masculine	1 ^{ère} ligne chez les femmes ostéoporotiques ayant un T-score $\leq -2,5$ et un âge ≥ 70 ans présentant une fracture par fragilité osseuse.
Canada	30 mars 2011 21 septembre 2015	2^{ème} ligne dans le traitement de l'OPM chez les femmes à risque élevé de fracture.
Suisse	01 octobre 2010	1 ^{ère} ligne dans l'OPM

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	14 décembre 2011 Inscription
Indication	Traitement de l'OPM chez les femmes à risque élevé de fractures. PROLIA réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche Le laboratoire a sollicité l'inscription dans l'OPM 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 postménopausique)
SMR (libellé)	Important pour l'OPM en deuxième intention en relais des bisphosphonates.
ASMR (libellé)	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'OPM.
Périmètre de remboursement	Traitement de l'OPM 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/m ² , 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).

Etudes demandées	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.
-------------------------	--

Date de l'avis (motif de la demande)	14 décembre 2011 Inscription
Indication	Perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif du cancer de la prostate
SMR (libellé)	inscription non sollicitée par le laboratoire Insuffisant
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	29 octobre 2014 Modification des conditions d'inscription (nouvelles données de tolérance de PROLIA, notamment des fractures atypiques du fémur, réactions anaphylactiques et cas sévères d'hypocalcémies)
Indication	Traitement de l'OPM chez les femmes à risque élevé de fractures. PROLIA réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.
Conclusion de l'avis	La Commission prend acte de cette modification qui n'est pas de nature à modifier sa précédente évaluation.

Date de l'avis (motif de la demande)	29 octobre 2014 Extension d'indication
Indication	Traitement de l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé de fractures.
Conclusion de l'avis	La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription des spécialités PROLIA dans cette indication et rappelle que de ce fait ces spécialités ne sont pas remboursables dans « le traitement de l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé de fractures. »

► Rappel des conclusions de l'évaluation initiale (avis du 14 décembre 2011)

« 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 téraparatide, 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 :

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. »

► **Rappel des données attendues demandées par la Commission**

Dans son avis du 14 décembre 2011, 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

La commission de la Transparence avait demandé 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).

Par ailleurs, en Juin 2017, le bureau de la Commission a émis le souhait de disposer de l'ensemble des données disponibles relatives au risque de fractures vertébrales multiples observées à l'arrêt du traitement par denosumab.

► **Nouvelles données fournies dans le cadre de la présente réévaluation :**

Le dossier de réévaluation dans l'indication actuellement remboursable de PROLIA à savoir : « le traitement de l'OPM chez les patientes à risque élevé de fracture en deuxième intention en relais des bisphosphonates. » repose sur :

- les résultats de suivi en ouvert, à 10 ans, des patientes de l'étude FREEDOM,
- les résultats intermédiaires de la première phase de l'étude post-inscription PILOTE,
- les données de pharmacovigilance.

010.1 Efficacité

10.1.1 Résultats de suivi de l'étude FREEDOM⁴

L'objectif de cette phase d'extension ouverte était d'évaluer la tolérance de 10 ans de traitement par denosumab (3 ans au cours de la phase double-aveugle puis 7 ans de suivi ouvert). Au total, 4 550 patientes ayant terminé les 3 ans de la période double-aveugle de l'étude FREEDOM (soit 77 % de l'effectif initial) ont été incluses dans la phase d'extension ouverte et ont reçu une injection SC de denosumab tous les 6 mois ainsi qu'une supplémentation quotidienne en calcium (au moins 1 g) et en vitamine D (au moins 400 UI). Parmi ces patientes, on distingue :

- 2 343 patientes initialement randomisées dans le groupe denosumab au cours de l'étude FREEDOM et qui ont poursuivi le traitement par denosumab jusqu'à 10 ans et,
- 2 207 patientes initialement dans le groupe placebo qui ont reçu du denosumab pendant au maximum 7 ans.

Les patientes incluses avaient en moyenne 74,8 ans et 48,8 % d'entre-elles avaient eu des fractures après l'âge de 55 ans dont des fractures non vertébrales pour 33,7 % d'entre-elles. À l'inclusion dans l'extension, 24 à 25 % des patientes avaient des fractures vertébrales prévalentes.

Résultats

Sur les 4 550 patientes suivies, 2 626 patientes ont terminé l'extension à 7 ans (ce qui correspond à 57,7 % des patientes incluses dans l'extension et à 34 % des patientes de l'étude pivot).

Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été le retrait de consentement (43 %), la tolérance (14 %), le décès (11 %).

Les résultats d'efficacité de nature exploratoire ont suggéré :

- une augmentation continue, par rapport à la valeur initiale pendant les 10 ans de suivi, de la DMO au rachis lombaire : + 21,7 % IC95 % [21,2 ; 22,2], à la hanche : + 9,2 % [8,9 ; 9,5] et au col fémoral : + 9,0 % [8,6, 9,4],
- une augmentation continue de la DMO par rapport à la valeur initiale chez les patientes ayant reçu le denosumab pendant 7 ans (patientes initialement sous placebo) au rachis lombaire : + 16,5 % [16,1 ; 16,9], à la hanche : + 7,4 % [7,1, 7,6], et au col fémoral : + 7,1 % [6,8, 7,4].

Les résultats relatifs à l'incidence des fractures sont décrits dans les Tableaux 1, 2 et 3 ci-dessous.

Tableau 1. Incidence des fractures vertébrales dans l'étude FREEDOM

	Incidence brute	Estimation par Kaplan Meier	
	N(%)	(%)	IC 95%
Année 1			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 2207)	0 (0,0)	0,0	(0,0, 0,0)
Cohorte long terme (n = 2343)	3 (0,1)	0,1	(0,0, 0,3)
Année 2			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 2105)	1 (< 0,1)	< 0,1	(0,0, 0,1)
Cohorte long terme (n = 2244)	7 (0,3)	0,3	(0,1, 0,6)
Année 3			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 1965)	5 (0,3)	0,3	(0,0, 0,5)
Cohorte long terme (n = 2067)	10 (0,5)	0,5	(0,2, 0,8)
Année 4			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 1756)	4 (0,2)	0,2	(0,0, 0,5)
Cohorte long terme (n = 1867)	3 (0,2)	0,2	(0,0, 0,4)
Année 5			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 1646)	8 (0,5)	0,5	(0,2, 0,9)
Cohorte long terme (n = 1743)	7 (0,4)	0,4	(0,1, 0,7)
Année 6			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 1515)	12 (0,8)	0,8	(0,4, 1,3)
Cohorte long terme (n = 1585)	7 (0,4)	0,4	(0,1, 0,8)

⁴ Bone et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:4483-92.

Année 7			
Cohorte <i>de novo</i> ⁵ (n = 1394)	1 (< 0,1)	< 0,1	(0,0, 0,2)
Cohorte long terme (n = 1451)	6 (0,4)	0,5	(0,1, 0,8)

Tableau 2. Incidence des fractures non-vertébrales dans l'étude FREEDOM

	Incidence brute	Estimation par Kaplan Meier	
	N(%)	(%)	IC 95%
Année 1			
Cohorte <i>de novo</i> ⁵ (n = 2207)	55 (2,5)	2,5	(1,9, 3,2)
Cohorte long terme ⁶ (n = 2343)	34 (1,5)	1,5	(1,0, 2,0)
Année 2			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 2105)	41 (1,9)	2,0	(1,4, 2,6)
Cohorte long terme 60 mg (n = 2244)	27 (1,2)	1,2	(0,8, 1,7)
Année 3			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 1965)	46 (2,3)	2,6	(1,8, 3,3)
Cohorte long terme (n = 2067)	34 (1,6)	1,8	(1,2, 2,4)
Année 4			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 1756)	20 (1,1)	1,2	(0,7, 1,7)
Cohorte long terme (n = 1867)	28 (1,5)	1,6	(1,0, 2,1)
Année 5			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 1646)	28 (1,7)	1,8	(1,1, 2,4)
Cohorte long terme (n = 1743)	14 (0,8)	0,8	(0,4, 1,3)
Année 6			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 1515)	22 (1,5)	1,5	(0,9, 2,2)
Cohorte long terme (n = 1585)	16 (1,0)	1,1	(0,5, 1,6)
Année 7			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 1394)	23 (1,6)	1,7	(1,0, 2,4)
Cohorte long terme (n = 1451)	27 (1,9)	1,9	(1,2, 2,6)

Source : CSR Extension Study 20060289

Tableau 3. Incidence des fractures de hanche dans l'étude FREEDOM

	Incidence brute	Estimation par Kaplan Meier	
	N(%)	(%)	IC 95%
Année 1			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 2207)	13 (0,6)	0,6	(0,3, 0,9)
Cohorte long terme (n = 2343)	6 (0,3)	0,3	(0,1, 0,5)
Année 2			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 2105)	3 (0,1)	0,1	(0,0, 0,3)
Cohorte long terme 60 mg (n = 2244)	1 (<0,1)	<0,1	(0,0, 0,1)
Année 3			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 1965)	3 (0,2)	0,2	(0,0, 0,4)
Cohorte long terme (n = 2067)	3 (0,1)	0,2	(0,0, 0,3)
Année 4			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 1756)	1 (<0,1)	<0,1	(0,0, 0,2)
Cohorte long terme (n = 1867)	2 (0,1)	0,1	(0,0, 0,3)
Année 5			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 1646)	2 (0,1)	0,1	(0,0, 0,3)
Cohorte long terme (n = 1743)	3 (0,2)	0,2	(0,0, 0,4)
Année 6			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 1515)	2 (0,1)	0,1	(0,0, 0,3)
Cohorte long terme (n = 1585)	1 (<0,1)	<0,1	(0,0, 0,2)
Année 7			
Cohorte <i>de novo</i> (n = 1394)	2 (0,1)	0,2	(0,0, 0,4)
Cohorte long terme (n = 1451)	6 (0,6)	0,4	(0,1, 0,8)

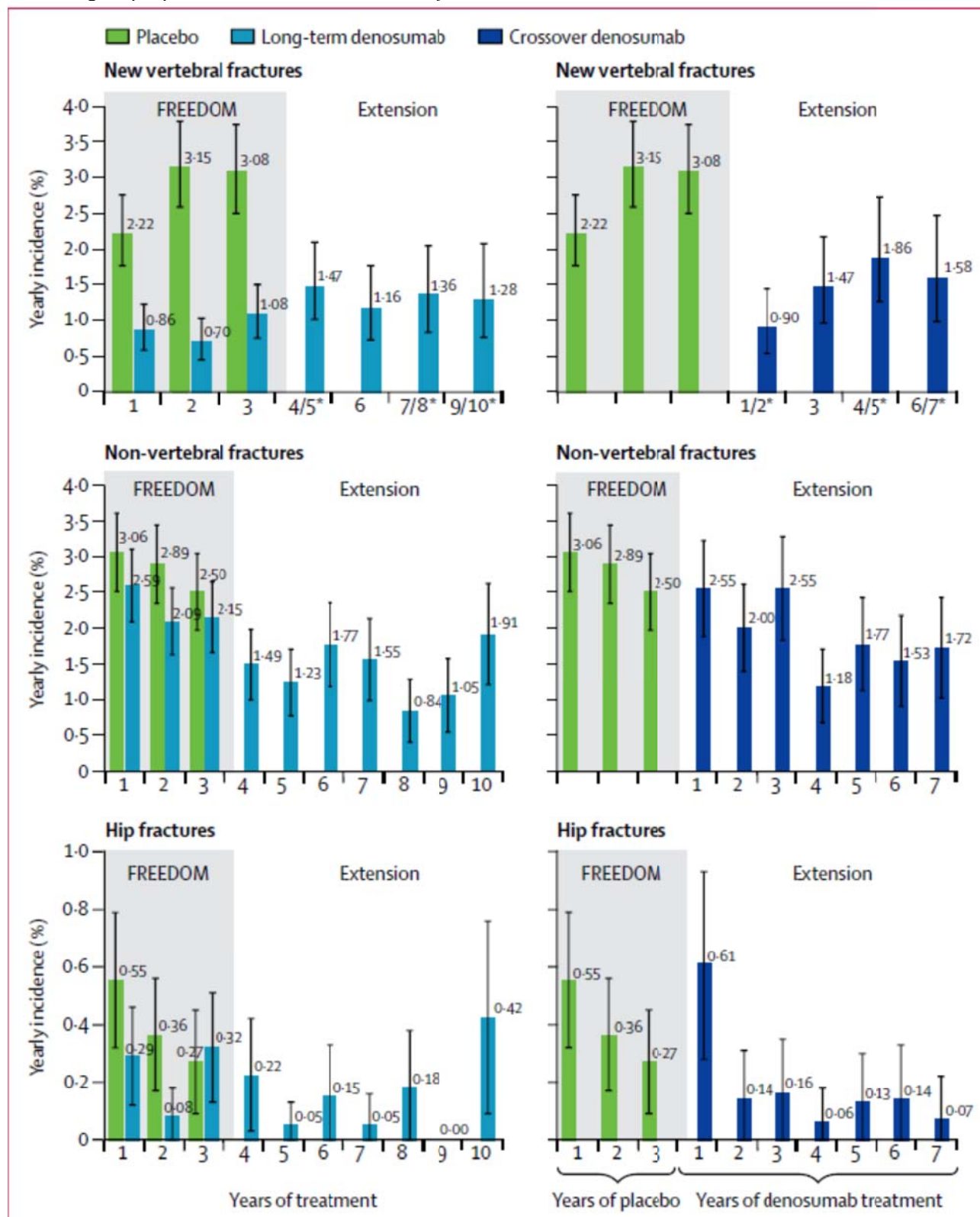
Source : CSR Extension Study 20060289

⁵ Patients initialement sous placebo traités par denosumab, durée d'exposition au denosumab de 7 ans

⁶ Patients initialement randomisés sous denosumab, durée d'exposition au denosumab de 10 ans

A noter que le RCP précise que : « l'incidence des fractures a été évaluée en tant que critère de sécurité mais l'efficacité dans la prévention des fractures ne peut être estimée compte tenu du grand nombre d'arrêts et de la méthodologie en ouvert ».

A titre indicatif, la figure ci-après extraite de la publication de Bone et al. présente les incidences cumulatives des fractures vertébrales et non vertébrales ainsi qu'une estimation de l'incidence dans le groupe placebo si celui-ci avait été poursuivi au cours de l'extension.



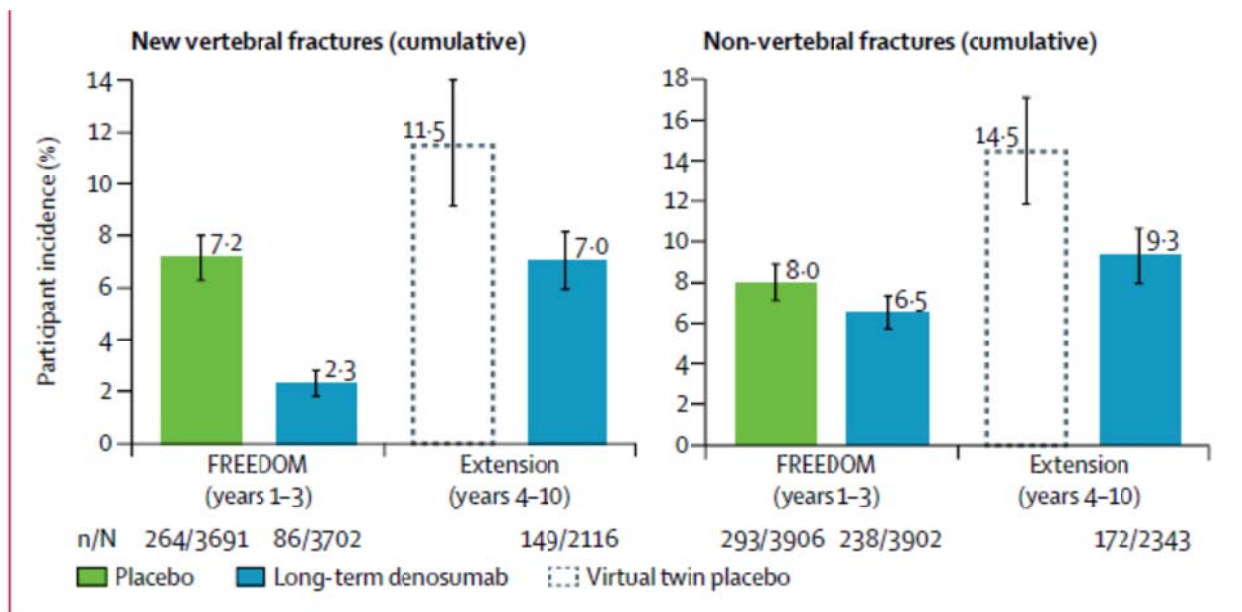


Figure 2: Yearly incidence of new vertebral, non-vertebral, and hip fractures and cumulative incidence of new vertebral and non-vertebral fractures during FREEDOM and the FREEDOM extension
 For new vertebral fractures, percentages are crude incidence (95% CI); lateral radiographs (lumbar and thoracic) were not obtained at extension years 1, 4, and 6 (long-term denosumab treatment years 4, 7, and 9). For non-vertebral and hip fractures, percentages are Kaplan-Meier estimates (95% CI). For incidence of cumulative new vertebral fractures and non-vertebral fractures, solid bars represent actual data collected and dashed bars represent virtual placebo data. Percentages for new vertebral fractures are crude incidence (95% CI) and percentages for non-vertebral fractures are Kaplan-Meier estimates (95% CI). * Annualised incidence (2-year incidence/2).

10.1.2 Données d'efficacité sur la DMO (critère intermédiaire) en relais d'un bisphosphonate

Etude de non-infériorité versus acide zolédronique oral⁷

Cette étude de non-infériorité, randomisée en double aveugle, double placebo a eu pour objectif de comparer le relais d'un bisphosphonate (BP) oral par le denosumab ou l'acide zolédronique IV (bisphosphonate IV) en termes de variation de la densité minérale osseuse (DMO, critère intermédiaire) au rachis lombaire (critère principal) à 12 mois.

L'hypothèse faite a été que le denosumab pouvait être considéré comme non-inférieur à l'acide zolédronique si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence en termes de pourcentage de la variation de la DMO lombaire à 1 an était inférieure à - 0,46%. Ce seuil correspondait à la préservation de 50% de l'effet de l'acide zolédronique.

Si la non-infériorité sur la DMO lombaire était démontrée, des hypothèses secondaires pouvaient être testées de manière séquentielle (risque alpha = 0,05). Elles incluaient :

1. la non-infériorité de l'efficacité sur la hanche totale (marge fixée à - 0,51%),
2. la supériorité de l'efficacité sur le rachis lombaire
3. la supériorité de l'efficacité sur la hanche totale.

L'analyse principale a été réalisée sur les patientes randomisées ayant eu une mesure de la DMO à l'inclusion et au moins une mesure post-inclusion.

Au total 643 femmes ménopausées, ostéoporotiques ayant été préalablement traitées par un BP oral ont été randomisées pour recevoir le denosumab 60 mg SC (injection à J1 et à 6 mois) ou l'acide zolédronique 5 mg IV à J1. Dix-huit patientes (2,8%) n'ont pas terminé l'étude.

⁷ Miller PD et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:3163-70.

Les patientes avaient en moyenne 69 ans et avaient été traitées par BP oral en moyenne depuis 6 ans.

A 1 an, la non-infériorité puis la supériorité du denosumab par rapport à l'acide zolédronique en termes de variation de la DMO lombaire et à la hanche a été démontrée. La variation moyenne de la DMO au rachis lombaire entre l'inclusion et 1 an a été significativement plus importante avec le denosumab qu'avec l'acide zolédronique (3,2% versus 1,1%; différence de 2,1% [1,6 ; 2,6] $p < 0,0001$). A la hanche totale, la variation a été de 1,9% avec le denosumab versus 0,6% avec l'acide zolédronique, différence de 1,4 [2,8 ; 3,6] $p < 0,0001$.

Autres études

Le laboratoire a fait état de deux études ouvertes ayant évalué l'efficacité en termes de DMO (critère intermédiaire) du denosumab en relais des bisphosphonates en comparaison à l'ibandronate dans une étude (étude 20080562)⁸ et au risédronate dans une deuxième étude (étude 20080099)⁹. En raison de leur méthodologie ouverte, ces études n'ont pas été décrites par le laboratoire. En effet, leur caractère ouvert, limite la portée de leurs résultats.

En conclusion, on peut regretter le choix peu pertinent d'un critère intermédiaire - le gain de masse osseuse - dans ces trois études ayant comparé le denosumab à un traitement actif en relais d'un bisphosphonate oral. Le choix d'un critère d'efficacité anti-fracturaire aurait été plus pertinent pour apprécier le bénéfice clinique du denosumab en termes de prévention des fractures ostéoporotiques.

010.2 Tolérance

10.2.1 Données issues des études cliniques

Au cours du suivi à 10 ans des patientes de l'étude FREEDOM, 4 243 patientes sur les 4 549 patientes suivies ont eu au moins un événement indésirable (EI). Au total, 373 patients ont eu des EI jugés par l'investigateur comme étant liés au denosumab, les plus fréquents ont été des douleurs des extrémités et des arthralgies.

Des EI graves ont été rapportés chez 1 959 patientes (43,1 %; 17,3 événements par 100 sujets-année), dont des EI ayant entraîné le décès chez 209 patientes (4,6 %; 0,9 événement par 100 patientes-année). Des EI graves jugés par l'investigateur comme étant liés au denosumab ont été rapportés chez 54 patientes. Parmi ces EI, des ostéonécroses de la mâchoire (9 patientes, 0,2 %), la fibrillation auriculaire (3 patientes (< 0,1 %)), les infections par *mycobacterium avium*, les ostéomyélites et vascularites (2 patientes (< 0,1 %)).

Des EI ayant entraîné l'interruption du traitement (principalement la démence, le cancer du sein) ont été rapportés chez 400 patientes (8,8 %; 1,8 événements pour 100 patientes-année). Des EI ayant entraîné la sortie de l'étude (principalement la démence) ont été rapportés chez 318 patientes (7 %; 1,4 événements pour 100 patientes-année).

Concernant les EI d'intérêts identifiés comme risques importants :

- Ostéonécroses de la mâchoire (ONM)

Une ONM a été rapportée chez 13 patientes (0,3 % ; < 0,1 événements par 100 patients-année), 11 ont été résolues, une est en cours, et une est d'issue inconnue du fait du retrait de consentement de la patiente.

- Fractures fémorales atypiques

Deux cas ont été rapportés, ils sont survenus après un traumatisme de basse énergie, l'un après 6 doses de denosumab et l'autre après 14 doses.

- Hypocalcémie

⁸ Recknor C et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol* 2013;121:1291-99.

⁹ Roux C et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone* 2014;58:48-54.

Une hypocalcémie a été rapportée chez 16 patientes (0,4 % ; <0,1 événement par 100 patients-année), dont un cas grave et 2 jugés liés au traitement.

- Hypersensibilité

Des événements d'hypersensibilité (dont arrêts circulatoires, réactions anaphylactiques, dermatites allergiques et urticaire) sont survenus chez 540 patientes (11,9 % ; 2,9 événements par 100 patients-année) dont des cas graves chez 17 patientes (0,4 %).

- Infections graves (incluant les cellulites bactériennes)

Des infections graves ont été rapportées chez 346 patientes (7,6 % ; 1,9 événements par 100 patients-année). La pneumonie était l'infection grave la plus fréquemment rapportée (92 patientes ; 0,2 %).

- Troubles cardiaques

Des troubles cardiaques ont été rapportés chez 941 patientes (20,7 % ; 6,9 événement par 100 patients-année) dont 370 patientes (8,1 %) ont eu des événements cardiaques graves. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient la fibrillation auriculaire (232 patientes (5,1 %)) et l'angine de poitrine (113 patientes (2,9 %)). Parmi les événements graves, les plus fréquents étaient la fibrillation auriculaire (90 patientes (2 %)) et l'infarctus du myocarde (45 patientes (1,0 %)).

Un décès dû à un EI cardiaque a été rapporté chez 42 patientes (0,9 % ; 0,2 événement par 100 patients-année). Aucun de ces décès n'a été jugé comme étant lié à l'utilisation du denosumab. Au total 17 patientes (0,4 %) ont dû interrompre le traitement et arrêté l'étude en raison d'EI cardiaques.

- Troubles vasculaires

Des troubles vasculaires sont survenus chez 1425 patientes (31,3 % ; 8,6 événements par 100 patients-année) dont des troubles graves chez 156 patientes (3,4 %). L'événement le plus fréquemment rapporté était l'hypertension (977 patientes (21,5 %)). Six patientes (0,1 %) ont eu un trouble vasculaire ayant entraîné le décès, parmi elles 2 patientes (<0,1%) ont eu une athérosclérose, et 2 patientes (<0,1 %) ont eu un anévrisme aortique. Aucun de ces décès n'a été jugé comme étant lié à l'utilisation du denosumab.

Ces troubles cardiaques ont entraîné la sortie de l'étude de 3 patientes (0,1 %) dans chacun des groupes, et l'arrêt du traitement chez 7 patientes.

- Retard de consolidation fracturaire

Un retard de consolidation osseuse non jugé lié à l'utilisation du denosumab a été rapporté, cependant la patiente a interrompu son traitement et est sortie de l'étude.

- Pancréatite aigüe

Une pancréatite aigüe a été rapportée chez 12 patientes (0,3%) ; < 0,1% événement par 100 patients-année), cet événement était grave chez 10 patientes (0,2%), et a entraîné le décès d'une patiente. Aucun cas n'a été jugé lié à l'utilisation du denosumab.

- Ostéonécrose autre que l'ONM

Dans l'étude, 10 patientes (0,2% ; < 0,1 événements par 100 patients-année) ont eu une ostéonécrose autre que celle de la mâchoire, graves pour 7 patientes (0,2%).

- Anomalies biologiques

Les événements indésirables biologiques graves ont été l'hyponatrémie pour 6 patientes (0,1 %), l'hypercalcémie pour 4 patientes (< 0,1 %), les déséquilibres électrolytiques pour 3 patientes (< 0,1%), la thrombocytopénie pour 3 patientes (< 0,1 %) et l'hypoglycémie, l'hyperglycémie, la leucopénie, l'hypokaliémie pour 2 patientes (< 0,1 %) dans chaque catégorie).

Les arrêts de traitements dus à ces anomalies biologiques ont été peu fréquents (7 patientes).

Ces données de tolérance issues des 10 ans de l'étude FREEDOM ont fait l'objet d'une mise à jour du RCP en juillet 2015.

Analyses combinées des données de tolérance des 4 études ayant évalué le denosumab en relais d'un bisphosphonate oral

Aucun EI nouveau n'a été identifié. Au total 3 cas de fractures fémorales atypiques ont été rapportés dans l'étude TTZ précédemment décrite dont 2 cas avec le denosumab et 1 cas avec l'acide zolédronique.

10.2.2 Données issues des rapports de pharmacovigilance

Depuis la date de 1^{ère} commercialisation au niveau mondial de PROLIA (26 mai 2010) jusqu'au 26 septembre 2016, 23 280 patients ont été exposés.

Depuis l'évaluation de la Commission de 2014, l'analyse des données post-commercialisation et issues des études cliniques a conduit aux modifications suivantes (cf. tableau en annexe) :

- suite à l'évaluation du PSUR couvrant la période du 27 Septembre 2014 au 26 Septembre 2015, le PRAC a demandé à ce que soit rajouté dans le RCP de PROLIA un nouveau risque parmi les importants risques potentiels. Il s'agit des ostéonécroses du canal auditif externe, qui fait partie de la catégorie des ostéonécroses autres que de la mâchoire.
- suite à la mise en évidence de cas d'ONM avec le denosumab, le RCP a été modifié pour intégrer des recommandations telles que le maintien d'une bonne hygiène bucco-dentaire, réaliser des bilans dentaires réguliers et le signalement immédiatement de tout symptôme oral tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, ulcères non cicatrisés ou écoulement au cours du traitement par PROLIA (avis positif du CHMP de juillet 2015).
- Il a aussi été procédé à la mise à jour des informations de sécurité d'emploi afin de minimiser le risque d'hypocalcémie (dosage de la calcémie recommandé avant instauration du traitement puis avant chaque injection, dosage supplémentaire au cours des 15 jours suivant l'instauration recommandé chez les patients prédisposés à l'hypocalcémie), (avis positif du CHMP de juillet 2015).
- l'ajout des douleurs musculo-squelettiques dans le RCP et la notice patient comme effet indésirable très fréquent (avis positif du CHMP de juillet 2015).
- Information relative à l'utilisation au long cours d'un traitement anti-résorptif (denosumab ou BP), risque d'ONM et de fractures fémorales atypiques (avis positif du CHMP de juillet 2015)

10.2.3 Données disponibles sur les fractures vertébrales multiples (FVM) à l'arrêt

Pour rappel, la présente réévaluation de PROLIA par auto-saisine de la Commission a été motivée par la publication de cas de fractures vertébrales multiples survenant à l'arrêt de ce médicament. Afin d'évaluer ce risque, la Commission a demandé au laboratoire de lui fournir l'ensemble des données disponibles. Pour répondre à cette demande le laboratoire a fourni :

- une post-hoc de l'étude FREEDOM et de son extension
- les résultats de l'évaluation de l'EMA de juin 2017

Une analyse combinée post-hoc de l'étude FREEDOM et de son extension^{10, 11} a été réalisée par le laboratoire afin d'évaluer le risque de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du denosumab.

Des données de suivi post-traitement (au moins 7 mois après la dernière dose de denosumab) étaient disponibles pour 470 patientes sous placebo et 1001 patientes traitées par denosumab au cours de l'étude FREEDOM ou de sa phase d'extension à 10 ans.

La durée moyenne de suivi par patiente pendant la période post-traitement (de la dernière dose de denosumab plus 7 mois à partir de la fin de l'étude) a été de 0,8 ans (soit un peu plus de 9 mois) dans le groupe placebo et de 0,84 ans dans le groupe combiné denosumab, la durée médiane était de 0,5 an soit 6 mois. Seulement 58/327 (18%) des patientes du groupe denosumab ont été suivies plus d'un an et 1/327 jusqu'à 2 ans. Lors de la période de suivi post-traitement, des fractures ont été rapportées chez 9,1 % (n=43) des patientes après arrêt du placebo et 7,1 % (n=71) après arrêt du denosumab. La plupart de ces fractures étaient de nouvelles fractures vertébrales pour respectivement 6,2 % (n=29) et 5,6 % (n=56) des patientes. La proportion de patientes avec fractures vertébrales multiples (≥ 2 nouvelles fractures vertébrales) était plus élevée chez les femmes qui ont arrêté le traitement par denosumab : n=34, soit 3,4% comparé aux patientes ayant arrêté le placebo : n=10, soit 2,1 %.

Chez les patientes ayant une nouvelle fracture vertébrale après l'arrêt du traitement, un pourcentage plus élevé de patientes ayant arrêté le denosumab (34/56 [60,7%]) ont eu des

¹⁰ Rapport de l'EMA

¹¹ Cummings et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM Trial and its Extension. J Bone Miner Res. 2017; 190-198.

fractures vertébrales multiples que celles ayant arrêté le placebo (10/29 [34,5%]). Les modèles de régression logistique ont montré que la présence de fractures vertébrales antérieures, avant ou pendant le traitement, était le facteur le plus prédictif de la survenue des FVM.

Les résultats de cette analyse doivent être interprétés avec prudence compte tenu des éléments suivants :

- la durée de suivi courte de cette analyse combinée (0,8 ans en moyenne soit un peu plus de 9 mois) dans la mesure où selon les données publiées dans la littérature les FVM surviennent 8 à 16 mois après l'arrêt ;
- le faible nombre de patientes suivies dans cette analyse soit 1471 patientes (797 issues de l'étude FREEDOM et 678 de l'extension) dont seulement 802 ont fait l'objet d'une évaluation radiographique au regard des effectifs de l'étude FREEDOM qui a porté sur 7808 patientes et de son extension qui a inclus 4 550 patientes ;
- la durée d'exposition faible au denosumab, seulement 142/327 patientes avaient reçu au moins 4 injections,
- les fractures multiples survenues quasi-simultanément ont été considérées comme une seule fracture,
- l'absence de puissance de cette analyse pour détecter un sur-risque de fractures multiples à l'arrêt

Les auteurs de l'article de Cummings ont relevé de plusieurs limites à cette analyse et ont considéré qu'elle pouvait avoir sous-estimé le risque de fractures vertébrales à l'arrêt en particulier en raison de la courte durée de suivi et du fait qu'une minorité de patients arrêtant le traitement ont bénéficié d'une radiographie.

o Analyse de l'EMA du 22 juin 2017

Après analyse des résultats de l'analyse combinée post-hoc, le CHMP a rejeté le 22 juin 2017 la demande du laboratoire d'ajouter le signal de FVM à l'arrêt dans le RCP « mises en garde spéciales et précautions d'emploi, et effets indésirables ». Ce, pour les raisons suivantes :

« *Les données disponibles ne soutiennent pas l'ajout d'une précaution relative à l'augmentation du risque de fracture vertébrale multiple (FVM) après l'arrêt de PROLIA, basé sur les données d'arrêt des études 20030216 et 20060289¹², en particulier :*

- *le nombre total de patientes avec nouvelles fractures vertébrales était inférieur dans le groupe de patientes ayant arrêté PROLIA*
- *il n'y a pas de mécanisme biologique plausible pouvant expliquer que l'augmentation concerne uniquement les FVM et pas les fractures vertébrales simples*
- *il y avait de nombreux déséquilibres des paramètres entre les sujets qui ont arrêté et ceux qui ont continué l'étude, tels que plus de fractures vertébrales sous traitement ou de motifs d'arrêts sous-jacents ;*
- *la valeur scientifique de cas rapportés hors études cliniques, de même que des cas ayant fait l'objet d'analyses post-hoc des 2 études 20030216 et 20060289 est discutable. »*

o Données publiées

Une analyse rétrospective actualisée et publiée en 2017¹³ de cas suisses et grecs de fractures vertébrales multiples rapportés suivant l'arrêt du denosumab (112 cas de fractures analysés) a suggéré que les fractures vertébrales multiples (en moyenne 4,7 par patiente) survenaient dans les 8 à 16 mois après la dernière injection de denosumab.

Une analyse des cas suisses publiée en 2016^{14,15,16} avait suggéré que l'administration de bisphosphonates avant l'instauration du denosumab ou après son arrêt (environ 6 mois après la

¹² Il s'agit de l'analyse combinée post-hoc de FREEDOM et de son extension

¹³ Anastasilakis AD et al. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. J Bone Miner Res 2017;32:1291-96

¹⁴ Lamy et al. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation : nine clinical cases report. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:354-58

¹⁵ Popp AW et al. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab – from clinic and biomechanics. Osteoporos Int. 2016; 27:1917-21.

dernière injection) réduit ou prévient le risque de FVM mais des études complémentaires sont nécessaires.

10.2.4 Données relatives à l'hypercalcémie à l'arrêt et au risque de cataracte sous denosumab

Hypercalcémies après arrêt du denosumab

Le 22 juin 2017, le CHMP a aussi refusé la variation ayant pour but d'ajouter le risque d'hypercalcémie à l'arrêt du traitement dans le RCP de PROLIA pour la raison suivante :

« La revue des données de sécurité incluant les études cliniques comportant plusieurs mois de suivi après la dernière dose de PROLIA suggère qu'il n'y a pas de preuve d'une relation de cause à effet entre l'arrêt du traitement par PROLIA et les hypercalcémies survenant plusieurs mois après la dernière injection de PROLIA ».

Le laboratoire a demandé le 31 mars 2017 le retrait du risque de cataracte mentionné dans le RCP de PROLIA. La décision de la Commission européenne d'AMM sur cette variation est en attente.

10.2.5 Autres informations de tolérance

Endocardites :

Le risque infectieux (pas spécifiquement les endocardites) est un risque important potentiel dans le PGR de PROLIA. A ce jour, l'endocardite n'est pas spécifiquement mentionnée dans le RCP comme effet indésirable de PROLIA.

Au cours de son développement clinique (données jusqu'au 26 septembre 2017), sur les 23 432 patients exposés au denosumab, 7 cas d'endocardites ont été rapportés dont 6 ont été considérés par les investigateurs comme non liés au denosumab. Peu d'information était disponible pour le seul cas considéré par l'investigateur comme lié au traitement par le denosumab.

Au cours du suivi de pharmacovigilance (données jusqu'au 26 août 2017), 12 événements (endocardite, endocardite bactérienne et endocardite entérococcique) ont été rapportés.

Réévaluation par l'ANSM¹⁷

PROLIA fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance.

Le 18 juin 2018, l'ANSM a publié un point de situation relatif au risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement. Onze (11) cas de fractures vertébrales auraient été déclarés en France depuis la commercialisation de PROLIA. Afin d'établir l'existence ou non d'un lien de causalité entre l'arrêt du traitement par PROLIA et la survenue de ces fractures vertébrales multiples, une enquête spécifique, en plus du suivi national de pharmacovigilance, portera sur les cas rapportés en France et à l'étranger, les résultats de cette enquête sont attendus pour l'automne.

10.2.6 Plan de Gestion de Risque

Le PGR de PROLIA intègre comme :

- risques importants identifiés : hypocalcémie, infection cutanée entraînant une hospitalisation, ostéonécrose de la mâchoire, réaction d'hypersensibilité, fracture fémorale atypique et douleur musculo-squelettique.
- risques importants potentiels : infection, événements cardio-vasculaires, affections malignes, immunogénicité, ostéonécrose en dehors de la mâchoire **incluant le canal auditif externe¹⁸, hypercalcémie suite à un arrêt de traitement** chez des patients en maturation osseuse et chez les adultes.

¹⁶ Uebelhart B et al. Retrospective Evaluation of Serum CTX Levels After Denosumab Discontinuation in Patients With or Without Prior Exposure to Bisphosphonates Osteoporosis Int 2017;8 : 2701-05

¹⁷ ANSM. Prolia (denosumab) et risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement – Point de situation 18 juin 2018.

¹⁸ Correspond à un nouveau risque identifié ajouté au PGR

- Information manquante importante : utilisation dans la population pédiatrique, utilisation chez les insuffisants hépatiques, potentielle utilisation hors-AMM.

Les études en cours incluses dans le PGR sont :

- 20090522 : Evaluation de la tolérance globale de denosumab en post-commercialisation chez des femmes ménopausées et des hommes souffrant d'ostéoporose à partir de plusieurs bases de données observationnelles.
- 20130173 : Etude clinique, prospective, multicentrique, mono bras dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du denosumab chez des enfants et adolescents atteints d'ostéogénèse imparfaite.

010.3 Données d'utilisation

10.3.1 Données de vente

Selon les informations du laboratoire, le nombre d'unités de PROLIA vendues en France a été de 10 822 unités 2013, 56 000 en 2014, 97 666 en 2015 et de 130 871 en 2016.

10.3.2 Données de remboursement (EGB) de 2014¹⁹

Le laboratoire a effectué une analyse rétrospective de l'EGB (Echantillon Généraliste de Bénéficiaires) afin d'une part de décrire la consommation des traitements anti-ostéoporotiques et le profil des patientes traitées pour OPM en France en 2014 et d'autre part de décrire les caractéristiques des patientes débutant un traitement par PROLIA ou un autre anti-ostéoporotique entre 2013 et 2014.

Il ressort de cette analyse que le profil des patientes traitées en 2014 était le suivant : l'âge moyen était de 72,6 ans et près de la moitié (47%) bénéficiait d'au moins une ALD pour une autre pathologie. La proportion de patients ayant un antécédent de fracture (sur la base de données limitées à la période de 2011 à 2014) était de 9,5%. Le prescripteur était à plus de 80 % un médecin généraliste. Les traitements les plus fréquemment prescrits étaient les bisphosphonates (2/3 des patientes).

Concernant les patientes nouvellement traitées en 2013 ou 2014, l'âge moyen était de 73,2 ans à l'instauration de PROLIA versus 69,1 ans à celle d'un autre traitement de l'OPM.

Les nouvelles prescriptions de PROLIA étaient majoritairement réalisées par un médecin spécialiste (rhumatologue à 46,4 %, gynécologue à 2,9 %, autre spécialiste 13 %). Les prescriptions initiales de PROLIA par un médecin généraliste représentaient 20,3 % des cas. La proportion de patientes nouvellement traitées par PROLIA ayant un antécédent de fracture était de 20,7 % versus 17,4 % avec les autres traitements de l'OPM. La proportion de patientes traitées au moins une fois de façon chronique par corticoïdes était de 25 % avec PROLIA versus 22,8 % avec les autres traitements de l'OPM. Au total, 93,8 % des patientes débutant un traitement par PROLIA avaient un antécédent de traitement par un autre anti-ostéoporotique (BP seul ou associé à une supplémentation vitamino-calcique dans 92,9 % des cas).

10.3.3 Étude pilote – Analyse intermédiaire au 16 décembre 2016

Dans l'avis d'inscription de PROLIA de 2011, la Commission avait émis le souhait de disposer 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).

¹⁹ Pour mémoire, la date de déclaration de 1^{ère} commercialisation de PROLIA en France est le 09/01/2012.

L'analyse intermédiaire à la date du 16 décembre 2016 de l'étude observationnelle PILOTE, dont l'objectif est de répondre à la demande de la Commission est décrite ci-dessous. Selon le calendrier fourni par le laboratoire, une deuxième analyse intermédiaire est prévue pour novembre 2017. Les résultats définitifs incluant l'analyse du critère principal et les analyses finales sont attendus pour le 1^{er} trimestre 2019.

Objectif de l'étude PILOTE

L'étude observationnelle PILOTE est une étude sur l'utilisation de PROLIA en France. Son objectif principal est d'évaluer la persistance de PROLIA à 12 mois chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (OPM). Seuls les résultats intermédiaires datés du 16 décembre 2016 décrivant les caractéristiques des patientes traitées par PROLIA ont été fournis et sont décrits ci-dessous.

Résultats

La population analysée a porté sur 518 patients recrutés entre juin 2015 et février 2016 par 90 médecins. Ces médecins étaient des rhumatologues à 68,9 %. Les médecins participants avaient été choisis parmi une liste de 2584 rhumatologues et 14 065 médecins généralistes (90 centres) suivant des patients ostéoporotiques.

Description des patientes traitées

Les patientes étaient âgées en moyenne de $72,3 \pm 9,6$ ans et avaient une OPM diagnostiquée en moyenne depuis 8 ans. Plus de la moitié des patientes ($n=305$; 59,2 %) avaient des antécédents de fractures liées à l'ostéoporose après l'âge de 50 ans. Ces fractures étaient majoritairement vertébrales (36,1 %) ; et dans 22 % des cas, ces fractures étaient non-vertébrales (dont 7,1 % de cas de fracture de hanche). La principale comorbidité était un cancer (13,2 %), les autres comorbidités étaient cardiaques autres que l'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou maladie vasculaire périphérique (10,9 %), et respiratoires (10,5 %).

La majorité des patientes (91,9 %) avaient eu une mesure de la DMO avant l'inclusion. Le T-score moyen le plus faible était de $-2,83 \pm 0,84$ quel que soit le site de mesure.

La majorité des patientes ($n=467$, soit 90,2 %) avait déjà reçu un traitement de l'ostéoporose (principalement des BP pour 448 patientes, 86 %) :

- 279 patientes avaient déjà reçu un traitement par BP au moins 3 mois au cours de l'année précédente.
- 147 patientes avaient reçu un BP moins de 3 mois au cours de l'année précédente. La contre-indication aux BP était la principale cause de cette durée de traitement (82,3 %).
- 19 patientes (3,7 %) avaient déjà reçu un autre traitement anti-ostéoporotique (ranélate de strontium, et/ou raloxifène et/ou téraparatide), et 9 d'entre elles n'avaient pas de contre-indication à être traitée par un BP.

Au total, PROLIA a été prescrit en première ligne à 48 patientes (9,3 %), parmi elles, 33 (68,8 %) n'avaient pas de contre-indication à un traitement par un BP, ce qui est contraire à la recommandation de la Commission.

Les résultats définitifs de cette étude sont attendus car ils permettront d'évaluer la persistance de PROLIA en vie réelle.

010.4 **Résumé & discussion**

Les données de suivi des patientes de l'étude FREEDOM à 10 ans dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance ont suggéré un gain de masse osseuse (critère de jugement intermédiaire) chez les patientes traitées par le denosumab.

Les données d'efficacité anti-fracturaire issues de cette analyse sont de nature exploratoire et par conséquent ne sont pas démonstratives. L'efficacité du denosumab a aussi été comparée à celle d'un traitement actif (bisphosphonate-BP oral ou IV) mais sur un critère intermédiaire peu pertinent (DMO), en relais d'un BP oral.

En conséquence, il n'existe pas de preuve de supériorité du denosumab par rapport à un BP oral ou IV, en termes de prévention des fractures.

En termes de tolérance, le denosumab expose à plusieurs risques notamment à un risque d'ostéonécrose de la mâchoire, d'ostéonécrose en dehors de la mâchoire incluant le canal auditif externe, d'hypocalcémie, d'infection, de fracture fémorale atypique.

Des fractures vertébrales multiples survenant en moyenne dans les 8 à 16 mois suivant l'arrêt du denosumab et des hypercalcémies survenant à l'arrêt ont été décrites. Pour l'heure, l'EMA a estimé que l'ajout dans le RCP d'une mise en garde sur ces risques n'était pas justifié.

Des données de suivi à plus long terme après arrêt du denosumab et avec une puissance suffisante sont nécessaires pour évaluer ces risques.

PROLIA fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance. Une enquête de pharmacovigilance spécifique concernant les fractures vertébrales multiples est en cours. Les résultats sont attendus en automne selon l'ANSM.

Sont aussi attendues, les données de l'étude PILOTE permettant d'évaluer l'observance en conditions réelles d'utilisation du denosumab (analyses descriptives de la phase 2 prévues en novembre 2017, analyses du critère principal et les analyses finales prévues pour le 1^{er} trimestre 2019). Les résultats intermédiaires actuellement disponibles de cette étude post-inscription ont mis en lumière le fait que la majorité (90,2%) des patientes traitées par PROLIA avaient antérieurement reçu un traitement de l'ostéoporose (principalement des BP pour 448 patientes, 86 %, conforme à la recommandation de la Commission). Toutefois, PROLIA a été prescrit en première ligne à 48 patientes (9,3%), parmi elles, 33 (68,8%) n'avaient pas de contre-indication à un traitement par un BP, ce qui est contraire à la recommandation de la Commission.

Discussion de l'impact en termes de santé publique

Sur la base des résultats initiaux à 3 ans de l'étude FREEDOM ayant démontré l'efficacité anti-fracturaire de PROLIA versus placebo et des données à plus long terme disponibles (10 ans) qui ont confirmé son efficacité sur un critère intermédiaire (variation DMO), il est attendu de PROLIA un impact sur la morbidité des patients traités. Toutefois, sa supériorité en termes d'effet anti-fracturaire n'a pas été démontrée par rapport aux alternatives disponibles. De plus, sa meilleure observance n'est pas démontrée en vie réelle (en attente des résultats de l'étude PILOTE sur la persistance). Il persiste des incertitudes sur sa tolérance à long terme et en particulier sur les conséquences de son arrêt. Néanmoins, PROLIA pourrait apporter une réponse supplémentaire au besoin de prise en charge des patientes ostéoporotiques du fait de son utilisation possible en cas de contre-indications aux bisphosphonates (notamment insuffisance rénale) où pour les patientes ne les supportant pas (troubles digestifs) d'autant que les alternatives aux bisphosphonates sont limitées (raloxifène et tériparatide).

010.5 Programme d'études

Dans le cadre du programme d'investigation en pédiatrie, 2 études internationales multicentriques sont actuellement en cours chez l'enfant dans l'ostéogénèse imparfaite et l'ostéoporose cortico-induite.

Dans le cadre du PGR, sont en cours :

- 20090522 : Evaluation de la tolérance globale de denosumab en post-commercialisation chez des femmes ménopausées et des hommes souffrant d'ostéoporose à partir de plusieurs bases de données observationnelles.
- 20130173 : Etude clinique, prospective, multicentrique, mono bras dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du denosumab chez des enfants et adolescents atteints d'ostéogénèse imparfaite.

010.6 Place dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu d'incertitudes sur la tolérance et sur l'observance en vie réelle, la place du denosumab dans la stratégie de prise en charge de l'ostéoporose est difficile à définir.

Toutefois, compte tenu :

- d'une efficacité anti-fracturaire du denosumab démontrée versus placebo dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique aussi bien pour la prévention des fractures vertébrales que de celles du col fémoral,
- d'une supériorité démontrée par rapport à un bisphosphonate uniquement sur un critère intermédiaire, la DMO chez des patientes ayant été préalablement traitées par un bisphosphonate (en relais des bisphosphonates),
- du nombre limité d'alternatives disponibles en dehors des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose mais,
- de l'absence de comparaison directe à un bisphosphonate pour la prévention des fractures
- des inconnues sur l'observance en vie réelle,
- le signal de tolérance sur le potentiel effet rebond à l'arrêt du traitement (en particulier les fractures vertébrales multiples),
- le profil de tolérance exposant comme celui des bisphosphonates à des effets indésirables graves notamment l'ostéonécrose de la mâchoire, les fractures fémorales atypiques,

la Commission réitère sa recommandation de réserver PROLIA à la deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates. Cette recommandation est confortée par des publications^{14,15,16} suggérant que l'exposition préalable aux bisphosphonates, limiterait l'effet rebond.

La durée optimale de traitement par PROLIA n'est pas connue. Lorsqu'un arrêt du denosumab est envisagé, il paraît indispensable de prévoir un traitement anti-résorbeur visant à éviter le rebond du remodelage osseux suivant l'arrêt du denosumab.

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

011.1 Service Médical Rendu

► 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 et altérer gravement la qualité de vie.

► PROLIA entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive 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.

► Compte tenu :

- des incertitudes sur sa tolérance notamment sur le signal de tolérance de fractures vertébrales multiples et d'hypercalcémie à l'arrêt du traitement,
 - les risques graves avérés d'ostéonécrose de la mâchoire (et du conduit auditif) et de fractures atypiques des diaphyses fémorales rapportés aussi avec les bisphosphonates,
- le rapport efficacité/effets indésirables de PROLIA est moyen dans l'attente de données complémentaires de suivi post-traitement.

► La place de PROLIA dans la stratégie thérapeutique se situe en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates.

► Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données et compte tenu des thérapeutiques disponibles, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité PROLIA.

► Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROLIA reste important dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates uniquement chez les patientes à risque élevé de fracture.

Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme :

- 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).

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication mentionnée ci-dessus et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant :

- l'efficacité anti-fracturaire du denosumab démontrée par rapport au placebo dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique aussi bien pour la prévention des fractures vertébrales que de celles du col fémoral (étude FREEDOM) mais,
 - l'absence d'étude de supériorité par comparaison directe aux bisphosphonates en termes d'efficacité anti-fracturaire, alors que cette comparaison était réalisable,
 - les préoccupations et les incertitudes relatives au signal de fractures vertébrales survenant à l'arrêt du traitement (effet rebond),
 - le profil de tolérance exposant comme celui des bisphosphonates aux ostéonécroses de la mâchoire et fractures fémorales atypiques,
 - des inconnues sur l'observance en vie réelle avec la nécessité d'un suivi et d'une observance stricte pour limiter les risques d'interruption de traitement et d'effet rebond,
- la Commission de la transparence considère que PROLIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture, en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates.

La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés dans la partie 7 du présent document.

011.3 Population cible

La population cible de PROLIA est représentée par les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique à risque élevé de fracture [c'est à dire d'une part les femmes avec une fracture par fragilité, d'autre part par les femmes ménopausées, sans fracture par fragilité osseuse mais ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score <-3) ou un T-score $\leq$ -2,5 associé à plusieurs facteurs de risque de fracture] traitées en deuxième intention, en relais d'un traitement par bisphosphonates.

La population des femmes ayant une ostéoporose peut être estimée à partir des données suivantes :

- Environ 25% des femmes de 65 ans et 50% des femmes de 80 ans présenteraient de l'ostéoporose²⁰.
- Selon l'INSEE²¹, la population féminine comprise entre 65 ans et 80 ans était de 4,1 millions au 1^{er} janvier 2017 et celle de plus de 80 ans de 2,6 millions.

Selon ces données, la population présentant une ostéoporose post-ménopausique pourrait être estimée à environ 2,3 millions de femmes.

Néanmoins, seulement une part de cette population sera assujettie à un traitement médicamenteux.

D'après le rapport au ministre chargé de la Sécurité Sociale et au Parlement sur l'évolution des Charges et des Produits de l'Assurance Maladie au titre de l'année 2016, 845 000 personnes étaient sous traitements spécifiques de l'ostéoporose en 2013 dont environ 700 000 sous bisphosphonates.

Il est difficile d'estimer précisément la totalité de la population cible des patientes potentiellement éligibles à un traitement par PROLIA.

²⁰ DGS/ GTNDO (Groupe technique national de définition des objectifs de santé publique). Rapport du GTNDO : Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition d'objectifs. 13 mars 2003. Page 94

²¹ INSEE. Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2017, France.
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>

En effet, 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).

Or il est très difficile de collecter les données sur la DMO.

Le chiffre de 700 000 est issu d'une population rejointe qui peut ne pas avoir inclus des patientes relevant du traitement mais non traitées et des patientes traitées à tort.

En conclusion, la population cible de PROLIA est difficile à estimer précisément et les données de ventes de PROLIA sont largement inférieures à cette estimation (75 098 patientes uniques ont eu un remboursement au moins 1 fois sur l'année 2016 de PROLIA selon le SNIIRAM).

Conclusion

La population cible de PROLIA est au maximum de 700 000 patientes.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

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

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude PILOTE actuellement en cours dont les résultats sont attendus pour le 1^{er} trimestre 2019.