



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 février 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. **EVENITY – Inscription**

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour EVENITY, nous avons un déport. M. Luton doit quitter la séance.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez maintenant la demande d'inscription sur les listes Sécurité sociale et collectivités de la spécialité EVENITY en solution injectable en stylo prérempli dans le cadre de son AMM obtenue en décembre 2019, il y a plus d'un an, dans le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture. Le laboratoire sollicite le remboursement pour une population plus restreinte que celle de l'AMM que je viens de vous citer, à savoir chez les femmes qui ont au moins un antécédent de fracture sévère.

Je me permets juste de vous faire un bref rappel sur la terminologie qui se recoupe un peu. On parle d'ostéoporose quand la densité minérale mesurée par T-score est inférieure à -2,5 et en l'absence de toute autre cause d'ostéopathie déminéralisante ou fragilisante, d'ostéoporose sévère quand le T-score est inférieur à -5 avec un antécédent de fracture, peu importe la fracture, de patientes à risque élevé de fracture, à savoir celles qui ont aussi un antécédent de la fracture ou en l'absence de fracture, avec un T-score inférieur à -3 ou avec d'autres facteurs de risque. Quand on parle de fractures sévères, ce sont les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de l'extrémité supérieure de l'humérus, des vertèbres, du bassin, du fémur distal, de trois côtes simultanées ou du tibia proximal. Ces fractures sévères sont associées à un excès de mortalité.

EVENITY est le romosozumab d'anticorps monoclonal qui inhibe la sclérostine, donc il y a un double effet ostéoformateur et antirésorptif. La posologie est une injection sous-cutanée mensuelle avec un traitement limité à un an et une recommandation de faire un relais par bisphosphonates. Son utilisation est contre-indiquée chez les patients qui ont un antécédent d'infarctus ou d'AVC, mais on y reviendra.

Concernant la stratégie thérapeutique qui sera développée par Aymeric, mais pour la bonne compréhension de ce qui va suivre, parmi les traitements préventifs médicamenteux dont on dispose en première intention et chez les patientes à risque élevé, comme c'est le cas ici, on utilise généralement des bisphosphonates en première intention, ce qui est le traitement de référence. Le téraparatide, spécialité FORSTEO, peut également être utilisé généralement en cas d'ostéoporose très sévère avec antécédent de deux fractures vertébrales. À partir de la deuxième ligne, on peut utiliser les bisphosphonates ou le téraparatide, mais également le romosozumab Prolia, un autre anticorps monoclonal, que la commission a restreint, notamment à la deuxième intention, après bisphosphonates.

Concernant les données disponibles, il s'agit des résultats principalement de deux études cliniques randomisées contrôlées *versus* comparateur actif. La première étude pivot ARCH a comparé le romosozumab à l'alendronate, un bisphosphonate chez des patientes ménopausées qui ont une ostéoporose sévère et au moins un antécédent de fracture sévère. La seconde, c'est l'étude support STRUCTURE qui a comparé le romosozumab au téraparatide chez des patientes qui étaient en deuxième ligne et avaient été précédemment traitées par

bisphosphonates. Le laboratoire a également soumis les résultats d'une troisième étude, l'étude FRAME, mais qui a été menée principalement chez des patientes qui étaient peu sévères et ne correspondaient pas totalement à l'AMM d'EVENITY. Les résultats n'ont donc pas été rapportés dans le document préparatoire, mais simplement certains résultats de tolérance cardiovasculaire.

Dans l'étude ARCH, rapidement, le romosozumab était administré pendant douze mois et l'étude était en double aveugle *versus* alendronate. Après les douze mois, les patientes passaient en ouvert et recevaient toutes l'alendronate. Au total, 4 093 patientes ont été randomisées, d'âge médian de 74,3 ans, avec plus de 50 % des patientes de plus de 75 ans. Il s'agissait de patientes à risque élevé de fracture au regard du T-score et des antécédents. Les résultats sur les co-critères de jugement principaux ont démontré la supériorité du romosozumab par rapport à l'alendronate sur le pourcentage de patientes qui ont eu une nouvelle fracture vertébrale jusqu'au 24^{ème} mois, avec 4,1 % *versus* 8 %, soit une différence de 3,9 % statistiquement significative. Le second co-critère de jugement principal était le pourcentage de patientes ayant eu une fracture clinique, c'est-à-dire une fracture non vertébrale ou vertébrale clinique et ce jusqu'à l'analyse principale avec un suivi médian de 33 mois. On avait un pourcentage de 9,7 % dans le groupe romosozumab *versus* 13 % dans le groupe contrôle, soit une différence de 3,3 % statistiquement significative. Les résultats montrent aussi la supériorité du romosozumab par rapport à l'alendronate sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés qui étaient principalement des critères qui évaluaient la densité minérale osseuse.

Rapidement, l'étude STRUCTURE avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du romosozumab par rapport au téraparatide administré pendant douze mois. 436 patientes ont été randomisées dans cette étude. Toutes avaient reçu un traitement par bisphosphonates pendant au moins trois ans avant l'inclusion. La supériorité du romosozumab a été démontrée sur le critère de jugement principal qui était la variation de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche jusqu'au 12^{ème} mois. La supériorité du romosozumab a également été démontrée sur les autres critères de jugement secondaire hiérarchisés, mais il n'y avait que des critères de densité minérale osseuse. Il n'y avait pas d'évaluation de l'efficacité sur le risque fracturaire dans cette étude.

Concernant les résultats de tolérance, la quasi-totalité des patientes avait reçu douze doses de traitement. Les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés étaient des rhino-pharyngites, des arthralgies et des douleurs dorsales. La fréquence des événements indésirables était généralement comparable entre les groupes dans les études, de même que pour les événements indésirables graves et ceux ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les événements indésirables graves les plus fréquents étaient des infections.

La principale problématique de ce dossier – et je ne ferai que l'évoquer, parce qu'Aymeric y reviendra – est le profil de tolérance cardiovasculaire. Une analyse *poolée* a été réalisée concernant la tolérance cardiovasculaire dans les trois études pivot d'EVENITY. Un comité d'adjudication indépendant a analysé tous les événements cardiovasculaires de ces études. L'analyse *poolée* montre une différence numérique en défaveur du romosozumab sur le nombre d'événements indésirables graves cardiovasculaires et une différence statistiquement significative à douze mois sur le nombre d'événements cardiovasculaires majeurs, c'est-à-dire AVC, infarctus du myocarde ou décès d'origine cardiovasculaire.

Le surrisque de mortalité cardiovasculaire et d'événements cardiovasculaires majeurs est le plus important dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 75 ans. Il ne semblait pas y avoir de déséquilibre entre les groupes de traitement entre l'étude ARCH et de l'autre étude pivot FRAME qui pourrait expliquer la différence de risque dans ces deux études. Dans l'étude ARCH, aucun sous-groupe n'a été mis en évidence dans lequel il n'y aurait pas de surrisque. Aucun mécanisme d'action attribuable romosozumab n'a été mis en évidence. Ce risque cardiovasculaire a été l'une des raisons du refus initial de l'AMM européenne du romosozumab. Néanmoins, il y a eu un réexamen, avec des mesures de minimisation du risque supplémentaires proposées par le laboratoire qui ont été jugées suffisantes par l'EMA.

Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR III et un ISP et il y a eu une contribution de l'association de patients.

M. le Président.- Merci. Aymeric.

M. le Dr BINARD.- C'est un médicament indiqué dans l'ostéoporose sévère, avec une injection mensuelle et un traitement de douze mois, puis un relais par bisphosphonates.

Concernant les données d'efficacité, elles sont assez solides. Ce sont principalement les données de l'étude ARCH qui est la plus importante dans une population avec une ostéoporose sévère. Toutes les patientes avaient déjà fracturé. C'était une étude *versus* alendronate, l'un des traitements de référence, en tout cas l'un des bisphosphonates de référence dans cette population qui dans les méta-analyses réduit d'environ 50 % le risque relatif de nouvelle fracture. Deux co-critères principaux étaient la survenue d'une fracture vertébrale à 24 mois et la survenue d'une fracture clinique non vertébrale et vertébrale. 4 000 patients ont été inclus, des patients plutôt relativement âgés, puisqu'on avait un âge moyen de 74 ans et 53 % avaient plus de 75 ans. Des 2 tiers des patients avaient au moins eu 2 fractures vertébrales, donc une population assez sévère et 37 % avaient au moins eu une fracture vertébrale et des fractures périphériques.

À 24 mois, on a une supériorité du traitement *versus* alendronate, avec 73 fractures évitées, ce qui fait une diminution du risque relatif *versus* alendronate de 50 %. On a à peu près le même nombre de fractures uniques et évitées de 68, avec une diminution de 27 % du risque relatif.

Les critères de DMO sont tous supérieurs à l'endronate aux différents sites dans l'analyse hiérarchique. Le dernier point de l'analyse hiérarchique était la survenue de fractures non vertébrales qui était aussi significative, avec 39 fractures évitées et un risque relatif diminué de 41 % par rapport à l'alendronate.

Si tous les critères hiérarchiques étaient positifs, ils s'autorisaient à analyser de façon exploratoire les autres critères. La survenue d'une fracture ostéoporotique majeure a été évitée. Il y a 63 fractures évitées, ce qui était une diminution du risque évaluée à 32 %. Il y a eu 25 fractures de hanche évitées, ce qui était une diminution du risque de 38 %. 24 fractures vertébrales multiples, cascades fracturaires ont été évitées, ce qui fait une diminution du risque de 48 %.

Dans cette population, en termes d'efficacité *versus* un traitement de référence tout à fait satisfaisant, on a un gain sur l'ensemble des données et l'ensemble des sites.

Je vais parler une petite minute de l'étude FRAME qu'on n'a pas détaillée dans le DP, mais qui est importante. L'étude ARCH avait inclus 4 000 patients avec ostéoporose fracturaire sévère. L'étude FRAME était une étude à peu près de même *design*, c'est-à-dire douze mois de traitement, puis un suivi par dénosumab cette fois. C'étaient 7 000 patients inclus, des patients qui avaient une ostéoporose moins sévère pour la plupart. 60 % avaient une ostéoporose considérée comme non sévère et à peu près 40 % des patients de cette étude avaient une ostéoporose sévère. C'est une population qui était plus jeune. La moyenne d'âge était à 70 ans *versus* 74 ans dans la population ARCH, avec 68 % qui avaient moins de 75 ans, donc une proportion de moins de 75 ans largement plus représentée que dans l'étude ARCH.

Il y avait une diminution du risque relatif pour les fractures vertébrales de 70 %. C'était *versus* placebo pour les douze premiers mois de traitement, à la différence d'ARCH qui était *versus* alendronate.

La dernière étude pivot était l'étude STRUCTURE qui était face au téraparatide en deuxième intention. Pour le coup, c'était chez des patients qui avaient une ostéoporose fracturaire vertébrale ou non vertébrale, mais avaient déjà eu des bisphosphonates. Cette comparaison avec le téraparatide a été faite sur des critères de DMO qui est un critère intermédiaire. On sait que dans cette population, le téraparatide marche un peu moins bien du fait de l'effet rémanent du bisphosphonate. En tout cas, le traitement romosozumab est supérieur au téraparatide, avec des gains de DMO qui semblent à peu près comparables à ce qu'on voit chez les patients naïfs de traitement, ce qui suggère, en tout cas sur un critère intermédiaire, une efficacité conservée en deuxième ligne après bisphosphonates.

La tolérance est le point d'attention du dossier. Je vais juste parler du risque cardiovasculaire, parce que les autres événements sont assez comparables entre les deux groupes, sans signal particulier. L'étude ARCH qui était *versus* alendronate avait inclus 4 000 patients. Des événements cardiovasculaires graves ont été numériquement supérieurs dans le groupe romosozumab, avec 50 patients qui ont eu un événement cardiovasculaire graves *versus* 38 patients dans le groupe alendronate, ce qui fait 2,5 % *versus* 1,9 % et une différence en valeur absolue de 2 événements. Seize patients ont eu un infarctus du myocarde dans le groupe romosozumab *versus* cinq dans le groupe alendronate. Il y a eu treize AVC dans le groupe romosozumab *versus* sept dans le groupe alendronate. Il y a eu 53 événements cardiovasculaires dans le groupe romosozumab, donc 2,6 % *versus* 32 dans le groupe alendronate, soit 1,6 %, ce qui fait une différence de 21 événements dans cette population ARCH.

Quand on fait une analyse en fonction du critère d'âge, pour les moins de 75 ans, il y a un risque de 1,76, avec un intervalle de confiance de 0,74 à 4,2. Par contre, pour les patients de plus de 75 ans, c'est un risque de 1,93, avec un intervalle de confiance de 1,01 à 3,7.

La curiosité de ce dossier en parallèle est l'étude FRAME qui avait inclus 7 000 patients, donc des patients un peu plus jeunes aussi, avec ostéoporose globalement moins sévère, en tout cas pour 60 % des patients. Elle n'a pas montré de risque cardiovasculaire. Il n'y a donc pas eu de différence, les bras étaient équilibrés. C'était *versus* placebo les douze premiers mois, je

vous le rappelle.

Le risque de décès dans l'étude FRAME était équilibré *versus* le groupe placebo. Dans l'étude ARCH, il y a encore eu des différences numériques, avec 17 décès cardiovasculaires *versus* 12, donc une différence de 5 décès, ce qui fait 0,8 % *versus* 0,6 %. Les décès toutes causes étaient aussi numériquement en défaveur du romosozumab, avec 30 patients dans le groupe traitement *versus* 22 dans le groupe alendronate, donc 1,5 % *versus* 1 %, soit 8 décès de différence. Tout cela est encore tiré par les analyses secondaires par le groupe de plus de 75 ans, avec un risque de 2,4 décès toutes causes et un intervalle de confiance de 1,03 à 5,40.

Comme je vous le disais, la curiosité était la discordance entre deux études pivot de grande taille sur le risque cardiovasculaire. Plusieurs choses ont été discutées. Il y a eu l'hypothèse qu'éventuellement, dans l'étude ARCH qui était *versus* bisphosphonates *versus* l'étude FRAME qui était *versus* placebo, les bisphosphonates auraient pu avoir un rôle protecteur cardiovasculaire et on mesurerait un surrisque dans le groupe romosozumab, mais un risque normal *versus* un surrisque dans le groupe alendronate. Il est vrai qu'il y a eu quelques publications sur le rôle protecteur des bisphosphonates, mais ce n'est pas du tout démontré et ce sont des effets secondaires plutôt à long terme. Il est difficile d'imaginer que douze mois suffisent. C'est donc une hypothèse qui a été assez vite écartée.

Il y a eu des comparaisons *versus* des registres suédois qui en ont conclu à ce que finalement, le risque observé dans l'étude ARCH est conforme à ce qu'on attendait. Il est aussi difficile de retenir ça, parce que finalement, dans une même population exposée à un traitement, on a tout de même une différence. Même si la comparaison est intéressante sur l'importance du niveau de risque, elle ne permet pas d'écarter l'effet du traitement.

En termes de population, comme je vous le disais tout à l'heure, les populations des essais ARCH et FRAME sont vraiment différentes, avec des patients nettement plus âgés dans l'étude ARCH et des analyses secondaires. À la fois en termes de risque décès toutes causes et de risque cardiovasculaire dans la population de plus de 75 ans, le critère d'âge semble vraiment avoir un impact. C'est aussi une ostéoporose plus sévère, sachant qu'il y a quand même quelques facteurs de risques cardiovasculaires, comme le tabagisme et la sédentarité qui sont communs aux risques cardiovasculaires. L'ostéoporose sévère en soi peut être éventuellement associée à un risque cardiovasculaire plus élevé.

Il n'y avait pas de déséquilibre dans les deux bras sur les facteurs de risque cardiovasculaire. Ce qui a été proposé par le laboratoire à l'EMA après réanalyse des nombreuses données, c'était d'exclure les patients qui avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et d'AVC. Ils ont donc refait une analyse sur les 40 % les plus sévères de FRAME et tous les patients d'ARCH. Il y avait un excès de mortalité dans le groupe traitement pour événements cardiovasculaires majeurs de 23 pour 1 000 patientes, ramené à 3 pour 1 000 patientes, si on exclut les patients qui ont un risque d'infarctus du myocarde ou d'AVC. Effectivement, c'est une nette réduction du risque en valeur absolue qui n'est pas complètement écrasé par cette mesure d'exclure les patients ayant des antécédents d'AVC et d'infarctus du myocarde.

Le risque était de 4,4 % d'événements cardiovasculaires majeurs dans le groupe traitement *versus* 2,6 % pour la population avec des antécédents d'AVC et d'IDM. Quand on exclut cette population, le risque est de 1,4 % *versus* 0,9 % dans le groupe traitement. Si on exclut les

patients avec des pathologies cardiovasculaires, on équilibre quasiment, puisqu'on retombe sur 0,8 *versus* 1,2. On équilibre donc ce risque cardiovasculaire.

Malheureusement, on n'a pas cette analyse en incluant en plus, par exemple, le critère d'âge qui n'a pas été analysé en tant que tel associé aux pathologies cardiovasculaires qui semble pourtant déterminant, à la fois sur les données de FRAME qui ne retrouve pas le risque dans une population plus jeune, à la fois sur les données cardiovasculaires d'ARCH en fonction du critère d'âge et en termes de mortalité toutes causes.

Je vous passe les enjeux de l'ostéoporose. Ce sont 80 000 fractures sévères par an, une influence sur la morbidité et la mortalité, un enjeu important d'arriver à diminuer le risque fracturaire le plus vite possible, parce que le risque de fracture est majeur dans la première année et la deuxième année suivant un premier événement fracturaire. Par exemple, il y a eu des études importantes de la CNAM et sur 77 000 hospitalisations pour une fracture en 2013, 7 % des patients étaient décédés 12 mois plus tard.

En termes d'efficacité, on a un traitement de référence qui diminuait déjà le risque de 50 % sur l'ensemble des fractures, des données d'efficacité robustes et convaincantes sur un gain. Il y a une utilité clinique à avoir un traitement d'attaque qui a en plus une action un peu particulière, puisqu'il agit à la fois sur l'ostéoformation et inhibe la résorption, alors que la majeure partie des traitements sont des antirésorbeurs et qu'il n'y a que le téraparatide qui est d'une efficacité juste ostéoformatrice. La question centrale est celle de la tolérance cardiovasculaire.

L'AMM a limité à l'ostéoporose sévère avec un risque élevé de fracture. En formulation, je trouve que c'est presque un pléonasme, l'ostéoporose sévère à risque élevé de fracture. Il y a une certaine ambiguïté. Le laboratoire propose de limiter à l'ostéoporose avec antécédent de fracture sévère, ce qui me paraît tout à fait légitime pour qu'il n'y ait pas d'ambiguïté. L'AMM a contre-indiqué aux antécédents d'AVC et d'infarctus du myocarde. C'est la moindre des choses, mais à mon sens, ce n'est pas suffisant pour ce médicament. Le critère d'âge est important et ça avait été un peu discuté à l'AMM, mais pas retenu. Je crois qu'il faut limiter ce traitement aux patients de moins de 75 ans et à l'absence de pathologie cardiovasculaire existante, avec une évaluation du risque cardiovasculaire.

Dans cette population de moins de 75 ans avec une ostéoporose sévère définie par l'existence d'une fracture sévère sans antécédent cardiovasculaire, ce traitement a une place de choix dans la stratégie thérapeutique. On limite très grandement le risque cardiovasculaire, d'après les nombreuses analyses. C'est une population encore plus restreinte que l'AMM. Le laboratoire sollicite un SMR important et une ANSMR III. Dans cette population très restreinte, mon avis est plutôt un SMR important et une ASMR de niveau IV. Je crois que j'ai tout dit.

M. le Président.- Merci, Aymeric. Il y a une contribution de patients. Pierre Foucaud.

M. le Dr FOUCAUD.- L'AFLAR, Association française de Lutte antirhumatismale est une association de patients qui se prévaut d'un nombre cumulé d'adhérents et sympathisants de 490 000 personnes. En 2019, son budget a été de 100 500 euros assurés par l'industrie pharmaceutique à hauteur de 94 %. La contribution du CLD pharma représente 1,8 % des recettes.

L'association a rédigé le Livre blanc des états généraux de l'ostéoporose qui a été présenté au Sénat en 2017 et s'appuie sur ce document dans sa contribution. L'accent est mis sur l'importance que revêt l'ostéoporose, phénomène de société lié au vieillissement de la population. On estime que 40 % des femmes de plus de 50 ans seront victimes d'une fracture ostéoporotique avant leur fin de vie et 14 % des hommes. Il s'agit d'une pathologie présentée comme sous-diagnostiquée et sous-traitée. En 2016, l'analyse des consommations de soins issus du SNIIRAM pointe clairement une insuffisance de prise en charge des sujets à haut risque de fracture ostéoporotique et plus encore une inertie thérapeutique après fracture. Il a été constaté une baisse annuelle de 6 % du nombre de prescriptions de densitométries osseuses, corrélée à une augmentation du nombre de fractures qui a progressé entre 2011 et 2013 de 10 %.

C'est une maladie silencieuse jusqu'à la survenue de la première fracture. Elle peut faire alors entrer le patient dans une spirale aboutissant à de nouvelles sources de souffrance, de perte de taille, de perte d'autonomie, de surrisque de décès dans plus de 20 % des cas après certaines fractures. En 2008-2009, 95 000 patients de plus de 54 ans, dont 3 quarts de femmes ont été hospitalisés pour une fracture du col du fémur compliquant une ostéoporose. Une femme sur cinq et un homme sur trois sont morts dans l'année qui a suivi. Parmi les survivants, 30 % des patients sont atteints de dépendance permanente, 40 % sont incapables de marcher sans aide et 80 % sont incapables de réaliser sans aide au moins une activité de la vie courante, avec une forte interaction entre handicap, état psychologique et insertion sociale. La moitié environ des sujets victimes d'une fracture de hanche pathologique ne retrouve pas son autonomie antérieure, ce qui la conduit régulièrement à quitter son domicile pour vivre en institution.

C'est aussi une maladie coûteuse. En 2017, le fardeau économique des fractures de fragilité a été estimé à 5,4 milliards d'euros. 65 % des coûts concernaient les soins de la première année suivant la fracture, 27 % les soins à long terme liés au handicap et 7 % le traitement pharmacologique. La progression du coût pourrait atteindre 6,8 milliards d'euros en 2030.

L'association met en exergue la clarté des recommandations de la Société française de Rhumatologie et du GRC actualisées en 2017 et celles de la Haute Autorité de Santé en 2019. Pour autant, l'ostéoporose est qualifiée en situation de crise, avec un défaut de diagnostic, notamment en cas de fracture vertébrale souvent asymptomatique, une sous-estimation de la gravité des fractures, un échec de la prévention secondaire après fracture et la réticence d'un certain nombre de patients à prendre un traitement anti-ostéoporotique. Eux-mêmes véhiculent volontiers des projections erronées, influencées par certains médias qui présentent la maladie comme inventée par l'industrie pharmaceutique et surdimensionnent certains événements indésirables graves, comme les exceptionnelles ostéonécroses de mâchoire avec les bisphosphonates, mais si le praticien, médecin généraliste dans 70 % des cas, prend le temps d'expliquer la balance bénéfices-risques des traitements, ceux-ci sont bien pris, bien tolérés, au prix d'une consultation souvent longue. L'association n'a pu recueillir de retour d'expérience du romosozumab, mais vu le mode d'action novateur, les résultats antifracturaires importants, l'attente est forte, avec un réel espoir d'amélioration de la qualité de vie et de réduction de la souffrance.

Le profil de tolérance, notamment cardiovasculaire, doit être bien connu pour un rapport bénéfices-risques en faveur du traitement. L'injection sous-cutanée mensuelle pendant un an

recueille un *a priori* favorable augurant d'une bonne observance. L'accès au traitement pourrait constituer une opportunité de traiter plus tôt, en tout cas au minimum au cours de la première fracture sans (*inaudible*, 02.25.08) les règles hygiéniques et diététiques élémentaires.

J'en ai terminé.

M. le Président.- Il y a pas mal de questions et de commentaires. Michel voulait faire un commentaire en premier.

M. le Pr CLANET.- Aymeric, je vais te challenger un peu. J'ai le sentiment qu'on se trouve un peu dans la même situation que pour les amputations avec les glifozines ou les problèmes cardiovasculaires avec des anti-inflammatoires. On a un médicament qui a une certaine efficacité, dont tu nous as démontré incontestablement qu'elle était réelle, avec un signal qui n'est tout de même pas un signal de rien, parce que c'est un signal de surmortalité. La question est de savoir si on a en face de cela un besoin suffisant d'un tel médicament qui sera proposé à des personnes de moins de 75 ans sans facteur de risque cardiovasculaire, etc. C'est pour un bénéfice qui, sur le plan de l'efficacité, est peut-être un peu plus marqué, mais dans lequel on a d'autres types de médicaments, avec une qualité de vie qui n'a pas été démontrée comme étant supérieure à ceux qui prennent des bisphosphonates. Je te challenge donc sur le besoin. A-t-on besoin de ce médicament ? Après, on discutera éventuellement de savoir s'il faut lui donner une ASMR V, IV ou III. Je n'en sais rien, mais d'abord, est-ce qu'on en a vraiment besoin ?

M. le Dr BINARD.- Est-ce qu'on a besoin de nouveaux médicaments, surtout en première ligne ? Globalement, oui. C'est la première fois qu'on voit à l'admission un traitement de l'ostéoporose qui arrive avec des données comparatives *versus* un traitement de référence dans la première ligne. Le seul essai connu *versus* un traitement comparatif est un essai récent du téraparatide *versus* bisphosphonates qui a démontré une meilleure efficacité sur le critère de fracture vertébrale, mais pas sur le critère de fracture non vertébrale. Toutes les autres données et tous les autres médicaments ont des données *versus* placebo ou *versus* des comparaisons, éventuellement en termes de DMO, mais pas forcément faits par l'industrie.

Ce qu'il faut bien prendre en compte dans la pathologie de l'ostéoporose, c'est que parfois, on analyse ça comme si l'événement fracturaire était une exacerbation dans une pathologie, mais c'est un événement définitif, la fracture. Quand vous faites une fracture vertébrale, elle ne se répare jamais. La vertèbre reste déformée, il y a des pertes de taille, des troubles de la statique, des déformations vertébrales qui se mettent en place. Si on se fracture la hanche, c'est la prothèse, éventuellement après des douleurs. En termes de morbidité, c'est un événement assez définitif, après qu'il y a eu éventuellement des douleurs. Il y a aussi une surmortalité. On n'évite pas qu'une fracture, comme quand on l'imagine la fracture d'un enfant qui s'est cassé le poignet, à qui on met un plâtre et on oublie. Il y a un moment où il n'est pas normal de se fracturer lors de gestes anodins ou des choses comme ça. Ça a un vrai impact, à la fois pour le système de soins et le système de santé. Il y a vraiment une démonstration du risque imminent de fracture, c'est-à-dire que pour tout événement fracturaire grave, c'est vraiment dans les deux premières années où le risque de refracture est important. Ce risque de refracture et de cascade fracturaire est vraiment quelque chose de

sévère pour les patients. Tout traitement qui permet de gagner là-dessus est plutôt « bon à prendre ».

Par rapport à un comparateur qu'on peut qualifier de référence dans une population sévère, on a évité 73 fractures en vertébral, 68 fractures cliniques, 25 fractures de hanche au moins dans le groupe traitement, 73 fractures majeures. À l'échelle populationnelle, on peut noyer ça, en disant que c'est pour 4 000 patients, mais à l'échelle individuelle, ça a une vraie importance. Après, je suis entièrement d'accord avec toi sur le fait que ce qu'on gagne d'un côté, il ne faut pas le perdre de l'autre. C'est toute la question du risque cardiovasculaire. C'est un traitement qui est approuvé aux États-Unis dans les mêmes conditions que ce qu'a prévu l'AMM de l'EMA. Personnellement, je trouve que ce qui a été rédigé dans l'AMM n'est pas assez restrictif compte tenu du risque. En valeur absolue, ce risque ne reste pas non plus énorme sur la population. Ce qui a plutôt tendance à me rassurer est qu'on a quand même eu une étude dans une population un peu plus jeune où il ne s'est rien passé et où il n'y a eu aucune différence du risque. Dans l'étude FRAME qui a comparé au placebo sur 7 000 patients, aucune différence du risque cardiovasculaire n'a été mise en évidence.

Si je vais plus loin que le RCP et ce qui m'est donné, c'est-à-dire que j'exclus les patients aux antécédents de pathologies cardiovasculaires, le risque relatif s'équilibre dans les deux groupes. C'est pour ça que dans ma proposition, je crois qu'il faut aller plus loin que ce que propose l'AMM. Personnellement, je ne comprends pas pourquoi le critère d'âge n'a pas été retenu, même s'il a été suggéré. C'était un avis divergent des experts, mais que ce soit dans l'étude ARCH ou dans les analyses secondaires, chaque fois qu'on regarde un critère d'âge, c'est toujours le groupe 75 ans qui a un risque en tout cas avec un intervalle de confiance significatif.

Partant de ce principe de définir une population où les données nous font penser que nous pouvons très grandement diminuer voire annuler le risque cardiovasculaire, je crois que dans cette population réduite, il y a une utilité à prendre ce traitement compte tenu de son bénéfice clinique démontré sur des critères cliniques face à un traitement de référence. En première ligne, dans l'ostéoporose sévère, on n'a pas de tant d'alternatives que ça. Il y a les bisphosphonates et après, il y a le téraparatide qui a démontré son efficacité sur les fractures vertébrales *versus* les bisphosphonates, pas sur les fractures non vertébrales et qui n'avait pas de donnée clinique sur les fractures de hanche.

On peut éventuellement discuter du raloxifène qui est admis au remboursement et n'a démontré que sur des fractures vertébrales, avec aussi une tolérance qui n'est pas exceptionnelle, des événements thromboemboliques. Sur le raloxifène, il y a un surrisque d'AVC fatal et ça avait conduit à le diminuer, notamment chez les patients de moins de 70 ans. Il n'a démontré que sur l'ostéoporose poreuse vertébrale, donc sur une partie des fractures, pas sur les autres. Là, on a un traitement qui en termes d'efficacité agit sur l'ensemble des fractures. Il y a ce critère de tolérance, que je ne néglige pas du tout et pour lequel je propose les mesures qui me semblent les plus dures qu'on puisse faire, avec des données en miroir de ces mesures qui semblent rassurantes sur des événements qui restent peu fréquents, même s'ils sont sévères quand ils surviennent.

M. le Président.- Serge a deux questions.

M. le Dr KOUZAN.- Je vais essayer d'être bref. Est-ce que c'est un effet de classe ? Est-ce qu'il y a d'autres antiscélérostines ? C'est la première question.

Pour la deuxième question, je ne vois pas réellement le lien entre risque cardiovasculaire et âge. Est-ce qu'il n'y a pas des gens qui ont plus de 75 ans qui auraient de l'ostéoporose, aucun antécédent cardiovasculaire et qui pourraient tout de même bénéficier de ce traitement ?

M. le Dr BINARD.- Sur le fait qu'il n'y ait pas d'effet de classe, impossible de te répondre. C'est le seul traitement de cette classe qui existe. C'est le premier antiscélérostine.

Est-ce qu'il y a des patients de plus de 75 ans qui pourraient bénéficier de ce traitement ? C'est encore plus compliqué. En termes d'efficacité, je te répondrais oui, mais en termes de tolérance, je ne serais pas serein. Quand je regarde le Hazard Ratio de la mortalité toutes causes dans le groupe supérieur à 75 ans, de mortalité cardiovasculaire, ça devient significatif dans le groupe population de 75 ans. En tout cas, les données semblent limiter le risque cardiovasculaire dans cette population. En termes d'efficacité chez les patients de plus de 75 ans, oui, ça serait bien, mais pour le coup, personnellement, je trouve que le risque en termes de tolérance, même si on ne comprend pas très bien le mécanisme... La sclérostine intervient aussi dans la paroi vasculaire, mais je n'ai pas de donnée me semblant suffisamment rassurante pour l'envisager, à titre personnel, même si en termes d'efficacité, je le souhaiterais.

M. le Dr LACON.- J'ai une petite question en termes de définition et d'inclusion dans l'étude ARCH. Quand on reprend la définition de la CT, l'ostéoporose sévère est un T-score inférieur à -5 en présence d'un antécédent de fracture. On voit la différence avec les patients qui sont à risque élevé de fracture. Dans l'étude ARCH, dans les critères d'inclusion, il y avait des patients avec un T-score inférieur à -2, certes avec un antécédent de fracture, mais ils sont à -2. Ça ne correspond pas à l'AMM d'ostéoporose sévère. Je trouve qu'il y a un certain flou sur ces critères d'inclusion. C'est la première remarque.

La deuxième chose est que je n'ai rien vu sur le possible effet rebond à l'arrêt. On l'a constaté avec d'autres produits voisins et je me pose donc la question.

J'ai juste un commentaire à faire par rapport à l'association de patients. Même en passant du temps en consultation avec les patients, je vous garantis que ce n'est pas du tout facile de les convaincre de l'intérêt du traitement.

M. le Dr BINARD.- Sur l'effet rebond, de toute façon, ils ont des bisphosphonates à la fin. Le seul qui avait un effet rebond, c'est effectivement le dénodimab qui a un effet résorbeur et du fait de l'arrêt des inhibitions des ostéoclastes, il y avait un effet rebond du fait de l'arrêt de l'anticorps monoclonal. C'est pour ça que maintenant, on met des bisphosphonates après dénodimab. C'est un mécanisme d'action un peu différent, puisque ça joue principalement sur l'ostéoformation, sur la résorption aussi, mais un peu moins. De toute façon, dans le schéma thérapeutique et dans le RCP, ils ont des bisphosphonates par après.

Sur la question de la définition de l'ostéoporose sévère, je suis d'accord qu'il y a certaines ambiguïtés, dans le sens où pour certains, par exemple, il a été considéré qu'un patient qui a un T-score à -4 et des facteurs de risque, c'est une ostéoporose sévère. Je crois que la

définition, c'est vraiment l'existence d'une fracture sévère. Il y a effectivement un certain nombre de patients qui a un T-score... Ce n'est de loin pas la majorité des patients, puisque le T-score moyen de l'étude était à 2,93. Je n'ai plus en tête ceux qui avaient un T-score entre 2 et 2,5, mais ils devaient avoir soit une fracture de hanche, soit au moins de fracture sévère vertébrale, si mes souvenirs sont bons, que je ne dis pas de bêtise, mais je n'arrive plus à retrouver les critères d'inclusion. En termes d'indication thérapeutique, ces gens qui ont une densitométrie osseuse pas aussi dégradée qu'on s'y attend, mais des fractures sévères, ça correspond à une population où on est très attentif, sur le plan thérapeutique, pour limiter le risque fracturaire en termes d'indication thérapeutique. Ça fait partie des gens qui ont une indication thérapeutique franche au traitement.

M. le Pr GUEYFFIER.- Je voulais insister sur le fait que le raisonnement très logique et apparemment imparable, le fait qu'on s'adresse à des accidents relativement importants dans la vie des gens et qui sont des facteurs de risque de mortalité, comme les fractures graves, ça devrait se traduire par un gain sur la mortalité. Là, ce n'est vraiment pas le cas.

Il y a un autre critère intéressant à regarder dans ce genre de débat sur le bénéfice net, ce sont les événements indésirables graves. Là, j'ai regardé les deux études et il y a eu une augmentation du pourcentage de patients qui ont des événements indésirables graves de l'ordre de 1 % entre les groupes de comparaison. Ça confirme le fait que le bénéfice net est loin d'être évident sur des critères sérieux comme les événements indésirables graves en pourcentage de patients atteints et sur la mortalité qui est peut-être expliquée par les événements cardiovasculaires. Je trouve que le bénéfice net est loin d'être évident. Du coup, si on donne une ASMR supérieure à V, je soutiens très fortement le fait de restreindre précisément aux moins de 75 ans et aux antécédents d'AVC et d'infarctus. Ce dernier paraît déjà acquis, mais moins de 75 ans, ça paraît important. J'assortirais volontiers l'avis d'une demande forte auprès du laboratoire d'actualiser les données de mortalité des études randomisées, parce que les études post-inscription de phase 4 ne renseigneront absolument pas (*inaudible*, 02.42.38), parce qu'il n'y aura pas de groupe de comparaison, alors que là, il y a tout de même des grosses études qui pourront répondre à la question : est-ce que le différentiel d'exposition au traitement à long terme se traduit encore par cette surmortalité au-delà du contexte d'exposition au traitement ? C'est vraiment une question importante. C'est assez régulièrement fait et je crois donc qu'ils peuvent le faire, qu'il n'y a pas de problème. C'est juste une question d'investissement, mais ils ne peuvent le faire. Il faut donc vraiment avoir ces informations. Personnellement, l'ASMR III me paraît complètement surréaliste. Sur une ASMR IV, j'hésiterai beaucoup et pour moi, c'est plutôt une ASMR V, parce qu'il y a trop d'incertitudes sur le bénéfice net.

M. le Président.- Olivier.

M. SAINT-JEAN.- Je partage aussi les interrogations qui ont été émises, c'est-à-dire que ce n'est pas moi qui vais dire que l'ostéoporose fracturaire n'est pas un problème majeur de santé publique, mais face à un problème majeur de santé publique qui dispose déjà d'un arsenal thérapeutique qui est non nul, l'arrivée d'un nouveau médicament avec des effets secondaires et un signal de pharmacovigilance m'interpelle beaucoup. On se rend compte que la prévention de l'ostéoporose fracturaire, c'est un ensemble très vaste. D'ailleurs, les données de FRAME montrent que la partie gagnée par l'adjonction des médicaments n'est pas si impressionnante que ça.

Deuxième point, les restrictions à moins de 75 ans, on sait très bien dans la pratique que ça marche rarement, que ce n'est pas toujours suivi. En bénéfice net, comme ça a été dit, je trouve que ce médicament apporte tellement peu de choses, que je me pose la question de l'intérêt de le garder, compte tenu du reste et de ce signalement.

M. le Président.- Valérie.

Mme le Dr GARNIER.- C'est une question pour Aymeric. L'AMM est assez large, le laboratoire lui-même restreint à une population bien spécifique. Je suis tout à fait d'accord aussi pour une restriction aux patients de moins de 75 ans. Si on s'en tient à toutes ces restrictions, est-ce que, comme le laboratoire le demande, on est dans une première intention dans le cadre de ces personnes qui ont des antécédents de fracture sévère *versus* les bisphosphonates pour lesquels on a un recul d'utilisation conséquent maintenant *versus* ce médicament qui est une nouvelle molécule avec déjà des signaux de pharmacovigilance forts ? Est-ce que c'est vraiment une première intention dans ce groupe très restreint ?

M. le Dr BINARD.- L'enjeu est d'autant plus important chez les patients qui vont faire une ostéoporose jeunes. On a pas mal de traitements, mais il y a quand même beaucoup de bisphosphonates et on part pour des traitements longs, avec des séquences thérapeutiques. Comme je l'ai dit tout à l'heure, il y a un enjeu de traitement rapide. Personnellement, je crois qu'il y a eu une petite population très sévère assez jeune qui pourrait bénéficier d'un traitement d'attaque tel que celui-ci, pour gagner rapidement en termes de risque fracturaire. Ce n'est vraiment pas le traitement de l'ostéoporose tout-venant ou de l'ostéoporose non sévère. D'ailleurs, l'AMM a réservé le traitement aux spécialistes. On est dans la discussion de la première ligne du patient sévère grave, avec une ostéoporose et des fractures sévères, un peu comme la position du téraparatide avec ce même choix d'intensifier le traitement à un moment. *Versus* bisphosphonates, il n'avait pas montré d'effet sur les fractures non vertébrales ou vertébrales et il n'y avait pas de donnée clinique sur la hanche.

Après, on ne peut pas nier le bénéfice en termes d'événements fracturaires. On n'est pas *versus* placebo, on est *versus* un traitement de référence, qu'on peut considérer comme optimal. Après, on peut discuter de tel ou tel bisphosphonate. On aurait pu dire : « Tiens, si on avait fait de la classe (*inaudible*, 02.47.37), ça limiterait les risques d'observance, de mauvaise observance ou de choses comme ça. » Tout se discute, mais on a une étude de supériorité *versus* un traitement de référence. Après, j'entends tout à fait le problème du risque cardiovasculaire et je partage les avis et les positions de chacun. C'est la question du poids qu'on accorde aux procédures de minimisation du risque. Si on me dit finalement : « On ne peut pas avoir confiance. On ne peut pas être serein vis-à-vis de toutes les procédures de minimisation du risque qui ont été mises en place par l'EMA. Je propose d'intensifier du fait des données des études. », je partage l'avis d'Olivier Saint-Jean, il ne faut pas prendre ce médicament. Si on se dit que finalement, il y a un bénéfice démontré, qu'on exclut les patients ayant des antécédents cardiovasculaires et pas que les patients infarctus et AVC, qu'on rajoute un critère d'âge... Je crois que c'est de François qui disait que ça reste un critère quand même... Moi aussi, j'ai plutôt l'impression de le prendre comme un risque cardiovasculaire qui augmente avec l'âge. J'ai plutôt tendance à me dire qu'on arrive dans une population où les données s'équilibrent, en tout cas en termes de risques cardiovasculaires. Si on excluait ces patients, on était à 1,0. C'était même 0,8 % *versus* 1,2 % d'événements cardiovasculaires

majeurs pour le groupe alendronate. C'est de l'analyse post-doc des données. La question, c'est tout le poids qu'on accorde aux procédures de minimisation du risque.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai une précision à apporter au sujet du risque cardiovasculaire, en plus des mesures de minimisation du risque qui ont été mises en place et demandées dans le cadre de l'AMM, qu'Aymeric a rappelées, notamment la contre-indication chez les patients avec un infarctus et un AVC. Il y a aussi d'autres mesures qui ont été mises en place. Il y a notamment la mention dans le RCP, dans le chapitre 4.4 « warning et précautions d'emploi » qui dit bien qu'il faut qu'il y ait une évaluation du risque cardiovasculaire et que le traitement ne doit être utilisé que si les bénéfices sont supérieurs aux risques. Il y a également une carte d'alerte au patient qui a été mise en place et un guide à destination des prescripteurs, ainsi qu'une étude de sécurité post-autorisation qui a été demandée par l'EMA pour justement évaluer ce risque cardiovasculaire.

M. le Dr BINARD.- Pour rebondir sur les questions et commentaires de François Lacoïn et de Jean-Pierre, ça n'empêche évidemment pas toutes les autres mesures, notamment chez le patient âgé. Comme il n'y a pas que l'ostéodensitométrie comme facteur de risque de fracture, il y a effectivement plein d'autres mesures. L'un n'exclut pas l'autre.

M. le Président.- J'avais aussi quelques questions, mais le temps passe. Le Bureau proposait de restreindre le périmètre, si vous en êtes d'accord, aux ostéoporoses sévères – j'ai bien compris la nuance de sémantique – avec fractures avant 75 ans et sans antécédent cardiovasculaire. C'est également la demande d'une étude post-inscription et une réévaluation à trois ans. Dans ce cadre-là, il s'agit de proposer un SMR important et plutôt une ASMR V dans la stratégie.

Un intervenant.- C'est compliqué, une ASMR V.

M. le Président.- J'ai bien compris, mais on a quand même beaucoup d'incertitudes. J'avais vu ton argumentaire et tu disais qu'il valait mieux jouer sur le SMR, du fait de ces incertitudes, mais ça se discute.

M. le Dr BINARD.- En termes de rédaction, je suis gêné d'écrire que c'est un médicament qu'on accepte, qu'il rapporte rien, mais qu'on n'est pas serein sur le cardiovasculaire. Pour un clinicien, ce n'est pas intuitif de dire ça. Comparaison ne vaut pas raison, mais dans la stratégie, on juge habituellement *versus* le comparateur actif. Si je prends le raloxifène comme exemple, qui est indiqué dans l'ostéoporose, même en première ligne, il a un SMR important. Historiquement, il avait un ASMR III, mais ce ne sont pas les mêmes... De plus, c'est un médicament qui augmente le risque thromboembolique et on a vu une augmentation du nombre des AVC fatals dans l'étude (*inaudible*, 02.53.29). Les autres ne sont pas si blancs que ça en termes de tolérance. D'ailleurs, il y a une limite d'âge pour les patients jeunes, inférieur à 70 ans pour le raloxifène, alors que lui-même ne marche que sur les fractures vertébrales, pas sur les fractures non vertébrales. C'est le vote dans la stratégie qui me pose un peu question.

M. le Président.- Au niveau du SMR, si on limite aux moins de 75 ans sans antécédent cardiovasculaire, tu es d'accord pour un SMR important, dans ce groupe-là ?

M. le Dr BINARD.- Oui, dans ce groupe-là, mais j'ai du mal à écrire...

M. le Président.- Oui, je comprends.

M. le Dr BINARD.- Ça n'apporte rien dans la stratégie et je le prends quand même en dépit d'un potentiel risque cardiovasculaire, que j'ai essayé de minimiser. Je comprends le raisonnement qui sous-tend ça, compte tenu d'une certaine incertitude.

M. le Président.- C'est ça, le problème. La plupart des questions tournaient aussi autour de ça.

M. le Dr BINARD.- C'est la question centrale du dossier. Il n'y aurait pas ça, on aurait mis une ASMR III.

M. le Président.- Je suis d'accord.

M. le Dr BINARD.- Il n'y aurait pas de question. Personnellement, je trouve qu'on réduit le périmètre de l'AMM et tous les facteurs, notamment l'âge, les antécédents de pathologies cardiovasculaires, ce qui est plus fort que ce qu'avait prévu l'AMM. On fait quand même une restriction. Je trouve que malgré cette restriction, dire que ça n'apporte pas quelque chose que personnellement, j'aurais spontanément coté *versus* le comparateur actif... Je comprends le raisonnement, mais c'est un peu bancal dans mon esprit. En tout cas, ce n'est pas clair.

M. le Président.- On va voter. Il faut aussi qu'on vote sur un ISP, mais *a priori*, il n'y en a pas, compte tenu du contexte de comorbidité, même si le laboratoire le demande. Je propose qu'on passe au vote. Je crois qu'il faut qu'on passe ISP, SMR, ASMR pour chaque membre.

Une intervenante.- On commence par restreindre la population ?

M. le Président.- Oui.

M. le Dr BINARD.- Et l'ASMR, on la fait *versus* quoi ?

M. le Président.- On était parti pour la stratégie.

M. le Pr GUEYFFIER.- Il y avait la possibilité de discuter un SMR suffisant, insuffisant.

Un intervenant.- Je ne serais pas contre cette hypothèse.

M. le Président.- Il y en a qui le demandent, mais je trouve ça sévère.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Ce qu'on peut faire, c'est voter suffisant, insuffisant dans le périmètre restreint qui est l'ostéoporose sévère avec fracture sévère chez les moins de 75 ans sans antécédent cardiovasculaire.

M. le Pr NIAUDET.- Qu'est-ce que vous entendez par antécédents cardiovasculaires ? Est-ce que l'hypertension artérielle contrôlée est un antécédent cardiovasculaire ?

M. le Président.- Non, pas pour moi.

M. le Pr NIAUDET.- Dire qu'on exclut juste l'infarctus, mais quelqu'un qui a juste fait un angor revascularisé, par exemple...

Un intervenant.- C'est un événement clinique majeur, infarctus ou AVC.

M. le Pr DAUBERT.- Il faut le préciser, parce qu'antécédents cardiovasculaires, c'est large.

M. le D^r BLONDON.- C'est une sécurité qui reste putative, parce que finalement, on ne sait pas si ce sont effectivement les antécédents cardiovasculaires qui sont porteurs de la mortalité, il y a peut-être aussi un facteur confondant qu'on n'a pas identifié. Ça reste tout à fait putatif, comme insertion.

M. le Dr BINARD.- C'est putatif, mais l'analyse montre que ça fait disparaître le déséquilibre.

M. le Pr CLANET.- Souvent, dans les définitions, ce n'était pas clair, « cardiovasculaire majeur ». On l'a vu dans beaucoup d'autres médicaments.

M. le Pr DAUBERT.- Facteurs cardiovasculaires, ça inclut aussi la prévention primaire et on ne peut pas inclure de la prévention primaire sur le dossier qu'on a.

M. le Président.- On vote donc peut-être d'abord le cadre restreint ou pas. Ensuite, à votre demande, on votera SMR insuffisant ou suffisant. Tu es d'accord, Mathilde ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- Je ne suis pas sûre d'avoir bien compris. Tu veux faire voter « est-ce que vous êtes pour ou contre la restriction ? » et admettons que ce soit pour, on voterait suffisant, insuffisant ?

M. le Dr BINARD.- Pourquoi on ne vote pas suffisant et insuffisant directement dans la restriction ?

M. le Président.- Si tout le monde est d'accord sur la restriction, il n'y a pas de problème. Il faut que tout le monde soit d'accord. Moi, je suis d'accord. Sur les restrictions, dans un premier temps, on ne va pas voter là-dessus. Mettez dans le *tchat* si vous êtes opposés à la restriction des moins de 75 ans avec antécédents cardiovasculaires.

Mme GRANDE, pour la HAS.- De type IDM ou AVC.

M. le Président.- *A priori*, personne ne s'y oppose. Je vous propose donc qu'on vote suffisant ou insuffisant.

Mme GRANDE, pour la HAS.- M. Saint-Jean est contre la restriction.

Un intervenant.- Olivier est contre le médicament.

M. SAINT-JEAN.- Oui, il ne me plaît pas, celui-là.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Du coup, Pierre, vu ce que tu avais annoncé, il faut voter restriction pour ou contre et si on a une majorité de votes pour, ce qui se laisse présager, mais il faut quand même le vérifier, dans ce cas-là, on continuera.

M. le Président.- Pour bien formaliser les choses, on se base sur la restriction cardiovasculaire large donnée par Jean-Claude. Jean-Claude, tu peux nous redire officiellement ce que vous considérez, les cardiologues ?

M. le Pr DAUBERT.- Il y a l'âge de 75 ans et là, tout le monde semble d'accord. Les antécédents cardiovasculaires sont des antécédents d'accident cardiovasculaire majeur, c'est-à-dire infarctus du myocarde ou AVC.

Un intervenant.- Qui sont déjà contre-indiqués dans l'AMM du produit. C'est vraiment une restriction, du coup.

M. le Président.- Ce n'est pas une restriction, si c'est dans l'AMM.

M. le Dr BINARD.- Quelqu'un aurait un angor, ce n'est pas un infarctus du myocarde. J'aurais plutôt tendance à ne pas le lui prescrire.

M. le Président.- Je suis d'accord.

M. le Dr BINARD.- Je ne suis pas très fort en cardio, mais ça me fait peur.

M. le Pr DAUBERT.- Vascularisé ou non. On va rentrer dans une complexité sans nom.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Est-ce que ça ne serait pas moins de 75 ans après une évaluation cardiovasculaire, sans nécessairement préciser les choses ? Une évaluation cardiovasculaire attentive ?

M. le Dr BINARD.- En tout cas, je crois qu'il faut mettre l'évaluation des facteurs de risques cardiovasculaires, c'est sûr. Après, est-ce qu'IDM est suffisant ou est-ce qu'il faut un terme plus vague comme pathologies coronariennes ?

M. le Pr DAUBERT.- Il faut donc tenir compte des résultats des études et de la méta-analyse qu'on nous a présentée tout à l'heure. Cette analyse était basée sur les antécédents d'infarctus ou d'AVC et sur l'âge. Le reste, on ne peut pas dire.

M. le Président.- Oui, mais le commentaire d'Aymeric sur le fait que ce soit coronarien, c'est quand même...

Mme KONE, pour la HAS.- On pourrait mettre « notamment ». Ce serait « antécédent cardiovasculaire majeur, notamment infarctus du myocarde et AVC », pour ne pas être exclusif, puisqu'on ne peut pas tous les...

M. le Président.- Oui, c'est pas mal.

Un intervenant.- Ce n'est pas très factuel. C'est vraiment...

M. le Président.- Ça laisse à l'appréciation du clinicien.

M. le Dr BINARD.- Dans l'analyse de l'EMA que j'ai présentée, ils ont fait plusieurs analyses pour diminuer le risque. Il y a effectivement une strate qui était celle avec antécédents d'AVC et d'IDM et après, il y avait une deuxième strate qui était celle des antécédents de pathologies

cardiovasculaires. Je ne sais pas comment ils l'ont défini, mais ça réduisait en fonction du risque.

M. le Président.- Dites-moi si je me trompe, Aymeric ou Olivier qui prescrivez ces produits, ça va quand même être au *feeling* du clinicien, les antécédents cardiovasculaires. Même si on met une liste précise...

M. le Dr BINARD.- Je ne suis pas sûr qu'il faille mettre une liste précise, mais le fait d'élargir en ne mettant pas infarctus du myocarde et AVC qui sont inclus dans l'AMM, de mettre « antécédents de pathologies cardiovasculaires identifiées », c'est suffisant. C'est vrai que c'est vague sur un plan purement terminologique, mais...

M. le Président.- Oui, mais ça le sera en pratique.

M. le Dr BINARD.- Il faut appuyer pour que le clinicien soit alerté. Par exemple, prescrire ce médicament à quelqu'un qui a un angor me paraît délirant, même si ce n'est pas un antécédent d'infarctus au sens du terme.

M. le Président.- Je suis d'accord.

M. le Dr LACOIN.- Et si on met « risque cardiovasculaire élevé » ? Il y a quand même des références à un risque cardiovasculaire élevé et à un certain nombre de définitions, mais du coup, ça inclut éventuellement d'autres critères. Je pense au patient diabétique depuis dix ans, qu'on considère comme un patient à risque vasculaire élevé.

M. le Dr BINARD.- En plus de « pathologies cardiovasculaires » au sens large, dans ma conclusion, j'ai mis qu'il fallait aussi une évaluation du risque cardiovasculaire individuel. Je suis d'accord avec toi, un diabétique hypertendu depuis quinze ans est plus à risque que les autres, même si on n'arrive pas à mesurer parfaitement ce risque.

M. le Président.- Rapidement il y a plusieurs mains levées. Il y a Olivier, Patrick et Jean-Christophe. Olivier.

M. SAINT-JEAN.- C'est un commentaire. Par exemple, on voit bien que le tabagisme est un facteur majeur de l'ostéoporose, que la lutte contre le tabagisme a un effet extrêmement important. Ça a bien été montré dans le score de Framingham. Sur ces facteurs cardiovasculaires, je trouve que malheureusement, on tourne en rond et on n'arrive pas à trouver une définition précise.

M. le Président.- Je suis d'accord. Patrick.

Un intervenant.- Jean-Christophe proposait « après avis d'un cardiologue ».

M. le Dr DUFOUR.- Je rejoins la position d'Aymeric de dire « maladies coronariennes symptomatiques ». Ce n'est finalement pas ça qui permettrait d'aller au-delà d'un infarctus ? Ce sont les gens qui ont été atteints de maladies coronariennes, ce qui est symptomatique et dans ce cas-là, c'est dans les facteurs de discussion. Ça reviendrait à dire ce que dit Aymeric sur le patient qui a un angor ou un stent.

M. le Dr BINARD.- Oui, mais quelqu'un qui a une artériopathie, par exemple ?

M. le Président.- Là, on sort un peu du cadre, parce que c'est un problème général de définition des pathologies cardiovasculaires et on ne va pas s'en sortir. Chacun aura son avis et même les experts n'ont pas d'avis univoque, si je comprends tout à fait. Il faut trouver une formulation un peu large qui laisse aux prescripteurs la liberté d'évaluer le risque cardiovasculaire du patient. En pratique, ça va de toute façon se passer comme ça. Même si on limite le cadre, ça va se passer comme ça. Il faut mettre « antécédents de pathologies cardiovasculaires identifiées ».

Mme GRANDE, pour la HAS.- On peut le mettre au vote et tous ceux qui ne sont pas d'accord avec la restriction, parce que ce n'est pas clair, ça se verra dans le vote.

M. le Président.- Tout à fait. Je propose qu'on vote pour...

M. le Pr MERCIER.- Ma proposition était qu'à partir du moment où la prescription était réservée à des rhumatologues spécialistes, on pouvait ajouter « après un avis d'un cardiologue ». Finalement, ce sont deux spécialistes. À l'hôpital, c'est comme ça, vous avez une équipe pluridisciplinaire.

M. le Président.- Beaucoup de rhumatologues sont de bons internistes et sont capables d'évaluer. Si on impose ça, pour le coup, on rigidifie vraiment le cadre. Par définition, les rhumatologues prennent en charge ces populations qui incluent toujours un risque cardiovasculaire. Même s'ils ne sont pas cardiologues, ils connaissent bien.

M. le Dr BINARD.- On demande quand même parfois l'avis des cardiologues. On peut le mettre soit dans le cadre formel du SMR, soit dans la stratégie de dire éventuellement « évaluation cardiologique du risque cardiovasculaire ». C'est enfoncer le clou dans les propositions annexes et adjointes.

Mme GRANDE, pour la HAS.- La strate sera en effet renforcée sur ce point-là. Il faut voter.

M. le Président.- Oui, on vote d'abord sur la restriction aux moins de 75 ans avec risque cardiovasculaire, qu'on formulera le mieux possible.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

Restriction : 18 voix pour et 3 abstentions.

(La commission s'exprime en faveur d'une restriction.)

Mme GRANDE, pour la HAS.- Nous avons 18 voix pour cette restriction et 3 abstentions. On est parti pour la restriction et il faut donc qu'on rentre dans le SMR, du coup.

M. le Président.- Là, c'est SMR suffisant ou insuffisant.

M. le Pr NIAUDET.- Vous ne voulez pas mettre ASMR aussi ?

M. le Président.- C'est suffisant ou insuffisant.

M. le Pr NIAUDET.- S'il est insuffisant, il n'y aura donc pas d'ASMR.

Mme GRANDE, pour la HAS.- C'est pour ça.

M. le Dr DUFOUR.- Vous ne votez pas l'ISP ? Le laboratoire en demande un.

Mme GRANDE, pour la HAS.- On peut le faire après. Je vous propose de faire suffisant ou insuffisant et si c'est suffisant, il faudra qualifier l'ISP et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

SMR suffisant : 17 voix

SMR insuffisant : 16 voix

(La commission s'exprime en faveur d'un SMR suffisant.)

M. le Président.- On vote pour un ISP et pour l'ASMR.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Et la qualification du SMR. Est-ce que vous êtes d'accord qu'en miroir, c'est...

M. le Président.- Les plus de 75 ans.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui ou insuffisant.

M. le Président.- On est d'accord, le miroir, c'est insuffisant pour les plus de 75 ans.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait, ça va avec le sens de votre vote initial de restreindre. Ça veut dire ISP, puis important, modéré, faible ou abstention, ASMR et vote en miroir.

M. le Pr GUILLOT.- Pour l'ASMR, quel est le comparateur ? C'est la *(inaudible, 03.13.00)* de l'étude ARCH ? C'est la stratégie ? C'est quoi ?

M. le Président.- C'est la stratégie.

M. le Pr GUILLOT.- Je préfère demander, parce que ça change le vote. Ce n'est pas la même ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

Absence d'ISP : 20 voix pour absence d'ISP et une abstention

SMR important : 10 voix

SMR modéré : 10 voix

1 abstention sur le SMR

ASMR de niveau V : 19 voix

ASMR de niveau IV : 1 voix

1 abstention sur l'ASMR

SMR insuffisant en miroir : 21 voix

(La commission s'exprime en faveur d'une absence d'ISP, d'un SMR important, d'une ASMR de niveau V et d'un SMR insuffisant en miroir.)

M. le Dr BINARD.- Pour bien justifier l'ASMR V, il faudra noter que les incertitudes cardiovasculaires ne permettent pas de réellement évaluer le bénéfice apporté ce médicament. Compte tenu des incertitudes, nous sommes incapables de le quantifier comme dans un SMR conditionnel, finalement.

Mme GRANDE, pour la HAS.- On va procéder à l'annonce des voix. Dans le périmètre restreint que vous avez défini, le médicament n'a pas d'ISP, un SMR important, puisque la voix du Président est prépondérante et qu'il avait voté pour un SMR important et c'est une ASMR V dans la stratégie, qu'on va justifier avec le point porté par Aymeric. Dans les autres situations, c'est un SMR insuffisant.

M. le Pr NIAUDET.- La voix du Président est donc prépondérante en cas d'égalité des voix. On est d'accord ?

M. le Président.- Oui, ce n'est pas une constante. Il se trouve que je ne suis pas forcément fier de ça, mais c'est comme ça, c'est le règlement.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Il est rare qu'on s'en serve, vraiment très rare.

M. le Président.- C'est la première fois, depuis que je suis là. Je propose qu'on passe à VERZENIOS.

M. le Dr KOUZAN.- Avant de clore, est-ce qu'on ne pourrait pas rediscuter la proposition de François Hueffier qui demandait que l'industriel soumette les données de survie dans les essais cliniques qu'il a déjà réalisés ? Ce serait l'associer à la conditionnalité et revoir ça dans deux ou trois ans.

M. le Président.- Effectivement, je l'avais annoncé. J'avais dit que le Bureau proposait aussi une demande de PI et une réévaluation à trois ans, ce qui va tout à fait dans ce sens-là.

Mme GRANDE, pour la HAS.- On ne va peut-être pas l'adopter sur table, parce qu'il y a pas mal de rédaction à faire derrière. On vous le soumet à nouveau dans deux semaines, pour être plus posé sur l'argumentaire, la réévaluation et tout ce qui va avec.

INDEX

Nous vous signalons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des éléments suivants :

CLD.....8

initions 12

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire