



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

10 MARS 2021

romosozumab
EVENTITY 105 mg, solution injectable en stylo prérempli

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique sévère, uniquement chez les femmes d'âge < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie.

Avis défavorable au remboursement chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique d'âge ≥ 75 ans ou < 75 ans avec un antécédent de coronaropathie.

► Quel progrès ?

Un progrès dans la prise en charge en l'état actuel des données.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif de la prise en charge de l'ostéoporose est de prévenir la survenue de fractures par le renforcement de la solidité (ou résistance) du tissu osseux et par la prévention des chutes.

La décision de traitement est fonction du risque fracturaire qui dépend de l'existence d'un antécédent de fracture de fragilité et de la densité minérale osseuse (DMO) mais également d'autres facteurs de risque.

Avant tout traitement spécifique, on procédera à la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou d'une carence calcique (chez les sujets les plus âgés notamment), par ajustement des apports

alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse. Par ailleurs, l'exercice physique et la prévention des chutes font partie de la prise en charge globale des patientes ostéoporotiques.

Un traitement préventif médicamenteux des fractures est indiqué uniquement devant un risque fracturaire élevé (une DMO dont le T-score $< -2,5$ mais supérieur à -3 , ne suffit pas pour décider d'instaurer un traitement). Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ou, en l'absence de fracture, les patientes 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 IMC < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'ESF chez un parent du premier degré, une ménopause avant l'âge de 40 ans.

La stratégie thérapeutique dans l'ostéoporose post-ménopausique (OPM) est décrite en Annexe 2.

Chez les patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique sévère avec un antécédent de fracture sévère, les traitements recommandés sont :

- les bisphosphonates (zolédronate, alendronate, risédronate),
- le dénosumab, uniquement en 2^{ème} intention en relais d'un traitement par bisphosphonates,
- et le téraparatide, uniquement chez les patientes ayant au moins 2 fractures vertébrales.

Chez les patientes âgées de moins de 70 ans, sans facteur de risque thrombo-embolique veineux, ayant une ostéoporose rachidienne, à faible risque de fracture du col du fémur (absence des facteurs de risque suivants : T-score fémoral < -3 , risque élevé de chute, antécédent de fracture non vertébrale), le raloxifène peut également être utilisé pour réduire le risque de fracture vertébrale.

Place du médicament

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'un traitement par EVENITY (romosozumab) administré pendant 12 mois suivi d'un relai par alendronate par rapport à l'alendronate seul, sur le risque fracturaire (fractures vertébrales, fractures cliniques et fracture non vertébrales) chez des patientes atteintes d'ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère en 1^{ère} ligne de traitement (étude ARCH),
- de la démonstration de la supériorité d'EVENITY (romosozumab) par rapport au téraparatide, uniquement en termes de DMO (critère de jugement intermédiaire), chez des patientes préalablement traitées par bisphosphonates, soit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement (étude STRUCTURE),
- des incertitudes sur la tolérance en raison des risques de décès et d'événements cardiovasculaires graves (IdM et AVC) majorés mis en évidence chez les patientes traitées par romosozumab dans l'étude ARCH,
- mais des analyses en sous-groupes suggérant une diminution du risque absolu chez les patientes d'âge < 75 ans et chez les patientes sans antécédent d'IdM/AVC ou de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisations pour angor instable) ainsi que des résultats de tolérance contradictoires avec ceux l'étude FRAME (versus placebo, menée chez des patientes plus jeunes avec une ostéoporose moins sévère) n'ayant pas retrouvé de différence entre les groupes.

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données la spécialité EVENITY (romosozumab) est une nouvelle option thérapeutique à utiliser uniquement chez les patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisations pour angor instable).

Au vu des données disponibles mettant en évidence un sur-risque de mortalité et d'événements cardiovasculaires graves chez les patientes d'âge ≥ 75 ans ou avec un antécédent de coronaropathie, EVENITY (romosozumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces patientes.

La Commission rappelle que ce traitement est contre indiqué chez les patientes avec un antécédent d'IdM et d'AVC et souligne l'importance d'une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires avant l'instauration du traitement (notamment hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, insuffisance rénale sévère...). En cas de doute, un avis cardiologique doit être envisagé.

Conformément au RCP d'EVENITY (romosozumab), la Commission rappelle également que :

- l'arrêt du traitement doit être suivi d'un relai par bisphosphonates,

- la prescription est réservée aux spécialistes en charge du traitement de l'ostéoporose.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que ce traitement est contre indiqué chez les patientes avec un antécédent d'IdM et d'AVC et souligne l'importance d'une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires avant l'instauration du traitement (notamment hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, insuffisance rénale sévère...). En cas de doute, un avis cardiologique doit être envisagé.

Conformément au RCP d'EVENITY (romosozumab), la Commission rappelle également que :

- l'arrêt du traitement doit être suivi d'un relai par bisphosphonates,
- la prescription est réservée aux médecins spécialisés dans la prise en charge de l'ostéoporose.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr