



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 novembre 2024

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.

Examen - Inscription - ELADYNOS 80 microgrammes/dose (abaloparatide) - (CT-20810)

M. Le Pr COCHAT, Président.- on passe à ELADYNOS avec Marie-Hélène Lafage, comme experte.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Je vais la faire rentrer. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le professeur Lafage-Proust en situation de conflit d'intérêts.

(Marie-Hélène LAFAGE-PROUST rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Marie-Hélène. Merci de te joindre à nous pour l'évaluation d'ELADYNOS qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Ensuite, nous aurons la contribution de l'Association française de lutte anti-rhumatismale, AFLAR. Puis ton intervention, suivi de l'intervention méthodologique du professeur Sylvie Chevret.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous évaluez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité ELADYNOS, l'abaloparatide en 80 microgrammes solution injectable. L'abaloparatide est un analogue d'hormones parathyroïdiennes par administration sous-cutanée. La demande d'inscription concerne les listes en ville et à l'hôpital.

L'indication de l'AMM est la suivante : le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant un risque accru de fracture. Le laboratoire sollicite un périmètre d'indication pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant soit un antécédent d'au moins une fracture vertébrale, soit un antécédent d'au moins deux fractures.

Le laboratoire a obtenu l'AMM en décembre 2022. Une première demande d'AMM avait été refusée en 2018, notamment en raison des effets cardiaques observés durant l'étude. Le laboratoire revendique un SMR important dans le périmètre de l'indication, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

La stratégie thérapeutique sera présentée plus en détail par notre experte, mais il existe d'autres molécules disponibles dans l'indication, notamment les bisphosphonates, le dénosumab, le romosozumab, le raloxifène et surtout le téraparatide qui est indiqué s'il y a présence d'au moins deux fractures vertébrales.

Les données disponibles retenues étaient celles de l'étude ACTIVE, une étude de phase III de supériorité randomisée 1:1:1 en double aveugle comparative versus placebo et téraparatide. Le groupe téraparatide était en ouvert. L'étude portait sur 2 463 femmes ménopausées avec un risque accru de fractures ostéoporotiques. À noter qu'en raison de déviations majeures, environ 400 femmes ont été exclues de l'étude qui était dans deux sites en République tchèque.

Le critère de jugement principal était la survenue de fractures vertébrales à 18 mois dans la population ITT modifiée. La comparaison concernait l'abaloparatide versus placebo et une

réduction relative du risque a été observée de 88 %, avec 0,51 % d'événements sous abaloparatide versus 4,17 % sous placebo.

L'abaloparatide a également démontré son efficacité sur les critères de variation moyenne de DMO de la hanche totale, du col fémoral et du rachis lombaire, mais le résultat était non significatif pour le critère de survenue de fractures non vertébrales. La qualité de vie n'a pas été explorée.

Concernant la tolérance, des événements cardiaques ont été observés plus fréquemment dans le groupe abaloparatide que dans les groupes téraparatide et placebo, notamment concernant la tachycardie et les palpitations. De même pour les vertiges et les nausées qui étaient plus fréquemment observés chez les patientes du groupe abaloparatide. Il y a eu également plus d'événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été observés chez les patientes du groupe abaloparatide que dans les deux autres groupes. Huit décès ont été recensés pendant l'étude, considérés comme non liés au traitement.

Les points de discussion sont les suivants. On a observé une quantité d'effets modestes sur le critère de jugement principal avec un nombre de cas faibles en valeur absolue ; une absence de différence significative entre l'abaloparatide et le placebo sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de survenue des fractures non vertébrales. C'était un critère pourtant pertinent dans l'indication et également requis par l'EMA. On a noté une absence de données de qualité de vie, et une absence de données comparatives directes permettant de situer l'apport de l'abaloparatide par rapport aux comparateurs existants, notamment en raison de la comparaison versus placebo et de la comparaison exploratoire du groupe téraparatide. Il y a également des interrogations en termes de transposabilité des données de l'étude pivotale ACTIVE à la population française, avec des critères de non-inclusion assez restrictifs ; des limites méthodologiques de l'étude ACTIVE en termes de déviation majeure, de nombreux amendements et des modifications du plan d'analyse statistique qui ont été réalisés après le gel de la base de données ; et un profil de tolérance qui était tout de même non négligeable.

Pour expertiser ce dossier, nous avons fait appel au professeur Lafage-Proust, qui est PUPH et rhumatologue au CHU de Saint-Étienne, et au professeur Sylvie Chevret, méthodologiste. Je laisse la parole à notre expert.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y a l'association avant. C'est un rapport écrit uniquement.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- L'Association française de lutte anti-rhumatismale, l'AFLAR, est une association non agréée. Elle compte 490 000 adhérents et sympathisants. Elle dispose de 30 bénévoles et un seul salarié.

L'association constate que l'ostéoporose est une pathologie sous-estimée, jugée peu grave et considérée avec fatalité, alors qu'elle touche presque une femme sur deux après 50 ans. Sur 100 femmes ménopausées, près de la moitié auront au moins une fracture due à la fragilité osseuse avant la fin de leur vie. Chez les hommes, c'est un sur cinq.

L'AFLAR reprend pas mal de données épidémiologiques et médico-économiques qui sont un peu anciennes. Néanmoins, l'impact de la maladie est important. Elle provoque des douleurs vertébrales intenses et des handicaps fonctionnels importants. Cela est évidemment lié à la perte d'autonomie, puisqu'une grande partie des patients, surtout ceux avec des fractures de hanche ne vont pas retrouver leur autonomie. L'impact psychologique est important, avec l'anxiété et la peur des chutes. Il y a un impact social et professionnel significatif, très lié aussi à la perte d'autonomie, ainsi que l'impact sur l'environnement et les soignants.

Concernant les traitements actuels, l'association souligne surtout leurs limites, notamment pour les bisphosphonates et leurs effets secondaires, ainsi que pour le dénosumab qui présente également des effets secondaires.

Le seul traitement constructeur d'os, le téraparatide, est restreint aux formes très sévères. Ses principaux problèmes sont une efficacité insuffisante, des effets indésirables importants, la restriction et la limitation de l'accès restreint.

Sur le nouveau médicament, ils sont très positifs. Ils écrivent que « ce médicament amène une amélioration de l'état de santé de la personne concernée, de sa guérison, de sa durée de vie si la maladie est grave. Le traitement ELADYNOS améliore la qualité de vie, notamment la capacité physique, les activités de la vie quotidienne. L'usage de ce traitement est attendu, car il améliore également le parcours de santé de la personne concernée.

En synthèse, ils écrivent que le médicament étudié répond aux besoins et aux attentes des patients, car il améliore le service médical rendu, sans effet indésirable majeur, ce qui est très important pour les patients traités.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Marie-Hélène, c'est à toi.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Je ne reviens pas sur la définition de l'ostéoporose qui induit des fractures, avec essentiellement des origines post-ménopause et du vieillissement, et bien sûr l'ostéoporose cortico-induite qui fait encore des ravages. Il faut bien comprendre qu'il y a deux types de fractures, celles que l'on classe comme sévères ou majeures, comme celles du rachis, des hanches, ou du bassin parce qu'elles sont associées à une augmentation de la mortalité, et des fractures mineures comme le poignet.

La prévalence a été estimée à 340 000 fractures ostéoporotiques en France par an, un nombre annuel de décès associé à une fracture de 77 pour 100 000 chez les plus de 50 ans, avec une mortalité évaluée à 12,8 %, avec ce qui a été mentionné, l'altération de la qualité de vie et la perte d'autonomie.

Le diagnostic repose sur une fracture ostéoporotique aidée ou non de la densité minérale osseuse, notamment quand il n'y a pas de fracture, sachant que la DMO n'est pas très sensible et que la moitié des patients font des fractures ostéoporotiques alors qu'ils ont un T-score au-dessus du T-score qui définit l'ostéoporose densitométrique.

Il y a deux cibles thérapeutiques, la résorption et la formation. La résorption, c'est ce qui a été dit, les bisphosphonates, les SERMS, c'est-à-dire les *selective estrogen receptor modulators*, comme le raloxifène et le dénosumab, ou les anaboliques comme le téraparatide et le romosozumab, qui n'est pas remboursé en France.

Concernant la stratégie thérapeutique, je suis d'accord avec une partie de ce qui a été dit par l'association, à savoir que l'ostéoporose est sous-diagnostiquée et sous-traitée. On est les plus mauvais élèves de l'Europe, avec moins de 10 % qui sont traités, une diminution très progressive et inéluctable, malheureusement depuis les années 2010. On doit traiter les patients qui ont au moins une fracture ostéoporotique sévère, quelle que soit la densité minérale osseuse, et les patients définis à haut risque de fracture avec un T-score inférieur à -3 et une fracture non sévère ou un T-score entre -2 et -3, s'il y a des facteurs de risque de fracture. Bien sûr, on peut ajuster tout cela avec un score qui s'appelle le score de FRAX.

Les indications sont une fracture sévère ou majeure, bisphosphonates, dénosumab en deuxième intention et téraparatide, qui n'est remboursée en France que s'il y a deux fractures vertébrales. Une **forme 1.44.17 audio 3** rachis, les bisphosphonates, dénosumab en deuxième intention ou le raloxifène uniquement chez les femmes, et si la hanche n'est pas ostéoporotique et si elle a moins de 70 ans. Enfin, s'il n'y a pas de fracture et que le T-score est inférieur à -3, ce sont les mêmes indications qu'au-dessus. Si le T-score est supérieur à -3, on traite en fonction de l'importance des facteurs de risque. C'est très bien balisé et par la recommandation Briot, et par le dernier document de la HAS.

La stratégie thérapeutique actuelle, c'est de traiter à la cible, c'est-à-dire de traiter jusqu'à ce que le T-score à la hanche soit supérieur à -2 ou -2,5, de faire des traitements séquentiels si l'ostéoporose est sévère, et que la cible n'est pas atteinte au bout d'une séquence thérapeutique. Bien entendu, il faut savoir qu'on ne peut pas arrêter le dénosumab ou le téraparatide sans mettre quelque chose derrière si l'os gagné est perdu dans l'année qui suit, voire une augmentation de risque de fracture après l'arrêt du dénosumab. On doit toujours faire suivre ces deux médicaments par une période de bisphosphonates, sachant que tous ces traitements sont associés à des supplémentations en calcium et en vitamine D en fonction des apports quotidiens d'origine alimentaire ou solaire.

Pour ce qui concerne l'abaloparatide, le comparateur, c'est le téraparatide qui est aussi un agoniste du récepteur R1 de la parathormone qui a été lui générique depuis 2019. Le téraparatide, c'est le fragment 1/34 de la parathormone. C'est 20 microgrammes par jour en injection sous-cutanée pour une durée maximale de 18 à 24 mois et une seule fois au cours de la vie pour des raisons de toxicité chez l'animal qui ont été mises en évidence et pour le téraparatide et pour l'abaloparatide chez des rats qui faisaient des sarcomes.

Il est remboursé uniquement en France en cas de deux fractures vertébrales et ça inclut l'ostéoporose cortico-induite. C'est une ordonnance de médicaments d'exception. L'étude pivot avait montré une efficacité, il y avait deux doses, sur les fractures vertébrales en réduction de 65 %, sur les fractures non vertébrales, mais il n'y avait pas assez d'événements pour la fracture de hanche et la différence avec le placebo n'était pas significative.

Pour ce qui concerne l'abaloparatide, c'est un peptide de 34 acides aminés qui a 41 % d'homologie avec la PTH, mais surtout 76 % d'homologie avec une cousine de la PTH qui est la PTHrP pour *parathyroid hormone-related protein*, mais qui se lie toutes les deux au même récepteur, sachant que l'abaloparatide a une affinité supérieure à celle du récepteur et que la configuration que prend le récepteur induit une signalisation intracellulaire un peu différente. Les études précliniques et cliniques ont montré que cela induisait par rapport au tériparatide une dynamique différente des marqueurs biologiques du remodelage osseux, notamment après le sixième mois de traitement, on l'a trouvé dans toutes les études, et une réponse calcique sérique moins prolongée après l'abaloparatide que tériparatide.

Je ne vais pas revenir sur l'étude randomisée en double aveugle contre placebo de 18 mois, sachant qu'il y avait un bras ouvert tériparatide avec à peu près 800 femmes par groupe. Le T-score moyen pour décrire la population était de -2,9 au rachis et -2 en fémorale et seulement -1,9 à la hanche. 63 % des patients étaient fracturés, mais finalement c'était surtout une fracture et pas deux fractures comme dans l'étude pivot du tériparatide.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patientes ayant une nouvelle fracture vertébrale avec cette réduction qui a été mentionnée. Pour les fractures non vertébrales, j'avais un P égal à 0,049, on est à la limite de la significativité pour les fractures non vertébrales, et bien sûr pas suffisamment d'événements pour la fracture de hanche. À signaler dans les critères exploratoires, ils ont regardé l'effet de l'abaloparatide sur les fractures ostéoporotiques majeures, celles qui sont un souci de mortalité, la réduction est significative avec un HR à 0,30 et un P inférieur à 0,01. On a aussi les critères de suivi qui sont actifs sur la DMO.

Il y a une extension, puisque je vous l'ai dit, les anaboliques doivent être mis après sous bisphosphonates. Il y a une étude d'extension sous alendronate qui montrait une supériorité de la séquence abaloparatide-alendronate que placebo-alendronate, notamment pour ce qui concernait l'incidence des nouvelles fractures vertébrales.

Pour ce qui concerne la représentativité de la population étudiée, elle est comparable à celle des études pivot testant d'autres molécules. À ceci près, le nombre de fractures était un peu inférieur à celui de NIR pour le tériparatide. La hanche était peu ostéoporotique, un DMO à -1,9. Il n'y a pas de choix du comparateur puisque c'était contre placebo et le bras ouvert ne permet pas de comparaison.

Pertinence clinique du critère de jugement principal et des critères secondaires : le critère était pertinent étant donné l'excellente efficacité du tériparatide sur les fractures vertébrales. C'est vraiment comme cela qu'on l'utilise en clinique. Mais les fractures ostéoporotiques majeures auraient été tout aussi pertinentes, parce qu'elles sont associées à une augmentation de la mortalité.

La quantité d'effets observés est comparable à celle que l'on peut voir sous tériparatide. Pour ce qui concerne la tolérance, on a effectivement un peu plus d'effets secondaires de type : nausées, vertiges, céphalées, palpitations qui sont de sévérité légère à modérée. Ce sont des complications que l'on rencontre sous tériparatide, mais qui, dans l'étude active, ont été l'objet d'arrêts

précoces, mais qui, normalement en clinique, sont des effets secondaires qui s'atténuent avec le temps et qui permettent de poursuivre ce médicament.

Il y a eu une étude rétrospective sur une base de données pour comparer la tolérance du téraparatide et de l'abaloparatide, notamment en termes d'effets cardiovasculaires, mais qui montrait qu'il n'y avait pas de différence entre le téraparatide et l'abaloparatide, notamment pour ce qui concerne les événements cardiovasculaires majeurs comme un infarctus du myocarde ou l'AVC. En sachant qu'on est maintenant devenu un peu regardant sur les effets cardiovasculaires des médicaments anti-ostéoporose du fait de l'association de l'effet de certains médicaments avec une augmentation du risque cardiovasculaire. Je parle pour le romosozumab, mais il faut dire qu'avec le téraparatide, ça fait plus de vingt ans qu'on l'utilise et il n'y a pas eu de *red flag* qui a été levé depuis l'utilisation de ce produit pour ce qui concerne les complications cardiovasculaires sévères.

L'abaloparatide est supérieur au placebo pour prévenir les nouvelles fractures vertébrales et les fractures non vertébrales, on est à la limite de la significativité chez les femmes ostéoporotiques. Il n'y a pas eu d'étude permettant de comparer l'abaloparatide et le téraparatide. L'abaloparatide devrait donc se situer à la même place que le téraparatide, sachant que nous qui faisons de l'ostéoporose déplorons un remboursement uniquement sur la base de deux fractures. On imagine une patiente qui a fait une fracture vertébrale, mais qui par ailleurs s'est cassé l'extrémité supérieure de l'humérus, le bassin. En théorie, on ne peut pas la mettre sous téraparatide, puisqu'elle n'est pas remboursée. C'était une remarque personnelle.

La population cible, ce sont des patients présentant une ostéoporose sévère. Il n'y a aucune recommandation particulière à ceci près que bien entendu, il n'y a qu'une seule séquence thérapeutique au cours de la vie, puisque la sécurité est de mise pour les deux produits qui s'attachent au récepteur de la parathormone.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais revenir sur des points de l'essai. D'abord, c'est un essai qui a une durée relativement courte, 18 mois. Je ne sais pas ce qu'en pense l'experte. Cela me semble relativement court pour une maladie chronique.

La deuxième chose, c'est l'association à la vitamine D et au calcium dans tous les bras. C'est un essai en trois bras. Le fait que dans chaque bras, les femmes étaient supplémentées en vitamine D et en calcium. Je n'ai pas trouvé vraiment d'éléments qui montrent qu'effectivement, cela a été fait de la même façon dans les trois bras. D'autant plus que dans le bras téraparatide, comme on l'a entendu, les femmes étaient au courant de recevoir ce médicament. C'est donc un essai en ouvert sur ce bras.

La population revendiquée est différente de celle de l'AMM, semble-t-il, et de celle de l'essai. Je voulais revenir aussi là-dessus.

La deuxième chose, c'est que le critère de jugement principal, c'est l'apparition d'au moins une nouvelle fracture vertébrale dans les 18 premiers mois, avec un effet attendu d'une différence de 4 % avec 7 % dans le bras placebo versus 3 % dans le bras traité. On a une population modifiée par rapport à la population randomisée, puisqu'on excluait les femmes qui ne disposaient pas d'imagerie sur les deux points comparatifs, soit à M0, soit à M18.

Enfin, il y avait des critères secondaires hiérarchisés. Honnêtement, selon le document du laboratoire, la hiérarchie est modifiée. Elle a été modifiée par des amendements, mais également aussi selon l'endroit. Notamment, il y a la place des fractures non vertébrales qui apparaissent soit en premier, soit en position quatrième derrière les densités minérales osseuses de la hanche, du fémur, de la tête fémorale et du rachis lombaire.

Enfin, la comparaison au bras tériparatide est portée uniquement à M6. Je n'ai pas très bien compris pourquoi. Je ne sais pas si l'experte a une explication rationnelle. Alors que le critère principal est sur 18 mois, là, la comparaison versus le traitement actif n'était portée qu'à six mois. On change aussi notre fusil d'épaule, puisque cette fois-ci, c'est la population de l'ensemble des inclus et non plus de celles qui disposaient d'une mesure d'imagerie à M18.

Enfin, comme on l'a dit, il y a eu beaucoup d'amendements post-hoc sur la définition de ce qu'on appelle une fracture non vertébrale et, comme je l'ai dit, sur la hiérarchie des critères secondaires.

Sur les résultats, deux centres ont été exclus parce qu'ils avaient des déviations protocolaires majeures, ce qui représente tout de même 20 % des femmes incluses. En plus, je vous rappelle que sur le critère principal, on a encore exclu les femmes qui n'avaient pas deux imageries à M0 et M18, ce qui fait qu'on a 10 % d'exclusions supplémentaires. C'est à peu près la même chose quand on prend la population ITT ou ITT modifiée. Il y a plus de 10 % d'exclusions supplémentaires qui sont liées à la non-disponibilité de données sur M18.

Les effets attendus, je vous ai dit, c'était -4 %, observé, c'est -3,7 %, c'est très proche. La seule chose qui m'a frappée, je ne sais pas s'il y aura un commentaire de l'experte, c'est sur la valeur observée dans le bras placebo puisque c'est une population où l'on attendait 7 % de nouvelles fractures vertébrales dans les 18 mois dans le bras placebo, et il n'y en a que 4,2 % qui ont été observées. C'est presque moitié moins. Je me suis demandé si le risque sous-jacent avait été bien anticipé, si c'était lié au fait qu'ils excluaient les femmes qui avaient tout de même des fractures plus importantes. Cela a déjà été dit. On excluait aussi les femmes qui avaient pris certains traitements. Je me suis demandé si cela ne pouvait pas intervenir par la suite dans la validité externe des résultats de cette étude sur la France, notamment.

Enfin, bien sûr, il peut y avoir un biais d'attrition dans ces estimations puisqu'il y a une population qui devait disposer d'une imagerie à M18, même si le laboratoire a fourni les résultats d'une analyse de sensibilité en faisant de l'imputation multiple sur les données manquantes qui a l'air de confirmer ce résultat.

Sur les critères secondaires, pour revenir à ce que vient de dire l'experte sur le fait que l'effet sur les fractures non vertébrales était non pas à la limite, mais significatif sur la population en ITT,

c'est quand on inclut tous les centres. Si on exclut les centres 131 et 132, on passe tout de même d'un rapport de risque de 0,57 à 0,74, ce qui pose question après avoir exclu 20 % de l'échantillon. Je pense que c'est ce qui explique la discordance que discutait l'experte.

Enfin, j'ai été frappée aussi par les 10 % d'arrêts qui sont liés à un événement indésirable. Je ne sais pas si l'experte voulait commenter aussi, en pratique, la possibilité de s'arrêter du fait de ces événements indésirables.

Le laboratoire a fourni aussi une méta-analyse en réseau. Je ne vous l'ai pas présentée, mais j'aurais dû reproduire les réseaux. Ce qui m'a interpellée, c'est le fait que dans cette situation, il y a plusieurs essais qui ont été faits contre comparateurs actifs et non pas contre placebo, même si, bien sûr, ici, un comparateur actif était planifié. On voit que c'était tout de même la cinquième roue du carrosse de l'étude, d'une part parce qu'il est bas dans la hiérarchie, qu'il était en ouvert et qu'en plus, le critère de jugement était évalué de manière différente.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Marie-Hélène, peut-être veux-tu répondre au dernier point soulevé par Sylvie ? Elle est figée, on va essayer de la reconnecter.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- En attendant le retour de l'experte, pourrait-on avoir le contexte de la demande de l'industriel ? Parce qu'on voit que l'essai a été finalisé en 2015. C'est le refus et une re-soumission en espérant une meilleure évaluation ? C'est ça ? Merci. En attendant l'experte, on peut poser une question ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Concernant le refus d'AMM, c'était en raison notamment des effets cardiaques qui avaient été observés durant l'étude. Ils sont revenus après avec notamment des analyses qui ont été considérées comme des analyses de support par l'EMA. Parmi celles-ci, une étude observationnelle qui présentait beaucoup de limites. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité, comparée avec le tériparatide, avec toutes les limites que cela comportait. Il y avait également une étude qui n'avait pas été présentée par le laboratoire dans le dossier. C'était une étude de phase III menée au Japon sur 200 patients, portant uniquement sur des critères non cliniques. Elle ne concernait finalement que la DMO.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pour les palpitations, on ne sait pas derrière s'il y avait des vrais troubles rythmiques documentés, des fibrillations atriales ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, ça n'a pas été exploré pour l'instant. Par contre, il y a une étude PASS qui est en cours en Europe et qui aura pour objectif d'évaluer le risque cardiovasculaire avec notamment le MACE en critère de jugement principal.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- En attendant l'experte, peut-on continuer les questions pour le SEM éventuellement ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si c'est pour le SEM, oui. Tu vois si ça concerne l'experte ou pas.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Juste dans ce champ de connaissances, 12 % de données manquantes pour le critère de jugement principal, c'est classique ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est vrai qu'avec ce qui a été modifié, on perdait tout de même.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est très étonnant dans cette étude ou c'est vrai malheureusement pour toute l'ostéoporose ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est un point à soulever en effet.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je peux compléter ? On se retrouve avec plus de données manquantes que la quantité d'événements observés. On parlait tout à l'heure s'il y a des quantités de données manquantes qui sont acceptables. Le problème, c'est que cela doit vraiment être évalué au cas par cas. Quand il y a très peu d'événements, il doit y avoir encore moins de données manquantes puisque les données manquantes suffisent parfaitement à expliquer la taille d'effet. Si on fait l'hypothèse du biais max, à savoir que toutes les données manquantes du groupe placebo sont des patients sans fracture et l'inverse dans le groupe traité, les résultats ne résistent pas du tout à cette hypothèse. Là, il y a un pourcentage de données manquantes qui est inacceptable au regard du pourcentage d'événements de type fracture vertébrale.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Surtout le fait d'avoir prévu dans le protocole qu'on allait faire une analyse avec un test de Fisher, c'est comme un test du khi-deux, donc on est obligé d'avoir les cas complets sinon on ne peut pas faire l'analyse en analyse princeps, c'est pareil. C'est étonnant que cela ait été accepté par les agences. Je trouve ça étonnant de se dire : ce n'est pas grave, celles qui n'auront pas l'évaluation, on les exclut. C'est un peu *has-been* de raisonner sur les cas complets comme ça.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Clara, ton commentaire sur le biais max qui est finalement dans un sens complètement opposé dans les deux sens, OK, c'est statistiquement justifié, mais c'est peu réaliste tout de même. C'est l'usage ? Non, tu ne vas pas dire c'est l'usage. C'est un usage de mathématique.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- On est d'accord que c'est très conservateur, mais quand ça passe dans l'hypothèse du biais max, on est rassuré. Quand ça ne passe pas, on peut mettre les arguments qu'on veut derrière, mais en attendant, ça ne passe pas. C'est très bien en analyse de sensibilité pour se rassurer et se dire que le biais d'attrition ne suffit pas à expliquer la différence d'effet, OK. Quand ça ne passe pas, je veux juste souligner que le pourcentage de données manquantes est deux fois supérieur au pourcentage d'événements. Il ne suffit pas de grand-chose pour qu'il y ait plus de différence d'effet.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est lié aux arrêts liés aux événements indésirables. C'est aussi le reflet de l'effet du traitement, c'est ce que je demandais à l'experte, qui n'a pas l'air dénué d'effets indésirables. Je voulais revenir aussi sur ces effets rebonds, parce que je trouve ça un peu complexe. Si en plus on a une intolérance au produit qui nous conduit à arrêter, si en plus on a un effet rebond avec un risque de fracture qui augmente...

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Vous m'entendez ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. On a tout de même commencé un peu la discussion sur le plan essentiellement méthodologique.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Les effets rebonds, ce n'est pas un rebond. Le rebond, ce n'est que pour le dénosumab, pas avec le téraparatide. En revanche, quand on arrête le traitement, on perd l'os, si on ne bloque pas l'os qui a été formé par des anti-résorbants. Il n'y a pas de rebond comme avec le dénosumab.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, c'est important. Jean-Christophe, tu veux intervenir ?

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'était juste pour dire qu'on avait vu dans le dossier belimumab, par exemple, pour les néphrites lupiques, qu'on peut faire l'hypothèse de **bénéfice** **2.08.11 audio 3** maximal, mais on peut aussi générer plusieurs scénarios. On voit alors que c'est une analyse purement clinique, le seuil à partir duquel on considère que l'hypothèse défavorable à celle de l'expérimentation devient raisonnable ou déraisonnable. Ils auraient pu générer en relatif 20 % d'événements défavorables à l'hypothèse, 30 %, 40 %. Malheureusement, la quantité de données manquantes est telle que pour un tout petit chiffre, 10 à 20 %, on aurait vu que la *plus-value* serait tombée de l'autre côté. Très probablement, mais l'industriel aurait pu le faire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Une question et une remarque. La question concerne le critère d'évaluation. C'est un critère radiologique. Ne manque-t-il pas dans cette étude, et probablement dans les études équivalentes, des critères d'évaluation fonctionnelle ou clinique ? C'est ma première question pour l'experte.

La deuxième, c'est que le besoin dans cette population est au moins partiellement couvert. Il y a des comparateurs et on a la surprise d'avoir un essai avec un bras contre un comparateur, dont on n'a pas les résultats complets. Et finalement, on a une comparaison vis-à-vis du placebo qui ne paraît pas pertinente, justement du fait qu'il y ait des comparateurs. Merci de commenter et répondre.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Concernant les fractures, effectivement, il y a des études qui évaluent les fractures cliniques. C'est-à-dire qu'on a à la fois une diminution de la hauteur des vertèbres et un syndrome douloureux, ce qui n'a pas été fait dans l'étude. C'est la première réponse.

La deuxième question, c'était quoi déjà ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y a des comparateurs pertinents et on voit un résultat contre un placebo.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- On ne peut pas comparer les résultats du bras téraparatide avec l'abaloparatide puisque c'est ouvert. C'est à titre indicatif, on ne peut pas comparer back to back les résultats, ou les effets secondaires d'ailleurs, de l'un par rapport à l'autre. C'est une étude

contre placebo, avec pour information un bras ouvert en tériparatide. On ne peut pas utiliser ces chiffres. Ils ont regardé à M6 et pas à M6, on se demande pourquoi. Pour moi, c'est à titre indicatif, mais on ne peut pas répondre à la question de la supériorité ou de l'infériorité de l'abaloparatide par rapport au tériparatide puisqu'il n'y a pas d'étude qui soit faite correctement pour comparer les deux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Géric.

M. MAURA, CNAM.- C'était la même question par rapport à la comparaison avec son placebo. Quelle place l'experte voit-elle dans la pratique clinique pour ce produit, sachant qu'on a le tériparatide ?

M^{me} LAFAGE-PROUST.- De toute façon, ce qui n'a jamais été discuté, c'est qu'on sait que c'est une seule période de traitement par vie. Mais j'imagine que c'est une seule période de traitement par vie pour l'un ou l'autre agoniste du récepteur de la PTH. C'est-à-dire que nous aurions adoré, après une période de tériparatide, pouvoir faire l'abaloparatide, mais forcément, cela ne se passera pas comme ça. C'est le premier point.

Après, la place actuellement au vu des données disponibles, c'est celle du tériparatide, sachant que nous déplorons que cela ne soit remboursé que pour deux fractures vertébrales, alors qu'on a des cas d'ostéoporose très sévères d'une patiente qui a une fracture vertébrale et d'autres fractures ostéoporotiques majeures associées à une augmentation de la mortalité pour lesquelles le tériparatide n'est pas remboursé. Mais ce n'est pas la question que l'on discute aujourd'hui, à mon avis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai deux questions pour la cheffe de projet. Peux-tu préciser l'indication par rapport à ce point qui est très important ?

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Pour moi, ce n'est pas la même chose.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Est-il précisé, dans le dossier de l'abaloparatide, qu'on ne peut pas l'utiliser à la suite d'un traitement par tériparatide ? C'est au moins une fracture vertébrale.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour le tériparatide, c'est deux fractures et pour l'abaloparatide, c'est une seule.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, c'est au moins deux.

M. Le Dr LACOIN, membre de la CT.- Sans préciser la localisation.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est au moins une fracture vertébrale, soit un antécédent d'au moins deux fractures. Peux-tu nous redire le libellé du tériparatide ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le tériparatide, c'est pour deux fractures vertébrales.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y a une petite nuance pour le remboursement. Ça laisse tout de même une petite place. On ne peut pas ne pas en tenir compte, qu'en penses-tu, Marie-Hélène ?

M^{me} LAFAGE-PROUST.- L'indication est un peu bizarre, vraiment.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Y a-t-il une limite supérieure pour l'autre traitement ? Dans l'étude de l'abaloparatide, les femmes qui avaient plus de quatre fractures vertébrales étaient exclues. Pour le téraparatide, quand vous dites qu'il faut avoir au moins deux fractures vertébrales pour pouvoir être remboursé, si on en a plus de quatre, est-on aussi... ?

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Non, on serait content de pouvoir les traiter pour éviter qu'ils en fassent cinq, six, sept ou huit, comme on peut voir.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais ça veut dire que si demain vous voyez une femme qui a déjà eu quatre fractures...

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Bien sûr, ils l'excluent. Mais dans le **papier de inaudible 2.14.34 audio 3**, c'est pareil. Ils excluent des ostéoporoses hyper sévères pour limiter une perte d'effet. C'est une stratégie. Mais, en clinique, quelqu'un qui a quatre fractures vertébrales, on ne met pas du téraparatide.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je reviens là-dessus, mais la nuance, Marie-Hélène, est majeure. Si tu nous dis regretter de ne traiter les femmes par téraparatide que quand elles ont eu deux fractures vertébrales, cela veut dire que là, on intervient avant. On intervient avec au moins une fracture vertébrale.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Oui, bien sûr. Quand on a vu les conditions de remboursement sur le téraparatide, on était très déçus, parce qu'on savait qu'il y avait des patients avec des ostéoporoses majeures sévères, qui cumulent des fractures majeures ostéoporotiques, mais qui n'ont pas forcément de fractures vertébrales.

En pratique, après discussion collégiale et justification, il nous arrive de prescrire du téraparatide chez une patiente, par exemple, qui a eu une fracture vertébrale, mais qui, par ailleurs, a eu une fracture du bassin. Mais stricto sensu, si on s'en tient aux conditions de remboursement, c'est uniquement deux fractures vertébrales et on le déplore.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je comprends bien. Je repose la question à la cheffe de projet, pour le téraparatide, tu nous as dit qu'il fallait au moins deux fractures vertébrales, mais y a-t-il un total de fractures globales ou pas dans l'indication, comme c'est marqué pour l'abaloparatide ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour l'indication du téraparatide, c'est le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique modérée chez des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est tout. Il n'y a pas d'autre chose ? Charlotte et Thierno me disent que c'est une restriction qui avait été faite par la CT. Je suis embêté parce que cela veut dire qu'on a fait une restriction qui, finalement, ne satisfait pas l'experte et ouvre la place à l'abaloparatide pour les femmes... Le résultat, c'est que c'est deux fractures ne conviennent pas aux rhumatologues, et je le comprends tout à fait. La question est de savoir la place que peut avoir l'abaloparatide dans cette situation. Le risque, Marie-Hélène, c'est que l'abaloparatide prenne la place du téraparatide.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Bien sûr, parce que si on peut traiter des patientes avec une ostéoporose sévère avec une seule fracture vertébrale et qu'on n'est pas remboursés avec le téraparatide, c'est vraiment une situation ubuesque. C'est un traitement qui est sûr, hyper efficace. En plus, il est plutôt bien toléré tout de même chez des patients très âgés et qui marchent super bien. Et de voir l'abaloparatide passer devant, alors qu'il n'y a pas eu...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, mais je te rassure, si on fait ça, il faut qu'on revoie le téraparatide, dont l'évaluation est relativement ancienne, cela fait une quinzaine d'années, 2009. Il faut le revoir. On peut très bien prendre l'abaloparatide, mais à condition qu'on revoie le téraparatide.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Une fois de plus, on est dans des situations qui ne sont pas si fréquentes que ça. Mais nous, au CHU, bien sûr, on concentre les cas les plus sévères et les problèmes importants. De temps en temps, on traite avec le téraparatide des patientes, qui en théorie, ne pourraient pas être remboursées. Je le dis honnêtement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Géric.

M. MAURA, CNAM.- Je repose la question à l'experte. Dans ces situations où vous ne pouvez pas prescrire le téraparatide, mais il est prescrit et il est tout de même remboursé. Il ne faut pas non plus être naïf. Mais dans ces situations où vous ne pourriez pas le faire, que faites-vous habituellement avec l'arsenal en cours ?

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Tout dépend des séquences thérapeutiques qui ont précédé. Généralement, on fait ce qui est recommandé, c'est-à-dire que l'on commence par bisphosphonates. Si ça ne marche pas, c'est soit du alendronate, soit dénosumab. Mais le dénosumab, soit les patients sont très âgés et on ne l'arrête plus, soit on peut considérer l'arrêt, etc. Tout dépend de l'évolution de la patiente. Dans le suivi, en 25 ans d'histoire d'ostéoporose, peut-être qu'il y a un moment où l'on va être amené à mettre en place un traitement par anaboliques.

M. MAURA, CNAM.- D'accord, vous avez des alternatives thérapeutiques. Ces patientes ne sont pas laissées sans traitement.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- On n'a pas tant de cartouches que ça sur une ostéoporose qui peut durer 30 ans dans une vie, et parfois, avec des situations où des patients vont déclencher des cascades fracturaires comme cela a été largement décrit pour le rachis par exemple, où des patients vont

faire deux ou trois fractures dans l'année comme un château de cartes. C'est classique, la cascade fracturaire dans l'ostéoporose du rachis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Cliniquement, c'est totalement cohérent. Les traiter le plus tôt possible dans leur histoire fracturaire, c'est fondamental.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Ça a été évoqué, c'est-à-dire qu'ils avaient exclu les patients qui avaient eu un traitement avant. Précédemment, des études avaient suggéré que les anaboliques marchaient moins bien lorsque cela avait été précédé d'une période thérapeutique par un anti-résorbants. Il y a eu une étude après qui s'appelle Euroforce qui a finalement montré que le téraparatide était de la même efficacité, qu'il soit ou non précédé d'une période thérapeutique par un bisphosphonate ou par anti-résorbants général. C'était plutôt rassurant pour nous. C'est une des raisons pour lesquelles ils les avaient exclus au départ, car les premières études ont montré que c'était un peu moins efficace, mais en fait, ce n'est pas le cas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Dernière question de Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je voudrais tout de même attirer votre attention sur le décret qui est paru le 31 octobre sur la pertinence des prescriptions, qui indiquent que si elles ne sont pas conformes aux recommandations qui sont validées, elles ne seront plus remboursées aux patients.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Bien sûr, mais on nous met dans une situation où on a des patients qui fracturent. Soit on croise les bras et on attend qu'ils continuent à casser, soit on sait qu'on a un médicament qui n'est pas remboursé dans l'indication d'une fracture vertébrale, ou de cinq autres fractures majeures ostéoporotiques, eh bien on traite. C'est la différence entre ce qui est sur le papier et la situation clinique. Bien sûr, on ne fait pas ça tout seul dans son coin. On fait ça à l'occasion de réunions collégiales. On justifie sur un papier, bien entendu, pour être au maximum d'une décision qui a été prise en connaissance de cause et à plusieurs.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Ma question n'était pas pour vous blâmer, mais pour faire cadrer les recommandations, si possible, avec les pratiques. Cela va au-delà de la CT, puisqu'on est en accord avec l'essai clinique et ce qui est demandé par le laboratoire, mais cela va poser une question fondamentale pour les patients qui risquent de ne pas être remboursés à l'avenir.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Juste un point de nuance, parce que le décret du 30 octobre concernera une liste de médicaments bien précise. Cette liste n'est pas encore sortie et elle a vocation à cibler des médicaments bien particuliers à très fort risque de mésusage, donc hors AMM.

M. MAURA, CNAM.- Merci, Charlotte, pour cette précision. Merci d'éviter les caricatures.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Ce n'est pas une caricature, on se fait tout de même du souci par rapport aux patients. Cet article a été dénoncé dans le PLFSS 2025, notamment sur le

report sur le remboursement des patients et non du prescripteur. La responsabilité du prescripteur n'est pas engagée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, on va s'en tenir là. Marie-Hélène, merci beaucoup pour ta présentation et pour tes réponses à nos questions délicates. Merci beaucoup. Bonne journée.

M^{me} LAFAGE-PROUST.- Je suis désolée, mais je pensais qu'il fallait tout de même dire les choses.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est bien ce qu'on attend de l'expert. Pas de problème. Merci à toi.

(Marie-Hélène LAFAGE-PROUST quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Au niveau du bureau, on hésitait entre SMRI ou SMR faible, etc. C'est un peu compliqué, mais la tournure de la discussion modifie complètement cela. Je vais vous laisser voter. Au vu de la discussion, je pense qu'il faut qu'on le prenne. Je dirais volontiers important, V, ou modéré V, comme vous voulez, mais en tout cas V. Je vous rappelle que le tériparatide a eu important, c'est par analogie au tériparatide.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il a démontré son efficacité sur les fractures vertébrales et non vertébrales.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, d'accord. Passons sur le SMR. Je continue sur la philosophie générale, il faut qu'on revoie le tériparatide. Il faut prendre l'abaloparatide, mais qu'on revoie aussi le tériparatide. C'est un peu la condition, sine qua non. Je te laisse démarrer le vote, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour pas d'ISP, 14 voix pour SMR faible, 8 voix pour SMR modéré et 22 voix pour une ASMR V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, ce n'est pas terminé, car j'ai oublié de vous demander un miroir, car l'AMM concerne le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant un risque accru de fracture. Il y a tous les autres cas de figure. Êtes-vous d'accord pour que l'on considère que globalement, c'est un miroir insuffisant ? Quelqu'un s'oppose-t-il à cette proposition ? OK, on considère qu'on fait un miroir insuffisant.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Le statut du médicament, il sera bien d'exception ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Géric voulait peut-être intervenir dans ce sens. Géric ?

M. MAURA, CNAM.- Oui, exactement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On est d'accord.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Avec une restriction aussi aux médecins spécialisés.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, et avec une RCP, comme elle l'a dit, c'est important de le préciser, avec le conditionnement de la révision du tériparatide, c'est majeur. Ou plutôt pas de RCP parce qu'il y a trop de prescriptions en ville, effectivement.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La RCP c'était quand il sortait des clous.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai. Mais, la prescription est également limitée. Résultat des courses c'est : pas d'ISP, faible, V. Très bien. Etes-vous d'accord pour qu'on accepte sur table ? Personne ne s'y oppose, c'est bon.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

bénéfice, 12

forme, 6

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