

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
16 SEPTEMBRE 2020

denosumab
PROLIA 60 mg, solution injectable en seringue préremplie

Réévaluation

► **L'essentiel**

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures, uniquement en 2^{ème} intention en relais d'un traitement par bisphosphonates.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge.

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

PROLIA (denosumab) est un traitement de deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates chez les patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique à risque élevé de fractures.

► Recommandations particulières

La Commission souhaite rappeler que :

- le traitement par PROLIA (denosumab) doit être réservé aux patientes à risque élevé de fracture,
- l'exposition préalable aux bisphosphonates limiterait l'effet rebond sur les fractures vertébrales. Le traitement par denosumab est donc un traitement de deuxième intention à utiliser en relais d'un traitement par bisphosphonates,
- la durée optimale de traitement par PROLIA n'est pas connue. Lorsqu'un arrêt du denosumab est envisagé, il est indispensable de prévoir un traitement anti-résorbeur visant à éviter le rebond du remodelage osseux suivant l'arrêt du denosumab,
- l'observance aux traitements de l'ostéoporose est primordiale pour une efficacité optimale.

Motifs de l'examen	Renouvellement de l'inscription Résultats d'études post-inscription
Indication concernée	<p><u>Indication de l'AMM</u> :</p> <p>Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées [...] à risque élevé de fractures. Chez les femmes ménopausées Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.</p> <p><u>Indication actuellement remboursable (objet de l'évaluation)</u> :</p> <p>Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture <u>uniquement en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates.</u></p> <p>Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse, - en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score ≤ -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).
SMR	<p>La Commission considère que le service médical rendu par PROLIA (denosumab) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - reste IMPORTANT dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture <u>uniquement en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates.</u> Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme : <ul style="list-style-type: none"> - patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse, - en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score ≤ -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans). - est INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.
ASMR	La Commission considère que PROLIA (denosumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates.
ISP	Les données de l'étude post-inscription PILOTE ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de l'ISP. Il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité PROLIA (denosumab).
Place dans la stratégie thérapeutique	Les données de l'étude post-inscription PILOTE ne sont pas susceptibles de modifier la place de PROLIA (denosumab) dans la stratégie thérapeutique. Il s'agit d'un traitement de deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates chez les patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique à risque élevé de fractures.
Recommandations	<p>► Recommandations inhérentes à la prise en charge</p> <p>Dans la mesure où les résultats de l'étude post-inscription PILOTE ont mis en évidence une non-conformité importante de la prescription au périmètre de remboursement établi par la Commission lors de son évaluation initiale et au regard des spécificités du produit (anticorps monoclonal, injection sous-cutanée, position dans la stratégie en seconde intention après les bisphosphonates, risque de fractures vertébrales multiples à l'interruption du traitement impliquant une attention particulière sur l'observance et la nécessité d'un relais par bisphosphonates après arrêt du denosumab), il est</p>

proposé que la prescription initiale soit réservée aux médecins spécialistes dans la prise en charge de l'ostéoporose (notamment rhumatologues, gynécologues, gériatres et internistes).

La Commission recommande, à la demande de la DSS, que soit accordé à cette spécialité le statut de médicament d'exception.

► **Recommandations particulières**

La Commission souhaite rappeler que :

- le traitement par PROLIA (denosumab) doit être réservé aux patientes à risque élevé de fracture,
- l'exposition préalable aux bisphosphonates limiterait l'effet rebond sur les fractures vertébrales. Le traitement par denosumab est donc un traitement de deuxième intention à utiliser en relais d'un traitement par bisphosphonates,
- la durée optimale de traitement par PROLIA (denosumab) n'est pas connue. Lorsqu'un arrêt du denosumab est envisagé, il est indispensable de prévoir un traitement anti-résorbeur visant à éviter le rebond du remodelage osseux suivant l'arrêt du denosumab,
- l'observance aux traitements de l'ostéoporose est primordiale pour une efficacité optimale.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen des résultats finaux de l'étude post-inscription (EPI) demandée par la Commission concernant la spécialité **PROLIA (denosumab) 60 mg, solution injectable en seringue préremplie**, dans le cadre de son AMM obtenue en mai 2010 dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (OPM) chez les femmes à risque élevé de fractures.

Le présent avis couvre également le renouvellement d'inscription de cette spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 28/09/2013 (JO du 27/09/2013).

PROLIA est un anticorps monoclonal humain de type IgG2 qui cible le système RANK/RANKL. Il inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, diminuant ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire. Il s'agit du seul anticorps monoclonal humain ayant l'AMM dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé de fractures (son utilisation en 1^{ère} intention est donc possible selon l'AMM).

Pour rappel, dans son avis d'inscription du 14 décembre 2011¹, la commission de la Transparence (CT) avait restreint son périmètre de remboursement au « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates. Les patientes à risque élevé de fractures sont définies comme :

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

Dans ce périmètre restreint, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) était important et que l'amélioration du service médical rendu était mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de ces patientes. **Elle avait par ailleurs souhaité la mise en place d'une EPI afin de fournir des données dans une population représentative de femmes ostéoporotiques traitées (quel que soit le traitement) sur la place prise par PROLIA (denosumab) dans la stratégie thérapeutique et d'apporter des éléments sur l'efficacité anti-fracturaire, l'observance et la tolérance à long terme en vie réelle.**

En juillet 2018, PROLIA (denosumab) a été réévalué dans cette indication sur auto-saisine de la Commission suite à de nouvelles données de tolérance, notamment des cas de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement. Lors de cette réévaluation², sur la base du suivi à 10 ans de l'étude pivotale FREEDOM et d'une première analyse intermédiaire de l'EPI PILOTE, la Commission a considéré que le SMR restait important dans le même périmètre mais a dégradé le niveau d'ASMR, elle a considéré que PROLIA n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de ces patientes. **Elle a également réitéré son souhait d'être destinataire des résultats définitifs de l'étude post-inscription PILOTE (résultats faisant l'objet du présent avis).**

A noter que l'AMM de cette spécialité comprend également le traitement de la perte osseuse chez les hommes ayant un cancer de la prostate sous traitement hormono-ablatif (05/2010) et que cette spécialité a également obtenu des extensions d'indications dans le traitement de l'ostéoporose masculine (06/2014) et de la perte osseuse chez les patients traités à long terme par glucocorticoïdes (06/2018). Le laboratoire n'a jamais sollicité le remboursement dans ces 3 indications.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 14 décembre 2011 pour PROLIA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/prolia_14122011_avis_ct10890.pdf

² HAS. Avis de la commission de la Transparence du 25 juillet 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/prolia_opm_reeval_ct16525_avis_3.pdf

Le présent avis de renouvellement d'inscription concerne donc uniquement le traitement de l'OPM chez les patientes à risque élevé de fracture, en 2^{ème} intention en relais d'un traitement par bisphosphates, seule indication actuellement prise en charge par l'assurance maladie.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures. Chez les femmes ménopausées Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.**

Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures (voir rubrique 5.1). Chez les hommes atteints de cancer de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif, Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales.

Traitement de la perte osseuse associée à un traitement systémique à long terme par glucocorticoïdes chez les patients adultes à risque élevé de fractures (voir rubrique 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

« Posologie

La posologie recommandée est de 60 mg de denosumab administré en dose unique une fois tous les six mois, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras.

Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les patients traités par Prolia devront recevoir la notice et la carte d'information au patient.

La durée totale optimale d'un traitement anti-résorbeur de l'ostéoporose (y compris le denosumab et bisphosphonates) n'a pas été établie. **La nécessité d'un traitement continu doit être réévaluée périodiquement sur la base des bénéfices et des risques potentiels liés à la prise du denosumab chez chaque patient, particulièrement après 5 ans de traitement ou plus (voir rubrique 4.4 du RCP).**

[...]

Mode d'administration

Par voie sous-cutanée.

L'administration doit être réalisée par une personne formée de manière appropriée à la technique d'injection. »

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	14 décembre 2011 Inscription
Indication	« Traitement de l'OPM chez les femmes à risque élevé de fractures. PROLIA réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche » Le laboratoire a sollicité l' inscription dans une population restreinte : patientes ayant 2 des 3 critères suivants : âge ≥ 70 ans, T-score ≤ -3 ou au moins une fracture préalable ou ayant une contre-indication, une intolérance ou un échec à un traitement de l'ostéoporose postménopausique.
SMR (libellé)	Important pour l'OPM en deuxième intention en relais des bisphosphonates.
Périmètre de remboursement	Traitement de l'OPM chez les patientes à risque élevé de fracture en deuxième intention en relais des bisphosphonates. Sont considérées comme patientes à risque élevé de fracture : <ul style="list-style-type: none"> - les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse, - en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).
ASMR (libellé)	La Commission de la Transparence considère que PROLIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) en deuxième intention en relais des bisphosphonates dans la prise en charge de l'OPM.
Place dans la stratégie thérapeutique	La spécialité PROLIA (denosumab) est la première biothérapie indiquée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Elle s'administre en une injection sous cutanée tous les 6 mois. Son efficacité a été démontrée en termes de réduction du risque de fracture vertébrale et non vertébrale y compris celle du col du fémur. Selon les données disponibles, le recul en termes de durée de traitement par PROLIA avec preuve d'un effet anti-fracturaire versus placebo est de 3 ans et la durée maximale de suivi des patientes traitées de 5 ans. Le recul en termes de tolérance est limité Chez une patiente à risque élevé de fractures qui ne peut poursuivre son traitement par bisphosphonate, PROLIA constitue une alternative intéressante au ranélate de strontium et au téraparatide (efficacité non démontrée pour les fractures du col fémoral).
Etude demandée	Considérant : <ul style="list-style-type: none"> - que l'efficacité relative de PROLIA par rapport aux alternatives disponibles actuellement en France ne peut être totalement établie à partir des comparaisons indirectes issues de la méta-analyse à effets mixtes en raison de la mise en évidence d'une hétérogénéité d'une part et d'un gain d'efficacité modeste de PROLIA par rapport aux alternatives disponibles d'autre part ; - qu'aucune étude ayant comparé de façon directe l'effet anti-fracturaire de PROLIA à celle d'un médicament anti-ostéoporotique (y compris à un bisphosphonate oral disponible de longue date) n'a été présentée ; - que le bénéfice d'un relais des bisphosphonates par PROLIA ne repose que sur un critère intermédiaire - que PROLIA est le premier anticorps monoclonal agissant sur le système RANK/RANKL ayant reçu une indication dans l'ostéoporose ; - que la tolérance à long terme n'est pas connue ; - qu'une meilleure observance des patients liée au mode d'injection en SC tous les 6 mois n'a pas été démontrée ; - des doutes sur la place qu'occupera en pratique PROLIA dans la stratégie thérapeutique <p>La Commission de la transparence demande au laboratoire de fournir des données dans une population représentative de femmes ostéoporotiques traitées (quel que soit le traitement) sur la place prise par PROLIA dans la stratégie thérapeutique et d'apporter des éléments sur l'efficacité anti-fracturaire, l'observance et la tolérance à long terme en vie réelle. Les modalités seront précisées ultérieurement.</p>
Date de l'avis (motif de la demande)	14 décembre 2011 Inscription
Indication	« Perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif du cancer de la prostate »

	Inscription non sollicitée par le laboratoire
SMR (libellé)	Insuffisant
ASMR (libellé)	Sans objet
Etude demandée	Sans objet

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

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

Date de l'avis (motif de la demande)	25 juillet 2018 Réévaluation à la demande de la Commission
Indication	« Traitement de l'OPM chez les femmes à risque élevé de fractures. PROLIA réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche »
SMR (libellé)	Important dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates. Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme : <ul style="list-style-type: none"> - patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse, - en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score ≤ -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).
ASMR (libellé)	Considérant : <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité anti-fracturaire du denosumab démontrée par rapport au placebo dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique aussi bien pour la prévention des fractures vertébrales que de celles du col fémoral (étude FREEDOM) mais, - l'absence d'étude de supériorité par comparaison directe aux bisphosphonates en termes d'efficacité anti-fracturaire, alors que cette comparaison était réalisable, - les préoccupations et les incertitudes relatives au signal de fractures vertébrales survenant à l'arrêt du traitement (effet rebond), - le profil de tolérance exposant comme celui des bisphosphonates aux ostéonécroses de la mâchoire et fractures fémorales atypiques, - des inconnues sur l'observance en vie réelle avec la nécessité d'un suivi et d'une observance stricte pour limiter les risques d'interruption de traitement et d'effet rebond, <p>la Commission de la transparence considère que PROLIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture, en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates. La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés dans la partie 7 du présent document.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu d'incertitudes sur la tolérance et sur l'observance en vie réelle, la place du denosumab dans la stratégie de prise en charge de l'ostéoporose est difficile à définir. Toutefois, compte tenu :

	<ul style="list-style-type: none"> - d'une efficacité anti-fracturaire du denosumab démontrée versus placebo dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique aussi bien pour la prévention des fractures vertébrales que de celles du col fémoral, - d'une supériorité démontrée par rapport à un bisphosphonate uniquement sur un critère intermédiaire, la DMO chez des patientes ayant été préalablement traitées par un bisphosphonate (en relais d'un bisphosphonate), - du nombre limité d'alternatives disponibles en dehors des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose mais, - de l'absence de comparaison directe à un bisphosphonate pour la prévention des fractures, - des inconnues sur l'observance en vie réelle, - le signal de tolérance sur le potentiel effet rebond à l'arrêt du traitement (en particulier les fractures vertébrales multiples), - le profil de tolérance exposant comme celui des bisphosphonates à des effets indésirables graves notamment l'ostéonécrose de la mâchoire, les fractures fémorales atypiques, <p>La Commission réitère sa recommandation de réserver PROLIA à la deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates. Cette recommandation est confortée par des publications suggérant que l'exposition préalable aux bisphosphonates, limiterait l'effet rebond.</p> <p>La durée optimale de traitement par PROLIA n'est pas connue. Lorsqu'un arrêt du denosumab est envisagé, il paraît indispensable de prévoir un traitement anti-résorbeur visant à éviter le rebond du remodelage osseux suivant l'arrêt du denosumab.</p>
Etude demandée	La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude PILOTE actuellement en cours dont les résultats sont attendus pour le 1er trimestre 2019.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre du renouvellement d'inscription quinquennal de cette spécialité, le laboratoire a fourni de nouvelles données dans l'indication OPM. Il s'agit principalement de l'étude TTZ, une étude de non-infériorité, randomisée en double aveugle, double placebo qui avait pour objectif de comparer le relais d'un bisphosphonate (BP) oral par le denosumab ou l'acide zolédronique IV (bisphosphonate IV) en termes de variation de la densité minérale osseuse (DMO, critère intermédiaire) au rachis lombaire (critère de jugement principal) à 12 mois³. Cette étude a déjà été analysée par la Commission lors de son avis de réévaluation de juillet 2018².

A noter que le laboratoire a également mentionné deux études ayant évalué l'efficacité en termes de DMO (critère intermédiaire) du denosumab en relais des bisphosphonates en comparaison à l'ibandronate dans une étude (étude 20080562 - TTI) et au risédronate dans une deuxième étude (étude 20080099 - TTR). Ces études avaient déjà été versées au dossier en 2018 mais n'avaient pas été détaillées en raison de leur méthodologie. Par conséquent, leurs résultats ne sont pas décrits dans le présent avis.

A noter que les résultats finaux de l'étude post-inscription PILOTE demandée par la Commission lors de son évaluation initiale de 2011, sont décrites dans la rubrique 05.4 « Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT » du présent avis.

05.1 Efficacité

A l'exception de l'étude TTZ déjà prise en compte par la Commission lors de sa réévaluation de 2018, aucune nouvelle donnée d'efficacité issue d'études cliniques n'est disponible dans le traitement de l'OPM chez les patientes à risque élevé de fractures.

³ Miller PD et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:3163-70.

05.2 Tolérance

5.2.1 Données issues des études cliniques

A l'exception de l'étude TTZ déjà prise en compte par la Commission lors de sa réévaluation de 2018, aucune nouvelle donnée de tolérance issues d'études cliniques n'est disponible dans le traitement de l'OPM chez les patientes à risque élevé de fractures.

5.2.2 Données issues des rapports de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les nouvelles données de tolérance issues du PSUR n°13 couvrant la période du 27 septembre 2018 au 26 septembre 2019. Durant cette période :

- un total de 2 911 595 patients a été exposé au traitement par denosumab (PROLIA) soit 3 291 625 patients-années,
- le RCP a été modifié pour ajouter les risques d'alopécie et d'éruption médicamenteuse lichénoïde en rubrique 4.8 « effets indésirables »,
- Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié.

A noter également que depuis la dernière évaluation de la Commission :

- Le laboratoire a effectué une évaluation concernant les risques potentiels suivants : troubles cardiovasculaires, fracture fémorale atypique (FFA) et durée antirésorptive, pancréatite aiguë, hypercalcémie, hypercalcémie après l'arrêt du traitement chez des patients autres que ceux en croissance squelettique, événements indésirables mortels, troubles oculaires, troubles cérébro-vasculaires, nouvelle tumeur primaire et enfin présence de particules de polyisoprène dans les seringues préremplie de PROLIA. Tous ces signaux ont été analysés et clôturés.
 - o L'analyse du risque d'hypercalcémie a entraîné le retrait de la population adulte du risque potentiel important,
 - o le risque potentiel important de cataracte chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate recevant un traitement anti androgénique a été retiré du PGR et du RCP sur la base des résultats de l'étude 20080560,
- le risque important identifié de douleurs musculosquelettiques a également été supprimé du PGR.

5.2.3 Plan de Gestion de Risque

PROLIA (denosumab) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR), version 27 du 24 janvier 2019, qui comprend les risques et informations suivantes :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- hypocalcémie- infection cutanée menant à l'hospitalisation- ostéonécrose de la mâchoire- réactions d'hypersensibilité- fracture fémorale atypique
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- complications de la guérison de la fracture- infection- événements cardiovasculaires- tumeur maligne- ostéonécrose à l'extérieur de la mâchoire, y compris le conduit auditif externe- hypercalcémie après l'arrêt du traitement chez les patients en croissance squelettique
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- immunogénicité suite à un changement dans le processus de fabrication

Les études en cours incluses dans le PGR sont :

- 20090522 : Etude observationnelle dont l'objectif est d'évaluer la tolérance globale de denosumab en post-commercialisation chez des femmes ménopausées et des hommes ayant une ostéoporose ainsi que chez les patients recevant du denosumab avec exposition aux corticoïdes, à partir de plusieurs bases de données observationnelles.
- 20130173 : Etude clinique, prospective, multicentrique, mono bras dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du denosumab chez des enfants et adolescents atteints d'ostéogénèse imparfaite.

5.2.4 Enquête de pharmacovigilance menée par l'ANSM

Pour rappel, la spécialité PROLIA (denosumab) fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis décembre 2011. Le dernier rapport de l'ANSM relatif à cette enquête date du 21 mai 2019⁴.

Le rapport présente les données de tolérance concernant PROLIA et XGEVA (qui a aussi pour principe actif le denosumab) récoltées entre le 1^{er} octobre 2017 et le 31 décembre 2018. Il se base sur :

- les cas provenant du laboratoire (cas survenus au niveau national et international mensuels et cumulés, données de vente mensuelles depuis le début de la commercialisation jusqu'en février 2019, rapport périodique de sécurité (PBRER) rédigé le 21/11/2018 et arrêté au 26/09/2018),
- les cas de la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance) entre le 01/01/2012 et le 31/12/2018,
- les données de la détection automatisée du signal,
- et les données issues de la bibliographie.

Au total, concernant PROLIA, le rapport a fait état durant la période de 367 notifications analysées, dont 186 graves (51%). La moyenne d'âge des patients était de 70,2 ans. Le sex ratio est de 0,06 (306 femmes pour 19 hommes). Le rapport a fait état plus précisément de 35 cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) durant la période avec une augmentation du nombre de déclarations en dépit d'une baisse globale du taux de notification. Le CRPV rapporteur a également soulevé le fait que le laboratoire avait exclu un grand nombre de cas dans son analyse (39 cas retenus sur les 529 reçus pour PROLIA).

Concernant les fractures à l'arrêt du traitement, le Comité technique de Pharmacovigilance (CTPV) a rapporté 31 cas de fractures survenues plus de 180 jours après la dernière administration dont 20 cas de fractures vertébrales multiples (FVM). Le nombre moyen de doses reçues avant la 1^{ère} fracture à l'arrêt a été plus élevé dans le cas des FVM (5,3) que pour les autres fractures (3,2).

Concernant XGEVA, le rapport a fait état de 222 notifications analysées, dont 168 graves (75,7%) avec une diminution du taux de notification.

Plus spécifiquement, 125 cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été recensés sur la période ce qui porte le nombre d'ONM depuis la commercialisation à 395.

Concernant les fractures après l'arrêt du traitement, on retrouve depuis la commercialisation 2 cas de fractures survenues plus de 30 jours après la dernière administration.

Sur la base des résultats de cette enquête, le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) a souhaité ajouter les effets indésirables suivants en rubrique 4.8 « effets indésirables » du RCP (déjà demandé dans les rapports précédents) : diarrhée, hyperhidrose et paresthésie (clos au niveau européen)⁵.

Le CTPV a souhaité également :

⁴ ANSM. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012019043. Enquête nationale de pharmacovigilance sur les spécialités à base de dénosumab - PROLIA et XGEVA. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/841c121c2d24374e78ec9a143b907faa.pdf

⁵ A la date de la présente évaluation, ces effets indésirables ne sont toujours pas intégrés au RCP.

- **renforcer l'information des prescripteurs sur le risque infectieux notamment le risque d'ostéomyélite,**
- **effectuer un suivi long terme afin d'évaluer les risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires,**
- **la création d'un groupe de travail sur l'ONM pour rédiger des recommandations et relayer ce risque auprès des ordres professionnels.**

Risque de fractures vertébrales multiples (FVM) à l'arrêt du traitement

Dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance, une enquête spécifique a été réalisée afin d'établir l'existence ou non d'un lien de causalité entre l'arrêt du traitement par PROLIA et la survenue des FVM. Pour rappel, l'ANSM avait en effet publié le 18 juin 2018 un point de situation relatif au risque potentiel de FVM à l'arrêt du traitement⁶. A cette date 11 cas de fractures vertébrales avaient été déclarés en France depuis la commercialisation de PROLIA. Ce suivi spécifique a donc porté sur l'ensemble des cas de FVM rapportés en France et à l'étranger depuis le début de la commercialisation de PROLIA jusqu'au 31/08/2018 et a fait l'objet d'une mise au point présentée par l'ANSM le 11 décembre 2018⁷. De plus, compte tenu d'une lettre aux prescripteurs émanant des autorités suisses concernant ce risque publiée le 13 juin 2018, les investigations ont été étendues à la spécialité XGEVA (denosumab).

Au niveau national, 19 cas graves de FVM ont été retenus (10 cas issus de la BNPV et 9 cas provenant du laboratoire) dont 17 cas féminins. L'âge moyen des patients était de 66,9 ans. Au total, seulement 4 cas ont été rapportés avec des antécédents de fractures (inconnu dans 15 cas). Le délai moyen entre la dernière dose et la première fracture vertébrale était de 351,4 jours, un traitement de l'ostéoporose préalable ou concomitant à PROLIA a été rapporté dans 11 cas et un traitement de l'ostéoporose après l'arrêt du PROLIA mais avant la première fracture a été rapporté dans 2 cas (inconnu dans 17 cas). Dans 10 cas, les patients avaient repris un traitement anti-ostéoporotique suite aux fractures vertébrales.

Au niveau international, 263 cas de FVM suite à l'arrêt de PROLIA ont été colligés par le laboratoire du début de la commercialisation au 29/06/2018, dont 13 cas en France (5 %). A noter que 79 % des cas sont issus de la notification spontanée et que 87% ont été confirmés médicalement. Au total, 244/263 cas concernaient des femmes. L'âge moyen était de 67,3 ans. Des antécédents de fractures vertébrales ont été rapportés dans 17 % des cas (non renseignés dans 76,5 %). Le délai moyen entre la dernière dose et la survenue des effets indésirables était de 338,6 jours. Un traitement de l'ostéoporose préalable ou concomitant à PROLIA a été rapporté dans 28 % des cas (inconnu dans 71,5 %) et la reprise d'un traitement anti-ostéoporotique après fractures a été rapporté dans 42 % des cas (dont 22 % avec PROLIA).

Concernant XGEVA, 1 seul cas de FVM a été rapporté au niveau national (issu de la BNPV) et 2 cas de FVM ont été rapportés au niveau international.

La principale problématique de cette analyse relevée par le CTPV était le nombre de données non renseignées ou inconnues concernant la présence de fractures vertébrales dans l'historique des patients, la présence de traitement de l'ostéoporose avant ou de manière concomitante à PROLIA, la densité osseuse, la prise d'un traitement de l'ostéoporose à l'arrêt de PROLIA (58,56 % non renseigné pour la prise de traitement à l'arrêt).

Sur la base de ces résultats le CTPV a conclu à la difficulté d'établir un lien entre les FVM et l'arrêt du denosumab du fait de l'âge des patients, des antécédents médicaux, des traitements associés et surtout du manque de données. Cependant, au vu de la gravité des effets (certains cas pouvant aller jusqu'à plus de 10 fractures vertébrales), du mécanisme d'action et de la pharmacocinétique du denosumab, le CTPV a proposé d'ajouter en section

⁶ ANSM. Prolia (denosumab) et risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement – Point de situation 18 juin 2018. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prolia-denosumab-et-risque-potentiel-de-fractures-vertebrales-multiples-a-l-arret-du-traitement-Point-de-situation>

⁷ ANSM. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012018091. Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de denosumab – Point sur les fractures vertébrales multiples à l'arrêt. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2f5f70db94b018913ee07cb2f1686003.pdf

4.4 « Mises en Garde et précautions d'emploi » du RCP (uniquement pour la spécialité PROLIA, la spécialité XGEVA ayant trop peu de cas rapportés), le risque de FVM à l'arrêt du traitement et la nécessité d'envisager la poursuite d'un traitement anti-ostéoporotique⁸.

05.3 Données d'utilisation

Selon le dernier rapport de pharmacovigilance du CTPV l'exposition estimée était de 79 579 patients-année en 2018.

Selon les données communiquées par le laboratoire sur la base des données de dépense de l'assurance maladie (Open Medic), le nombre de seringues de PROLIA (denosumab) vendues en France a augmenté d'environ 1 % entre 2018 et 2019 passant de 156 980 à 158 695 unités.

05.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

Pour rappel, dans son avis d'inscription de 2011 dans l'ostéoporose post-ménopausique¹, la Commission a émis le souhait de disposer de données dans une population représentative de femmes ostéoporotiques traitées (quel que soit le traitement), sur la place prise par PROLIA dans la stratégie thérapeutique et d'apporter des éléments sur l'efficacité anti-fracturaire, l'observance et la tolérance à long terme en vie réelle.

Afin de répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a mené une étude observationnelle (étude PILOTE) dont les résultats intermédiaires en date du 16 décembre 2016 ont déjà été analysés par la Commission lors de la réévaluation de PROLIA en 2018². Les résultats finaux ainsi qu'un rappel de la méthodologie de cette étude sont présentés ci-dessous.

5.4.1 Rappel de la méthode de l'étude PILOTE

L'étude PILOTE est une étude observationnelle prospective multicentrique qui a évalué l'utilisation de PROLIA (denosumab) 60 mg SC en pratique clinique en France.

Son objectif principal était d'évaluer la persistance de PROLIA (denosumab) à 12 mois chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (OPM). Les objectifs secondaires de cette étude étaient d'évaluer la persistance de PROLIA (denosumab) à 24 mois, d'évaluer son profil de tolérance (notamment le risque fracturaire) et de décrire les caractéristiques des patientes traitées ainsi que les traitements anti-ostéoporotiques précédemment reçus.

L'étude a inclus toutes les femmes atteintes d'OPM en France ayant fait l'objet d'une prescription de PROLIA (denosumab) dans les 4 semaines précédant l'inclusion et ayant donné leur consentement. Le recrutement s'est fait en deux temps, la 1^{ère} vague prévoyait d'inclure environ 500 patientes pour être suivies pendant 30 mois. La 2^{nde} vague prévoyait d'inclure 250 patientes supplémentaires au 12^{ème} mois pour une seconde analyse des caractéristiques des patientes, des traitements préalablement reçus et du profil de tolérance de PROLIA (denosumab). Pour ce faire, les médecins participants ont été choisis aléatoirement parmi une liste d'environ 2 000 rhumatologues (libéraux, hospitaliers et mixtes) et 9 000 médecins généralistes suivant des patientes ostéoporotiques. L'étude prévoyait d'impliquer environ 110 centres.

Le traitement par PROLIA (denosumab) était considéré comme persistant à 12 mois pour les patientes qui recevaient au moins 2 injections, dont la seconde injection dans les 6 mois et 8 semaines après la première injection. Il était considéré comme persistant à 24 mois pour les patientes qui recevaient au moins 4 injections avec un délai maximal de 6 mois et 8 semaines entre chaque injection.

⁸ A la date de la présente évaluation, ce risque ne figure toujours pas dans le RCP (ajout refusé par l'EMA en juin 2017 et début 2019).

Conformément à la définition de la CT¹, les patientes à risque élevé de fracture étaient définies comme :

- les patientes avec un antécédent de fracture par fragilité osseuse (antécédent de fracture ostéoporotique après l'âge de 50 ans), ou
- en l'absence de fracture, les patientes avec un T-score < -3 (mesuré au rachis lombaire, et/ou au col fémoral, et/ou à la hanche), ou
- les patientes avec un T-score ≤ -2,5 associé à au moins 2 facteurs de risque parmi l'âge (> 60 ans), l'utilisation actuelle ou passée de corticoïdes par voie systémique (dose journalière de prednisone ≥ 7,5 mg, ou équivalent), un IMC < 19 kg/m², une ménopause précoce (avant 40 ans) ou un antécédent familial au premier degré de fracture de la hanche.

L'étude étant de nature descriptive, aucune hypothèse n'a été prédéfinie et testée.

5.4.2 Résultats finaux de l'étude PILOTE

► Disposition et suivi des patientes

Au total, 518 patientes ont été identifiées dans la vague 1 de cette étude entre le 16 juin 2015 et le 1^{er} février 2016, parmi lesquelles 499 ont été incluses (19 patientes n'ont pas été incluses faute de données ou de consentement) correspondant à la population FAS.

Ces patientes ont été incluses par 86 médecins dont 68,6 % étaient des rhumatologues et 31,4 % des médecins généralistes.

Au total, 424/499 patientes (85,0 %) ont terminé l'étude (suivi à 30 mois). Parmi les 75 patientes ayant arrêté prématurément l'étude, 27 (36,0 %) étaient perdues de vue, 11 (14,7 %) sont décédées, 9 (12,0 %) ont retiré leur consentement et pour 28 patientes (37,3 %) la raison n'était pas connue.

► Populations d'analyse

Parmi les 499 patientes incluses, 17 n'avaient pas reçu d'injection, 4 patientes ont eu leur première injection plus de 100 jours après l'inclusion et 3 patientes ont changé de médecin prescripteur avant de recevoir la 4^{ème} injection.

La population de tolérance était donc composée de 482 patientes (patientes ayant reçu au moins une injection de PROLIA), la population PAS pour l'analyse du critère de jugement principal (persistance de PROLIA à 12 mois) était composée de 478 patientes et la population PAS pour l'analyse de la persistance de PROLIA à 24 mois était composée de 475 patientes.

► Caractéristiques des patientes

Les 478 patientes de la population PAS avaient un âge médian de 73 ans dont 217 (45,4 %) avaient 75 ans ou plus. Elles vivaient pour 98,1 % d'entre elles à domicile dont 305 (63,8 %) avec la famille ou un aidant et 164 (34,3 %) vivaient seules. L'âge médian de survenue de la ménopause était de 50 ans et de 45,5 ans pour la sous population de patientes dont la ménopause avait été induite médicalement ou chirurgicalement (n = 64 ; 13,6 %).

Concernant les caractéristiques cliniques, l'ostéoporose était diagnostiquée depuis 7 ans en médiane (min ; max : 0 ; 31), la DMO mesurée par le T-score était en moyenne de -2,36 et -2,28 déviations standards (DS) pour les patientes qui avaient une mesure au niveau du rachis lombaire ou du col fémoral (91 et 87,1 % des patientes) et de -2,16 DS pour les 303 patientes (65,2 %) avec une mesure au niveau de la hanche. Au total, 312 patientes (70,9 %) avaient un T-score < -2,5 DS sur au moins un site et 291 patientes (60,9 %) avaient eu au moins un antécédent de fracture ostéoporotique dont 34,9 % avaient eu au moins 2 fractures, 38,9 % au moins une fracture vertébrale et 6,9 % au moins une fracture de la hanche. Parmi les comorbidités, environ 43 % des patientes avaient une hypertension et environ 20 % des patientes avaient une maladie endocrinienne et une dépression.

Concernant les antécédents de traitements, 14,0 % avaient reçues une dose journalière de prednisone ≥ 7,5 mg équivalente et 8,8 % une dose journalière de prednisone > 5 mg ou équivalente. Au total, 70,9 % et 90,0 % des patientes avaient respectivement reçu une supplémentation en calcium et en vitamine D. Environ 91 % (n = 434) des patientes avaient préalablement reçu un

traitement anti-ostéoporotique **dont 416 (87,0 %) un BP** (83,1 % avaient reçu un BP oral et 15,5 % un BP IV), 100 (20,9 %) du ranélate de strontium, 63 (13,2 %) du raloxifène et 44 (9,2 %) du téraparatide. Parmi les 416 patientes ayant préalablement reçu un BP, la durée médiane de prescription était de 3,18 ans (min ; max : 0 ; 15) et 31,2 % (n = 125) l'avaient reçu pendant 5 ans ou plus.

Au total, 438 patientes (91,6 %) des patientes de l'étude avaient été prétraités par bisphosphonates ou avaient une contre-indication à l'utilisation des bisphosphonates.

Parmi les 478 patientes de la population PAS, 387 (80,9 %) étaient à risque élevé de fracture conformément aux critères définis par la Commission. Plus précisément 340 patientes (71,1 %) étaient à risque élevé de fractures et ont reçu PROLIA (denosumab) en 2^{ème} ligne en relais d'un traitement par bisphosphonates (BP) et 20 patientes (4,2 %) étaient à risque élevé de fracture et ont reçu PROLIA (denosumab) en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne en présence d'une contre-indication aux BP.

La prescription était donc considérée comme conforme aux recommandations de la Commission (risque élevé de fracture selon les critères définis lors de son évaluation initiale et en 2^{ème} intention en relai d'un traitement par BP) dans 75,3 % des cas (à noter que cette conformité était d'environ 83 % chez les médecins rhumatologues et d'environ 58 % chez les médecins généralistes).

Le diagramme ci-dessous présente la répartition des patientes en fonction du risque fracturaire tel que défini par la Commission et des antécédents de traitements.

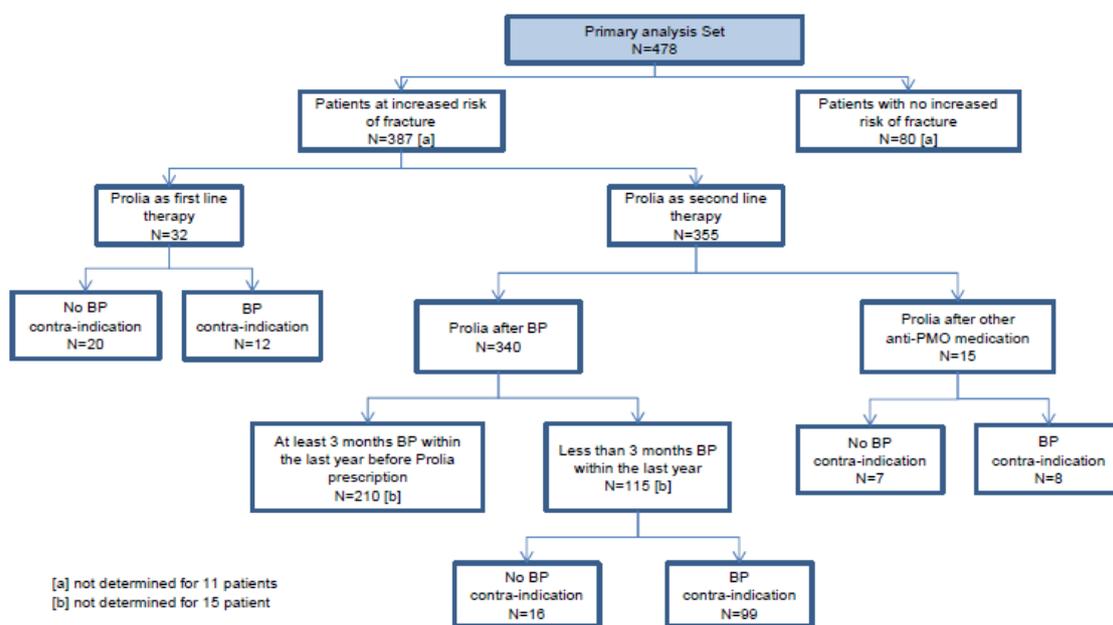


Figure 1. Répartition des patientes selon le risque fracturaire tel que défini par la Commission et l'utilisation de BP (étude PILOTE ; population PAS ; 22 février 2019)

Concernant les 17 patientes n'ayant pas eu d'injection de PROLIA (denosumab), elles avaient un âge médian de 68 ans et vivaient toutes à domicile (dont seulement 4 [23,5 %] vivaient seules). L'âge médian de la ménopause était de 51,5 ans et 1 seule patiente avaient eu une ménopause induite médicalement.

Le temps médian depuis le diagnostic d'ostéoporose était de 5,5 ans (min ; max : 0 ; 16) et le T-score moyen le plus bas était de - 3,05 DS (ET = 0,96). Au total, 9 patientes (52,9 %) avaient au moins un antécédent de fracture ostéoporotique dont 4 (23,5 %) avaient eu 2 fractures ou plus.

Concernant les antécédents de traitements, 15 patientes (88,2 %) avaient préalablement reçu des BP, 2 patientes (11,8 %) avaient reçu du ranélate de strontium et 2 patientes (11,8 %) du téraparatide.

Respectivement 12 (70,6 %) et 16 (94,1 %) patientes avaient été supplémentées en calcium et en vitamine D.

A noter que la raison de la non-injection de PROLIA était rapportée pour 14 de ces 17 patientes ; il s'agissait de soins dentaires pour 3 patientes (21,4 %), d'effets indésirables pour 7 patientes (50 %) et à leur demande sans raison connue pour 4 patientes.

► **Traitements concomitants**

Parmi les 478 patientes ayant reçu PROLIA (denosumab), environ 21 patientes (4,4 %) ont eu au moins un traitement concomitant pendant l'étude dont 11 (2,3 %) un traitement anti-ostéoporotique (BP principalement) et 6 patientes (1,3 %) ont eu un traitement concomitant à PROLIA dont 1 seule patiente a reçu un traitement anti-ostéoporotique (tériparatide).

Concernant les suppléments au cours de l'étude, environ 90 % et 71 % des patientes avaient respectivement reçu de la vitamine D et du calcium. A la fin du suivi de 30 mois ces pourcentages étaient de 86,4 % et 52,9 %.

► **Exposition à PROLIA (denosumab)**

Parmi les 478 patientes de la population PAS, 347 (72,6 %) ont reçu au moins 5 injections de denosumab et 37 patientes (7,7 %) ont reçu 4 injections. A noter que ces pourcentages étaient de 61,1 % et 13,9 % pour les 36 patientes (7,5 %) qui avaient changé de médecins lors de l'étude. Approximativement 15 % des patientes ont reçu seulement 1 ou 2 injections.

Au total, 78 patientes (16,3 %) ont arrêté le traitement par PROLIA (denosumab) au cours de l'étude. Parmi celles-ci, 27 patientes (34,6 %) l'ont arrêté pour cause d'effet indésirable et 35 patientes (44,9 %) à leur demande. Enfin, 18 patientes (23,7 %) ont reçu une alternative thérapeutique anti-ostéoporotique (BP pour 13 patientes, tériparatide pour 4 patientes et raloxifène pour 1 patiente) après arrêt du traitement par PROLIA (denosumab).

► **Persistance de PROLIA (denosumab)**

➤ **Persistance de PROLIA (denosumab) à 12 mois**

Dans la population PAS (478 patientes), à la date d'analyse finale (22 février 2019), 412 patientes (86,2 %) ont été considérées comme persistantes à 12 mois (IC_{95%} [83,10 ; 89,28]), c'est-à-dire ayant reçu au moins 2 injections de denosumab avec la seconde injection dans les 6 mois et 8 semaines après l'inclusion.

Conformément à l'analyse multivariée effectuée afin de déterminer les facteurs prédictifs de la persistance de PROLIA (denosumab), les variables ayant un impact sur la persistance de PROLIA (denosumab) à 12 mois seraient la durée d'utilisation préalable des BP (les patientes qui ont reçu des BP pendant plus de 3 ans ont 3,146 fois plus de chance d'être persistante avec PROLIA (denosumab) à 12 mois que les patientes qui ont reçu des BP pendant moins de 3 ans ; IC_{95%} [1,352 ; 7,322] ; p = 0,008) et le nombre de fractures ostéoporotiques (OR = 5,065 pour les patientes avec ≤ 3 fractures (IC_{95%} [1,529 ; 16,787] ; p = 0,008) et OR = 6,000 pour les patientes avec > 3 fractures (IC_{95%} [1,780 ; 20,221] ; p = 0,004) par rapport aux patientes n'ayant pas eu de fracture ostéoporotique).

A noter que la persistance de PROLIA (denosumab) n'était pas différente selon la spécialité médicale (rhumatologue vs médecin généraliste ; OR = 2,163 ; IC_{95%} [0,734 ; 6,378]).

➤ **Persistance de PROLIA (denosumab) à 24 mois**

Dans la population PAS (n = 478), à la date d'analyse finale (22 février 2019), 342 patientes (72,0 %) ont été considérées comme persistantes à 24 mois (IC_{95%} [67,96 ; 76,04]), c'est-à-dire ayant reçu au moins 4 injections de denosumab avec moins de 6 mois et 8 semaines entre chaque injection.

Conformément à l'analyse multivariée effectuée afin de déterminer les facteurs prédictifs de la persistance de PROLIA (denosumab), les variables ayant un impact sur la persistance de PROLIA (denosumab) à 24 mois seraient l'âge du médecin (les patientes suivies par un médecin âgé de plus

de 50 ans auraient 2,799 fois plus de chance d'être persistantes avec PROLIA (denosumab) à 24 mois que les patientes suivies par un médecin âgé de moins de 50 ans ; IC_{95%} [1,392 ; 5,628] ; p = 0,004) et la supplémentation calcique (les patientes sans supplémentation à 18 mois après l'instauration de PROLIA (denosumab) auraient 2,903 plus de chance d'être persistantes à 24 mois avec PROLIA que les patientes avec supplémentation ; IC_{95%} [1,296 ; 6,065] ; p = 0,009). A noter que la persistance de PROLIA (denosumab) n'était pas différente selon la spécialité médicale (rhumatologue vs médecin généraliste ; OR = 1,090 ; IC_{95%} [0,462 ; 2,570]).

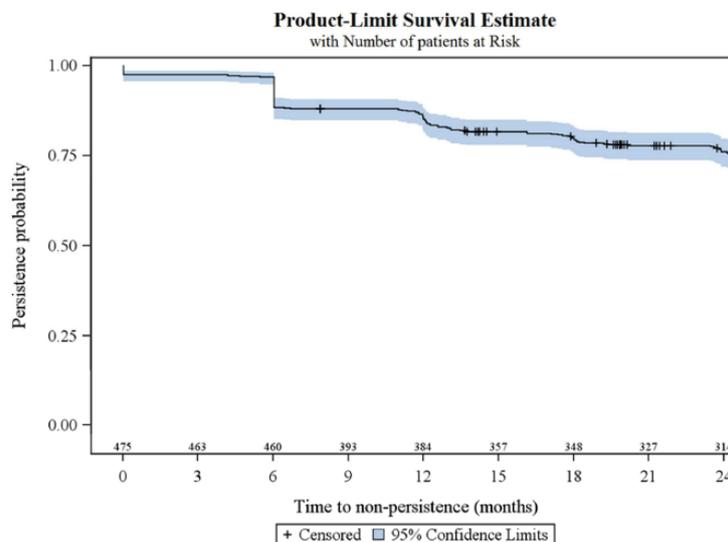


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la persistance de PROLIA (étude PILOTE ; population PAS ; 22 février 2019)

La figure 2 ci-dessus représente la probabilité de persistance de PROLIA sur les 2 ans de l'étude. La durée médiane de non-persistance de PROLIA n'était pas atteinte à 24 mois

► Tolérance

► Événements indésirables

Le nombre, la fréquence et la nature des événements indésirables ne sont pas connus.

► Effets indésirables

Dans la population de tolérance (n = 482), le nombre de patientes ayant eu au moins un effet indésirable (considéré comme lié au traitement par l'investigateur), a été de 55 (11,4 %) pour un total de 98 effets indésirables.

Parmi les plus fréquents (> 2 patientes) on note des myalgies (n = 6 ; 1,2 %), une asthénie (n = 7 ; 1,5 %), de la fatigue (n = 3 ; 0,6 %), des douleurs au site d'injection (n = 3 ; 0,6 %), des érythèmes (n = 3 ; 0,6 %), des céphalées (n = 4 ; 0,8 %), une sciatique (n = 3 ; 0,6 %), des nausées (n = 4 ; 0,8 %) et des vertiges (n = 4 ; 0,8 %).

► Effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Au total, respectivement 7 (1,5 %) et 27 patientes (5,6 %) ont eu un effet indésirable ayant entraîné l'arrêt temporaire du traitement et l'arrêt définitif du traitement.

Parmi les arrêts temporaires on note principalement des effets musculosquelettiques (myalgie, myasthénie et douleur musculaire) et des effets indésirables généraux (asthénie, fatigue et malaise). Parmi les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement, les plus fréquents (> 2 patientes) sont des asthénies (n = 4 ; 0,8 %) et des vertiges (n = 3 ; 0,6 %).

► Effets indésirables graves

Au total, 4 patientes (0,8 %) ont rapporté 5 effets indésirables graves. Il s'agissait d'une fracture de la mâchoire environ 3 mois après la troisième injection de PROLIA (denosumab) et d'une fracture vertébrale le lendemain de la première injection de PROLIA (denosumab), d'une insuffisance

cardiaque et d'une douleur à la poitrine chez la même patiente et d'un adénocarcinome du colon environ 3,5 mois après la première injection de PROLIA (denosumab).

➤ **Décès**

A noter que 11 patientes ont eu un événement indésirable ayant entraîné le décès. Ces événements étaient une insuffisance rénale, 2 arrêts cardiaques, 2 insuffisances cardiaques, une hémorragie cérébrale, un œdème pulmonaire, un cancer duodénal, et 2 décès de cause inconnue. A noter qu'aucun de ces décès n'a été considéré comme un effet indésirable par l'investigateur (c'est-à-dire lié au traitement).

➤ **Fractures ostéoporotiques**

A la date d'analyse finale, après 30 mois de suivi, parmi les 478 patientes de la population PAS, 43 patientes (9,0 %) ont eu au moins une fracture confirmée (pour un total de 57 fractures), 18 patientes (3,8 %) ont eu au moins une fracture vertébrale, 24 (5,0 %) une fracture sévère, 15 (3,1 %) une fracture ayant entraîné une hospitalisation et 8 (1,7 %) une fracture nécessitant une chirurgie.

Le pourcentage de patientes ayant eu au moins une fracture parmi les 62 patientes non préalablement traitées par bisphosphonates était de 9,7 % (n = 6).

Au total, 2 patientes (0,4 %) ont eu une fracture vertébrale plus de 6 mois après la dernière injection de PROLIA (denosumab). Un seul cas de fracture vertébrale multiple (FVM) a été rapporté chez une patiente qui n'avait reçu qu'une injection de PROLIA plus de 12 mois avant l'événement fracturaire. Cet événement n'a pas été considéré comme un effet indésirable par l'investigateur (c'est-à-dire lié au traitement).

➤ **Autres effets indésirables d'intérêt**

Aucune réaction anaphylactique, fracture fémorale atypique ou hypercalcémie sévère n'ont été rapportées.

Un seul cas d'ostéonécrose de la mâchoire a été rapporté chez une patiente de 63 ans, environ 3 semaines après la 3^{ème} injection de PROLIA. Aucun facteur de risque concomitant n'a été identifié chez cette patiente qui avait été traitée par BP oraux pendant 10 ans. Cet événement n'a pas été considéré comme un effet indésirable par l'investigateur (c'est-à-dire lié au traitement).

▸ **Autres analyses**

Les analyses de la densité minérale osseuse (DMO) ont été très peu réalisées lors de cette étude, elles ont concerné 7,7 % des patientes la première année et 24,9 % des patientes pendant toute la durée de l'étude.

▸ **Résultats relatifs à la seconde vague**

Pour rappel, l'inclusion dans l'étude PILOTE s'est faite en 2 vagues. La seconde vague a inclus 258 patientes atteintes d'OPM au 12^{ème} mois de l'étude (population FAS) et avait pour objectifs une seconde analyse transversale des caractéristiques des patientes, des traitements préalablement reçus et du profil de tolérance de PROLIA (denosumab). Ces patientes ont été incluses par 68 médecins dont 54 (79,4 %) étaient des rhumatologues. Parmi les 258 patientes incluses, 64 (24,8 %) n'ont pas reçu d'injection. La population d'analyse de la tolérance était donc composée de 194 patientes.

Les patientes étaient âgées de 71,5 ans en médiane (min - max : 50 - 99) et vivaient à domicile pour la quasi-totalité d'entre elles (97,7 %) dont 72 (27,9 %) vivaient seules. L'âge médian de la ménopause était de 50 ans et l'ostéoporose avait été diagnostiqué depuis 7 ans en médiane (min - max : 0 - 31). Les patientes avaient des antécédents de fracture ostéoporotique pour 154 d'entre elles (59,7 %) dont 91 (35,3 %) avaient eu au moins une fracture vertébrale.

Concernant les antécédents de traitement, 237 patientes (91,9 %) avaient préalablement reçu un traitement anti-ostéoporotique dont 230 (89,1 %) avaient reçu des bisphosphonates, 45 (17,4 %) du ranélate de strontium, 21 (8,1 %) du téraparatide et 42 (16,3 %) du raloxifène.

Parmi les 258 patientes de la seconde vague, 215 (83,3 %) étaient à risque élevé de fractures conformément aux critères définis par la Commission. Plus précisément, 192 patientes (74,4 %) étaient à risque élevé de fracture et avaient reçu PROLIA en seconde intention après un traitement par bisphosphonates et 12 patientes (4,7 %) étaient également à risque élevé de fractures et avaient reçu PROLIA en première ligne avec une contre-indication à l'utilisation des bisphosphonates

La prescription était donc considérée comme conforme aux recommandations de la Commission (risque élevé de fracture selon les critères définis lors de son évaluation initiale et en 2^{ème} intention en relai d'un traitement par BP) dans 79,1 % des cas.

Concernant la tolérance, au moins un effet indésirable (considéré comme lié au traitement par l'investigateur) a été rapporté chez 2 patientes (1,0 %) pour un total de 4 effets indésirables. On note une maladie grippale, une douleur aux extrémités, des céphalées et de la toux. Aucun de ces effets n'a été grave, n'a entraîné le décès ou l'arrêt (temporaire ou permanent) du traitement. Aucune fracture n'a été rapportée ni aucun événement d'intérêt.

05.5 Résumé & discussion

Le nouvel examen de **PROLIA (denosumab) 60 mg, solution injectable en seringue préremplie**, dans le traitement des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (OPM) à risque élevé de fractures fait suite au dépôt des résultats de l'étude post-inscription PILOTE. Cette étude avait été demandée par la Commission dans son avis d'inscription du 14 décembre 2011 au regard des doutes sur la place qu'occuperait en pratique PROLIA (denosumab), (premier anticorps monoclonal agissant sur le système RANK/RANKL disposant d'une AMM dans l'ostéoporose) dans la stratégie thérapeutique et des incertitudes sur sa tolérance à long terme et sur l'observance des patientes liée au mode d'injection SC tous les 6 mois. **L'objectif de cette demande était d'obtenir des données dans une population représentative de femmes ostéoporotiques traitées (quel que soit le traitement) sur la place prise par PROLIA (denosumab) dans la stratégie thérapeutique et d'apporter des éléments sur l'efficacité anti-fracturaire, l'observance et la tolérance à long terme en vie réelle.**

Le présent avis couvre également le renouvellement d'inscription de cette spécialité uniquement dans le traitement de l'OPM chez les patientes à risque élevé de fracture, en 2^{ème} intention en relais d'un traitement par bisphosphates, seule indication actuellement prise en charge par l'assurance maladie.

Pour rappel, PROLIA (denosumab) a été réévalué en 2018 dans cette indication sur auto-saisine de la Commission suite à de nouvelles données de tolérance, notamment des cas de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement. Lors de cette réévaluation, la Commission lui a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la prise en charge de ces patientes.

► Nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance

Aucune nouvelle donnée d'efficacité et de tolérance issues d'études cliniques n'est disponible depuis la réévaluation de 2018 dans le traitement de l'OPM chez les patientes à risque élevé de fractures.

La spécialité PROLIA (denosumab) fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance depuis décembre 2011. Le dernier rapport de Comité technique de Pharmacovigilance (CTPV) de l'ANSM relatif à cette enquête date du 21 mai 2019 et un rapport spécifique aux fractures vertébrales multiples a été présenté en décembre 2018.

Les principaux résultats de ces enquêtes ont fait état de 367 notifications analysées, dont 186 graves (51%) et de 35 cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) durant la période avec du 1^{er} octobre 2017 au 31 décembre 2018. Le CTPV a noté une augmentation du nombre de déclarations en dépit d'une baisse globale du taux de notification.

Concernant plus précisément les fractures vertébrales multiples (FVM), au niveau national, 19 cas graves de FVM ont été retenus au niveau national dont 17 cas féminins et au niveau international 263 cas de FVM suite à l'arrêt de PROLIA (denosumab) ont été colligés par le laboratoire du début de la commercialisation au 29/06/2018. Malgré la difficulté d'établir un lien entre les FVM et l'arrêt

du denosumab du fait de l'âge des patients, des antécédents médicaux et du manque de données (concernant notamment la présence d'antécédents de fractures vertébrales, les traitements anti-ostéoporotiques reçus avant, concomitamment ou après l'arrêt de PROLIA ou la densité minérale osseuse) et au vu de la gravité des effets, du mécanisme d'action et de la pharmacocinétique du denosumab, le CTPV a réitéré son souhait d'ajouter en section 4.4 « Mises en Garde et précautions d'emploi » du RCP de PROLIA le risque de FVM à l'arrêt du traitement et la nécessité d'envisager la poursuite d'un traitement anti-ostéoporotique. L'ajout de ce risque a été refusé par l'EMA en juin 2017 et début 2019. A ce jour, ce risque ne figure pas dans le RCP de PROLIA (denosumab).

Par ailleurs, le CTPV a également proposé de renforcer l'information des prescripteurs sur le risque infectieux notamment le risque d'ostéomyélite, d'effectuer un suivi long terme afin d'évaluer les risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires, et de créer un groupe de travail sur le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

► Résultats de l'EPI PILOTE

L'étude PILOTE est une étude observationnelle prospective multicentrique qui a évalué l'utilisation de PROLIA (denosumab) 60 mg SC en pratique clinique en France. **Les objectifs étaient d'évaluer la persistance de PROLIA (denosumab) à 12 et 24 mois chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (OPM), son profil de tolérance (notamment le risque fracturaire) et de décrire les caractéristiques des patientes traitées ainsi que les précédents traitements anti-ostéoporotiques précédemment reçus.**

La première vague de l'étude a inclus 499 femmes atteintes d'OPM en France avec une prescription de PROLIA (denosumab). Au total, 478 patientes ont reçu au moins une injection de PROLIA (denosumab) dans les 100 jours suivant l'inclusion (population d'analyse) et 424 ont terminé les 30 mois de suivi de l'étude.

L'âge médian des patientes était de 73 ans, l'ostéoporose était diagnostiquée depuis 7 ans en médiane (min ; max : 0 ; 31). Environ 60 % des patientes avaient eu au moins un antécédent de fracture ostéoporotique dont environ 40 % une fracture vertébrale. Environ 90 % des patientes avaient reçu un traitement anti-ostéoporotique dont 87 % un BP. Au total, 91,6 % des patientes avaient été précédemment traités par bisphosphonates ou avaient une contre-indication à l'utilisation des bisphosphonates. Cependant, PROLIA (denosumab) était utilisé conformément aux recommandations de la CT (risque élevé de fracture selon les critères définis lors de son évaluation initiale et en 2^{ème} intention en relai d'un traitement par BP) **dans 75,3 % des cas**. A noter que cette conformité était de **79,1 %** pour les 258 patientes de la vague 2.

Concernant l'efficacité antifracturaire de PROLIA qui était un des objectifs formulés dans la demande d'étude post-inscription de la Commission, et malgré le caractère purement descriptif de cette étude, après 30 mois de suivi, parmi les 478 patientes de la population PAS (dont 87 % avaient été traitées par bisphosphonates), 43 patientes (9,0 %) ont eu au moins une fracture confirmée (pour un total de 57 fractures).

Concernant la persistance du traitement, celle-ci a été évaluée à 1 an et 2 ans. **Au total, 86,2 % des patientes (IC_{95%} [83,10 ; 89,28]) ont été considérées comme persistantes à 12 mois (patientes ayant reçu au moins 2 injections dont la seconde dans les 6 mois et 8 semaines après l'inclusion) et la persistance à 24 mois (4 injections de denosumab) a été de 72,0 % (IC_{95%} [67,96 ; 76,04]).**

Selon une analyse multivariée, parmi les facteurs prédictifs de la persistance de PROLIA, il a été noté principalement la durée d'utilisation préalable des BP et les antécédents de fracture ostéoporotique.

Concernant la tolérance, le nombre, la fréquence et la nature des événements indésirables ne sont pas connus. Au total, 55 patients (11,4 %) ont eu au moins un effet indésirable (lié au traitement selon l'investigateur), 4 patientes (0,8 %) ont eu un effet indésirable grave et 27 patients (5,6 %) ont eu un effet ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement. On note principalement des effets musculosquelettiques (myalgie, myasthénie et douleur musculaire) et des effets indésirables généraux (asthénie, fatigue, malaise et vertiges). Parmi les EI d'intérêt, on note que 43 patientes (9,0 %) ont eu au moins une fracture confirmée, 18 patientes (3,8 %) ont eu au moins une fracture

vertébrale. On note un cas de fracture vertébrale multiple (FVM) et un cas d'ostéonécrose de la mâchoire, considérés comme non liés au traitement par l'investigateur. Aucun décès considéré comme lié au traitement n'a été rapporté.

Aucune donnée n'a été rapportée sur le risque d'ostéonécrose du conduit auditif, d'hypocalcémie de réaction anaphylactique ou sur le risque infectieux.

► Discussion

Les résultats de l'étude post-inscription PILOTE concernant l'utilisation de PROLIA (denosumab) en conditions réelles d'utilisation chez des femmes atteintes d'OPM ont permis de mieux caractériser les patientes traitées par le denosumab en pratique clinique. Il s'agissait généralement de femmes âgées de 73 ans en médiane, avec des antécédents de fracture vertébrale dans environ 40 % des cas et préalablement traitées par bisphosphonates pour 87 % d'entre elles. Les résultats ont néanmoins mis en évidence une utilisation non conforme aux recommandations de la Commission (à réserver aux patientes avec un risque fracturaire élevé selon les critères définis dans son avis de 2011 et en 2^{ème} intention après un traitement par bisphosphonates) chez 24,7 % des patientes de la vague 1 et chez 20,9 % des patientes de la vague 2. Les résultats concernant la persistance sous traitement ont permis de constater qu'à 1 an, 86,2 % des patientes avaient reçu les 2 injections prévues et qu'à 2 ans 72 % avaient reçu 4 injections soit un taux de non-persistance de 13,8 % à 1 an et de 28 % à 2 ans. Néanmoins ce recul reste limité dans un contexte de maladie chronique. De plus, les traitements de l'ostéoporose, comme dans le cas de toute maladie chronique, ne sont efficaces qu'en cas d'observance optimale. Des données de suivi à long terme sont donc nécessaires pour s'assurer du maintien de la persistance sous traitement au cours du temps d'autant que l'arrêt du denosumab pourrait exposer à un effet rebond en l'absence de mise en œuvre de mesures appropriées.

Les données de tolérance issues de cette étude ont rapporté peu d'effets indésirables, principalement des effets musculosquelettiques et des effets indésirables généraux connus. Très peu d'effets indésirables d'intérêt ont été rapportés (aucun cas rapportés d'ONM et FVM liés au traitement). Compte tenu des résultats des enquêtes menées par l'ANSM dans le cadre du suivi de pharmacovigilance de PROLIA, la Commission estime que le risque de FVM à l'arrêt du traitement doit continuer à être surveillé.

En conclusion, la Commission estime que les résultats de l'étude post-inscription PILOTE concernant l'utilisation de PROLIA (denosumab) en vie réelle ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 25 juillet 2018.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur l'ostéoporose post-ménopausique et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la commission de la transparence du 25 juillet 2018, la place de PROLIA (denosumab) dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

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

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables de PROLIA (denosumab) est important dans le respect des conditions de remboursement fixées par la Commission. Il est non établi dans les autres situations.

► Les données de l'étude post-inscription PILOTE ne sont pas susceptibles de modifier la place de PROLIA (denosumab) dans la stratégie thérapeutique. Il s'agit d'un traitement de deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates chez les patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique à risque élevé de fractures.

► Les données de l'étude post-inscription PILOTE ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de l'ISP. Il n'est donc pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité PROLIA (denosumab).

► Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROLIA (denosumab) :

- reste **important** dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture **uniquement en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates**. Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme :
 - patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
 - en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).
- est **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans « le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture **uniquement en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates** » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que PROLIA (denosumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates.

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Recommandations inhérentes à la prise en charge

Dans la mesure où les résultats de l'étude post-inscription PILOTE ont mis en évidence une non-conformité importante de la prescription au périmètre de remboursement établi par la Commission lors de son évaluation initiale et au regard des spécificités du produit (anticorps monoclonal, injection sous-cutanée, position dans la stratégie en seconde intention après les bisphosphonates, risque de fractures vertébrales multiples à l'interruption du traitement impliquant une attention particulière sur l'observance et la nécessité d'un relais par bisphosphonates après arrêt du denosumab), il est proposé que la prescription initiale soit réservée aux médecins spécialistes dans la prise en charge de l'ostéoporose (notamment rhumatologues, gynécologues, gériatres et internistes).

La Commission recommande, à la demande de la DSS, que soit accordé à cette spécialité le statut de médicament d'exception.

► Recommandations particulières

La Commission souhaite rappeler que :

- le traitement par PROLIA (denosumab) doit être réservé aux patientes à risque élevé de fracture,
- l'exposition préalable aux bisphosphonates limiterait l'effet rebond sur les fractures vertébrales. Le traitement par denosumab est donc un traitement de deuxième intention à utiliser en relais d'un traitement par bisphosphonates,
- la durée optimale de traitement par PROLIA (denosumab) n'est pas connue. Lorsqu'un arrêt du denosumab est envisagé, il est indispensable de prévoir un traitement anti-résorbeur visant à éviter le rebond du remodelage osseux suivant l'arrêt du denosumab
- l'observance aux traitements de l'ostéoporose est primordiale pour une efficacité optimale.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 22 juillet 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>PROLIA 60 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 1 seringue préremplie conditionnée sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 492 855 5 6) Boîte de 1 seringue préremplie non conditionnée sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 492 856 1 7) Boîte de 1 seringue préremplie sécurisée conditionnée sous plaquette thermoformée (CIP : 34009 492 857 8 5) Boîte de 1 flacon en verre (CIP : 34009 492 858 4 6)
Demandeur	AMGEN SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 26 mai 2010 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none">- Extension d'indication dans l'ostéoporose masculine : 3 juin 2014- Extension d'indication dans la perte osseuse chez les patients traités à long terme par glucocorticoïdes : 4 juin 2018 <p>Cette spécialité fait l'objet d'un PGR et d'un suivi national de pharmacovigilance, de mesures additionnelles de réduction du risque (carte d'information patient concernant les ostéonécroses de la mâchoire) et d'une enquête spécifique portant sur les fractures vertébrales multiples.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	M05BX04 denosumab