

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****abaloparatide
ELADYNOS 80 µg,
solution injectable en stylo prérempli
Primo-inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 11 décembre 2024**

- Ostéoporose
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant soit un antécédent d'au moins une fracture vertébrale soit un antécédent d'au moins deux fractures.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique****→ Dans le périmètre de remboursement**

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'abaloparatide par rapport au placebo chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique sur la survenue de nouvelles fractures vertébrales à 18 mois et sur la variation de DMO à 18 mois au niveau de la hanche, du col fémoral, et du rachis lombaire,
- d'un maintien suggéré de l'efficacité dans le temps (données à 43 mois) chez les patientes ayant reçu un relai par alendronate à 18 mois sur les fractures vertébrales,

mais au regard :

- de la démonstration de l'efficacité de l'abaloparatide par rapport au placebo sur la survenue de nouvelles fractures vertébrales à 18 mois, avec une quantité d'effet modeste, et sur les critères non cliniques de variation de DMO à 18 mois au niveau de la hanche, du col fémoral, et du rachis lombaire,
- de l'absence de différence statistiquement significative entre l'abaloparatide et le placebo sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de survenue des fractures non vertébrales, critère pourtant pertinent dans l'indication,
- et en l'absence de donnée robuste permettant de situer l'apport de l'abaloparatide par rapport aux comparateurs existants, notamment par rapport au téraparatide,

la Commission considère que ELADYNOS (abaloparatide) est une option thérapeutique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant soit un antécédent d'au moins une fracture vertébrale soit un antécédent d'au moins deux fractures.

	→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement La Commission considère que ELADYNOS (abaloparatide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.
Service médical rendu (SMR)	– FAIBLE uniquement dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant soit un antécédent d'au moins une fracture vertébrale soit un antécédent d'au moins deux fractures – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	ELADYNOS (abaloparatide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	→ Dans le périmètre de remboursement Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité de l'abaloparatide par rapport au placebo chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique sur la survenue de nouvelles fractures vertébrales à 18 mois et sur la variation de DMO à 18 mois au niveau de la hanche, du col fémoral, et du rachis lombaire, – d'un maintien suggéré de l'efficacité dans le temps (données à 43 mois) chez les patientes ayant reçu un relai par alendronate à 18 mois sur les fractures vertébrales, mais au regard : – de la quantité d'effet modeste observée sur le critère de jugement principal de survenue de fractures vertébrales, – de la faible pertinence clinique des critères de jugement secondaires hiérarchisés de variation de DMO à 18 mois au niveau de la hanche, du col fémoral, et du rachis lombaire, – de l'absence de démonstration d'une efficacité versus placebo sur le critère de survenue de fractures non vertébrales, critère de jugement clinique pertinent dans cette maladie, – de l'absence de donnée comparative exploitable versus tériparatide, compte-tenu de leur caractère exploratoire dans l'étude ACTIVE, – du besoin médical partiellement couvert par l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la survenue de fractures vertébrales et non vertébrales, la Commission considère que ELADYNOS (abaloparatide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant soit un antécédent d'au moins une fracture vertébrale soit un antécédent d'au moins deux fractures. → Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement Sans objet.
Population cible	→ Dans le périmètre de remboursement La population cible est estimée à 42 400 patientes au maximum. → Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement Sans objet.

Demande de données	→ Suivi des attendus La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude PASS dont l'objectif est d'évaluer le risque cardiovasculaire (MACE) associé à l'utilisation de l'abaloparatide en comparaison à l'utilisation du tériparatide en pratique courante en Europe (résultats attendus pour 2028).
Recommandations particulières	→ Conditionnements Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie, la posologie et la durée de traitement. → Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament La Commission est favorable que le statut de médicament d'exception soit attribué à cette spécialité.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Etude ACTIVE	12
3.2.2 Etude ACTIVEExtend	17
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Données d'utilisation	18
3.5 Modification du parcours de soins	18
3.6 Programme d'études	18
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	23
5.6 Demande de données	23
5.7 Autres recommandations de la Commission	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant un risque accru de fractures » – Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : « 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. » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
DCI (code ATC) Présentations concernées	abaloparatide (H05AA04) ELADYNOS 80 microgrammes/dose, solution injectable en stylo pré-rempli – 1 cartouche en verre de 1,5 mL dans stylo pré-rempli (CIP : 34009 302 812 6 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	THERAMEX (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 12/12/2022 PGR européen Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non A noter qu'une première demande d'AMM auprès de l'EMA avait été déposée, avec un refus en 2018 notamment en raison d'événements indésirables cardiaques rapportés dans l'étude ACTIVE (tachycardie et palpitations).
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 80 microgrammes une fois par jour par voie sous-cutanée pour une durée maximale de 18 mois. Pour plus de précisions, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique et mécanisme d'action	Il s'agit d'un peptide analogue d'hormones parathyroïdiennes. Il existe déjà un analogue d'hormones parathyroïdiennes dans l'ostéoporose, le tériparatide. L'abaloparatide stimule la formation de nouveau tissu osseux au niveau des surfaces osseuses trabéculaires et corticales grâce à la stimulation de l'activité ostéoblastique.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, il est actuellement pris en charge en Angleterre, en Espagne et en Allemagne. – Aux Etats-Unis : ELADYNOS dispose d'une AMM depuis le 28/04/2017 dans une indication superposable à celle de l'AMM européenne.
Autres indications de l'AMM	NA
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 6 novembre 2024.

- Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 11 décembre 2024.
- Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) de l'AFLAR
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une réduction de la densité et de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque fracturaire. Les ostéoporoses liées aux phénomènes de sénescence et à la carence hormonale en estrogènes accompagnant la ménopause représentent environ 95 % des cas d'ostéoporose et sont dues au déséquilibre entre la résorption et la formation osseuse.

Diagnostic^{1,2}

L'ostéoporose est une maladie dite « silencieuse » en raison d'une perte osseuse sans symptômes et pouvant passer inaperçue jusqu'à la survenue d'une fracture. Ainsi, elle peut être diagnostiquée lors de la survenue d'une fracture non traumatique dite de fragilité ou avant la première fracture grâce à l'analyse des facteurs de risque de fractures ostéoporotiques et à la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par ostéodensitométrie réalisée sur deux sites osseux (rachis lombaire, extrémité supérieure du fémur)

La DMO s'exprime en T-score, écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux :

- T-score supérieur à - 1 : densité normale,
- T-score inférieur ou égal à - 1 et supérieur à - 2,5 : ostéopénie,
- T-score inférieur ou égal à - 2,5 : ostéoporose.

L'ostéoporose sévère est définie par un T-score $\leq$ - 2,5 en présence d'au moins un antécédent de fracture.

Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme :

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

¹ HAS. Bon usage des médicaments de l'ostéoporose [Internet]. 2023. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/bum_osteoporose_maj_avril2019.pdf

² Sozen T, et al. An overview and management of osteoporosis. Eur J Rheumatol. 1 mars 2017;4(1):46-56.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les fractures ostéoporotiques (ou fractures de fragilité) surviennent à la suite d'un traumatisme de faible énergie équivalent au plus à une chute de sa propre hauteur en marchant. Les fractures ostéoporotiques sont associées à un excès de mortalité².

Il existe différents types de fractures :

- les fractures vertébrales, provoquent des douleurs chroniques, une perte de fonction, une perte de taille et une cyphose (courbure de la colonne vertébrale) pouvant entraîner une altération de la fonction pulmonaire, des problèmes gastro-intestinaux et des difficultés à effectuer les activités de la vie quotidienne,
- les fractures non vertébrales, dont les fractures de la hanche, peuvent conduire à une limitation des activités quotidiennes et rendre certaines patientes totalement invalides.

Les fractures dites sévères sont les suivantes : fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de l'extrémité supérieure de l'humérus, des vertèbres, du bassin, du fémur distal, de 3 côtes simultanées et du tibia proximal. Ces fractures sont associées à un excès de mortalité.

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie³

L'ostéoporose, notamment l'ostéoporose post-ménopausique (OPM), est un enjeu de santé publique en raison de sa fréquence (on estime qu'environ 1 femme ménopausée sur 3 présente une ostéoporose) et des conséquences graves de certaines fractures dont elle augmente le risque et la fréquence.

2.2 Prise en charge actuelle

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

D'après les recommandations 2023 de la HAS dans le cadre du « Bon usage des médicaments de l'ostéoporose »³, la mise en place d'un traitement préventif des fractures liées à l'ostéoporose est indiquée devant un risque fracturaire élevé. Celui-ci dépend de la DMO et des autres facteurs de risque et notamment de l'existence d'un antécédent de fracture de fragilité.

Avant l'instauration d'un traitement il convient de :

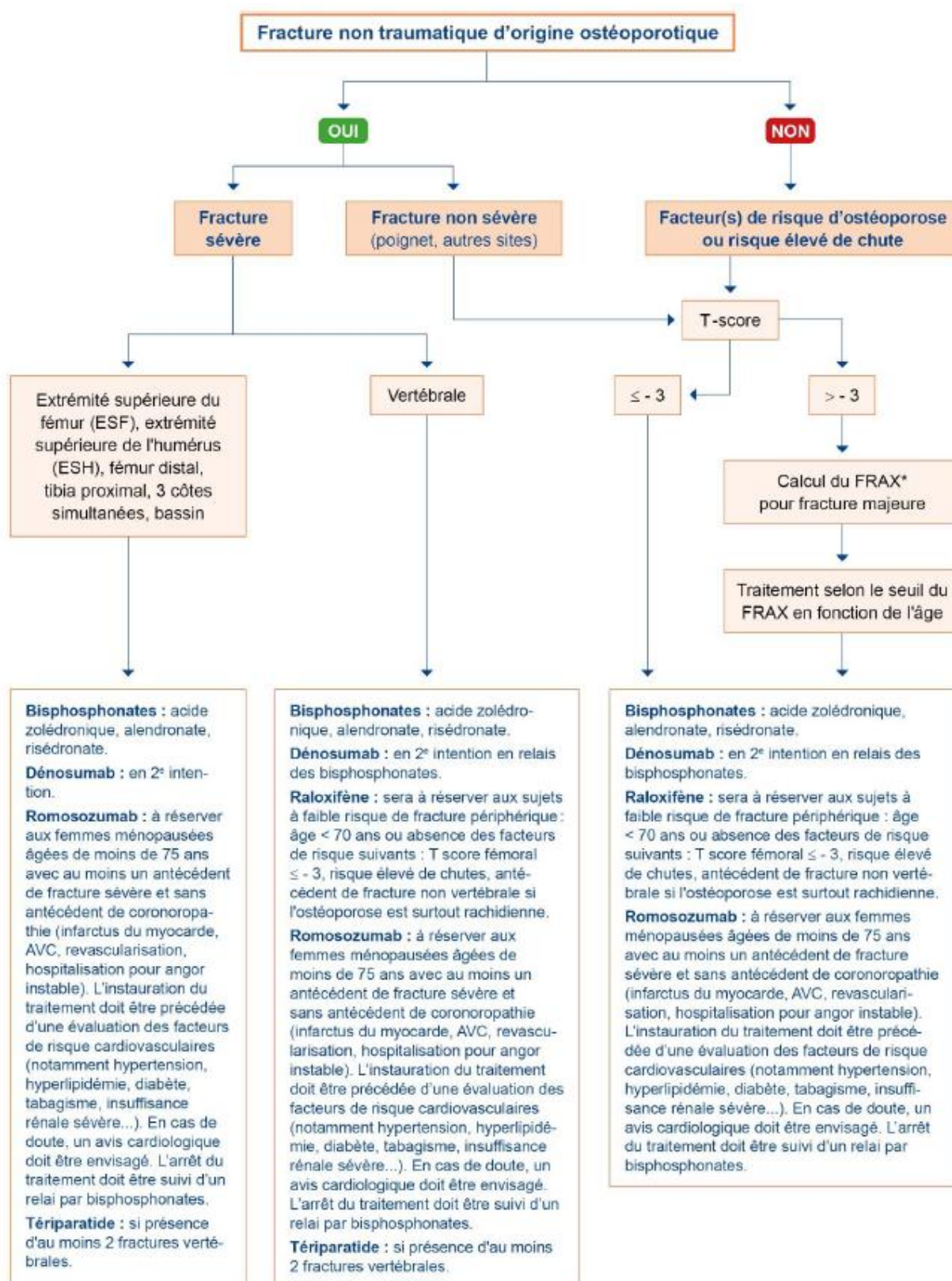
- corriger une éventuelle carence en calcium et/ou en vitamine D (chez les sujets les plus âgés notamment), par ajustement des apports alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse,
- rappeler l'importance du sevrage tabagique,
- rappeler l'importance de l'exercice physique et de la prévention des chutes.

Actuellement, les médicaments utilisés dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique sont (figure 1) :

- les bisphosphonates (acide risédronique PO [5 mg 1x/j, 35 mg 1x/sem, 75 mg 2j/mois], acide alendronique PO [70 mg 1x/sem], acide zolédronique IV 1x/an),
- les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ou SERM (raloxifène PO 1x/j, ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux),

³ Briot et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 2018 ; 85 (5) : 519-530

- le dérivé de la parathormone (tériparatide, 1x/j, durée maximale de traitement de 2 ans, ostéoporose sévère compliquée d'au moins 2 fractures, efficacité non démontrée pour les fractures du col fémoral) et,
- un anticorps monoclonal anti-RANKL, (denosumab, SC, 1x/6 mois, recommandé dans le traitement de l'OPM en 2ème intention en relais des bisphosphonates en l'absence de démonstration de sa supériorité par rapport aux bisphosphonates et des incertitudes sur sa tolérance à long terme,
- Un anticorps monoclonal anti-SOST : romosozumab SC – utilisation limitée aux femmes ménopausées âgées de moins de 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et sans antécédent de coronaropathie.



* Le FRAX est un outil développé par l'OMS qui permet de quantifier le risque individuel de fracture sous forme de probabilité de fracture à 10 ans. Son calcul est disponible sur le lien suivant : <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12>

Figure 1 : Arbre décisionnel dans l'ostéoporose post-ménopausique (Fiche de bon usage des médicaments de l'ostéoporose (2023))

A noter que seuls les bisphosphonates (alendronate, risédronate et zolédronate) ainsi que le dénosumab ont démontré une réduction du risque d'apparition à la fois de fractures vertébrales et de hanche. Ces médicaments n'ont pas fait l'objet d'une comparaison directe de leur effet anti-fracturaire.

La survenue d'une fracture après la première année de traitement, malgré une observance satisfaisante, doit faire reconsidérer le traitement. Un autre médicament pourra être proposé y compris au sein de la même classe pharmacologique.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Biphosphonate				
ACTONEL et génériques (acide risédronique) Theramex	- Traitement de l'OPM, pour réduire le risque de fractures vertébrales (5 et 35 mg) - Prévention de l'OPM chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose (5 mg) - Traitement de l'OPM chez les femmes à risque élevé de fractures (75 mg)	07/09/2016	Important [...] chez la femme post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture	NA
ACTONEL-COMBI (acide risédronique + calcium + cholécalficérol) Theramex	- Traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales. - Traitement de l'OPM avérée pour réduire le risque de fractures de hanche.	13/06/2018	Important dans le traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture nécessitant une supplémentation en calcium/vitamine D3 à la posologie de 1 000 mg/880 UI.	NA
FOSAMAX et génériques (acide alendronique) MSD France	Traitement de l'OPM. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche	07/01/2015	Important dans le traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture.	NA
BONASOL (acide alendronique) Hybride de FOSAMAX Laboratoire X.O		10/07/2019	Important dans le traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche.	ASMR V par rapport à la spécialité de référence FOSAMAX
STEOVESS (acide alendronique) Hybride de FOSAMAX Expanscience		29/04/2015		ASMR V par rapport à la spécialité de référence FOSAMAX
FOSAVANCE et génériques (acide alendronique + cholécalficérol) MSD France	Traitement de l'OPM chez les femmes à risque d'insuffisance en vitamine D. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	22/06/2016	Important chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D et à risque élevé de fracture pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche.	NA
ADROVANCE et génériques (acide alendronique + cholécalficérol) MSD France		13/06/2018	Important dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque d'insuffisance en	NA

			vitamine D et à risque élevé de fracture.	
ACLASTA et génériques (acide zolédronique) Novartis Pharma	Traitement de l'OPM [...] chez les patientes à risque élevé de fractures, notamment chez les patientes ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré.	16/03/2016	Important uniquement dans [...] le traitement de l'OPM chez les patientes à risque élevé de fractures notamment chez les patientes ayant eu une fracture de l'ESF récente secondaire à un traumatisme modéré.	NA

Anticorps monoclonal anti-RANKL

PROLIA (dénozumab) Amgen SAS	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.	16/09/2020 (réévaluation suite à résultats EPI)	Important dans le traitement de l'OPM chez les patientes à risque élevé de fracture uniquement en 2ème intention en relais d'un traitement par bisphosphonates.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
------------------------------------	---	--	---	--

Anticorps monoclonal anti-SOST

EVENITY (romosozumab) UCB Pharma	Traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture.	10/03/2021	Important uniquement chez les femmes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, avec au moins un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisation pour angor instable).	ASMR IV par rapport à l'alendronate
--	--	------------	---	-------------------------------------

Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ou SERM

EVISTA et génériques (raloxifène) Daiichi Sankyo France SAS	Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée.	09/11/2017 (Renouvellement d'inscription)	Important pour la prévention et traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales chez les patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âge < 70 ans, sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux (absence d'antécédent personnel ou familial d'événement thromboembolique veineux) et dont la carence calcique aura été supplémentée	NA
OPTRUMA et génériques (raloxifène) Pierre Fabre Médicament		16/03/2016 (Renouvellement d'inscription)		NA

Analogues de la parathormone

FORSTEO et générique et bio-similaires (tériparatide) Lilly France SAS	Traitement de l'ostéoporose chez les patientes à risque élevé de fracture [...]. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.	17/09/2014 (Renouvellement d'inscription)	Important dans le traitement de l'OPM chez les patientes à risque élevé de fracture uniquement chez les patientes présentant au moins 2 fractures vertébrales.	NA
--	--	--	--	----

Tous ces traitements sont pris en charge (publications au Journal officiel).

➔ Traitements non-médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur non-médicamenteux au même stade de la stratégie thérapeutique.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement **partiellement couvert** par les alternatives disponibles. Néanmoins, persiste un besoin médical à disposer de nouveaux traitements compte tenu des limites des traitements disponibles en termes notamment d'efficacité au long cours, de tolérance, de contre-indications et de durée maximale d'utilisation recommandée ou possible. L'amélioration de l'errance diagnostique et thérapeutique, l'observance des traitements anti-ostéoporotiques et la prévention des chutes restent des enjeux majeurs de la prise en charge de cette maladie chronique.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'abaloparatide repose principalement sur :

- une étude clinique de phase III (étude ACTIVE : BA058-05-003 ; NCT01343004) comparative versus placebo et tériparatide, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 2463 patientes ménopausées ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'abaloparatide par rapport au placebo sur la prévention de fractures vertébrales. Cette étude était suivie d'une phase d'extension en ouvert, l'étude ACTIVEExtend (BA058-05-005 ; NCT01657162),
- une méta-analyse en réseau qui avait pour objectif de comparer les différentes options de traitements médicamenteux dans la prise en charge de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant un risque accru de fractures. Cependant, compte-tenu de son faible niveau de preuve en raison de l'hétérogénéité des populations incluses (notamment en termes d'âge des patientes et de durée d'évaluation des fractures nouvelles), de la qualité des essais inclus semblant parfois mise en défaut sur des éléments importants (notamment sur l'équilibre des facteurs pronostiques à l'inclusion, source de biais de confusion et de biais d'attrition différentiel liés aux exclusions et aux sorties d'étude), celle-ci ne sera pas détaillée,
- une étude observationnelle rétrospective (BA058-05-028 ; NCT04974723) conduite à partir des bases de données américaines, sur 23 232 patientes américaines et dont l'objectif principal était d'évaluer la non-infériorité de l'abaloparatide par rapport au tériparatide sur la prévention de fractures vertébrales. Compte-tenu du choix de la marge de non-infériorité discutable, des limites liées au choix du type de base de données (base médico-administrative), des limites liées à ce type d'étude (l'appariement sur le score de propension ne mettant pas l'étude à l'abri de potentiels biais de confusion résiduels), et de la faible transposabilité des résultats à la population française, cette étude ne sera pas détaillée.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ACTIVE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer, la supériorité de l'abaloparatide par rapport au placebo à 18 mois en termes de prévention de nouvelles fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes ménopausées ayant un risque accru de fractures ostéoporotiques.

A noter que l'étude comportait trois groupes (abaloparatide, tériparatide, placebo) et que le double-aveugle n'a pas été appliqué au groupe tériparatide.

L'étude a débuté le 15/03/2011 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 29/10/2015.

L'étude comportait une période d'inclusion de 4 semaines suivie d'une randomisation et d'une période de traitement de 18 mois. Après avoir terminé la période de traitement en double-aveugle, les patientes avaient ensuite la possibilité d'être traitées par alendronate au cours d'une période de suivi en ouvert de l'étude ayant eu pour objectif principal d'évaluer la tolérance de l'alendronate jusqu'à 24 mois.

A noter que la méthode d'analyse du critère de jugement principal de survenue de fractures vertébrales a été modifiée deux jours avant le gel de la base de données. De plus, et suivant les recommandations de la FDA, le plan d'analyse statistique a été modifié à deux reprises après le gel de la base de données notamment concernant la définition du critère de jugement principal (modification de « nouvelles fractures et/ou aggravation » devenues « nouvelles fractures vertébrales »).

Traitements reçus

Un total de 2463 patientes a été randomisé entre 3 groupes parallèles (ratio d'allocation 1:1:1) pour recevoir, lors de la phase randomisée en double-aveugle de 18 mois :

- groupe abaloparatide (n = 824) : abaloparatide en perfusion sous-cutanée à la dose de 80 microgrammes, administré une fois par jour (posologie de l'AMM),
- groupe tériparatide (n = 818) : tériparatide en perfusion sous-cutanée à la dose de 20 microgrammes, administré une fois par jour,
- groupe placebo (n = 821) : placebo en perfusion sous-cutanée, administré une fois par jour.

La randomisation n'a pas été stratifiée. Les patientes recevaient également tout au long de l'étude une supplémentation en calcium (500-1000 mg/jour) et en vitamine D (400-800 UI/jour).

Population de l'étude

Effectifs

Parmi les 2463 patientes initialement randomisées, 393 (16%) patientes ont été exclues de l'analyse dans le cadre de la demande de l'AMM évaluée par l'EMA, en raison de déviations majeures observées sur deux sites de la République Tchèque (sites 131 et 132). Les résultats de l'étude ACTIVE présentés dans cet avis tiennent compte de la demande du CHMP quant à l'exclusion dans l'analyse principale des données de ces deux sites.

Ainsi, la population ITT retenue, excluant les sites 131 et 132 comprend 2070 patientes randomisées : 688 patientes dans le groupe placebo, 696 patientes dans le groupe abaloparatide et 686 patientes dans le groupe tériparatide. Il s'agit de la population utilisée pour l'analyse principale des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

La population ITT modifiée (mITT), excluant les sites 131 et 132, des patientes de la population ITT ayant eu une évaluation radiologique à l'instauration et après l'instauration du traitement (selon le groupe de randomisation). Il s'agit de la population utilisée pour l'analyse principale du critère de jugement principal de survenue de fractures vertébrales. Cette population d'analyse incluait 583 patientes du groupe abaloparatide, 600 patientes du groupe placebo, et 600 patientes du groupe tériparatide.

A noter que selon le plan statistique, une taille d'échantillon de 622 patientes par groupe au moins, avec une puissance de 90 %, était nécessaire pour détecter une différence entre les deux groupes de traitement de 4 % vs placebo, pour lequel la proportion de nouvelles fractures vertébrales est supposée à 7% (et donc une réduction relative du risque, RRR, de 57%), selon une approximation normale, au risque alpha 5 %. On note que la population mITT, excluant les sites 131 et 132 de la République Tchèque, a inclus moins de 622 patientes par groupe.

Parmi les 2070 patientes randomisées en dehors des sites 131 et 132, 73 % (n = 507/696), 80 % (n = 546/686), et 77 % (n = 531/688) des patientes respectivement des groupes abaloparatide, tériparatide et placebo, ont terminé la période de traitement en double-aveugle de 18 semaines. La principale raison d'arrêt était la survenue d'un événement indésirable : 72 (38,1 %) dans le groupe abaloparatide, 44 (31,4 %) dans le groupe tériparatide, et 41 (26,1 %) dans le groupe placebo.

Les principaux critères d'inclusion dans l'étude ont été :

- patientes en ambulatoire atteintes d'ostéoporose post-ménopausique âgées de 50 à 85 ans inclus,
- femmes ménopausées depuis au moins 5 ans, définie par un antécédent d'aménorrhée datant de plus de 5 ans et une valeur sérique élevée de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) ≥ 30 UI/L,
- patientes ayant un T-score $\leq -2,5$ et $> -5,0$ au niveau du rachis lombaire (L1-L4) ou de la hanche (col du fémur) évalué de façon centralisée par des examens d'imagerie ostéodensitométrique (DXA) et des preuves radiologiques de ≥ 2 fractures vertébrales lombaires ou thoraciques légères ou ≥ 1 fracture vertébrale modérée, ou des antécédents de fractures faiblement traumatiques de l'avant-bras, de l'humérus, du sacrum, du bassin, de la hanche, du fémur ou du tibia au cours des 5 dernières années :
 - les femmes ménopausées âgées de plus de 65 ans qui répondaient aux critères de fracture ci-dessus mais qui avaient un T-score $\leq -2,0$ et $> -5,0$ pouvaient être incluses,
 - les femmes âgées de plus de 65 ans ne répondant pas aux critères de fracture pouvaient être incluses si leur T-score était $\leq -3,0$ et $> -5,0$,
- bon état général selon les antécédents médicaux et l'examen physique (y compris les signes vitaux), avec un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 18,5 et 33 kg/m² et ne pas présenter d'anomalies cliniquement significatives selon l'avis de l'investigateur.

Les principaux critères de non-inclusion dans l'étude ont été :

- un antécédent de plus de 4 fractures vertébrales, légères ou modérées, ou toute fracture sévère,
- la présence d'anomalies de la colonne vertébrale qui empêcheraient l'évaluation de la densité minérale osseuse,
- une Densité Minérale Osseuse (DMO) de la hanche non évaluable ou patiente ayant subi une arthroplastie bilatérale de la hanche (une arthroplastie unilatérale de la hanche étant acceptable),
- des antécédents de maladie rénale, hépatique, pulmonaire, allergique, cardiovasculaire, gastro-intestinale, endocrinienne, du système nerveux central, hématologique ou métabolique, ou de troubles immunologiques, émotionnels et/ou psychiatriques chroniques ou récurrents, à un degré tel qu'ils interféreraient avec l'interprétation des données de l'étude ou compromettraient la sécurité du patient,
- une diminution de 20 mmHg ou plus de la pression artérielle systolique ou de 10 mmHg ou plus de la pression artérielle diastolique entre la position couchée et la position debout et/ou toute hypotension symptomatique lors de la sélection,
- antécédent de traitement par des médicaments à base d'hormone parathyroïdienne ou d'analogues d'hormone parathyroïdienne, y compris l'abaloparatide,
- antécédent de médicaments affectant le métabolisme osseux tels que les bisphosphonates ou le strontium au cours des 5 dernières années,
- antécédent de traitement par denosumab, calcitonine, SERM (comme le raloxifène ou le tamoxifène), tibolone ou stéroïdes anabolisants au cours des 12 derniers mois.

Caractéristiques des patientes à l'inclusion

Toutes les patientes étaient des femmes ménopausées et les principales caractéristiques des patientes ont été comparables entre les trois groupes dans les populations ITT et ITTm, avec ou sous sans

exclusion des sites 131 et 132. A noter que 14 centres européens ont participé à l'étude (n = 1376 patientes soit 55 %), dont aucun centre français.

Concernant les caractéristiques démographiques, les patientes incluses avaient 69,4 ans en moyenne et 20,1 % étaient âgées de 75 ans et plus. Les patientes avaient un IMC moyen de 24,9 kg/m² et étaient ménopausées depuis environ 20 ans.

Concernant les caractéristiques de la pathologie, 23,0 % des patientes avaient une fracture vertébrale prévalente à l'inclusion, 47,1 % des patientes avaient un antécédent de fracture clinique, 42,6 % avaient un antécédent de fracture non vertébrale, et 18,5 % des patientes avaient une ostéoporose qualifiée de sévère⁴.

Concernant les traitements antérieurs, la majorité des patientes des groupes placebo (88,8 %), abaloparatide (91,5 %) et téraparatide (90,1 %) avaient préalablement bénéficié d'une supplémentation en calcium en association à la vitamine D et/ou d'autres traitements (respectivement 33,9%, 34,7% et 32,5%), des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (respectivement 20,7%, 24,1% et 21,1%) et des analogues de la vitamine D (respectivement 21,8%, 25,8% et 23,6%).

Plus de 95 % des patientes recevaient des traitements concomitants dans chacun des groupes placebo, abaloparatide, et téraparatide. Les traitements concomitants les plus utilisés (> 20 %) étaient les inhibiteurs de la HMG CoA réductase (26,6% dans le groupe placebo, 29,4% dans le groupe abaloparatide et 26,4 % dans le groupe téraparatide), les anilides tels que le paracétamol (respectivement 27,4%, 26,1% et 26,4%), les inhibiteurs de la pompe à protons (respectivement 22,6%, 20,7% et 21,6%) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (respectivement 19,2%, 18,0% et 20,3%).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patientes ayant une ou plusieurs nouvelles fractures vertébrales⁵ entre la radiographie du rachis lombaire de référence et la radiographie du rachis lombaire postérieure à la référence (sur la période de traitement de l'étude allant jusqu'à 18 mois) chez les patientes traitées par l'abaloparatide en comparaison au placebo.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha selon une méthode séquentielle hiérarchique étaient :

1. DMO – hanche totale, abaloparatide versus placebo à 18 mois,
2. DMO – col fémoral, abaloparatide versus placebo à 18 mois,
3. DMO – rachis lombaire, abaloparatide versus placebo à 18 mois,
4. Fractures non vertébrales (NVF), abaloparatide versus placebo à 8 mois,
5. DMO – hanche totale, abaloparatide versus téraparatide à 6 mois,
6. DMO – col fémoral, abaloparatide versus téraparatide à 6 mois,
7. NVF, abaloparatide versus téraparatide à 6 mois,
8. DMO – rachis lombaire, abaloparatide versus téraparatide à 6 mois.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

⁴ Définie par au moins un T-score ≤ -2,5 sur tous les sites anatomiques mesurés et une fracture vertébrale à l'inclusion.

⁵ La mise en évidence de nouvelles fractures vertébrales était réalisée selon la méthode de Gênant à partir de radiographies du rachis.

Résultats sur le critère de jugement principal

L’abaloparatide a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la survenue de nouvelles fractures vertébrales à 18 mois dans la population mITT et excluant les sites 131 et 132 : respectivement 0,51 % (n = 3) vs 4,17 % (n = 25) : RRR = -0,88 (IC_{95%} = [-0,96 ; -0,59] ; p < 0,0001).

Des résultats similaires ont été rapportés dans la population mITT avec inclusion des sites 131 et 132, ainsi que dans la population ITT (selon des analyses utilisant diverses méthodes d’imputation des données manquantes).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (population mITT excluant les sites 131 et 132)

La supériorité de l’abaloparatide a été démontrée par rapport au placebo dans la population ITT excluant les sites 131 et 132 sur les 3 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés. Les résultats sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, population ITT excluant les sites 131 et 132

	Abaloparatide (N =696)	Placebo (N =688)
DMO au niveau de la hanche totale à 18 mois		
Variation moyenne de la DMO de la hanche totale, % (SD)	3,33 (3,41)	-0,03 (2,81)
IC _{95%}	3,07 ; 3,58	-0,24 ; 0,18
Valeur de p	<0,0001	-
DMO au niveau du col fémoral à 18 mois		
Variation moyenne de la DMO du col du fémur, % (SD)	2,68 (3,97)	-0,42 (3,55)
IC _{95%}	2,38 ; 2,97	-0,68 ; -0,15
Valeur de p	<0,0001	-
DMO au niveau des vertèbres lombaires à 18 mois		
Variation moyenne de la DMO du col du fémur, % (SD)	9,09 (7,59)	0,47 (3,85)
IC _{95%}	8,53 ; 9,66	0,18 ; 0,76
Valeur de p	<0,0001	-
Fracture non vertébrale (NVF) à 18 mois		
Nombre de patientes ayant une fracture non vertébrale, n (%)	15 (2,2)	21 (3,1)
HR (IC _{95%})	0,74 (0,38 ; 1,43)	-
Valeur de p	NS	-

Aucune différence significative n’a été mise en évidence entre l’abaloparatide et le placebo pour le critère de survenue de nouvelles fractures non vertébrales (NVF), ce qui a interrompu l’analyse des critères hiérarchisés suivants. Par conséquent, ces critères ne seront pas décrits.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n’était prévue dans les études ACTIVE et ACTIVEExtend dont les données d’efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l’avis.

3.2.2 Etude ACTIVEExtend

Pour rappel, l'objectif de l'étude ACTIVEExtend était d'évaluer à 24 mois l'efficacité et la tolérance d'un traitement oral hebdomadaire par 70 mg d'alendronate (ALN) en ouvert sur une durée allant jusqu'à 42 mois chez des patientes ayant précédemment reçu en aveugle, soit un traitement par abaloparatide, soit un traitement par placebo au cours de l'étude ACTIVE pendant 18 mois.

Ainsi, seules les patientes ayant terminé les 18 mois de traitement en aveugle par placebo ou abaloparatide au sein de la phase randomisée de l'étude ACTIVE pouvaient être incluses dans la phase d'extension en ouvert ; les patientes ayant reçu du téraparatide durant la phase randomisée n'étaient pas éligibles à la phase d'extension.

Les résultats tiennent compte de la demande du CHMP quant à l'exclusion des deux sites.

Parmi les 1038 patientes traitées par abaloparatide ou placebo ayant terminé la période en double-aveugle de l'étude ACTIVE, 963 patientes ont été incluses dans la période d'extension en ouvert dont 469 dans le groupe abaloparatide et 494 dans le groupe placebo. Des analyses intermédiaires ont été réalisées à 6, 12, 18 et 24 mois.

Toutes les patientes ont reçu au cours de l'étude d'extension un traitement hebdomadaire par voie orale par 70 mg d'alendronate (ALN) sur une durée allant jusqu'à 24 mois, ainsi que des suppléments en calcium et en vitamine D.

Les principales raisons d'arrêts d'étude ont été : la tolérance (20 (43,5%) patientes sous abaloparatide durant la période initiale en double-aveugle et 26 (48,1%) sous placebo durant cette même période), le retrait du consentement (respectivement 11 (23,9%) et 11 (20,4%) patientes), et la poursuite de dégradation (respectivement 6 (13,0%) et 2 (3,7%) patientes).

A 43 mois, 26 nouveaux cas de fractures vertébrales ont été rapportés dans le groupe placebo/alendronate (5,32 %) et 4 nouveaux cas dans le groupe abaloparatide/alendronate (0,88 %).

3.3 Profil de tolérance

La tolérance a été analysée à partir de la population de tolérance de l'étude ACTIVE excluant les sites 131 et 132, correspondant à l'ensemble des patientes de l'étude ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et analysées selon le traitement reçu. Au total, 2067 patientes constituaient la population de tolérance, dont 694 patientes du groupe abaloparatide, 686 patientes du groupe téraparatide, et 687 patientes du groupe placebo.

La durée médiane d'exposition au traitement a été d'environ 17,8 mois, comparable entre les trois groupes.

Au total, 91,6 % des patientes du groupe abaloparatide, 90,4 % des patientes du groupe téraparatide, et 89,7 % des patientes du groupe placebo ont rapporté au moins un événement indésirable (EI).

Des EI cardiaques ont été plus fréquemment rapportés chez les patientes du groupe abaloparatide que chez les patientes des groupes téraparatide et placebo. Il s'agit de la tachycardie (1,3 % dans le groupe abaloparatide, 0,4 % dans le groupe téraparatide, 0,3 % dans le groupe placebo) et des palpitations (respectivement 5,6 %, 1,7 % et 0,4%).

D'autres EI ont plus été plus fréquemment rapportés chez les patientes du groupe abaloparatide que chez les patientes des groupes téraparatide et placebo. Il s'agit des sensations vertigineuses (respectivement 11,1 %, 8,2 % et 7,1 %) et des nausées (respectivement 8,5 %, 5,4 % et 3,1 %).

Les autres EI les plus fréquemment rapportés ont été comparables entre les trois groupes : l'hypercalciurie (respectivement 13,4 %, 14,7 % et 10,6 %), les infections respiratoires hautes (9,4 %, 9,5 % et

8,9 %), les dorsalgies (8,6 %, 7,6 %, et 10,0 %), céphalées (8,5 %, 7,1 % et 5,8 %), et les arthralgies (8,4 %, 8,7 % et 8,9 %).

Le pourcentage d'événements indésirables graves (EIG) rapportés a été comparable entre les trois groupes. Les EIG rapportés par plus de 2 patientes dans le groupe abaloparatide ont été l'ostéoarthrite, le cancer du sein, et les interventions chirurgicales et médicales (pour chacun, 3 cas, 0,4 %).

Huit décès ont été rapportés dans l'étude ACTIVE (3 patientes dans chacun des groupes abaloparatide et placebo, et 2 patientes dans le groupe téraparatide), et trois décès supplémentaires sont survenus dans l'étude d'extension ACTIVEExtend (1 patiente dans le groupe placebo/alendronate et 2 patientes dans le groupe abaloparatide/alendronate). Aucun décès n'a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement.

Les EI d'intérêt particulier rapportés par les patientes de l'étude ACTIVE étaient cohérents avec le profil connu des analogues de la PTH et concernaient notamment l'hypercalciurie, l'hypercalcémie, l'hypersensibilité, l'hypotension orthostatique, l'insuffisance rénale, les palpitations, les nausées et les sensations vertigineuses.

Ces données sont cohérentes avec celles du RCP.

Le résumé des risques du PGR de ELADYNOS (abaloparatide) (version 5.0, 27/04/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Ostéosarcome – Evénements cardiovasculaires graves de type MACE, arythmies
Informations manquantes	– Aucun

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Compte-tenu du profil de tolérance de l'abaloparatide marqué par la survenue d'une hypotension orthostatique et d'une augmentation du rythme cardiaque, le plus souvent dans les 4 heures suivant l'injection, l'administration de la ou des première(s) injection(s) d'abaloparatide devra être réalisée sous la supervision d'un professionnel de santé disposant des qualifications adéquates, qui surveillera la patiente durant la première heure suivant l'injection. Les patientes et/ou leurs aidants devront être formés à l'administration sous-cutanée de l'abaloparatide.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, dans l'indication évaluée, seule une étude PASS (*Post Authorization Safety Study*) à la demande de l'EMA pour évaluer la sécurité cardiovasculaire de l'abaloparatide est prévue.

4. Discussion

Au total, ELADYNOS (abaloparatide) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle (étude ACTIVE) réalisée chez 2070 patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique :

- sur le critère de jugement principal de survenue de nouvelles fractures vertébrales à 18 mois, avec une quantité d'effet modeste (0,51 % (n = 3) dans le groupe abaloparatide et 4,17 % dans le groupe placebo (n = 25) : RRR = -0,88 (IC_{95%} = [-0,96 ; -0,59] ; p < 0,0001),
- sur les critères de jugement secondaires, non cliniques, hiérarchisés, de variation de DMO à 18 mois au niveau de la hanche, du col fémoral, et du rachis lombaire.

Les données de l'étude ACTIVEExtend chez 963 patientes suggèrent un maintien de l'efficacité dans le temps (données à 45 mois) chez les patientes ayant reçu un relai par alendronate à 18 mois sur les fractures vertébrales.

Cependant, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- L'efficacité du produit qui reste limitée par :
 - la quantité d'effet modeste sur le critère de jugement principal de réduction des fractures vertébrales, avec un nombre de cas faible en valeur absolue, et une efficacité inférieure à l'hypothèse initiale (7 % de fractures vertébrales attendues dans le groupe placebo vs 3 % dans le groupe abaloparatide, soit une différence de 4 % attendue entre les deux groupes),
 - l'absence de différence significative entre l'abaloparatide et le placebo sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de survenue des fractures non vertébrales, critère pourtant pertinent dans l'indication et requis par l'EMA⁶,
 - l'absence de donnée robuste de qualité de vie des patientes et/ou des aidants compte-tenu de son évaluation exploratoire, critère pourtant pertinent, la qualité de vie étant sévèrement impactée dans cette maladie.
- L'absence de donnée comparative directe permettant de situer l'apport par rapport aux comparateurs existant compte-tenu :
 - du choix du placebo comme comparateur, alors qu'il existe des comparateurs cliniquement pertinents sans développement concomitant,
 - de l'absence de donnée comparative exploitable par rapport au téraparatide, compte-tenu du caractère exploratoire des analyses abaloparatide versus téraparatide dans l'étude ACTIVE.
- Des interrogations qui subsistent en termes de transposabilité des données de l'étude pivotale ACTIVE à la population française au regard :
 - de l'absence de patientes françaises incluses dans l'étude, mais de l'inclusion de 55 % de patientes européennes (n = 1376) dans l'étude
 - de l'inclusion seule de patientes naïves de traitement par bisphosphonates, denosumab, calcitonine, SERM (comme le raloxifène ou le tamoxifène), tibolone ou stéroïdes anabolisants,
 - des critères de non-inclusion concernant les populations avec antécédents de fractures sévères ou avec 4 fractures ou plus antérieures de la colonne vertébrale, et les populations vulnérables notamment les patientes ayant un antécédent de maladie cardio-vasculaire.
- Du déroulé de l'étude :
 - des déviations majeures observées dans deux sites ayant entraîné leur exclusion des analyses, correspondant à une exclusion de 393 patientes réduisant la population d'étude de 16%, et remettant en cause la solidité du plan statistique établi et des résultats rapportés,
 - des nombreux amendements et modifications du plan d'analyse statistique, certaines réalisées après le gel de la base de données, concernant notamment des changements des définitions du critère de jugement principal,

⁶ Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-primary-osteoporosis_en.pdf

- ,une différence concernant les sorties d'étude liées au traitement entre les groupes de traitement dans la population mITT de l'analyse principale, ne pouvant exclure un biais d'attrition,
 - des populations d'analyse différentes selon le critère d'efficacité : la population mITT étant la seule retenue pour le critère principal, excluant 14% des patientes incluses (12% avec téraparatide, 13% avec placebo et 16% avec abaloparatide), source d'un potentiel biais de sélection différentiel.
- Du profil de tolérance :
- le pourcentage de patientes ayant arrêté le traitement pour des raisons de tolérance (notamment palpitations, nausées, vertiges) était plus élevé dans le groupe abaloparatide que dans les groupes téraparatide et placebo, entraînant un potentiel biais de suivi et de ce fait un nombre plus faible d'EI cardiovasculaires signalés dans ce groupe au cours de la période d'étude,
 - des EI cardiaques (tachycardie et palpitations) plus fréquemment rapportés dans le groupe abaloparatide que dans les groupes placebo et téraparatide dans l'étude ACTIVE.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'a pas été démontré d'impact supplémentaire de ELADYNOS (abaloparatide) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie au regard des alternatives disponibles. L'impact supplémentaire sur la mortalité n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'abaloparatide par rapport au placebo chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique sur la survenue de nouvelles fractures vertébrales à 18 mois et sur la variation de DMO à 18 mois au niveau de la hanche, du col fémoral, et du rachis lombaire,
- d'un maintien suggéré de l'efficacité dans le temps (données à 43 mois) chez les patientes ayant reçu un relai par alendronate à 18 mois sur les fractures vertébrales,

mais au regard :

- de la démonstration de l'efficacité de l'abaloparatide par rapport au placebo sur la survenue de nouvelles fractures vertébrales à 18 mois, avec une quantité d'effet modeste, et sur les critères non cliniques de variation de DMO à 18 mois au niveau de la hanche, du col fémoral, et du rachis lombaire,
- de l'absence de différence statistiquement significative entre l'abaloparatide et le placebo sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de survenue des fractures non vertébrales, critère pourtant pertinent dans l'indication,
- et en l'absence de donnée robuste permettant de situer l'apport de l'abaloparatide par rapport aux comparateurs existants, notamment par rapport au téraparatide,

la Commission considère que ELADYNOS (abaloparatide) est une option thérapeutique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant soit un antécédent d'au moins une fracture vertébrale soit un antécédent d'au moins deux fractures.

Dans les autres situations de l'indication de l'AMM, la Commission considère que ELADYNOS (abaloparatide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. Les fractures sévères, en particulier les fractures du col fémoral, peuvent altérer fortement la qualité de vie et sont associées à un excès de mortalité.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive des fractures ostéoporotiques chez les patientes à risque élevé de fractures.
- ➔ Compte-tenu :
 - de la démonstration de l'efficacité de l'abaloparatide par rapport au placebo sur la survenue de nouvelles fractures vertébrales à 18 mois, avec une quantité d'effet modeste, et sur les critères non cliniques de variation de DMO à 18 mois au niveau de la hanche, du col fémoral, et du rachis lombaire,
 - de l'absence de différence statistiquement significative entre l'abaloparatide et le placebo sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de survenue des fractures non vertébrales, critère pourtant pertinent dans l'indication,
 - de l'absence de donnée de qualité de vie,
 - des incertitudes concernant le profil de tolérance et notamment la sécurité cardiovasculaire, le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ➔ La Commission considère que ELADYNOS (abaloparatide) est une option thérapeutique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant soit un antécédent d'au moins une fracture vertébrale soit un antécédent d'au moins deux fractures.
- ➔ Dans les autres situations de l'indication de l'AMM, la Commission considère que ELADYNOS (abaloparatide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles,
 - de l'absence d'impact supplémentaire sur le parcours de soin et de vie pour le patient ou son entourage. A noter qu'en raison du profil de tolérance de l'abaloparatide marqué par la survenue d'une hypotension orthostatique et d'une augmentation du rythme cardiaque,

l'administration de la ou des première(s) injection(s) d'abaloparatide devra être réalisée sous la supervision d'un professionnel de santé (cf. paragraphe 3.5).

ELADYNOS (abaloparatide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ELADYNOS (abaloparatide) 80 microgrammes, injection sous-cutanée, est :

- faible uniquement dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant soit un antécédent d'au moins une fracture vertébrale soit un antécédent d'au moins deux fractures,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de ELADYNOS (abaloparatide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant soit un antécédent d'au moins une fracture vertébrale soit un antécédent d'au moins deux fractures et aux posologies de l'AMM,
- défavorable à l'inscription de ELADYNOS (abaloparatide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'abaloparatide par rapport au placebo chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique sur la survenue de nouvelles fractures vertébrales à 18 mois et sur la variation de DMO à 18 mois au niveau de la hanche, du col fémoral, et du rachis lombaire,
- d'un maintien suggéré de l'efficacité dans le temps (données à 43 mois) chez les patientes ayant reçu un relai par alendronate à 18 mois sur les fractures vertébrales,

mais au regard :

- de la quantité d'effet modeste observée sur le critère de jugement principal de survenue de fractures vertébrales,
- de la faible pertinence clinique des critères de jugement secondaires hiérarchisés de variation de DMO à 18 mois au niveau de la hanche, du col fémoral, et du rachis lombaire,
- de l'absence de démonstration d'une efficacité versus placebo sur le critère de survenue de fractures non vertébrales, critère de jugement clinique pertinent dans cette maladie,
- de l'absence de donnée comparative exploitable versus tériparatide, compte-tenu de leur caractère exploratoire dans l'étude ACTIVE,
- du besoin médical partiellement couvert par l'existence du tériparatide ayant démontré une efficacité sur la survenue de fractures vertébrales et non vertébrales.

La Commission considère que ELADYNOS (abaloparatide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant soit un antécédent d'au moins une fracture vertébrale soit un antécédent d'au moins deux fractures.

5.5 Population cible

La population cible de ELADYNOS (abaloparatide) correspond aux femmes ménopausées ayant soit un antécédent d'au moins une fracture vertébrale soit un antécédent d'au moins deux fractures.

L'étude française EPIFRACT⁷ de 2020 ayant inclus 13 914 participants (55 % de femmes et 45 % d'hommes) rapporte que 1,99 % des femmes de 50 ans et plus ont au moins une fracture de fragilité chaque année en France, soit environ 300 800 femmes en considérant les données de l'INSEE avec 15 116 603 femmes âgées d'au moins 50 ans en janvier 2024.

Dans cette étude, 8,2 % (n = 37) de l'ensemble des participants ont rapporté une fracture de fragilité vertébrale. Si on extrapole ce pourcentage aux femmes, on peut estimer qu'environ 24660 femmes ont une fracture de fragilité vertébrale en France.

Dans cette étude, 5,9 % (n = 25) de l'ensemble des participants ont rapporté plus d'une fracture de fragilité. Si on extrapole ce pourcentage aux femmes, on peut estimer qu'environ 17 750 femmes ont plus d'une fracture de fragilité en France.

Bien que la population cible d'ELADYNOS ne puisse être déterminée avec précision, cette population peut être estimée, au maximum, à 42 400 patientes par an.

La population cible de ELADYNOS (abaloparatide) devrait être inférieure à 55 000 patientes.

5.6 Demande de données

→ Suivi des attendus

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude PASS dont l'objectif est d'évaluer le risque cardiovasculaire (MACE) associé à l'utilisation de l'abaloparatide en comparaison avec l'utilisation du téraparatide en conditions cliniques de routine en Europe (résultats attendus pour 2028).

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit attribué à cette spécialité.

⁷ Cortet B, Chauvin P, Feron JM, Grange L, Coulomb A, Launois R, et al. Fragility fractures in France: epidemiology, characteristics and quality of life (the EPIFRACT study). Arch Osteoporos. déc 2020;15(1):46.