AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

romosozumab

EVENITY 105 mg,

solution injectable en seringue préremplie et stylo prérempli

Inscription sur la liste sécurité sociale

Modification des conditions de l'inscription : réévaluation sur la liste collectivités

Adopté par la Commission de la transparence le 10 juin 2026

- **Ostéoporose**
- **Adulte**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement « chez les femmes ménopausées de < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, avec au moins un antécédent de fracture sévère, en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisation pour angor instable) ».

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

Place dans la stratégie thérapeutique	EVENITY (romosozumab) est une option thérapeutique à utiliser uniquement chez les patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisations pour angor instable). Au vu des données disponibles mettant en évidence un surrisque de mortalité et d'événements cardiovasculaires graves chez les patientes d'âge ≥ 75 ans ou avec un antécédent de coronaropathie, EVENITY (romosozumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces patientes. La Commission rappelle que ce traitement est contre-indiqué chez les patientes avec un antécédent d'infarctus du myocarde (IdM) et d'accident vasculaire cérébral (AVC) et souligne l'importance d'une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires avant l'instauration du traitement (notamment hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, insuffisance rénale sévère, etc.). En cas de doute, un avis cardiologique doit être envisagé. Conformément au RCP d'EVENITY (romosozumab), la Commission rappelle également que : – l'arrêt du traitement doit être suivi d'un relais par bisphosphonates,

	– la prescription est réservée aux spécialistes en charge du traitement de l'ostéoporose. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.
Service médical rendu (SMR)	– **IMPORTANT** uniquement **« chez les femmes ménopausées de < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, avec au moins un antécédent de fracture sévère, en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisation pour angor instable) ».** – **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, au regard des alternatives disponibles, dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	**Un progrès thérapeutique par rapport à l'alendronate.** Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité d'un traitement par EVENITY (romosozumab) administré pendant 12 mois suivi d'un relais par alendronate par rapport à l'alendronate seul chez des patientes atteintes d'ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère en 1re ligne de traitement (étude ARCH, 4 093 patientes randomisées) notamment sur : • l'incidence des nouvelles fractures vertébrales à 24 mois (critère de jugement principal ; 4,1 % vs 8,0 % ; Δ = 3,9 % ; IC95% [3,50 ; 5,57] ; RR = 0,50 ; OR = 0,48 (p < 0,001), • l'incidence des fractures cliniques (fractures non vertébrales ou fractures vertébrales cliniques) à l'analyse principale avec 33 mois de suivi médian (critère de jugement principal ; 9,7 % vs 13,0 % ; Δ = 3,3 % ; HR = 0,73 ; IC95% [0,61 ; 0,88] (p < 0,001) et, • l'incidence des fractures non vertébrales à l'analyse principale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; 8,7 % vs 10,6 % ; Δ = 1,9 % ; OR = 0,81 ; IC95% [0,66 ; 0,99] (p = 0,019), mais prenant en compte : – l'absence de donnée clinique sur le risque fracturaire chez les patientes précédemment traitées par bisphosphates (soit en 2e ligne et plus) dans l'étude STRUCTURE, – le caractère exploratoire des données sur le risque important et grave de fracture de l'extrémité supérieure du fémur dans l'étude ARCH (critère de jugement secondaire non hiérarchisé), – l'absence de conclusion ne pouvant être tirée des résultats de qualité de vie en raison du caractère exploratoire des analyses, – les nouvelles données d'efficacité (analyse *post hoc* des études FRAME et ARCH) qui ne sont pas de nature à remettre en cause les conclusions précédemment retenues par la Commission, – et l'absence de données de tolérance à long terme au-delà de 36 mois, **la Commission considère que EVENITY 105 mg (romosozumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'alendronate chez les patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, ayant au moins un antécédent de fracture sévère et pas d'antécédent de coronaropathie.** **Dans les autres situations de l'AMM** : **sans objet**
Population cible	La population cible est estimée à 70 000 nouvelles patientes par an.

Demande de données	➔ **Études post-inscription** La Commission maintient sa demande la mise en place d'une étude de suivi des patients traités par EVENITY (romosozumab) en France dont l'objectif sera de décrire : – la place prise par EVENITY (romosozumab) dans la stratégie thérapeutique, – le respect des règles de prescription et des recommandations de la Commission et, – les facteurs de risque ainsi que le profil de tolérance cardiovasculaire du romosozumab. ➔ **Suivi des attendus** La Commission souhaite être destinataire des résultats des études de sécurité post-autorisation (cf. rubrique 3.4 du présent avis) ainsi que des données actualisées de mortalité, notamment cardiovasculaire, issues des études pivots d'EVENITY (romosozumab). **La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.**
Recommandations particulières	➔ **Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament** La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour EVENITY (romosozumab) dans cette indication ➔ **Autres recommandations** La Commission rappelle que ce traitement est contre-indiqué chez les patientes avec un antécédent d'IdM et d'AVC et souligne l'importance d'une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires avant l'instauration du traitement (notamment hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, insuffisance rénale sévère, etc.). En cas de doute, un avis cardiologique doit être envisagé. Conformément au RCP d'EVENITY (romosozumab), la Commission rappelle également que : – l'arrêt du traitement doit être suivi d'un relais par bisphosphonates, – la prescription est réservée aux médecins spécialisés dans la prise en charge de l'ostéoporose.

Sommaire

1. Contexte **5**

2. Environnement médical **7**

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée 7

2.2 Prise en charge actuelle 9

2.3 Couverture du besoin médical 16

3. Synthèse des données **17**

3.1 Données disponibles 17

3.2 Synthèse des données d'efficacité 18

3.2.1 Rappel des données d'efficacité précédemment examinées par la Commission (avis du 10/03/2021[1]) 18

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette nouvelle évaluation 20

3.3 Profil de tolérance 21

3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 10/03/2021[1]) 21

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette nouvelle évaluation 23

3.4 Synthèse des données d'utilisation 26

Données relatives aux études post-inscription 26

3.5 Modification du parcours de soins 27

3.6 Programme d'études 27

4. Discussion **27**

4.1 Rappel des précédentes discussions (avis du 10/03/2021[1]) 27

4.2 Discussion au regard des nouvelles données fournies à l'appui de cette nouvelle évaluation 28

5. Conclusions de la Commission de la Transparence **29**

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique 29

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu 30

5.3 Service Médical Rendu 30

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu 32

5.5 Population cible 33

5.6 Demande de données 33

5.7 Autres recommandations de la Commission 33

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 – Juin 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	**Inscription sur la liste sécurité sociale** **Réévaluation à la demande du laboratoire sur la liste collectivités**
Précisions	EVENITY (romosozumab) a obtenu son AMM le 09/12/2019 dans l'indication suivante : « Traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture. ». Dans le cadre de son avis d'inscription initial[1], ayant abouti à une inscription limitée aux collectivités, la Commission de la Transparence avait octroyé à EVENITY (romosozumab) : – un SMR important dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM : « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique sévère, uniquement chez les femmes d'âge < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisation pour angor instable). » – et une ASMR IV par rapport à l'alendronate. Malgré cet avis favorable, à ce jour EVENITY (romosozumab) n'est pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux associés sociaux (liste sécurité sociale), faute d'accord avec le CEPS. Ainsi, cette évaluation correspond à une nouvelle demande d'inscription sur la liste sécurité sociale et à une réévaluation à la demande du laboratoire sur la liste collectivité.
Indication concernée par l'évaluation	– **Indication de l'AMM :** « Traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture. » – **Périmètre de l'indication sollicité par le laboratoire (inscription sur la liste sécurité sociale) et concerné par la demande de réévaluation** : « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique sévère, uniquement chez les femmes d'âge < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisation pour angor instable) » 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'indication de l'AMM.
DCI (code ATC) **Présentations concernées**	romosozumab (M05BX06) Liste sécurité sociale **EVENITY 105 mg, solution injectable en stylo prérempli** – 2 stylos préremplis de 1,17 mL (90 mg/ml) (CIP : 34009 302 044 2 9) **EVENITY 105 mg, solution injectable en seringue préremplie** – 2 seringues préremplies en verre de 1,17 mL (90 mg/ml) (CIP : 34009 302 044 3 6) Liste collectivités **EVENITY 105 mg, solution injectable en stylo préremplie** – 2 stylos préremplis de 1,17 mL (90 mg/ml) (CIP : 34009 302 044 2 9) – 6 (3 x 2) stylos préremplis de 1,17 mL (90 mg/ml) (CIP : 34009 550 724 3 0)

[1] HAS. Avis d'inscription de la CT concernant EVENITY (romosozumab). 2021. Disponible sur : Haute Autorité de Santé - EVENITY (romosozumab)

Listes concernées	Sécurité Sociale (articleL.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	UCB PHARMA (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 09/12/2019 Spécificités : – PGR (Plan de Gestion des Risques) – MARR (Mesures Additionnelles de Réduction du Risque) : • Mise à disposition d'un guide prescripteur et d'une carte de surveillance à destination des patientes, • Mise en place de 3 études européennes de sécurité post-autorisation (PASS) : - 2 études dont les objectifs principaux sont de comparer en vie réelle le profil de tolérance du romosozumab et des autres traitements anti-ostéoporotiques en termes d'EI cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde et AVC) et d'infections graves. - 1 étude dont l'objectif est de mesurer l'efficacité des mesures additionnelles de réductions du risque. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	**Conditions de prescription et de délivrance** – Liste I – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en gériatrie
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement doit être instauré et contrôlé par des médecins spécialisés dans la prise en charge de l'ostéoporose. La dose recommandée est de 210 mg de romosozumab (administrée en deux injections sous-cutanées de 105 mg chacune) une fois par mois pendant 12 mois. Les patientes doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D avant et pendant le traitement. Une fois le traitement par romosozumab terminé, il est recommandé de passer à un traitement inhibiteur de la résorption osseuse afin de prolonger le bénéfice obtenu par le romosozumab au-delà de 12 mois. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un médicament pour le traitement des maladies osseuses, agissant sur la structure osseuse et sur la minéralisation.
Mécanisme d'action	Le romosozumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG2) qui se lie à la sclérostine et l'inhibe, augmentant ainsi la formation osseuse due à l'activation des cellules bordantes de l'os, ainsi que la production de matrice osseuse par les ostéoblastes et le recrutement des cellules ostéoprogénitrices. De plus, le romosozumab entraîne des changements dans l'expression des médiateurs des ostéoclastes, ce qui diminue la résorption osseuse. Ensemble, ces deux effets d'augmentation de la formation osseuse et de diminution de la résorption osseuse entraînent une augmentation rapide de la masse osseuse trabéculaire et corticale, ainsi que des améliorations de la structure et de la résistance des os.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, EVENITY (romosozumab) est pris en charge : • en Allemagne, en Belgique et en Italie dans la population de l'AMM

	• au Royaume-Uni et en Espagne dans une indication restreinte par rapport à l'AMM – Aux États-Unis, EVENITY (romosozumab) dispose d'une AMM avec un libellé partiellement superposable : *« EVENITY is a sclerostin inhibitor indicated for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women at high risk for fracture, defined as a history of osteoporotic fracture, or multiple risk factors for fracture; or patients who have failed or are intolerant to other available osteoporosis therapy* »
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué EVENITY (romosozumab) dans l'indication de l'AMM « Traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture » (avis du 10/03/2021[1]) et lui a octroyé : – un SMR important dans le « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique sévère, uniquement chez les femmes d'âge < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisation pour angor instable). » – et une ASMR IV par rapport à l'alendronate.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 10 juin 2026. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) - Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale (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 osseuse caractérisée par une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et de la résistance du tissu osseux, entraînant une augmentation du risque de fractures. Elle est définie par un T-score[2] ≤ -2,5, mesuré par ostéodensitométrie (DXA) réalisée sur deux sites osseux : le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur. [3] L'ostéoporose peut débuter autour de 50 ans et sa fréquence augmente avec l'âge.

L'ostéoporose est qualifiée de sévère lorsqu'un T-score ≤ -2,5 est associé à au moins une fracture de fragilité (survenant lors d'un traumatisme minime).

Chez la femme, la ménopause, caractérisée par la diminution progressive des hormones sexuelles, en particulier des œstrogènes, s'accompagne d'une accélération significative du remodelage osseux. La perte osseuse débute quelques années avant la ménopause et s'accélère nettement lorsque débute la carence œstrogénique. Elle est rapide dans les premières années suivant la ménopause, puis se ralentit secondairement.[4]

Les patients à risque élevé[3] de fracture sont définis comme :

- ayant fait une fracture par fragilité osseuse,

[2] 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

[3] HAS. Les médicaments de l'ostéoporose. 2023. Disponible sur : Haute Autorité de Santé - Les médicaments de l'ostéoporose

[4] COFER. Ostéopathies fragilisantes. Disponible sur : Ostéopathies fragilisantes

- en l'absence de fracture, 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).

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

La sévérité de l'ostéoporose est principalement liée aux fractures et à leurs conséquences.

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 entrainer 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.

L'ostéoporose post-ménopausique, en particulier lorsqu'elle est compliquée de fractures sévères, constitue une pathologie chronique à fort retentissement individuel, clinique, fonctionnel et sociétal.

Les fractures dites sévères comprennent celles de l'extrémité supérieure du fémur (ESF), de l'humérus proximal, des vertèbres, du bassin, du fémur distal, de trois côtes simultanées ou du tibia proximal. Elles sont associées à un excès de mortalité. Le rapport de la DREES publié en janvier 2016[5] montre qu'en France, toutes causes confondues, 23,5 % des patients de 55 ans ou plus meurent dans l'année qui suit une fracture de l'ESF. L'étude FRACTOS[6, 7] , réalisée en 2017 à partir de la base nationale de données de santé (SNDS), confirme cette tendance puisque la mortalité toute cause confondue chez les patients ayant eu au moins une fracture ostéoporotique sévère a été estimée à 12,8 % à 12 mois (avec 5,0 % pour les fractures vertébrales et 16,6 % pour les fractures de la hanche) et 20,1 % à 24 mois (avec 25,3 % pour les fractures vertébrales et 8,5 % pour les fractures de la hanche suivant la fracture).

Ces fractures touchent majoritairement des patientes âgées ayant des comorbidités associées. Selon l'étude FRACTOS[6], environ 10 % des patients ayant eu une fracture ostéoporotique sévère ont des comorbidités telles qu'un diabète (11,8 %), une maladie pulmonaire chronique (11,7 %) ou une démence (10,5 %).

Le caractère récent d'une fracture est également un facteur de risque majeur de refracture à court terme avec, dans les suites de fractures vertébrales, un risque de nouvelle fracture qui est de 25 % dans l'année qui suit. Le risque de fracture est également majoré dans les 2 à 3 ans qui suivent une fracture non vertébrale. Au total, 1 patiente sur 4 hospitalisées pour fracture de fragilité osseuse sévère

[5] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Quel risque de décès un an après une fracture du col du fémur ? Janvier 2016. Disponible sur : Quel risque de décès un an après une fracture du col du fémur ? | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

[6] Thomas T et al. The Economic Burden of Severe Osteo-porotic Fractures in the French Healthcare Database: The FRACTOS Study. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2022. Disponible sur : The Economic Burden of Severe Osteoporotic Fractures in the French Healthcare Database: The FRACTOS Study - PMC

[7] Roux C et al. Refracture and mortality following hospitalization for severe osteoporotic fractures: The Fractos Study. JBMR Plus. 2021. Disponible sur : Refracture and mortality following hospitalization for severe osteoporotic fractures: The Fractos Study - PMC

est réhospitalisée pour une nouvelle fracture dans les 5 ans.[8] Ce concept de « risque imminent » justifie une prise en charge thérapeutique rapide chez les patients à haut risque.

Outre la mortalité, l'impact des fractures de fragilité osseuse sur la qualité de vie est majeur et peut conduire à une perte d'autonomie progressive.[9] Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients puisque selon l'AFLAR (Association Française de Lutte Antirhumatismale), 80 % des patients n'ont pas retrouvé leur autonomie à 1 an après une fracture de hanche et 50 % ne retrouvent jamais leur autonomie antérieure.[10]

Épidémiologie

D'après l'étude EPIFRACT[9], réalisée en France sur un panel de 15 000 personnes de 50 ans et plus, l'incidence annuelle des fractures de fragilité chez les femmes dans cette tranche d'âge est estimée à 1,99 %. Rapportée à la population française, cette proportion correspond à environ 306 000 fractures ostéoporotiques par an chez les femmes âgées de 50 ans et plus.[11]

La ménopause survient en moyenne entre 45 et 55 ans, et les femmes passent environ un tiers de leur vie en période post-ménopausique[12] ; une large majorité (≈ 80–90 %) des femmes de plus de 50 ans sont ménopausées.

En ce qui concerne la répartition des fractures sévères, les données épidémiologiques disponibles demeurent limitées. L'étude FRACTOS, réalisée en 2017, a analysé les coûts et l'utilisation des ressources de santé liés aux fractures ostéoporotiques sévères chez les patients âgés de 50 ans et plus hospitalisés entre 2009 et 2014. Elle estime qu'environ 90 000 hospitalisations annuelles pour fractures sévères surviennent en France, dont près de 70 % concernent des femmes, soit environ 65 000 à 70 000 femmes par an.[6]

2.2 Prise en charge actuelle

Chez les femmes ménopausées ayant une ostéoporose sévère, en particulier après une fracture de fragilité dite sévère, la prévention de la survenue de fractures et de leurs récidives constitue l'objectif principal de la prise en charge thérapeutique.

La prise en charge thérapeutique actuelle de l'ostéoporose est résumée dans les recommandations de la HAS de 2023 sur le « Bon usage des médicaments de l'ostéoporose ».[3] Les traitements médicamenteux s'intègrent dans une stratégie globale avec des séquences thérapeutiques incluant la correction des facteurs de risque modifiables (carence en vitamine D, faible apport calcique, sédentarité, risque de chute).

Un traitement des fractures liées à l'ostéoporose n'est indiqué qu'en cas de risque fracturaire élevé, déterminé par la DMO et d'autres facteurs de risque (cf. Tableau 1) comme les antécédents de fracture. Devant une DMO inférieure à la normale, un bilan biologique est nécessaire pour rechercher une affection maligne endocrinienne ou métabolique justiciable d'un traitement spécifique. Isolément, une

[8] Briot et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 2018. Disponible sur : Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique - ScienceDirect

[9] Cortet B et al. Fragility fractures in France: epidemiology, characteristics and quality of life (the EPIFRACT study). Arch Osteoporos. 2020.

[10] AFLAR. Le livre blanc sur les états généraux de l'ostéoporose. 2017. Disponible sur : Télécharger le livre blanc sur les états généraux de l'ostéoporose ! - AFLAR - Association Française de Lutte Antirhumatismale

[11] INSEE. Population par sexe et groupe d'âges : Données annuelles 2026. 2026. Disponible sur : Population par sexe et groupe d'âges | Insee

[12] OMS. Menopause: Key facts. 2024. Disponible sur : https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause?utm_source=chatgpt.com

DMO inférieure à la normale ne justifie pas systématiquement un traitement et la décision thérapeutique dépend aussi de l'existence d'autres facteurs de risque de fracture.

Tableau 1 : Facteurs de risque de fracture (en dehors d'une DMO basse)

Chez l'ensemble des patients	– fracture de fragilité, vertébrale ou périphérique, de découverte clinique ou radiologique (il faut rechercher une cause tumorale, une ostéoporose secondaire, etc.) ; – corticothérapie systémique en cours (≥ 3 mois consécutifs, à une posologie ≥ 7,5 mg/j d'équivalent prednisone) ; – autre traitement ou affection responsable d'ostéoporose : hypogonadisme prolongé (dont l'androgéno- ou l'estrogénoprivation chirurgicale [orchidectomie, ovariectomie] ou médicamenteuse [agonistes de la Gn-RH, anti-aromatases]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive ; – âge > 60 ans ; tabagisme ; – immobilisation prolongée.
De plus, chez la femme ménopausée	– corticothérapie systémique passée (≥ 3 mois consécutifs, à une posologie ≥ 7,5 mg/j d'équivalent prednisone) ou en cours ; – IMC < 19 kg/m² ; – ménopause avant 40 ans ; – fracture de fragilité du col fémoral chez un parent du premier degré.
Certains facteurs cliniques n'accroissent pas le risque d'ostéoporose, mais le risque de chute	– alcoolisme ; – baisse de l'acuité visuelle ; – troubles neuromusculaires et/ou orthopédiques.

Source : Bon usage des médicaments de l'ostéoporose3

Avant toute initiation d'un traitement spécifique, la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou en calcium s'impose, notamment chez les sujets âgés, par l'ajustement des apports alimentaires ou par une supplémentation médicamenteuse. Le sevrage tabagique doit être favorisé lorsque cela est indiqué. Par ailleurs, il convient de rappeler que l'activité physique régulière ainsi que la prévention des chutes (incluant la conciliation médicamenteuse afin de limiter le risque iatrogène) constituent des éléments essentiels de la prise en charge globale des patients atteints d'ostéoporose.

Les traitements médicamenteux de l'ostéoporose se répartissent en plusieurs classes. Il est important de souligner que, quel que soit le médicament choisi, la prise en charge s'inscrit dans la durée, souvent sur plusieurs années, et que les bénéfices thérapeutiques ne sont visibles qu'à long terme. Cette dimension doit être prise en considération, notamment chez les patients ayant une espérance de vie limitée. Dans ce contexte, la décision médicale partagée prend toute son importance.

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

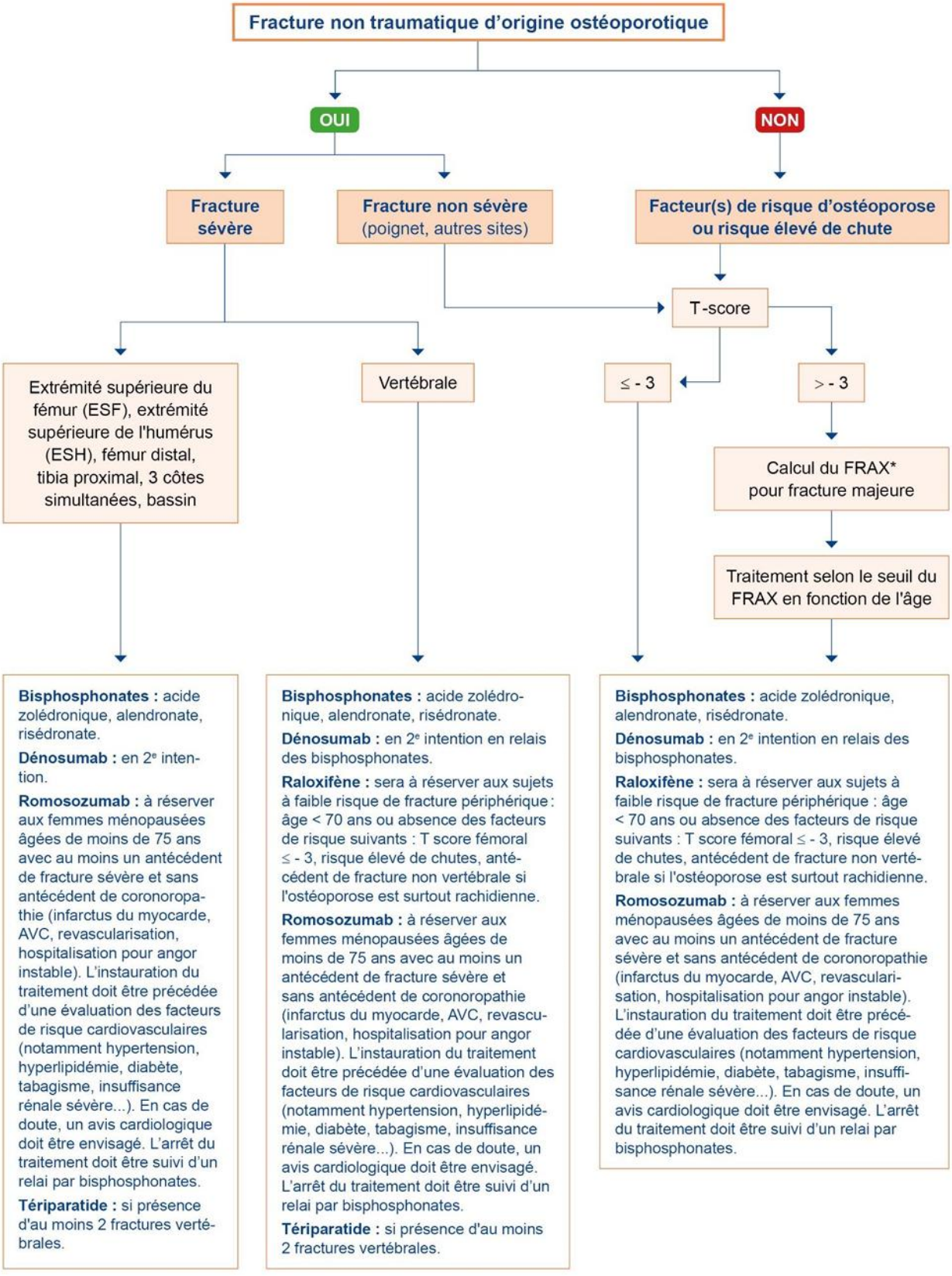
- **Les bisphosphonates** (traitement anti-résorptif) : alendronate (FOSAMAX et génériques, STEOVESS, BONASOL), risédronate (ACTONEL et génériques) et zolédronate (ACLASTA et génériques). Ce sont des traitements de 1re intention ayant montré leur efficacité dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture, et sont remboursables dans cette indication. Ils se différencient entre eux par d'éventuelles autres indications (ostéoporose cortisonique, ostéoporose masculine, etc.), leur tolérance et leurs précautions d'emploi, leur rythme et leur voie d'administration. Ces différences, les caractéristiques cliniques et le choix du patient permettent d'orienter la prescription vers l'un de ces médicaments.
- **L'analogue de la parathormone : tériparatide** (traitement anabolique). C'est un traitement de 1re intention pour réduire le risque de fracture vertébrale et périphérique, mais non de la hanche chez les patientes ayant eu au moins deux fractures vertébrales.
- **Le modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes ou SERM : raloxifène** (traitement anti-résorptif). C'est un traitement de 1re intention pour réduire le risque de fracture vertébrale (efficacité démontrée seulement sur les fractures vertébrales), chez les patientes ayant une

ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âgées de moins de 70 ans, sans facteurs de risque thrombo-embolique veineux et dont la carence vitamino-calcique aura été corrigée.

- **L'anticorps monoclonal anti-SOST : romosozumab** (traitement anabolique). C'est un traitement de 1re intention à réserver aux patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère et sans antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisation pour angor instable).
- **L'anticorps monoclonal anti-RANKL : dénosumab** (traitement anti-résorptif)**.** C'est un traitement de 2e intention en relais des bisphosphonates pour réduire le risque de fracture vertébrale, non vertébrale et de hanche chez les patientes ménopausées à risque élevé de fracture.

La Commission de la transparence a également rendu un avis favorable au remboursement pour un autre analogue de la parathormone en 2024 : **ELADYNOS (abaloparatide).**[13] Elle a considéré que ELADYNOS (abaloparatide) était 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.

[13] HAS. Avis de la CT concernant l'inscription de ELADYNOS (abaloparatide). 2024. Disponible sur : Haute Autorité de Santé - ELADYNOS (abaloparatide) - Ostéoporose



* 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

Source : Bon usage des médicaments de l'ostéoporose3

Figure 1 : Stratégie médicamenteuse dans l'ostéoporose post-ménopausique issue des recommandations de la HAS de 2023

Dans son avis de 2021[1], la Commission de la Transparence avait considéré qu'EVENITY (romosozumab) était une nouvelle option thérapeutique à utiliser uniquement chez les patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisations pour angor instable).

Chez les patients à très haut risque de fracture, incluant notamment les formes sévères d'ostéoporose, les recommandations issues d'un groupe de travail d'experts internationaux réunis par l'ESCEO *(European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases)* en 2024 suggèrent de privilégier un traitement anabolique en première intention, suivi d'un traitement anti-résorptif en relais.[14]

[14] Veronese N et al. Recommendations for the optimal use of bone forming agents in osteoporosis. Aging Clin Exp Res. 2024. Disponible sur : Recommendations for the optimal use of bone forming agents in osteoporosis - PMC

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents d'EVENITY (romosozumab) dans le périmètre de l'évaluation correspondent aux traitements médicamenteux ou tout autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées ayant un risque élevé de fracture, soit à partir de la 1re ligne de traitement.

➔ Traitements médicamenteux

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

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant une AMM dans le périmètre de l'évaluation et ayant été évalués par la Commission de la transparence

NOM (DCI) *Laboratoire*	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Bisphosphonates				
ACTONEL et génériques (acide risédronique) *Theramex Ireland Limited*	– Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, pour réduire le risque de fractures vertébrales (5 et 35 mg, comprimé pelliculé) – Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche (5 et 35 mg, comprimé pelliculé) – Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose (5 mg, comprimé pelliculé) – Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures (75 mg, comprimé pelliculé)	07/09/2016 (Renouvellement d'inscription)	**Important** dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé* de fracture.	NA
	– Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à haut risque de fractures (35 mg, comprimé gastro-résistant)	11/10/2017 (Inscription)	**Important** dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé* de fracture.	ASMR V vs présentations déjà inscrites
ACTONEL-COMBI (risédronate monosodique, carbonate de calcium, cholécalciférol) *Theramex Ireland Limited*	– Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales. – Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche.	13/06/2018 (Renouvellement d'inscription)	**Important** dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé* de fractures et nécessitant une supplémentation en calcium/vitamine D3 à la posologie de 1000 mg/880 U.	NA
FOSAMAX et génériques (acide alendronique) *MSD France*	– Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. FOSAMAX réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	07/01/2015 (Renouvellement d'inscription)	**Important** dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique 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*	– Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. L'acide alendronique réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche	10/07/2019 (Inscription)	**Important** dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé* de fracture.	ASMR V vs la spécialité de référence FOSAMAX
STEOVESS (acide alendronique) Hybride de FOSAMAX *Expanscience*	– Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. STEOVESS réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	29/04/2015 (Inscription)	**Important** dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé* de fracture.	ASMR V vs la spécialité de référence FOSAMAX
FOSAVANCE et génériques (acide alendronique, cholécalciférol) *MSD France*	– Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. FOSAVANCE réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche (70 mg/2800 UI, comprimé). – Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D et ne recevant pas d'apport supplémentaire en vitamine D. FOSAVANCE réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche (70 mg/ 5600 UI, comprimé).	22/06/2016 (Renouvellement d'inscription)	**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, cholécalciférol) *MSD France*	– Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque d'insuffisance en vitamine D. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	13/06/2018 (Renouvellement d'inscription)	**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 vitamine D et à risque élevé* de fracture.	NA
ACLASTA et génériques (acide zolédronique) *Novartis Pharma*	– Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique […] 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 (Renouvellement d'inscription)	**Important** dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique 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 et biosimilaire (dénosumab) *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'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé* de fracture uniquement en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ou SERM				
EVISTA et génériques (raloxifène)	– Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de	09/11/2017	**Important** dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour	NA

Daiichi Sankyo France SAS **OPTRUMA** et génériques (raloxifène) *Pierre Fabre Médicament*	l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée. […]	(Renouvellement d'inscription) 16/03/2016 (Renouvellement d'inscription)	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.	
Analogue de la parathormone				
ELADYNOS (abaloparatide) *Theramex*	– Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant un risque accru de fractures.	11/12/2024 (Inscription)	**Faible** 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.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
FORSTEO et génériques et biosimilaires (tériparatide) *Lilly France SAS*	– Traitement de l'ostéoporose chez les patientes à risque élevé de fracture : ostéoporose post-ménopausique […]. 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.	11/12/2024 (Inscription)	**Important** dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales.	NA

*Les patientes à risque élevé de fracture 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).

➔ **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 actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste donc un besoin médical à disposer de nouveaux traitements compte tenu des limites des traitements disponibles notamment en ce qui concerne l'efficacité au long cours, la tolérance, les contre-indications et la durée maximale d'utilisation recommandée ou possible. La réduction de l'errance diagnostique et thérapeutique, l'amélioration de 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'examen initial d'EVENITY (romosozumab)[1] dans la prise en charge de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées avait principalement reposé sur les résultats de 3 études de phase III de supériorité, ayant inclus un total de 11 709 patientes :

- l'étude ARCH (2011042) multicentrique, randomisée, de supériorité du romosozumab *versus* alendronate, chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique sévère avec un antécédent de fracture sévère (vertébrale ou de hanche), les patientes ayant reçu le romosozumab ou l'alendronate au cours d'une période de 12 mois randomisée, en double aveugle, puis l'alendronate en relais sur une période ouverte de 12 mois supplémentaires,

  l'étude STRUCTURE (20080289) randomisée, de supériorité *versus* comparateur actif, randomisée, ouverte multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du romosozumab administré pendant 12 mois par rapport au tériparatide chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique sévère et précédemment traitées par bisphosphonates.
- l'étude FRAME (20070337) multicentrique, randomisée, de supériorité du romosozumab *versus* placebo, chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique avec ou sans antécédents de fracture, les patientes ayant reçu le romosozumab ou le placebo au cours d'une période de 12 mois randomisée, en double aveugle, puis le dénosumab en relais au cours d'une période ouverte de 12 mois supplémentaires. Compte tenu du faible risque fracturaire des patientes (absence de fracture de hanche et vertébrale sévère et antécédent de fracture ostéoporotique pour seulement 40 % des patientes), seuls les résultats de tolérance avaient été pris en compte.

Ces études ayant déjà été évalués dans le cadre de l'examen initial, leurs principaux résultats seront rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de cette nouvelle demande d'évaluation sont :

- les données de suivi à 36 mois de l'étude FRAME (période d'étude principale de 24 mois suivie d'une phase d'extension en ouvert de 12 mois)
- les données de deux analyses *post-hoc* portant sur des sous-groupes de patientes des études FRAME et ARCH (Lane J et al. 2024[15] et Geusens P et al. 2022[16])
- les données de deux études en vie réelle, l'une en Allemagne (Pannen HD. 2025[17]), l'autre au Danemark (Hartz MC et al. 2025[18]) ainsi que d'une étude de cohorte ayant inclus majoritairement des patientes des États-Unis et d'Europe de l'Ouest (Stokar J et al. 2024[19]).
- Les données du plan de gestion des risques (PGR), ainsi que celles du suivi international de pharmacovigilance (PSUR).

[15] Lane J et al. Romosozumab in patients who experi-enced an on-study fracture: post hoc analyses of the FRAME and ARCH phase 3 trials. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2024.

[16] Geusens P et al. Romosozumab reduces incidence of new vertebral fractures across severity grades among postmenopausal women with osteoporosis. Bone. 2022.

[17] Pannen HD. Romosozumab in daily clinical practice: A retrospective analysis of German health insurance data. 2025. Disponible sur: https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/a-

[18] Hartz MC et al. The Effectiveness and Safety of Romosozumab and Teriparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2025.

[19] Stokar J, Szalat A. Cardiovascular Safety of Romosozumab vs PTH Analogues for Osteoporosis Treatment: A Propensity-Score-Matched Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2025.

Concernant les données à 36 mois de l'étude FRAME, comme pour l'examen initial, seuls les résultats de tolérance seront présentés succinctement dans cet avis. Pour les analyses *post-hoc* (Lane J et al. 2024[15] et Geusens P et al. 2022[16]), seuls les résultats issus de l'étude ARCH seront présentés.

Concernant les 3 études en vie réelle (Pannen HD. 2025, Hartz MC et al. 2025 et Stokar J et al. 2024), ces derniers ne seront pas présentés en raison notamment des points suivants :

- Concernant l'étude allemande de Pannen et al. (2025), l'effectif inclus était limité (138 patientes) et l'absence de groupe contrôle ne permettait pas d'établir de relation formelle entre l'initiation du romosozumab et l'évolution de l'incidence fracturaire. De plus, les données issues de bases médico-administratives ne comportaient pas certaines informations cliniques importantes (densité minérale osseuse ou certains facteurs de risque fracturaire).
- Concernant l'étude de Hartz et al. (2025), les groupes comparés présentaient des différences initiales importantes en termes de sévérité de l'ostéoporose et de profil cardiovasculaire. De plus, le groupe tériparatide correspondait en partie à une cohorte historique traitée plusieurs années avant le groupe romosozumab.
- Concernant l'étude de Stokar et al. (2024), un biais de sélection lié à l'évitement du romosozumab chez les patients à haut risque cardiovasculaire ne peut être exclu, ce qui pourrait conduire à sous-estimer le risque cardiovasculaire associé au traitement. L'étude ne permettait par ailleurs pas d'identifier précisément les causes cardiovasculaires des décès observés.
- Ces études reposaient sur des méthodologies observationnelles rétrospectives, non randomisées, exposant à des biais de sélection et de confusion résiduels, malgré les ajustements statistiques réalisés dans certaines des analyses. De plus, pour l'ensemble de ces études, les différences de systèmes de soins, de modalités de prescription et de profils des patientes incluses limitent la transposabilité des résultats à la pratique clinique française.

À titre d'information, le laboratoire également a soumis les résultats de tolérance issus d'une étude en vie réelle réalisée au Japon sur 250 000 patients traités par romosozumab. Cependant, cette étude ne sera également pas détaillée dans le présent avis, compte tenu des réserves concernant la transposabilité de ses résultats à d'autres populations, notamment à la population française.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données d'efficacité précédemment examinées par la Commission (avis du 10/03/2021[1])

3.2.1.1 Etude ARCH

« L'étude ARCH avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du romosozumab administré pendant 12 mois suivi d'un traitement par alendronate par rapport à l'alendronate seul chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (OPM) sévère avec un antécédent de fracture sévère (vertébrale ou de hanche).

Pendant la période de traitement en double aveugle (12 mois), les patientes ont reçu le romosozumab par voie sous-cutanée à la dose de 210 mg par mois (conformément à la posologie validée par l'AMM) ou l'alendronate par voie orale à la dose de 70 mg par semaine. Un double placebo a été utilisé pour maintenir l'aveugle. A l'issue des 12 mois de traitement en double aveugle les patientes entraient dans une période de traitement en ouvert par alendronate. L'analyse principale était prévue lorsqu'au moins 330 patientes avaient eu une fracture clinique (fractures non vertébrales et fractures cliniques vertébrales) et que toutes les patientes avaient eu l'opportunité de compléter la visite à 24 mois.

Au total, 4 093 patientes ont été randomisées dans l'étude ARCH, 2 046 dans le groupe romosozumab et 2 047 dans le groupe alendronate. L'âge moyen était de 74,3 ans (ET = 7,5) et 52,3 % des patientes

(n = 2 142) avaient ≥ 75 ans. Les patientes de l'étude ARCH avait un diagnostic d'ostéoporose depuis 26,89 ans en moyenne et avaient un antécédent de fracture ostéoporotique pour 99,0 % d'entre elles (dont 96,2 % un antécédent de fracture sévère). Il s'agissait de patientes à risque élevé de fracture. Le T-score était ≤ - 3 ou entre -2,5 et - 3 pour environ 50 % et 15 % d'entre elles, 66 % avaient une fracture vertébrale à l'inclusion et environ 2/3 des patientes avaient eu au moins 2 antécédents de fractures vertébrales.

Enfin, 98,1 % des patientes étaient supplémentées en calcium et vitamine D à l'inclusion et moins de 10 % d'entre elles avaient préalablement reçu un traitement anti-ostéoporotique (principalement bisphosphonates oraux).

Les résultats sur les critères de jugement principaux ont démontré la supériorité du romosozumab administré pendant 12 mois suivi d'un traitement par alendronate par rapport à l'alendronate seul, sur le pourcentage de patientes ayant eu une nouvelle fracture vertébrale entre l'inclusion et la visite du 24ème mois (4,1 % vs 8,0 % ; Δ = 3,9 % ; $IC_{95\%}$ = [3,50 ; 5,57] ; RR = 0,50 ; OR = 0,48 ; p < 0,001) et sur le pourcentage de patientes ayant eu une fracture clinique (fracture non vertébrale ou fracture vertébrale clinique) entre l'inclusion et l'analyse principale avec 33 mois de suivi médian (9,7 % vs 13,0 % ; Δ = 3,3 % ; HR = 0,73 ; $IC_{95\%}$ = [0,61 ; 0,88] ; p < 0,001). Les résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés ont démontré également la supériorité du romosozumab administré pendant 12 mois suivi d'un traitement par alendronate par rapport à l'alendronate seul sur l'augmentation de la DMO mesurée au niveau vertébral, de la hanche et du col fémoral au 12ème et au 24ème mois ainsi que sur l'incidence des fractures non vertébrales.

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, les autres critères de jugement secondaires (notamment la qualité de vie et les fracture de hanche) sont considérés comme exploratoires. A noter que le nombre fractures de hanche lors de l'analyse principale était plus faible dans le groupe romosozumab par rapport au groupe alendronate (41 vs 61). »

3.2.1.2 Etude STRUCTURE

L'objectif de l'étude STRUCTURE était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du romosozumab par rapport au tériparatide administrés pendant 12 mois chez des patientes atteintes d'OPM sévère (avec au moins un antécédent de fracture) et précédemment traitées par bisphosphonates, soit à partir de la 2e ligne de traitement. Les patientes ont reçu le romosozumab par voie sous-cutanée à la dose de 210 mg par mois (conformément à la posologie validée par l'AMM) ou le tériparatide par voie sous-cutané à la dose de 20 µg par semaine, pendant une période ouverte de 12 mois.

Au total, 436 patientes ont été randomisées dans l'étude STRUCTURE, 218 dans chaque groupe. L'âge moyen était de 71,5 ans (ET = 7,5) et 36,5 % des patientes avaient ≥ 75 ans. Les patientes de l'étude STRUCTURE avaient un diagnostic d'ostéoporose depuis 23,9 ans en moyenne et avaient un antécédent de fracture ostéoporotique pour 99,8 % d'entre elles. Le T-score (au niveau vertébral) était ≤ - 2,5 pour 80 % d'entre elles. Conformément aux critères d'inclusion, 100 % des patientes avaient reçu un traitement par bisphosphonates pendant au moins 3 ans avant l'inclusion. Peu de patientes avaient eu un autre traitement anti-ostéoporotique.

La supériorité de romosozumab a été démontrée sur la variation de la DMO mesurée par ostéodensitométrie au niveau de la hanche jusqu'au 12e mois (critère de jugement principal) : 2,6 % ($IC_{95\%}$ = [2,2 ; 3,0]) vs -0,6 % ($IC_{95\%}$ = [-1,0 ; -0,2]) ; Δ = 3,2 % ($IC_{95\%}$ = [2,7 ; 3,8]) ; p < 0,0001).

La supériorité du romosozumab par rapport au tériparatide a également été démontrée sur les autres critères de jugement secondaires hiérarchisés ayant comparé la variation de la DMO au niveau de la hanche, la DMO corticale et intégrale (mesurée par tomodensitométrie quantitative) et la résistance osseuse (mesurée par l'analyse des éléments finis) à 6 et 12 mois.

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, les autres critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires. »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette nouvelle évaluation

3.2.2.1 Etude *post hoc* des études FRAME et ARCH (Lane J et al. 2024[15])

Il s'agit d'une analyse *post hoc* réalisée à partir des 2 études cliniques de phase III, FRAME et ARCH, ayant évalué le romosozumab chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. Ces deux études étaient comparatives, randomisées, en double aveugle et multicentriques, avec un schéma similaire comprenant une première phase de 12 mois de traitement (romosozumab ou alendronate dans ARCH, romosozumab ou placebo dans FRAME), suivie d'un relais par un traitement ouvert anti-résorptif (alendronate dans ARCH et dénosumab dans FRAME).

L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du romosozumab lorsqu'il est poursuivi après la survenue d'une fracture pendant l'étude, en particulier sur le risque de fractures ultérieures, l'évolution de la densité minérale osseuse (DMO) et la tolérance, notamment sur la cicatrisation osseuse.

Même si l'analyse initiale incluait les deux études, FRAME et ARCH, seuls les résultats de l'étude ARCH seront présentés ici, car elle concerne une population à très haut risque fracturaire, plus représentative des situations cliniques sévères.

Pour rappel, l'étude ARCH a inclus des femmes ménopausées âgées de 55 à 90 ans ayant une ostéoporose sévère, définie par une faible densité osseuse associée à des fractures vertébrales préexistantes ou à des antécédents fracturaires récents, notamment de hanche. Il s'agit donc d'une population en prévention secondaire, avec un risque élevé de refracture. L'analyse *post hoc* a porté sur les patientes ayant eu une fracture (vertébrale ou non vertébrale) au cours des 12 premiers mois de l'étude.

Sur le plan méthodologique, les patientes étaient initialement randomisées pour recevoir soit du romosozumab (210 mg mensuel en sous-cutané), soit de l'alendronate (70 mg hebdomadaire per os) pendant 12 mois. Par la suite, toutes les patientes recevaient de l'alendronate dans une phase ouverte jusqu'à la fin de l'étude (suivi médian d'environ 33 mois).

Les analyses étaient descriptives, sans test statistique, en raison du nombre limité d'événements. Les critères évalués comprenaient l'incidence des fractures initiales et récidivantes, les variations de la DMO (rachis lombaire, hanche, col fémoral) et la survenue d'événements indésirables, en particulier les complications liées aux fractures.

Durant les 12 premiers mois, l'incidence des fractures non vertébrales a été de 3,4 % sous romosozumab et de 4,6 % sous alendronate, et celle des fractures vertébrales de 3,3 % sous romosozumab versus 4,9 % sous alendronate. Chez les patientes ayant déjà eu une fracture pendant cette période, les résultats ont suggéré un risque de fractures ultérieures légèrement plus faible dans le groupe initialement traité par romosozumab. Par exemple, le taux de fractures vertébrales récidivantes a été de 9,0 % (6/67) sous romosozumab et de 15,0 % (15/100) sous alendronate, et celui des fractures non vertébrales récidivantes de 10,0 % (7/70) sous romosozumab et de 12,6 % (12/95) sous alendronate.

Par ailleurs, les patientes traitées par romosozumab ont eu des gains plus importants de densité minérale osseuse, y compris chez celles ayant eu une fracture pendant l'étude.

3.2.2.2 Etude *post hoc* des études FRAME et ARCH (Geusens P et al. 2022[16])

Il s'agit d'une analyse *post hoc* toujours réalisée à partir des 2 études cliniques FRAME et ARCH dont seuls les résultats de l'étude ARCH sont présentés ci-après.

L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'efficacité du romosozumab sur l'incidence des nouvelles fractures vertébrales (fracture apparue pendant l'étude sur une vertèbre non fracturée à l'inclusion) selon leur sévérité (légère, modérée ou sévère), ainsi que de déterminer si cet effet variait selon la présence ou la sévérité des fractures vertébrales à l'inclusion. Pour rappel, 96,2 % des patientes dans le groupe romosozumab et 95,9 % dans le groupe alendronate avaient déjà au moins une fracture vertébrale à l'inclusion, et environ 66,9 % versus 64,5 % avaient une fracture vertébrale sévère.

Les analyses ont reposé sur des modèles de régression logistique afin d'évaluer le risque de nouvelles fractures de façon globale et selon leur sévérité, avec un ajustement sur l'âge, la densité minérale osseuse et la présence de fractures sévères à l'inclusion.

Après les 12 premiers mois, l'incidence des nouvelles fractures vertébrales a été de 3,26 % sous romosozumab et de 5,00 % sous alendronate, celle des fractures modérées à sévères a été de 2,78 % sous romosozumab et de 4,00 % sous alendronate. Pour chaque niveau de sévérité, l'incidence des nouvelles fractures vertébrales à 12 mois, a été, respectivement pour le romosozumab et l'alendronate, de :

- fractures légères : 0,47 % vs 1,00 %
- fractures modérées : 1,30 % vs 2,06 %
- fractures sévères : 1,48 % vs 1,94 %.

Après le relais par alendronate, à 24 mois, l'incidence des nouvelles fractures vertébrales a été de 4,07 % dans le groupe romosozumab versus 8,03 % dans le groupe alendronate. Pour chaque niveau de sévérité, l'incidence des nouvelles fractures vertébrales après 24 mois a été, respectivement pour le romosozumab et l'alendronate, de :

- fractures légères : 0,44 % vs 1,37 %
- fractures modérées : 1,76 % vs 3,39 %
- fractures sévères : 1,87 % vs 3,28 %.

Par ailleurs, aucune interaction significative n'a été retrouvée entre l'effet du traitement et la présence de fractures sévères à l'inclusion.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 10/03/2021[1])

« Les résultats de tolérance concernant le romosozumab sont issus des études ARCH et STRUCTURE et d'analyses poolées. Dans les études ARCH et STRUCTURE, la quasi-totalité des patientes avaient reçu les 12 doses de traitement. Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rencontrés chez les patientes traitées par romosozumab étaient des rhinopharyngites, des arthralgies et des douleurs dorsales. Il ne semblait pas y avoir de différence en termes de fréquence avec les patientes traitées par alendronate dans l'étude ARCH. Les fréquences étaient légèrement supérieures par rapport au tériparatide dans l'essai STRUCTURE, notamment en termes d'événements douloureux (arthralgies, douleur dorsale, douleur musculosquelettiques, douleur aux extrémités).

Les événements indésirables graves (EIG) ont été moins fréquents dans les groupes romosozumab que dans le groupe alendronate dans l'étude ARCH (12,8% vs 13,8%) et que dans le groupe

tériparatide dans l'étude STRUCTURE (7,8% vs 10,7%). Les EIG plus fréquents étaient des infections (pneumonies, infection respiratoires et urinaires).

Les EI ayant entrainé l'arrêt du traitement ont été peu nombreux dans les deux études et de fréquence comparable entre les groupes de traitement.

Concernant les événements indésirables d'intérêt particulier, leur fréquence était le plus souvent comparable entre les groupes. Il a été néanmoins noté plus de réactions au site d'injection (essentiellement des douleurs, des érythèmes/rashs/prurits ou des saignements) dans le groupe romosozumab (4,4% vs 2,6%). Les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture fémorale atypique n'ont pas été mis en évidence dans l'étude ARCH et n'ont pas été recherchés dans l'étude STRUCTURE. Un cas de chaque a été rapporté dans l'étude FRAME mais aucun n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

A noter également que, compte tenu du mécanisme d'action du médicament (anti-sclérostine), les événements indésirables graves d'origine cardiovasculaire ont été analysés par un comité d'évaluation indépendant dans les 3 études pivots du romosozumab (FRAME-ARCH-BRIDGE).

Dans une analyse poolée de ces 3 études, une différence numérique a été mise en évidence en défaveur du romosozumab sur le nombre d'évènements indésirables graves cardiovasculaires (en particulier infarctus du myocarde – IdM et accidents vasculaires cérébraux - AVC) jusqu'à la fin de la période de traitement en double aveugle de 12 mois (HR = 1,17 ; IC95% [0,88 ; 1,56]). Une différence statistiquement significative a également été retrouvée à 12 mois sur le nombre d'évènements indésirables cardiovasculaires majeurs - MACE (AVC, IdM ou décès d'origine cardiovasculaire) avec un HR = 1,37 ; IC95% [1,01 ; 1,85]. L'analyse des résultats individuels de chaque étude montre que ce déséquilibre est retrouvé principalement dans l'étude ARCH (vs alendronate) ainsi que dans l'étude BRIDGE (étude dans l'ostéoporose masculine bien que l'effectif soit faible) mais pas dans l'étude FRAME (menée chez des patientes plus jeunes de plus faible risque fracturaire). Aucune hypothèse n'a cependant permis d'expliquer la discordance entre les 2 études de phase III de grande ampleur. Dans l'étude ARCH (vs alendronate), une différence numérique sur les événements cardiovasculaires graves confirmés (50 [2,5%] vs. 38 [1,9%] ; HR = 1,32 ; IC95% [0,67 ; 2,01]) et une différence statistiquement significative sur les MACE (HR = 1,66 ; IC95% [1,07 ; 2,58]) ont été observées entre les groupes romosozumab et alendronate à 12 mois.

Des analyses en sous-groupes ont été menées mais n'ont pas permis d'identifier un sous-groupe dans lequel le surrisque n'était pas présent. A noter néanmoins que le déséquilibre en défaveur de romosozumab par rapport au groupe contrôle était plus prononcé dans le sous-groupe des patients ≥ 75 ans concernant les EIG cardiovasculaires (52 [2,3%] vs 34 [1,6%] ; HR = 1,46 ; IC95% [0,95 ; 2,26]) ainsi que les MACE (27 [2,5%] vs 14 [1,3%] ; HR = 1,93 ; IC95% [1,01 ; 3,67]) que chez les patients de < 75 ans, respectivement HR = 1,27 ; IC95% [0,70 ; 2,32] et HR = 1,76 [0,74 ; 4,20].

Le laboratoire a également réalisé des analyses sur le risque cardiovasculaire dans la population cible pour l'AMM avec un besoin thérapeutique plus élevé et un risque cardiovasculaire moindre, soit chez les patientes avec une ostéoporose sévère (la quasi-totalité des patientes de l'étude ARCH et 40% des patientes de l'étude FRAME) et sans antécédents d'AVC ou d'IdM. En excluant de l'analyse les patients avec un antécédent d'IDM ou d'AVC dans les études ARCH et FRAME, l'excès de MACE dans le groupe romosozumab par rapport au groupe contrôle passe de 23 à 3 évènements /1000 patientes. A noter que dans une population de patients sans maladie cardiovasculaire établie (incluant les accidents ischémiques transitoires, revascularisations et hospitalisations pour angor instable), le risque absolu de MACE dans le groupe romosozumab par rapport au groupe contrôle passe à 2/1000 patientes.

Enfin, dans l'analyse poolée, le nombre de décès toutes causes était plus important dans le groupe romosozumab par rapport au groupe contrôle (61 vs 47 ; HR = 1,28 ; IC95% [0,87 ; 1,87]). Dans l'étude

ARCH plus particulièrement, 30 décès ont été recensés dans le groupe romosozumab (1,5%) contre 22 (1,1%) dans le groupe alendronate (HR = 1,37 ; IC95% [0,8 ; 2,37]). Dans l'analyse poolée, les résultats suggèrent que le surrisque de décès est principalement dû aux patients d'âge ≥ 75 ans (HR = 1,71 ; IC95% [1,05 ; 2,78]. Cette différence en termes de décès toutes causes chez les patientes âgées était principalement retrouvée à l'étude FRAME (HR = 2,4 ; IC95% [1,03 ; 5,40]) et était principalement due aux événements cardiaques (11 [0,5 %] versus 4 [0,2 %]) et aux cancers (7 [0,3 %] vs 3 [0,1 %]).

Le risque d'événements cardiovasculaires graves (IdM et AVC) a été intégré au PGR en tant que risque important identifié et fait l'objet d'une contre-indication et de précautions d'emploi dans le RCP. Les risque d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture fémorale atypique sont également surveillés en tant que risques importants potentiels. »

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette nouvelle évaluation

3.3.2.1 Données d'extension à 36 mois de l'étude FRAME

Pour rappel, l'étude FRAME est une étude de phase III de supériorité ayant comparé le romosozumab au placebo chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique avec ou sans antécédents de fracture, les patientes ayant reçu le romosozumab ou le placebo au cours d'une période de 12 mois randomisée, en double aveugle, puis le dénosumab en relais au cours d'une période ouverte de 12 mois supplémentaires. Puis, les patientes sont entrées dans une phase d'extension de 12 mois additionnels, au cours de laquelle le dénosumab a été administré à la dose de 60 mg tous les 6 mois.

L'analyse de tolérance a porté sur 7180 patients traités dont 3 581 du groupe romosozumab/dénosumab et 3 576 du groupe placebo/dénosumab.

Le nombre médian de doses (de dénosumab ou placebo) reçues pendant la période de traitement en double aveugle de 12 mois a été de 12 doses dans chacun des deux groupes. L'exposition cumulée moyenne au romosozumab a été de 2260,3 mg (ET : 612,8 mg). Le nombre de patientes ayant reçu au moins une dose de dénosumab au cours de la période totale de 36 mois a été de 3 087 (86,2 %) dans le groupe romosozumab/dénosumab et de 3 112 (87,0 %) dans le groupe placebo/dénosumab.

Parmi les patientes ayant reçu au moins une dose de dénosumab, 90,6 % du groupe romosozumab/dénosumab et 91,2 % des patientes du groupe placebo/dénosozumab ont reçu l'ensemble des 4 doses prévues de dénosumab au cours de l'étude. L'exposition cumulative moyenne au dénosumab était de 229,2 mg (min - max : 60 - 240 mg) dans le groupe romosozumab/dénosumab et de 230,5 mg (min - max : 60 - 240 mg) dans le groupe placebo/dénosumab.

Les résultats de tolérance durant la période de 12 mois en double aveugle ont déjà été résumés dans les précédents avis.

À 36 mois, la fréquence des événements indésirables a été similaire entre les deux groupes de traitement : 88,1 % dans le groupe romosozumab/dénosumab et 89,0 % dans le groupe placebo/dénosumab.

Les EIG, les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, ainsi que ceux ayant entraîné une sortie de l'étude, ont été rapportés avec des fréquences comparables dans les deux groupes de traitement.

Des événements indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 18,8 % des patientes du groupe romosozumab/dénosumab versus 16,0 % des patientes du groupe placebo/dénosumab.

Un décès est survenu chez 72 patientes (2,0 %) du groupe romosozumab/dénosumab et chez 85 patientes (2,4 %) du groupe placebo/dénosumab.

Focus sur les EI cardiovasculaires

Afin d'évaluer les EI cardiovasculaires au cours de l'étude, tous les décès ainsi que les EIG considérés par l'investigateur comme potentiellement d'origine ou d'étiologie cardiovasculaire ont été soumis à un comité d'évaluation indépendant. Les EIG susceptibles d'indiquer une étiologie cardiovasculaire ont également fait l'objet de cette évaluation spécifique.

À 36 mois, l'incidence des EIG cardiovasculaires confirmés par le comité a été similaire entre les deux groupes de traitement (3,6 % dans le groupe romosozumab/dénosumab versus 3,5 % dans le groupe placebo/dénosumab). De même, l'incidence des décès d'origine cardiovasculaire confirmés par le comité a été comparable entre les groupes (43 décès soit 1,2 % dans le groupe romosozumab/dénosumab dont 23 classés comme indéterminés mais comptabilisés parmi les décès cardiovasculaires versus 50 décès soit 1,4 % dans le groupe placebo/dénosumab dont 21 classés comme indéterminés mais comptabilisés parmi les décès cardiovasculaires).

3.3.2.2 Données issues du RCP

Le RCP actuel ne présente aucune modification significative par rapport à la version lors de l'évaluation initiale en 2021.

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la rhinopharyngite (13,6 %) et l'arthralgie (12,4 %). Des réactions liées à l'hypersensibilité sont survenus chez 6,7 % des patients traités par romosozumab.

Une hypocalcémie a été rapportée peu fréquemment (0,4 % des patients traités par romosozumab). Dans les études randomisées contrôlées, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC)) a été observée chez les patients traités par romosozumab, par rapport aux témoins (voir la rubrique 4.4 [du RCP] et les informations ci-dessous).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Rhinopharyngite Sinusite	Très fréquent Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité[a] Éruption cutanée Dermatite Urticaire Angiocœdème Érythème polymorphe	Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Rare Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie[b]	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées Accident vasculaire cérébral (AVC)[c]	Fréquent Peu fréquent
Affections oculaires	Cataracte	Peu fréquent
Affections cardiaques	Infarctus du myocarde (IDM)[c]	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie Cervicalgie Spasmes musculaires	Très fréquent Fréquent Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection[d]	Fréquent

a. Voir rubriques 4.3 et 4.4.
b. Définie par un taux de calcium sérique ajusté en fonction de l'albumine qui était inférieur à la limite inférieure de la normale. Voir rubriques 4.3 et 4.4.
c. Voir rubrique « Infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC) » ci-dessous.
d. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient une douleur et un érythème.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Immunogénicité

Chez les femmes ménopausées recevant une administration mensuelle de romosozumab, l'incidence des anticorps anti-romosozumab était de 18,6 % (1 162 sur 6 244) pour les anticorps liants et de 0,9 % (58 sur 6 244) pour les anticorps neutralisants. Les anticorps anti-romosozumab sont apparus au plus tôt 3 mois après la première administration. La majorité des réponses des anticorps étaient temporaires.

La présence des anticorps liants anti-romosozumab diminuait l'exposition au romosozumab jusqu'à 25 %. Aucun impact sur l'efficacité du romosozumab n'a été observé en présence d'anticorps anti-romosozumab. Des données de sécurité limitées montrent que l'incidence des réactions au site d'injection était numériquement supérieure chez les patientes ayant des anticorps neutralisants.

Infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC) et mortalité

Dans l'essai contrôlé sur le romosozumab versus comparateur actif dans le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées, pendant la phase de 12 mois de traitement par romosozumab en double aveugle, 16 femmes (0,8 %) ont présenté un infarctus du myocarde (IDM) dans le groupe romosozumab versus 5 femmes (0,2 %) dans le groupe alendronate et 13 femmes (0,6 %) ont présenté un accident vasculaire cérébral (AVC) dans le groupe romosozumab versus 7 femmes (0,3 %) dans le groupe alendronate. Ces événements sont survenus chez des patients avec et sans antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC). Un décès cardiovasculaire est survenu chez 17 femmes (0,8 %) du groupe romosozumab et 12 femmes (0,6 %) du groupe alendronate. Le nombre de femmes présentant des événements cardiaques indésirables majeurs (ECIM = infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral (AVC) ou décès attribué à une cause cardiovasculaire) était de 41 (2,0 %) dans le groupe romosozumab et de 22 (1,1 %) dans le groupe alendronate, ce qui donne un rapport de risque de 1,87 (intervalle de confiance à 95 % [1,11 ; 3,14]) pour le romosozumab par rapport à l'alendronate. Le décès, toutes causes confondues, est survenu chez 30 femmes (1,5 %) du groupe sous romosozumab et 22 femmes (1,1 %) du groupe alendronate.

Dans l'essai contrôlé sur le romosozumab versus placebo dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées (y compris des femmes atteintes d'ostéoporose sévère ou moins sévère), pendant la phase de 12 mois de traitement par romosozumab en double aveugle, il n'y avait pas de différence dans les ECIM ; 30 (0,8 %) sont survenus dans le groupe romosozumab et 29 (0,8 %) dans le groupe placebo. Le décès, toutes causes confondues, est survenu chez 29 femmes (0,8 %) du groupe romosozumab et 24 femmes (0,7 %) du groupe placebo. »

3.3.2.3 Données issues du PSUR

EVENITY (romosozumab) est autorisé depuis janvier 2019 au Japon, décembre 2019 dans l'Union Européenne et est désormais approuvé dans 60 pays. Depuis la première AMM du romosozumab, dix rapports périodiques de sécurité ont été soumis aux autorités.

Selon le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PBRER ou PSUR) portant sur la période du 8 janvier 2024 au 7 janvier 2025 (PBRER ou PSUR n°10), l'exposition totale cumulée post-AMM est estimé à 695 894 patients-années. S'agissant spécifiquement des territoires couverts par UCB (incluant l'Union européenne, le Royaume-Uni et la Suisse), l'exposition cumulée post-AMM au romosozumab est estimée à 42 622 patients-années jusqu'au 31 décembre 2024.

Focus sur les EIG cardiovasculaires d'infarctus du myocarde et d'AVC

Les EIG cardiovasculaires d'infarctus du myocarde et d'AVC sont un risque important identifié du romosozumab dans le Plan de Gestion des Risques européen.

Concernant les infarctus du myocarde, le taux de notification post-commercialisation au cours de la période couverte par le dernier rapport est de 111 pour 239 565 patients-années soit 4,63 pour 10 000 patients-années. Le taux de notification cumulatif jusqu'au 07 janvier 2025 est de 335 pour 738 534 patients-années ou 4,54 pour 10 000 patients-années.

Concernant les AVC, le taux de notification post-commercialisation au cours de la période couverte par le dernier rapport est de 191 pour 239 565 patients-années soit 7,97 pour 10 000 patients-années. Le taux de notification cumulatif jusqu'au 07 janvier 2025 est de 736 pour 738 534 patients-années soit 9,97 pour 10 000 patients-années.

3.3.2.4 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR d'EVENITY (romosozumab) (version 2.2, 03/01/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hypersensibilité – Immunogénicité (développement d'anticorps dirigés contre le romosozumab) – Hypocalcémie – Événements cardiovasculaires graves : infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral
Risques importants potentiels	– Ostéonécrose de la mâchoire – Fracture fémorale atypique – Infections graves – Arythmies cardiaques
Informations manquantes	– Effets rebonds de l'ostéoporose

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Données relatives aux études post-inscription

EVENITY (romosozumab) fait l'objet d'un suivi additionnel de pharmacovigilance dans le cadre du PGR, qui inclut la réalisation de 3 études européennes de sécurité post-autorisation (PASS) :

- deux études dont les objectifs principaux sont de comparer en vie réelle le profil de tolérance du romosozumab et des autres traitements anti-ostéoporotiques en termes d'EIG cardiovasculaires (infarctus du myocarde et AVC) et d'infections graves : OP0004 (EUPAS35881) et OP0006 (EUPAS36005)
- une étude dont l'objectif est de mesurer l'efficacité des mesures additionnelles de réductions du risque : OP005 (EUPAS35956)

Les résultats finaux des PASS en cours ne seront disponibles qu'à l'horizon 2026 (fin 2025 pour l'étude sur les infections graves, 2026 pour les études sur l'adhésion aux MARR et sur les événements cardiovasculaires). Les rapports finaux d'étude (CSR) seront transmis à la HAS lorsqu'ils seront disponibles. Le calendrier initial de ces études a été repoussé en raison d'un rythme de collecte des données patients moins rapide qu'attendu au protocole.

Par ailleurs, dans son avis initial du 10 mars 2021, la HAS avait demandé la mise en place d'une étude de suivi des patients traités par EVENITY (romosozumab) en France, afin de décrire :

- la place d'EVENITY (romosozumab) dans la stratégie thérapeutique ;
- le respect des conditions de prescription et des recommandations de la Commission ;
- les facteurs de risque ainsi que le profil de tolérance cardiovasculaire du romosozumab.

Le protocole de cette étude, fondé sur une analyse du SNDS, en réponse à cette demande, avait été validé par la HAS en novembre 2021.

Toutefois, en raison de la situation actuelle d'EVENITY (inscription limitée aux collectivités), la mise en œuvre de cette étude de suivi en France n'a, à ce stade, pas été possible.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

Comme détaillé en partie 3.4, le programme d'études repose sur 3 études PASS dont les rapports sont attendus à la fin de l'année 2026.

➔ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Ostéogenèse imparfaite chez l'enfant et l'adolescent (5 à 17 ans)		
NCT05972551	Étude de phase 3, ouverte, multicentrique et randomisée visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du romosozumab comparativement aux bisphosphonates chez les enfants et adolescents atteints d'ostéogenèse imparfaite.	Date estimée d'achèvement de l'étude : Juin 2027

4. Discussion

4.1 Rappel des précédentes discussions (avis du 10/03/2021[1])

« Au total, compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives thérapeutiques identifiées mais de la nécessité de disposer d'autres traitements plus efficaces et mieux tolérés chez des patientes atteintes d'ostéoporose sévère, notamment chez celles ayant un antécédent de fracture sévère et/ou de fracture récente,
- de la démonstration de la supériorité du romosozumab administré pendant 12 mois en double aveugle suivi d'un traitement par alendronate par rapport à l'alendronate seul dans l'étude ARCH sur l'incidence des fractures vertébrales, des fractures cliniques et des fractures non vertébrales avec un suivi médian de 33 mois ainsi que sur l'augmentation de la DMO à 12 et 24 mois, chez des femmes atteintes d'OPM sévère à risque élevé de fracture et le plus souvent naïves de traitement anti-ostéoporotique,
- de la démonstration de la supériorité du romosozumab administré pendant 12 mois par rapport au tériparatide dans l'étude STRUCTURE en termes d'augmentation de DMO chez des patientes atteintes d'OPM sévère en relais d'un traitement par bisphosphonates (2ème ligne de traitement et plus) et malgré :
  - le caractère ouvert de l'étude,
  - le faible nombre de patients inclus,
  - l'absence de données d'efficacité et de tolérance au-delà de 12 mois,

    - l'absence de démonstration de l'efficacité du romosozumab sur l'incidence des fractures dans cette population de patientes prétraitées par bisphosphonates,
    - l'efficacité sous-optimale du tériparatide en relais d'un traitement par BP comme en témoignent les variations négatives de la DMO avant et après traitement,
- l'absence de conclusion pouvant être tirée des résultats de qualité de vie considérant le caractère exploratoire des analyses,
- l'absence de comparaison au dénosumab (restreint à la 2ème intention après bisphosphonates) et aux autres bisphosphonates, notamment l'acide zolédronique, utilisés en pratique,
- du caractère exploratoire (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) des données spécifiques sur le risque important et grave de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF),
- les données de tolérance marquées principalement par :
    - des rhinopharyngites, des arthralgies, des douleurs dorsales, des réactions au site d'injection, des cataractes et des hypocalcémies,
    - des préoccupations sérieuses concernant les événements cardiovasculaires graves, les événements cardiovasculaires majeurs et les décès rapportés de façon plus fréquente dans l'étude ARCH avec le romosozumab par rapport à l'alendronate et de façon plus marquée chez les patients âgés de ≥ 75 ans, malgré les résultats contradictoires avec ceux l'étude FRAME (menée chez des patientes plus jeunes avec une risque fracturaire moins élevé) n'ayant pas retrouvé de différence entre les groupes sur le risque cardiovasculaire, et malgré la diminution importante du risque absolu chez les patients sans antécédents d'IdM, d'AVC ou d'antécédent de coronaropathie (notamment revascularisations et hospitalisations pour angor instable).
    - ainsi que des événements d'ostéonécrose de la mâchoire et de fractures vertébrales multiples, peu retrouvés dans les études mais surveillés en tant que risques importants potentiels dans le PGR,
- et l'absence de données de tolérance à long terme,

il est attendu un impact d'EVENITY (romosozumab) sur la morbidité uniquement chez les patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique sévère, d'âge < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie. L'impact d'EVENITY (romosozumab) chez les femmes d'âge ≥ 75 ans ou < 75 ans avec un antécédent de coronaropathie ne peut être établi compte tenu du surrisque d'événements cardiovasculaires graves identifié chez ces patientes.

En conséquence, EVENITY (romosozumab) est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié uniquement chez les patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique sévère, d'âge < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie. »

4.2 Discussion au regard des nouvelles données fournies à l'appui de cette nouvelle évaluation

Les données fournies dans le cadre de cette nouvelle évaluation permettent de disposer les éléments suivants :

- Les analyses *post hoc* (Lane J et al. 2024 et Geusens P et al. 2022) issus de l'étude ARCH sont cohérentes avec les résultats démontrés lors de l'évaluation initiale. En effet, ces analyses suggèrent que le romosozumab, comparativement à l'alendronate, est associé à une réduction de l'incidence des fractures vertébrales nouvelles ou récidivantes chez des femmes ménopausées à haut ou très haut risque fracturaire. Ce bénéfice est observé y compris chez les patientes

ayant eu une fracture pendant l'étude et quel que soit le degré de sévérité des fractures vertébrales à l'inclusion. Les analyses suggèrent également une diminution du risque de fractures ultérieures chez les patientes fracturées sous traitement, ainsi que des gains plus importants de densité minérale osseuse sous romosozumab.

- De données de tolérance à plus long terme ont été fournies, issues du suivi à 36 mois de l'étude FRAME et ainsi que les données actualisées de pharmacovigilance (PSUR. Elles n'ont pas permis de mettre en évidence de nouveau signal de tolérance et confirment le profil de tolérance établi lors de l'évaluation initiale.

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

- Les données d'efficacité complémentaires reposent principalement sur des analyses *post hoc* exploratoires de l'étude ARCH, non prévues initialement au protocole, ce qui limite la robustesse méthodologique des résultats et ne permet pas de conclusion formelle.
- Malgré l'absence de nouveau signal identifié dans les données récentes de pharmacovigilance et de suivi, les incertitudes concernant le risque cardiovasculaire du romosozumab persistent.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles ainsi que des limites concernant la transposabilité des résultats en vie réelle, l'impact d'EVENITY (romosozumab) sur la morbidité reste attendu uniquement chez les patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique sévère, d'âge < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie. L'impact sur la mortalité et la qualité de vie dans cette population n'a pas été établi. L'impact d'EVENITY (romosozumab) chez les femmes d'âge ≥ 75 ans ou < 75 ans avec un antécédent de coronaropathie ne peut toujours pas être établi compte tenu du surrisque d'événements cardiovasculaires graves identifié chez ces patientes.

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 d'un traitement par EVENITY (romosozumab) administré pendant 12 mois suivi d'un relais par alendronate par rapport à l'alendronate seul, sur le risque fracturaire (fractures vertébrales, fractures cliniques et fracture non vertébrales) chez des patientes atteintes d'ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère en 1re ligne de traitement (étude ARCH),
- de la démonstration de la supériorité d'EVENITY (romosozumab) par rapport au tériparatide, uniquement sur la DMO (critère de jugement intermédiaire), chez des patientes préalablement traitées par bisphosphonates, soit à partir de la 2e ligne de traitement (étude STRUCTURE),
- des incertitudes sur la tolérance en raison du risque de décès et d'événements cardiovasculaires graves (IdM et AVC) majoré mis en évidence chez les patientes traitées par romosozumab dans l'étude ARCH,
- mais des analyses en sous-groupes suggérant une diminution du risque absolu chez les patientes d'âge < 75 ans et chez les patientes sans antécédent d'IdM/AVC ou de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisations pour angor instable) ainsi que des résultats

de tolérance contradictoires avec ceux l'étude FRAME (versus placebo, réalisée chez des patientes plus jeunes avec une ostéoporose moins sévère) n'ayant pas retrouvé de différences entre les groupes,

- des nouveaux éléments apportés dans le cadre de cette nouvelle évaluation, qui ne conduisent pas à remettre en cause la place précédemment retenue par la Commission de la Transparence.

➔ **Dans le périmètre du remboursement :**

EVENITY (romosozumab) est une option thérapeutique à utiliser uniquement chez les patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisations pour angor instable).

➔ **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

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

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

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

- l'arrêt du traitement doit être suivi d'un relais par bisphosphonates,
- la prescription est réservée aux spécialistes en charge du traitement de l'ostéoporose.

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

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 ceux 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. La survenue d'une fracture est également un facteur de risque de refracture et ceci d'autant plus que la fracture est récente.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive des fractures ostéoporotiques chez les patientes à risque élevé de fractures.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique d'âge < 75 ans, avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie, compte tenu des analyses en sous-groupes suggérant une

diminution du risque absolu d'événements cardiovasculaires graves et du risque de mortalité chez ces patientes et de la démonstration de l'efficacité du romosozumab par rapport à l'alendronate sur le risque de fractures vertébrales, cliniques et non vertébrales (étude ARCH) chez des patientes ayant un antécédent de fracture sévère.

Le rapport/efficacité/effets indésirables d'EVENITY (romosozumab) ne peut être établi chez les patients d'âge ≥ 75 ans ou < 75 ans avec un antécédent de coronaropathie, compte tenu du surrisque identifié chez ces patientes d'événements cardiovasculaires graves et de mortalité.

➔ EVENITY (romosozumab) est une option thérapeutique à utiliser uniquement chez les patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisations pour angor instable).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des fractures sévères altérant la qualité de vie, diminuant la mobilité et engageant le pronostic vital, comme cela a été rapporté par les associations de patients,
- de la prévalence de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées,
- du besoin médical partiellement couvert et la nécessité à disposer d'autres alternatives compte tenu des limites des traitements disponibles notamment en ce qui concerne l'efficacité au long cours, la tolérance, les contre-indications, la durée maximale d'utilisation recommandée ou possible et d'observance,
- de la réponse partielle au besoin identifié chez les femmes de < 75 ans en l'absence d'antécédent de coronaropathie, compte tenu des analyses en sous-groupes suggérant une diminution du risque absolu d'événements cardiovasculaires graves chez ces patientes et de la démonstration de l'efficacité du romosozumab par rapport à l'alendronate sur le risque fracturaire chez des patientes avec un antécédent de fracture sévère dans l'étude ARCH,
- de l'absence de réponse au besoin identifié dans les autres situations de l'AMM (à savoir chez les femmes de ≥ 75 ans ou de < 75 ans avec un antécédent de coronaropathie) compte tenu du surrisque d'événements cardiovasculaires graves identifié chez ces patientes,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie en l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, événements indésirables, …),

EVENITY 105 mg (romosozumab) 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 EVENITY 105 mg (romosozumab) est :

- **important uniquement chez les femmes ménopausées de < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, avec au moins un antécédent de fracture sévère, en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisation pour angor instable),**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, au regard des alternatives disponibles, dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de EVENITY 105 mg (romosozumab) dans l'indication « traitement des patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère et sans antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisation pour angor instable) » et aux posologies de l'AMM.**
- **défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de EVENITY 105 mg (romosozumab) dans l'indication « traitement des patientes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère d'âge ≥ 75 ans ou < 75 ans avec un antécédent de coronaropathie » et aux posologies de l'AMM.**

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 % (uniquement chez les patientes de < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et sans antécédent de coronaropathie)**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'un traitement par EVENITY (romosozumab) administré pendant 12 mois suivi d'un relais par alendronate par rapport à l'alendronate seul chez des patientes atteintes d'ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère en 1re ligne de traitement (étude ARCH, 4 093 patientes randomisées) notamment sur :
  - l'incidence des nouvelles fractures vertébrales à 24 mois (critère de jugement principal ; 4,1 % vs 8,0 % ; Δ = 3,9 % ; IC95% [3,50 ; 5,57] ; RR = 0,50 ; OR = 0,48 (p < 0,001),
  - l'incidence des fractures cliniques (fractures non vertébrales ou fractures vertébrales cliniques) à l'analyse principale avec 33 mois de suivi médian (critère de jugement principal ; 9,7 % vs 13,0 % ; Δ = 3,3 % ; HR = 0,73 ; IC95% [0,61 ; 0,88] (p < 0,001) et,
  - l'incidence des fractures non vertébrales à l'analyse principale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; 8,7 % vs 10,6 % ; Δ = 1,9 % ; OR = 0,81 ; IC95% [0,66 ; 0,99] (p = 0,019),

mais prenant en compte :

- l'absence de donnée clinique sur le risque fracturaire chez les patientes précédemment traitées par bisphosphates (soit en 2e ligne et plus) dans l'étude STRUCTURE,
- le caractère exploratoire des données sur le risque important et grave de fracture de l'extrémité supérieure du fémur dans l'étude ARCH (critère de jugement secondaire non hiérarchisé),
- l'absence de conclusion ne pouvant être tirée des résultats de qualité de vie considérant le caractère exploratoire des analyses,
- les nouvelles données d'efficacité (analyse *post hoc* des études FRAME et ARCH) qui ne sont pas de nature à remettre en cause les conclusions précédemment retenues par la Commission,
- et l'absence de données de tolérance à long terme au-delà de 36 mois,

la Commission considère que EVENITY 105 mg (romosozumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'alendronate chez les patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, ayant au moins un antécédent de fracture sévère et pas d'antécédent de coronaropathie.

Dans les autres situations de l'AMM : **sans objet**

5.5 Population cible

La population cible d'EVENITY (romosozumab) est représentée par les femmes d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose post-ménopausique sévère avec un antécédent de fracture sévère en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant revascularisation, hospitalisation pour angor instable). De plus EVENITY est contre indiqué chez les patients avec un antécédent d'IdM et d'AVC.

Les nouvelles données fournies ne sont pas de nature à modifier la taille de la population cible estimée dans l'avis initial.[1]

La population cible est estimée au maximum à 70 000 nouvelles patientes par an.

5.6 Demande de données

➔ Études post-inscription

La Commission maintient sa demande la mise en place d'une étude de suivi des patients traités par EVENITY (romosozumab) en France dont l'objectif sera de décrire :

- la place prise par EVENITY (romosozumab) dans la stratégie thérapeutique,
- le respect des règles de prescription et des recommandations de la Commission et,
- les facteurs de risque ainsi que le profil de tolérance cardiovasculaire du romosozumab.

➔ Suivi des attendus

La Commission souhaite être destinataire des résultats des études de sécurité post-autorisation (cf. rubrique 3.4 du présent avis) ainsi que des données actualisées de mortalité, notamment cardiovasculaire, issues des études pivots d'EVENITY (romosozumab).

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés 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 le statut de médicament d'exception pour EVENITY (romosozumab) dans cette indication.

➔ Autres recommandations

La Commission rappelle que ce traitement est contre indiqué chez les patientes avec un antécédent d'IdM et d'AVC et souligne l'importance d'une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaires

avant l'instauration du traitement (notamment hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, insuffisance rénale sévère etc.). En cas de doute, un avis cardiologique doit être envisagé.

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

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

© Haute Autorité de santé – **juin 2026**