



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 MARS 2021

romosozumab
EVENTITY 105 mg, solution injectable en stylo prérempli

Première évaluation

► L'essentiel

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

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

► Quel progrès ?

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

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

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

Un traitement préventif médicamenteux des fractures est indiqué uniquement devant un risque fracturaire élevé (une DMO dont le T-score $< -2,5$ mais supérieur à -3 , ne suffit pas pour décider d'instaurer un traitement). Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ou, en l'absence de fracture, les patientes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone, un IMC < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'ESF chez un parent du premier degré, une ménopause avant l'âge de 40 ans.

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

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

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

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

Place du médicament

Compte tenu :

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

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

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

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

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

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

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

► Recommandations particulières

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

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

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

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture. ¹
SMR	<p>IMPORTANT uniquement chez les femmes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, avec au moins un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisation pour angor instable).</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, au regard des alternatives disponibles, dans les autres situations.</p>
ASMR	<p>Chez les patientes d'âge < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et sans antécédent de coronaropathie</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité d'un traitement par EVENITY (romosozumab) administré pendant 12 mois suivi d'un relai par alendronate par rapport à l'alendronate seul chez des patientes atteintes d'ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère en 1^{ère} ligne de traitement (étude ARCH, 4 093 patientes randomisées) en termes notamment d'incidence de : <ul style="list-style-type: none"> o nouvelles fractures vertébrales à 24 mois (critère de jugement principal ; 4,1 % vs 8,0 % ; $\Delta = 3,9$ % ; IC_{95%} [3,50 ; 5,57] ; RR = 0,50 ; OR = 0,48 ; p < 0,001), o 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 % ; $\Delta = 3,3$ % ; HR = 0,73 ; IC_{95%} [0,61 ; 0,88] ; p < 0,001) et, o fractures non vertébrales à l'analyse principale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; 8,7 % vs 10,6 % ; $\Delta = 1,9$ % ; OR = 0,81 ; IC_{95%} [0,66 ; 0,99] ; p = 0,019) <p>Mais prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de donnée clinique sur le risque fracturaire chez les patientes précédemment traitées par bisphosphates (soit en 2^{ème} 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, - et l'absence de données de tolérance à long terme, <p>la Commission de la Transparence considère qu'EVENITY (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.</p> <p>Chez les autres patientes Sans objet</p>
ISP	EVENITY (romosozumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité d'un traitement par EVENITY (romosozumab) administré pendant 12 mois suivi d'un relai par alendronate par rapport à l'alendronate seul, sur le risque fracturaire (fractures vertébrales, fractures cliniques et fracture non vertébrales) chez des patientes atteintes d'ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère en 1^{ère} ligne de traitement (étude ARCH),

¹ Il s'agit de l'indication de l'AMM. Le laboratoire sollicite le remboursement dans une indication plus restreinte, à savoir chez les femmes ayant au moins un antécédent de fracture sévère. Néanmoins, la Commission est tenue de rendre un avis dans l'entièreté de l'AMM.

- de la démonstration de la supériorité d'EVENTITY (romosozumab) par rapport au téraparatide, uniquement en termes de DMO (critère de jugement intermédiaire), chez des patientes préalablement traitées par bisphosphonates, soit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement (étude STRUCTURE),
- des incertitudes sur la tolérance en raison d'un 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, menée chez des patientes plus jeunes avec une ostéoporose moins sévère) n'ayant pas retrouvé de différence entre les groupes.

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

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

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

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

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

Population cible	La population cible d'EVENTITY (romosozumab) est estimée au maximum à 70 000 nouvelles patientes par an.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande que soit octroyé à cette spécialité le statut de médicament d'exception.</p> <p>► Demandes de données et réévaluation La Commission souhaite la mise en place d'une étude de suivi des patients traités par EVENTITY (romosozumab) en France dont l'objectif sera de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la place prise par EVENTITY (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. <p>Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire des résultats des études de sécurité post-autorisation (cf. rubrique 08.5 du présent avis) ainsi que des données actualisées de mortalité, notamment cardiovasculaire, issues des études pivots d'EVENTITY (romosozumab).</p>

La Commission réévaluera cette spécialité dans un délai de 3 ans sur la base des données demandées ci-dessus et de toute autre donnée disponible.

► **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, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, insuffisance rénale sévère...). En cas de doute, un avis cardiologique doit être envisagé.

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

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

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité **EVENTITY (romosozumab) 105 mg, solution injectable en stylo prérempli**, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, dans le cadre de son AMM obtenue le 9 décembre 2019 dans le « traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture ».

Le laboratoire sollicite le remboursement dans une population plus restreinte que celle de l'AMM, à savoir chez les femmes ayant au moins un antécédent de fracture sévère.

Pour rappel, l'ostéoporose sévère est définie par un T-score² $\leq - 2,5$ en présence d'un antécédent de fracture³. Dans ses avis, la Commission a défini les patientes à risque élevé de fracture comme celles ayant un antécédent de fracture ostéoporotique ou, en l'absence de fracture, celles ayant un T-score $< - 3$, ou un T-score $\leq - 2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture (notamment âge > 60 ans, corticothérapie systémique ancienne ou actuelle $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone, IMC < 19 kg/m², antécédent familial au premier degré de fracture de l'ESF, ménopause avant 40 ans). Enfin les fractures sévères sont les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (ESF), de l'extrémité supérieure de l'humérus (ESH), des vertèbres, du bassin, du fémur distal, de 3 côtes simultanées et du tibia proximal⁴.

A noter par ailleurs que son indication AMM (de même que celle revendiquée pour le remboursement) positionne EVENTITY (romosozumab) à partir de la 1^{ère} ligne de traitement.

Le romosozumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG2) ayant un double effet, ostéoformateur et anti-résorptif. En effet, il inhibe la sclérostine (protéine produite par les ostéocytes) augmentant ainsi la formation osseuse, la production de matrice osseuse et le recrutement des cellules ostéoprogénitrices. De plus, il entraîne des changements dans l'expression des médiateurs des ostéoclastes, ce qui diminue la résorption osseuse⁵.

EVENTITY (romosozumab) est le 2^{ème} anticorps monoclonal évalué par la Commission dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (OPM) chez les femmes à risque élevé de fracture après le dénosumab (PROLIA). Pour rappel, PROLIA (dénosumab) est un anticorps monoclonal humain qui s'administre semestriellement qui cible le système RANK/RANKL, diminuant ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire. PROLIA dispose d'une AMM dans cette indication depuis mai 2010 et a été évalué à plusieurs reprises par la Commission. Dans son dernier avis de réévaluation⁶, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) par PROLIA (dénosumab) était toujours important uniquement en 2^{ème} intention en relais d'un traitement par bisphosphonates et a maintenu l'absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« EVENTITY est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture (voir rubrique 5.1 [du RCP]). »

² La densité minérale osseuse (DMO), mesurée par ostéodensitométrie et réalisée sur deux sites osseux (rachis lombaire, extrémité supérieure du fémur), s'exprime en T-score, correspondant à la différence (en unités d'écart type) entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe sur le même site osseux.

³ World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. 1994. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>

⁴ HAS. Bon usage du médicament. Les médicaments de l'ostéoporose. Avril 2019 ; Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/bum_osteoporose_mai_avril2019.pdf

⁵ EMA. EVENTITY : EPAR – Product information. Annexe I - Résumé des caractéristiques du Produit. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eventity-epar-product-information_fr.pdf

⁶ HAS. Avis de réévaluation de la Commission de la Transparence du 16 septembre 2020 pour PROLIA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16919_PROLIA_OPM_PIC_RI_EPI_AvisDef_CT16919&17783.pdf

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié et contrôlé par des médecins spécialisés dans la prise en charge de l'ostéoporose.

Posologie

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 supplémentées de manière adéquate en calcium et en vitamine D avant et pendant le traitement (voir rubriques 4.3 et 4.4 [du RCP]).

Les patients traités par EVENITY doivent recevoir la notice et la carte d'alerte du patient.

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. »

04 CONTRE-INDICATIONS

- « Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 [du RCP] (voir rubrique 4.4 [du RCP])
- Hypocalcémie (voir rubrique 4.4 [du RCP])
- Antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) (voir rubrique 4.4 [du RCP]) »

05 BESOIN MEDICAL

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

Les fractures ostéoporotiques (ou fractures de fragilité) surviennent à la suite d'un traumatisme de faible énergie équivalent au plus à une chute de sa propre hauteur en marchant. Une estimation de 2010 rapporte qu'en France l'ostéoporose est responsable d'environ 377 000 fractures chaque année dont 56 000 fractures vertébrales cliniques, 74 000 fractures du col fémoral, 56 000 fractures du poignet et 191 000 fractures touchant d'autres sites⁷. Parmi celles-ci, 68 % surviennent chez des femmes.

L'ostéoporose, notamment l'ostéoporose post-ménopausique (OPM), est un enjeu de santé publique en raison de sa fréquence (on estime qu'environ 1 femme ménopausée sur 3 présente une ostéoporose) et des conséquences graves de certaines fractures dont elle augmente le risque et la fréquence⁸. Selon les travaux menés par la CNAM et le Collège National professionnel de Rhumatologie, 220 802 patients de plus de 50 ans ont été hospitalisés pour une fracture ostéoporotique (sévère ou du poignet) en 2014 en France. A 1 an, 10 % des patients sont admis en

⁷ Svedbom A. et al. The EU review panel of the IOF. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2013; 8:137.

⁸ Briot et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 2018 ; 85 (5) : 519-530.

EHPAD et à 3 ans le taux de réhospitalisations pour fracture est de 8 % alors que le taux de décès est de 33 %⁹.

Les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) peuvent en particulier entraîner une perte d'autonomie et compromettre le pronostic vital. **Les fractures de l'ESF appartiennent aux fractures dites « sévères » qui sont associées à un excès de mortalité, au même titre que les fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus (ESH), des vertèbres, du bassin, du fémur distal, de 3 côtes simultanées et du tibia proximal**⁴. A titre d'exemple, le rapport de la DREES publié en janvier 2016¹⁰ 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.

A noter que 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 hospitalisée pour fracture de fragilité osseuse sévère est réhospitalisée pour une nouvelle fracture dans les 5 ans.⁸

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

La décision de traitement est fonction du risque fracturaire qui dépend de l'existence d'un antécédent de fracture de fragilité et de la densité minérale osseuse (DMO)² mais également d'autres facteurs de risque (cf. annexe 1)⁴.

Selon l'OMS, une DMO normale correspond à un T-score > - 1, une ostéopénie correspond à un T-score compris entre - 1 et - 2,5, **l'ostéoporose est définie par un T-score ≤ - 2,5 et est qualifiée de « sévère » en présence d'un antécédent de fracture**³. Devant une DMO inférieure à la normale, un bilan biologique est cependant nécessaire pour rechercher toute autre cause d'ostéopathie déminéralisante ou fragilisante, notamment une affection maligne endocrinienne ou métabolique justiciable d'un traitement spécifique. A noter qu'un nouvel outil (FRAX)¹¹ a été développé par l'OMS pour la quantification du risque de fracture. Il permet de donner une probabilité à dix ans de fracture de l'ESF et des fractures dites « majeures » (regroupant celles de l'extrémité supérieure du fémur, de l'humérus, du poignet ainsi que les fractures vertébrales cliniques).

Avant tout traitement spécifique, on procédera à la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou d'une carence calcique (chez les sujets les plus âgés notamment), par ajustement des apports alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse. Par ailleurs, l'exercice physique et la prévention des chutes (notamment la révision des ordonnances pour éviter la iatrogénie) font partie de la prise en charge globale des patientes ostéoporotiques.

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

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

⁹ Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance maladie pour 2020. Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance maladie au titre de 2020 (loi du 13 août 2004). Juillet 2019. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges-et-produits-2020.pdf>

¹⁰ 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 : https://www.snds.gouv.fr/download/Epidemio/col_du_femur.pdf

¹¹ Kanis JA et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008;19(4):385-97.

Le besoin thérapeutique dans le traitement de l'OPM est donc actuellement couvert par :

- les bisphosphonates (acide risédronique PO [5 mg 1x/j, 35 mg 1x/sem, 75 mg 2j/mois], acide alendronique PO [70 mg 1x/sem], acide zolédronique IV 1x/an),
- les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ou SERM (raloxifène PO 1x/j, ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux),
- le dérivé de la parathormone (tériparatide, 1x/j, durée maximale de traitement de 2 ans, ostéoporose sévère compliquée d'au moins 2 fractures, efficacité non démontrée pour les fractures du col fémoral) et,
- un anticorps monoclonal anti-RANKL, (denosumab, SC, 1x/6 mois, recommandé dans le traitement de l'OPM en 2^{ème} intention en relais des bisphosphonates en l'absence de démonstration de sa supériorité par rapport aux bisphosphonates et des incertitudes sur sa tolérance à long terme⁶).

A noter que seuls les bisphosphonates (alendronate, risédronate et zolédronate) ainsi que le dénosumab réduisent à la fois le risque de fractures vertébrales et de hanche. Ces médicaments n'ont pas fait l'objet d'une comparaison directe de leur effet anti-fracturaire. La survenue d'une fracture après la première année de traitement, malgré une observance satisfaisante, doit faire reconsidérer le traitement. Un autre médicament pourra être proposé y compris au sein de la même classe pharmacologique.

Il est enfin nécessaire de rappeler que l'ostéoporose est une maladie dont l'errance diagnostique et thérapeutique est importante comme cela a été rapporté par l'assurance maladie et rappelé par les associations de patients¹². En 2014, la réalisation d'une ostéodensitométrie n'a concerné que 4,4 % des patients hospitalisé pour fracture à 1 an. La prise d'un traitement anti-ostéoporotique concernait seulement 10,7 % des patients et 40 % recevaient uniquement une supplémentation en calcium et vit D. Environ 90 % des patients avec fractures ne seraient donc pas correctement pris en charge dans les suites de la fracture⁹.

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

¹² Livre Blanc des états généraux de l'ostéoporose présenté au sénat le 17 octobre 2017. Manifeste pour un plan de santé publique contre les fractures liées à l'ostéoporose. Disponible sur : https://www.aflar.org/IMG/pdf/livre_blanc-version_legere.pdf

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les comparateurs cliniquement pertinents d'EVENTITY (romosozumab) sont donc les médicaments ou toute 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 1^{ère} ligne de traitement.

06.1 Médicaments

Les médicaments utilisés à partir de la 1^{ère} ligne de traitement chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (OPM) sévère, avec un risque élevé de fractures sont les bisphosphonates, les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (raloxifène), le dérivé de la parathormone (tériparatide) et le dénosumab.

NOM (dci) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR Libellé	Prise en charge Oui / Non
Bisphosphonates						
ACTONEL et génériques (acide risédronique) <i>Theramex Ireland Limited</i>	Non	<u>ACTONEL 5 et 35 mg</u> Traitement de l'OPM, pour réduire le risque de fractures vertébrales <u>ACTONEL 5 mg</u> Prévention de l'OPM chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose <u>ACTONEL 75 mg</u> Traitement de l'OPM chez les femmes à risque élevé de fractures	07/09/2016 (RI)	Important [...] chez la femme post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture ¹³	NA	Oui
ACTONEL-COMBI (acide risédronique + calcium + cholecalciférol) <i>Theramex Ireland Limited</i>	Non	Traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales. Traitement de l'OPM avérée pour réduire le risque de fractures de hanche	18/12/2013 (RI)	<u>Important</u> dans le traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture ¹³ nécessitant une supplémentation en calcium/vitamine D3 à la posologie de 1 000 mg/880 UI.	NA	Oui

¹³ « Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme :
- les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,

FOSAMAX et génériques (acide alendronique) <i>MSD France</i>	Non	<u>FOSAMAX 70 mg</u> Traitement de l'OPM. FOSAMAX réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	07/01/2015 (RI)	<u>Important</u> dans le traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture ¹³ .	NA	Oui
BONASOL (acide alendronique) Hybride de FOSAMAX <i>Laboratoire X.O.</i>	Non	Traitement de l'OPM. L'acide alendronique réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	10/07/2019 (INS)	<u>Important</u> dans le traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche.	<u>ASMR V</u> par rapport à la spécialité de référence FOSAMAX	Oui
STEOV ESS (acide alendronique) Hybride de FOSAMAX <i>Expanscience</i>	Non	Traitement de l'OPM. STEOV ESS réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	29/04/2015 (INS)	<u>Important</u> dans le traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche.	<u>ASMR V</u> par rapport à la spécialité de référence FOSAMAX	Oui
FOSAVANCE et génériques (acide alendronique + cholecalciférol) <i>MSD France</i>	Non	Traitement de l'OPM chez les femmes à risque d'insuffisance en vitamine D. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	22/06/2016 (RI)	Important chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D et à risque élevé de fracture ¹³ pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche.	NA	Oui
ADROVANCE et génériques (acide alendronique + cholecalciférol) <i>MSD France</i>	Non	Traitement de l'OPM chez les femmes à risque d'insuffisance en vitamine D. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.	15/02/2012 (RI)	<u>Important</u> chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D et à risque élevé de fracture ¹³ pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche.	NA	Oui
ACLASTA et génériques (acide zolédronique) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement de l'OPM [...] chez les patientes à risque élevé de fractures, notamment chez les patientes ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré.	16/03/2016 (RI)	<u>Important</u> uniquement dans [...] le traitement de l'OPM chez les patientes à risque élevé de fractures notamment chez les patientes ayant eu une fracture de l'ESF récente secondaire à un traumatisme modéré.	NA	Oui
Dénosumab						
PROLIA (dénosumab) <i>Amgen SAS</i>	Non	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)	<u>Important</u> dans le traitement de l'OPM chez les patientes à risque élevé de fracture uniquement en 2^{ème} intention en relais d'un traitement par bisphosphonates. ¹³	<u>ASMR V</u>	Oui

- 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). »

Tériparatide						
FORSTEO et biosimilaires (tériparatide) <i>Lilly France SAS</i>	Non	Traitement de l'ostéoporose chez les patientes à risque élevé de fracture [...]. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.	17/09/2014 (RI)	<u>Important</u> dans le traitement de l'OPM chez les patientes à risque élevé de fracture uniquement chez les patientes présentant au moins 2 fractures vertébrales.	-	Oui
Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes - SERM						
EVISTA (raloxifène) <i>Daiichi Sankyo France SAS</i>	Non	Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée	09/11/2017 (RI)	<u>Important</u> pour la prévention et traitement de l'OPM pour réduire le risque de fractures vertébrales chez les patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âge < 70 ans, sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux (absence d'antécédent personnel ou familial d'événement thromboembolique veineux) et dont la carence calcique aura été supplémentée.	-	Oui
OPTRUMA (raloxifène) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Non		16/03/2016 (RI)		-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Prévention des chutes.

► Conclusion

Dans l'indication de l'AMM ainsi que dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission limité aux patientes atteintes d'OPM sévère d'âge < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et sans antécédent de coronaropathie, les comparateurs cliniquement pertinents d'EVENTY (romosozumab) sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus combinés aux mesures non médicamenteuses de prévention des risques de chute.

07 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité EVENITY (romosozumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable : “ *EVENITY is 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.* ”

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données disponibles à l'appui de la demande d'inscription d'EVENITY (romosozumab) reposent principalement sur les résultats de deux études de supériorité de phase III, multicentriques, randomisées, comparatives versus comparateur actif :

- l'étude **ARCH** (20110142), menée en double aveugle, qui a comparé le romosozumab et l'alendronate chez des patientes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère et ayant au moins un antécédent de fracture ostéoporotique sévère,
- l'étude **STRUCTURE** (20080289), menée en ouvert, qui a comparé le romosozumab au tériparatide chez des patientes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère et précédemment traitées par bisphosphonates.

A noter que le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude **FRAME** (20070337), une étude de phase III, randomisée, comparative versus placebo, en double aveugle, avec relai par dénosumab en ouvert, chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique avec ou sans antécédents de fracture. Compte tenu du fait que les patientes avaient un risque fracturaire faible (absence de fracture de hanche et vertébrale sévère et antécédent de fracture ostéoporotique pour seulement 40 % des patientes) seuls les résultats de tolérance de cette étude sont présentés succinctement dans le présent avis (cf. chapitre 08.3 tolérance).

08.1 Efficacité clinique

8.1.1 Etude ARCH : OPM sévère avec antécédent de fracture sévère

8.1.1.1 Méthode

Référence	Etude ARCH (20110142) Saag KG et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Oct 12;377(15):1417-1427.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01631214
Type d'étude	Etude clinique de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée vs comparateur actif, de supériorité, menée en double aveugle et en groupes parallèles.
Objectifs principaux de l'étude	Evaluer 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).
Date et durée de l'étude	<u>Début de l'étude (1^{er} patient inclus)</u> : 04 mai 2012. <u>Date d'extraction des données pour l'analyse principale</u> : 27 février 2017
Cadre de l'étude	L'étude a été conduite dans 270 centres dans 41 pays (dont 8 centres en France ayant inclus 41 patientes).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Femmes ménopausées, âgées de 55 à 90 ans ; ▪ Ayant au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ T-score[§] de la hanche ou du col fémoral $\leq -2,5$ ET : <ul style="list-style-type: none"> • soit au moins 1 fracture vertébrale modérée (SQ2*) ou sévère (SQ3*), • soit au moins 2 fractures vertébrales légères (SQ1*) ; ou ○ T-score[§] de la hanche ou du col fémoral ≤ -2 ET : <ul style="list-style-type: none"> • soit au moins 2 fractures vertébrales modérées (SQ2*) ou sévères (SQ3*), • soit une fracture du fémur proximal ayant eu lieu dans les 3 à 24 mois précédant la randomisation. ▪ Disposant d'au moins une hanche évaluable par ostéodensitométrie (DXA). <p><i>§ Le T-score était évalué de façon centralisée par des examens d'imagerie ostéodensitométriques (DXA) et en utilisant les données de femmes caucasiennes issues de l'enquête National Health and Nutritional Examination Survey de 1998.</i></p> <p><i>* Grades de fracture vertébrale selon l'échelle visuelle semi-quantitative de Genant. Une fracture vertébrale modérée SQ2 correspond à une réduction d'environ 25 à 40 % d'au moins une des hauteurs vertébrales et une réduction de 20 à 40 % de la surface du corps vertébral. Une fracture vertébrale sévère SQ3 correspond à une réduction d'environ 40% d'au moins une des hauteurs vertébrales et de la surface vertébrale.</i></p>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisation de médicaments affectant le métabolisme osseux tels que les bisphosphonates PO et IV, le téraparatide, le dénosumab, le ranélate de strontium, le raloxifène, la calcitonine ou les corticoïdes systémiques. ▪ Antécédent de maladie métabolique ou osseuse telles que la maladie de Paget, ostéomalacie, hyperprolactinémie, maladie de Cushing, spondylarthrite ankylosante, syndrome de malabsorption, sclerostéose, osteopétrose etc. ▪ Antécédents de transplantation d'organe ou de moelle osseuse ▪ Hyper ou hypocalcémie ▪ Hyper ou hypothyroïdie non contrôlée ▪ Hyperparathyroïdie non contrôlée ou antécédent d'hypoparathyroïdie ▪ Diagnostic de myélome multiple ou de maladie lymphoproliférative ▪ antécédents de cancer au cours des 5 dernières années, à l'exception des cancers cutanés non-mélanomes et des cancers in-situ du sein ou du col de l'utérus, ▪ Infection par le VIH, le VHC ou le VHB, ▪ Affection ou maladie (aigüe, chronique ou un antécédent) qui, selon l'investigateur, pourrait interférer avec l'évaluation des traitements ou mettre en jeu la sécurité de la patiente, ▪ Antécédent de perte auditive liée à une compression du nerf crânien VIII due à une croissance osseuse excessive (e.g. maladie de Paget, sclerostéose ou osteopétrose).

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Notes and legend: From screening to end of study, subjects will receive daily calcium and vitamin D supplementation that at a minimum should be in the range of 500 to 1,000 mg elemental calcium and 600 to 800 IU vitamin D * For Imaging and Pharmacokinetics / Bone Turnover Markers / Biomarker sub-study subjects only ◆ Study visit (clinic visit) ◇ Monthly telephone contact in between clinic visits ◊ Telephone contact at end of primary analysis period and at end of study</p>
<p>Randomisation</p>	<p>Les patientes ont été randomisées selon un ratio 1:1 pour recevoir le romosozumab ou l'alendronate. La randomisation était centralisée et stratifiée sur l'âge des patientes (< 75 ans et ≥ 75 ans).</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Groupe romosozumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Période de traitement en double aveugle</u> : romosozumab SC 210 mg (en 3 injectons de 70 mg) 1x/mois + placebo de l'alendronate PO 1x/sem pendant 12 mois - <u>Période de traitement en ouvert</u> : alendronate PO 70 mg 1x/sem jusqu'à la fin de l'étude <p>Groupe contrôle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Période de traitement en double aveugle</u> : alendronate PO 70 mg 1x/sem + placebo du romosozumab SC 1x/mois pendant 12 mois - <u>Période de traitement en ouvert</u> : alendronate PO 70 mg 1x/sem jusqu'à la fin de l'étude <p><i>Aucun ajustement de dose n'était autorisé dans l'étude.</i></p>
<p>Traitements concomitants</p>	<p>Les patientes ayant un taux sérique de 25[OH]vitamine D ≥ 20 ng/ml mais ≤ 40 ng/ml lors de la sélection recevaient une dose de charge de 50 000 à 60 000 UI de vitamine D après la randomisation.</p> <p>Les patientes recevaient tout au long de l'étude une supplémentation en calcium (500 à 1 000 mg par jour) et en vitamine D (600 à 800 UI par jour).</p>
<p>Critères de jugement principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientes avec nouvelles fractures vertébrales pendant les 24 premiers mois ▪ Patientes avec fractures cliniques (fracture non vertébrale et fracture vertébrale clinique) à l'analyse principale
<p>Critères de jugement secondaires d'efficacité</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation de la DMO au niveau vertébral à M24 ▪ Variation de la DMO au niveau de la hanche à M24 ▪ Variation de la DMO au niveau du col fémoral à M24 ▪ Variation de la DMO au niveau vertébral à M12 ▪ Variation de la DMO au niveau de la hanche à M12 ▪ Variation de la DMO au niveau du col fémoral à M12 ▪ Patientes avec fractures non vertébrales à l'analyse principale ▪ Patientes avec fractures non vertébrales à l'analyse finale <p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires (résultats non détaillés dans le présent avis) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientes avec fractures [incluant fracture non vertébrale, toute fracture (fracture non vertébrale, et fracture vertébrale nouvelle ou aggravée), fracture vertébrale nouvelle ou aggravée, fracture

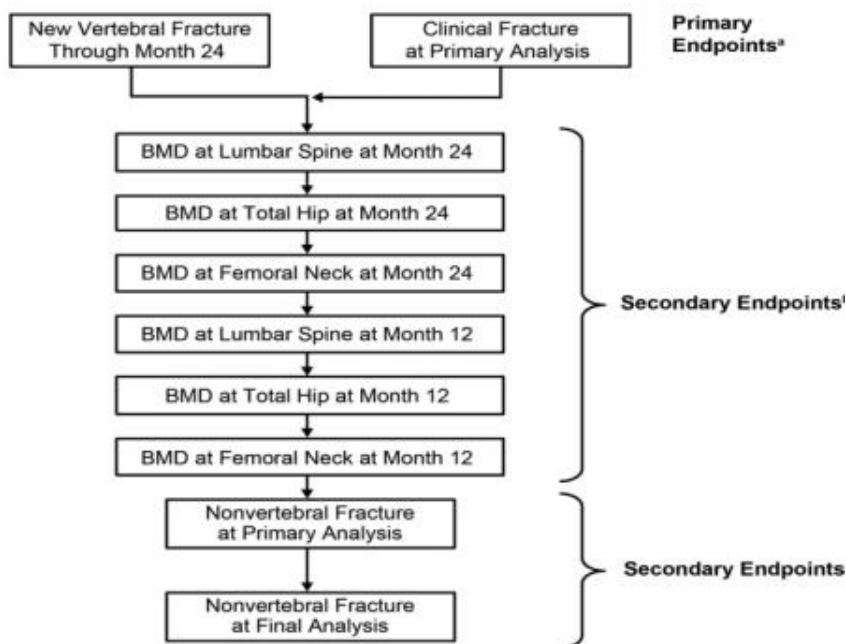
	<p>non vertébrale majeure (pelvis, fémur distal, tibia proximal, côte, humérus proximal, avant-bras et hanche), fracture de la hanche, fractures vertébrales multiples nouvelles ou aggravées, fracture vertébrale clinique, fracture ostéoporotique majeure (hanche, avant-bras, humérus et vertèbre clinique)], jusqu'à 12 mois, 24 mois, l'analyse principale et/ou l'analyse finale ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation de la DMO au niveau vertébral, de la hanche et du col du fémur, à 36 mois ; ▪ Questionnaires de qualité de vie (OPAQ-SV et EQ-5D-5L) ▪ Questionnaire BPI (Brief pain Inventory) ▪ Questionnaire LAD (Low Disease Activity)
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>En considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un suivi minimal de 24 mois dans le but d'évaluer les critères de jugement principaux, - Des taux d'arrêt de traitement de 10% et 8% estimés respectivement pour la 1ère année et les années suivantes, - L'utilisation de la méthode de Hochberg pour le contrôle de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, - L'incidence des nouvelles fractures vertébrales en population non traitée de 5,5% sur 1 an, et en population traitée par alendronate de 2,2% sur 1 an et de 4,4% sur 2 ans, avec une réduction de 80 % de l'incidence de ces fractures avec le romosozumab - l'incidence des fractures non vertébrales en population non traitée de 5,5% à 1 an, et en population traitée par alendronate de 4%, avec une réduction de 45 % de l'incidence de ces fractures avec le romosozumab - et du fait que les fractures cliniques sont composées de 85% de fractures non vertébrales et de 15% des fractures vertébrales cliniques (représentant environ 1/3 des nouvelles fractures vertébrales). il était nécessaire que 330 patientes aient présenté une fracture clinique pour que l'étude dispose d'une puissance de 90% sur ce critère, <p>l'inclusion de 4 000 patientes permettrait de détecter, avec une puissance de 94 et 95 %, une différence statistiquement significative entre les groupes sur chacun des critères de jugement principaux avec un seuil de significativité de 5 %.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Dates d'analyses des données</u> Aucune analyse intermédiaire n'était prévue. 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 terminé les 24 premiers mois de l'étude. Une analyse finale était prévue quand au moins 440 patientes avaient eu une fracture non vertébrale et uniquement si la supériorité du romosozumab par rapport à l'alendronate n'avait pas été démontrée.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - la population Full Analysed Set (FAS) était définie comme l'ensemble des patientes randomisées (conformément à leur groupe de randomisation) - la population d'analyse principale (PAS) de l'efficacité était constituée de l'ensemble des patientes randomisées et ayant une évaluation de la présence de fracture vertébrale à l'instauration et au moins une évaluation après l'instauration du traitement (selon le groupe de randomisation) - la population per protocole (PP) définir comme les patientes des populations PAS et FAS ayant reçu l'un des traitements étudiés et n'ayant pas eu de violation du protocole à l'inclusion et au cours du suivi, - La population de tolérance était définie comme l'ensemble des patientes randomisées ayant reçu au moins 1 dose de traitement au cours des 12 premiers mois (selon le traitement effectivement reçu). <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u> La comparaison entre les groupes sur le critère d'incidence des nouvelles fractures vertébrales a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique et d'une méthode de Mantel-Haenszel, ajustés selon l'âge, le T-score de la hanche à l'inclusion et la présence de fracture vertébrale sévère à l'inclusion. Sur ce critère, l'analyse principale a été réalisée selon un principe LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i>) pour la gestion des données manquantes. Une analyse complémentaire a néanmoins été menée en utilisant une méthode d'imputation multiple sur la population FAS La comparaison entre les groupes sur le critère d'incidence des fractures cliniques a été réalisée à l'aide d'un modèle de Cox à risque proportionnel stratifié, ajusté selon l'âge, le T-score de la hanche à l'inclusion et la présence de fracture vertébrale sévère à l'inclusion. Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les critères principaux de jugement en utilisant les population <i>per protocole</i> et FAS (imputation en LOCF). Des analyses en sous-groupes pré-spécifiées au protocole ont également été réalisées sur les critères de jugement principaux selon l'âge (< 75 et ≥ 75 ans), la présence de fracture vertébrale sévère à l'inclusion (oui/non), le nombre de fractures vertébrales prévalentes (≤ 1, 2 et ≥ 3), l'ethnie (caucasien ou non), la région géographique, le T-score au niveau vertébral à l'inclusion (≤ -3 et > -3 ; ≤ -2,5 et > -2,5), le T-score au niveau de la hanche et du col du fémur à l'inclusion (≤ -3 pour l'un ou l'autre et > -3 pour les deux), l'IMC, le risque de fracture ostéoporotique majeure selon le score FRAX, les antécédents de fracture non vertébrale après 55 ans (oui/non).</p>

Les comparaisons entre les groupes sur les variations de la DMO (critères de jugement secondaire hiérarchisés) ont été réalisées à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance ANCOVA, utilisant une imputation en LOCF. La différence entre les traitements était renseignée avec une moyenne des moindres carrés, accompagnée de son intervalle de confiance à 95%.

Gestion de la multiplicité

Afin de contrôler l'inflation du risque alpha due aux analyses multiples :

- les critères de jugement principaux ont été analysés à l'aide d'une procédure de Hochberg avec un risque d'erreur alpha bilatéral 5 %,
- une procédure d'analyse séquentielle a été mise en place concernant certains critères de jugement secondaires selon l'ordre hiérarchique défini ci-dessous avec un seuil bilatéral de 5 % pour les critères de DMO et unilatéral de 2,5 % pour les critères de fractures.



Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha n'a été mis en place concernant les autres critères de jugement secondaires considérés comme exploratoires.

Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha n'a été mis en place concernant l'analyse finale et les analyses en sous-groupe.

Principaux amendements au protocole

- Modification d'un critère d'inclusion : diminution de l'âge minimum de 60 à 55 ans (amendement 3 du 21 juin 2012)
- Ajout d'une analyse finale (amendement 4 du 8 juillet 2015)
- Modifications et ajouts de certains critères secondaires (amendement 5 du 14 septembre 2016)

8.1.1.2 Résultats

Effectifs

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 constituant la population FAS, dont 47,7 % (n = 1 951) avaient < 75 ans et 52,3 % (n = 2 142) avaient ≥ 75 ans.

Parmi elles, 15 patientes n'ont pas reçu le traitement, 8 dans le groupe romosozumab (retrait de consentement) et 7 dans le groupe alendronate (4 retraits de consentement, 2 inéligibilités, et 1 erreur de randomisation).

Comme le décrit la figure 1 ci-dessous, 3 654 patientes, 1 831 du groupe romosozumab (89,5 %) et 1 823 du groupe alendronate (89,1 %), ont terminé la période de traitement en double aveugle de 12 mois. Les principaux motifs d'arrêts prématurés d'étude étaient le retrait de consentement par la patiente (6,8 et 6,3 % des patientes des groupes romosozumab et alendronate), le décès (1,3 % et 1,2 % respectivement) et des événements indésirables (1,2 % dans chaque groupe). A la date de l'analyse principale, 3 150 patientes, 1 823 (89,1 %) dans le groupe romosozumab et 1 831 (89,5 %) dans le groupe alendronate, étaient toujours dans l'étude. Le retrait de consentement était la

raison d'arrêt prématuré de l'étude pour 12,3 % des patientes du groupe romosozumab et 12,9 % des patientes du groupe alendronate.

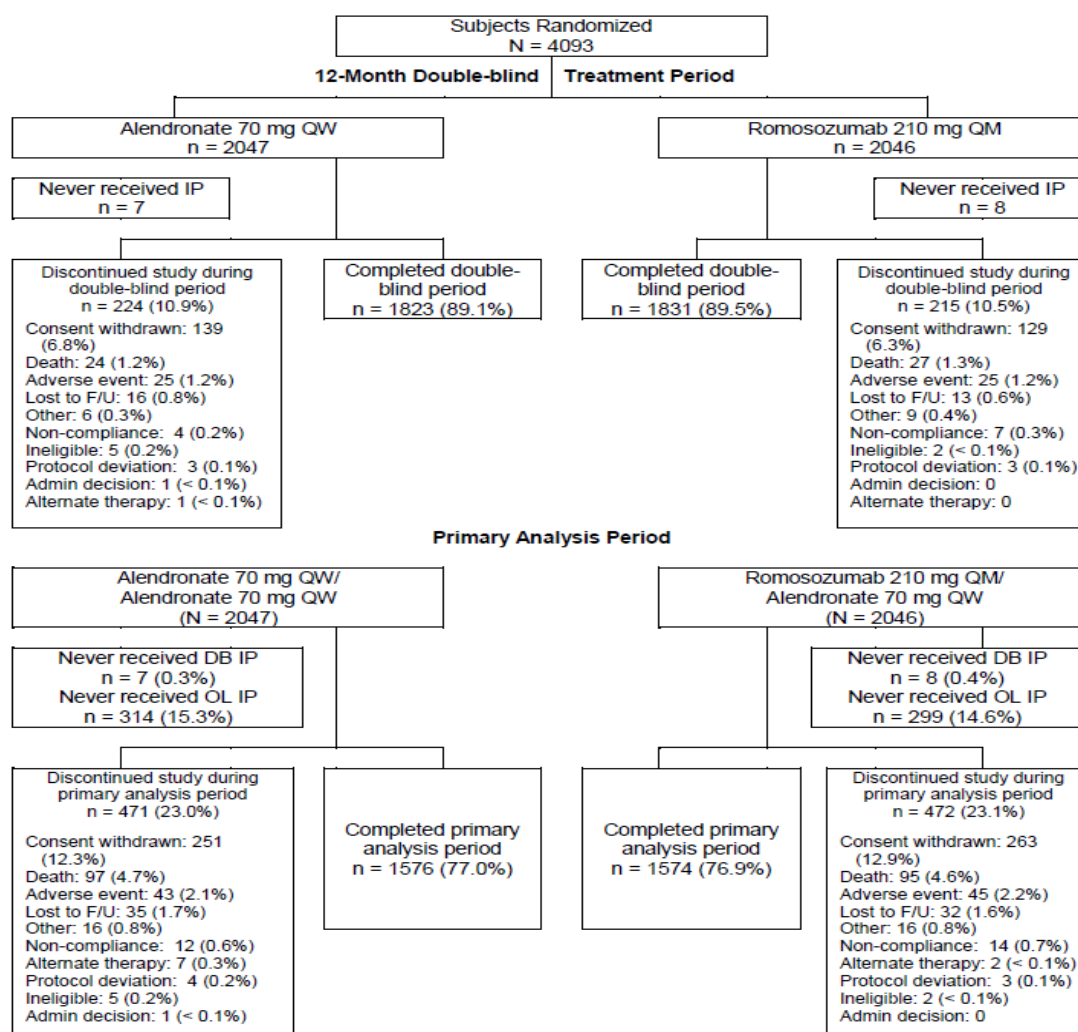


Figure 1. Diagramme de flux des patientes randomisées dans l'étude ARCH

Principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient comparables entre les groupes (cf. tableau 1 ci-dessous). 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 avaient 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).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patientes à l'inclusion (étude ARCH ; population FAS)

Caractéristiques	Groupe alendronate (n = 2 047)	Groupe romosozumab (n = 2 046)	Total (n = 4 093)
Age			
Moyenne – ans (ET)	74,2 (7,5)	74,4 (7,5)	74,3 (7,5)
Médiane – ans (min ; max)	75,0 (55 ; 90)	75,0 (55 ; 90)	75,0 (55 ; 90)
< 75 ans – n (%)	976 (47,7)	973 (47,6)	1 949 (47,6)
≥ 75 ans – n (%)	1 071 (52,3)	1 073 (52,4)	2 144 (52,4)
IMC			

N	2 040	2 044	4 084
Moyenne – kg/m ² (ET)	25,36 (4,42)	25,46 (4,41)	25,41 (4,41)
Ancienneté de la ménopause			
N	2 035	2 033	4 068
Moyenne – ans (ET)	26,85 (9,19)	26,94 (9,37)	26,89 (9,28)
Antécédent de fracture ostéoporotique (après 45 ans) – n (%)			
Oui	2 029 (99,1)	2 022 (98,8)	4 051 (99,0)
Non	18 (0,9)	24 (1,2)	42 (1,0)
Fracture vertébrale prévalente – n (%)			
Oui	1 964 (95,9)	1 969 (96,2)	3 933 (96,1)
1	705 (34,4)	678 (33,1)	1383 (33,8)
2	2 533 (26,0)	517 (25,3)	1050 (25,7)
3	3 267 (13,0)	273 (13,3)	540 (13,2)
4	4 148 (7,2)	164 (8,0)	312 (7,6)
5	5 98 (4,8)	103 (5,0)	201 (4,9)
≥ 6	213 (10,4)	234 (11,4)	447 (10,9)
DMO T-score			
Au niveau vertébral			
N	1 946	1 950	3 896
Moyenne (ET)	-2,99 (1,24)	-2,94 (1,25)	-2,96 (1,25)
≤ - 3	1 024 (50,0)	997 (48,7)	2 021 (49,4)
≤ - 2,5 et > - 3	305 (14,9)	304 (14,9)	609 (14,9)
> - 2,5	617 (30,1)	649 (31,7)	1 266 (30,9)
Au niveau de la hanche			
N	2 046	2 046	4 092
Moyenne (ET)	-2,81 (0,67)	-2,78 (0,68)	-2,80 (0,67)
≤ - 2,5	1 691 (82,6)	1 712 (83,7)	2 740 (66,9)
> - 2,5	355 (17,3)	334 (16,3)	1 352 (33,0)
Au niveau du col fémoral			
N	2 046	2 046	4 092
Moyenne (ET)	-2,90 (0,50)	-2,89 (0,49)	-2,90 (0,50)
≤ - 2,5	1 691 (82,6)	1 712 (83,7)	3 403 (83,1)
> - 2,5	355 (17,3)	334 (16,3)	689 (16,8)
Probabilité à 10 ans de fracture ostéoporotique majeure (FRAX)			
N	2 040	2 043	4 083
Moyenne avec DMO - % (ET)	19,951 (10,065)	20,202 (10,188)	20,076 (10,126)
Moyenne sans DMO - % (ET)	17,106 (8,913)	17,527 (9,341)	17,317 (9,131)
Antécédent de traitement anti-ostéoporotique – n (%)			
Oui	182 (8,9)	185 (9,0)	367 (9,0)
Bisphosphonate oral	127 (6,2)	127 (6,2)	254 (6,2)
PTH ou dérivé (tériparatide)	23 (1,1)	20 (1,0)	43 (1,1)
Calcitriol	19 (0,9)	23 (1,1)	42 (1,0)
Calcitonine	13 (0,6)	11 (0,5)	24 (0,6)
Traitement hormonal substitutif	8 (0,4)	14 (0,7)	22 (0,5)
Dénosumab	6 (0,3)	8 (0,4)	14 (0,3)
Bisphosphonate IV	9 (0,4)	3 (0,1)	12 (0,3)
SERM (raloxifène)	5 (0,2)	7 (0,3)	12 (0,3)
Ranélate de strontium	4 (0,2)	5 (0,2)	9 (0,2)
Utilisation de calcium/vitamine D à l'inclusion – n (%)			
Calcium et vitamine D	2 009 (98,1)	2 007 (98,1)	4 016 (98,1)
Calcium	5 (0,2)	10 (0,5)	15 (0,4)
Vitamine D	25 (1,2)	19 (0,9)	44 (1,1)

DMO : densité minérale osseuse ; ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; PTH : Parathormone ; SERM : Modulateur Sélectif des Récepteurs des Estrogènes.

► Critères de jugement principaux

Pour rappel, la supériorité du groupe romosozumab pendant 12 mois avec un relais par alendronate par rapport au groupe alendronate seul, pouvait être conclu uniquement si une différence statistiquement significative était retrouvée sur les deux critères de jugements principaux.

➤ **Patientes avec nouvelles fractures vertébrales pendant les 24 premiers mois (étude ARCH ; analyse principale ; imputation en LOCF ; population PAS)**

Ce premier critère de jugement principal était analysé sur la population d'analyse principale (PAS) qui pour rappel était définie comme les patientes randomisées et ayant une évaluation de la présence de fracture vertébrale à l'instauration et au moins une évaluation après l'instauration du traitement (selon le groupe de randomisation). Cette population était constituée de 1 825 patientes dans le groupe romosozumab et de 1 834 patientes dans le groupe alendronate.

Le pourcentage de patientes ayant eu une nouvelle fracture vertébrale entre l'inclusion et la visite du 24^{ème} mois était de 4,1 % (n = 74 / 1 825) dans le groupe romosozumab et de 8,0 % (n = 147 / 1 834) dans le groupe alendronate, soit une différence statistiquement significative de 4,03 % (IC_{95%} [3,50 ; 5,57] ; RR = 0,50 ; OR = 0,48 ; p < 0,001) au risque d'erreur alpha 5%.

A noter qu'une analyse complémentaire (non prévue au protocole) a été réalisée avec imputation multiple sur la population FAS. Cette analyse a rapporté des pourcentages de fracture supérieurs à l'analyse principale mais une réduction du risque de fracture similaire entre les groupes. En effet, les pourcentages de patientes avec une nouvelle fracture vertébrale étaient de 6,2 % (127 / 2 046) dans le groupe romosozumab et de 11,9 % (243 / 2 047) dans le groupe alendronate (RR = 0,52 ; IC_{95%} [0,40 ; 0,66]). Ces résultats issus d'une analyse post-hoc doivent être interprétés avec prudence.

Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité menées sur les populations PP et FAS (imputations en LOCF) ont suggéré des résultats similaires à ceux obtenus lors de l'analyse principale.

Analyses en sous-groupes

Les résultats des analyses en sous-groupes prévus au protocole ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale. Aucune interaction n'a été détectée entre la variable d'intérêt et l'effet des traitements (à l'exception des sous-groupes en fonction du T- score au niveau de la hanche et du col du fémur à l'inclusion).

➤ **Patientes avec fractures cliniques (non vertébrale et vertébrale clinique) à l'analyse principale (étude ARCH ; analyse principale ; population FAS)**

A la date de l'analyse principale (27 février 2017), avec un suivi médian de 33 mois (2,7 ans), le pourcentage de patientes ayant eu une fracture clinique (c'est à dire une fracture non vertébrale ou une fracture vertébrale clinique) a été de 9,7 % (n = 198) dans le groupe romosozumab et de 13,0 % (n = 266) dans le groupe alendronate. La différence de 3,3 % était statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % (HR = 0,73 ; IC_{95%} [0,61 ; 0,88] ; p < 0,001).

Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité menées sur les populations PP et FAS (imputations en LOCF) ont confirmé les résultats obtenus lors de l'analyse principale.

Analyses en sous-groupes

Les résultats des analyses en sous-groupes prévus au protocole ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale. Aucune interaction n'a été détectée entre la variable d'intérêt et l'effet des traitements.

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés**

La supériorité du groupe romosozumab pendant 12 mois avec un relais par alendronate par rapport au groupe alendronate seul ayant été démontrée sur les 2 critères de jugement principaux, les critères secondaires hiérarchisés pouvaient être analysés selon l'analyse hiérarchique prédéfinie au protocole.

Les résultats sur les critères secondaires hiérarchisés sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous dans l'ordre hiérarchique prédéfini au protocole.

Tableau 2. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude ARCH ; population FAS)

Critères de jugement secondaires	Groupe romosozumab (n = 2 046)	Groupe alendronate (n = 2 047)
1. DMO mesurée par DXA au niveau vertébral à M24		
n	1571	1577
Variation de la MMC depuis l'inclusion (ET)	15,3 (0,2)	7,2 (0,2)
Δ (ET) ; [IC _{95%}] ; p	8,1 (0,3) ; [7,58 ; 8,57] ; < 0,001	
2. DMO mesurée par DXA au niveau de la hanche à M24		
n	1622	1627
Variation de la MMC depuis l'inclusion (ET)	7,2 (0,1)	3,5 (0,1)
Δ (ET) ; [IC _{95%}] ; p	3,8 (0,2) ; [3,42 ; 4,10] ; < 0,001	
3. DMO mesurée par DXA au niveau du col fémoral à M24		
n	1622	1627
Variation de la MMC depuis l'inclusion (ET)	6,0 (0,2)	2,3 (0,2)
Δ (ET) ; [IC _{95%}] ; p	3,8 (0,2) ; [3,40 ; 4,14] ; < 0,001	
4. DMO mesurée par DXA au niveau vertébral à M12		
n	1722	1718
Variation de la MMC depuis l'inclusion (ET)	13,7 (0,2)	5,0 (0,1)
Δ (ET) ; [IC _{95%}] ; p	8,7 (0,2) ; [8,31 ; 9,09] ; < 0,001	
5. DMO mesurée par DXA au niveau de la hanche à M12		
n	1781	1781
Variation de la MMC depuis l'inclusion (ET)	6,2 (0,1)	2,8 (0,1)
Δ (ET) ; [IC _{95%}] ; p	3,3 (0,1) ; [3,03 ; 3,60] ; < 0,001	
6. DMO mesurée par DXA au niveau du col fémoral à M12		
n	1781	1781
Variation de la MMC depuis l'inclusion (ET)	4,9 (0,1)	1,7 (0,1)
Δ (ET) ; [IC _{95%}] ; p	3,2 (0,2) ; [2,90 ; 3,54] ; < 0,001	
7. Patientes avec fractures non vertébrales à l'analyse principale		
N (%)	178 (8,7)	217 (10,6)
Δ ; HR [IC _{95%}] ; p _{unilatéral} *	1,9 ; 0,81 [0,66 ; 0,99] ; 0,019*	

DXA : ostéodensitométrie ; ET : écart-type ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; DMO : densité minérale osseuse ; Δ : différence intergroupe de la variation ; MMC : moyenne des moindres carrés ; HR : Hazard Ratio ; p : degré de significativité ; * seuil de significativité prédéfini = 0,0233

A noter qu'un dernier test était prévu dans l'analyse hiérarchique (patientes avec fractures vertébrales lors de l'analyse finale). Néanmoins comme spécifié au protocole, en cas de supériorité démontrée sur les deux critères de jugement principaux, l'étude était arrêtée à l'analyse principale qui constituait donc également l'analyse finale de l'étude.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, les résultats portant sur les autres critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont donc pas décrits dans le présent avis.

A noter néanmoins que les pourcentages de patients avec une fracture de la hanche, non vertébrale majeure, de fracture ostéoporotique et ostéoporotique majeure semblaient moins importants dans le groupe romosozumab à la date d'analyse principale. Aucune différence ne semble néanmoins avoir été mise en évidence sur les rares fractures vertébrales multiples rapportées dans l'étude.

Enfin, des estimations de Kaplan-Meier (sur la base des données de l'analyse principale à 33 mois de suivi médian) suggèrent un maintien de l'efficacité à 48 mois concernant le délai de survenue de la 1^{ère} fracture clinique ou de la 1^{ère} fracture non vertébrale.

8.1.2 Etude STRUCTURE : OPM sévère après un traitement par BP

8.1.2.1 Méthode

Référence	Etude STRUCTURE (20080289) <i>Langdahl BL et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10102):1585-1594.</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01796301
Type d'étude	Etude clinique de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée vs comparateur actif, de supériorité, menée en ouvert et en groupes parallèles.
Objectifs principaux de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du romosozumab par rapport au téraparatide administrés pendant 12 mois chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (OPM) sévère et précédemment traitées par bisphosphonates.
Date et durée de l'étude	Début de l'étude (1 ^{er} patient inclus) : 31 janvier 2013 Date d'extraction des données pour l'analyse principale) : 23 avril 2015
Cadre de l'étude	L'étude a été conduite dans 46 centres dans 11 pays (pas de centre en France).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Femmes ménopausées âgées de 55 à 90 ans, ayant reçu un traitement par bisphosphonate à une dose autorisée pendant ≥3 ans avant l'inclusion, avec une observance rapportée par la patiente d'au moins 75 % pendant au moins 3 ans avant l'inclusion (ou 1 an pour l'alendronate à la dose 70 mg/sem ou équivalent) ayant un T-score* de la hanche ou du col du fémoral ≤ -2,50. ayant des antécédents de fractures non vertébrales après 50 ans, ou un antécédent de fracture vertébrale quel que soit l'âge, pouvant être évaluées par ostéodensitométrie sur au moins 2 vertèbres dans la région L1 à L4 et sur une hanche. <p>*Le T-score était évalué de façon centralisée par des examens d'imagerie ostéodensitométriques (DXA)</p>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Utilisation de médicaments affectant le métabolisme osseux tels que les bisphosphonates PO et IV, le téraparatide, le dénosumab, le ranélate de strontium, le raloxifène, la calcitonine ou les corticoïdes systémiques. Antécédent de maladie métabolique ou osseuse telles que la maladie de Paget, ostéomalacie, hyperprolactinémie, maladie de cushing, spondylarthrite ankylosante, syndrome de malabsorption, sclerostéose, ostéopétrose etc. carence en vitamine D définie par un taux de 25(OH)vitamine D < 20 ng/ml, hyper ou hypocalcémie, hyper ou hypothyroïdie et hyper ou hypoparathyroïdie actives et/ou non contrôlées, antécédent de perte auditive liée à une compression du nerf crânien VIII due à une croissance osseuse excessive (e.g. maladie de Paget, sclerostéose ou ostéopétrose), antécédents de transplantation d'organe solide ou de moelle osseuse, patientes infectées par le VIH, le VHC ou le VHB, patientes avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 35 ml/min), antécédents de cancer au cours des 5 dernières années, à l'exception des cancers cutanés non-mélanomes et des cancers in-situ du sein ou du col de l'utérus, Affection ou maladie (aigüe, chronique ou un antécédent) qui, selon l'investigateur, pourrait interférer avec l'évaluation des traitements ou mettre en jeu la sécurité de la patiente,
Schéma de l'étude	<p>IU = international units; QD = once daily; QM = once per month; SC = subcutaneously</p> <p>L'étude comprenait une période de sélection pendant laquelle l'éligibilité des patientes était évaluée selon les critères de sélection définis ci-dessus. Les patientes qui remplissaient les critères de sélection ont été randomisées et entraient dans la période de traitement en ouvert de 12 mois. L'analyse principale qui était également l'analyse finale de l'étude était réalisée quand toutes les patientes avaient terminé les 12 mois de suivi.</p>
Randomisation	Les patientes ont été randomisées selon un ratio 1:1 pour recevoir le romosozumab ou le téraparatide

	La randomisation était centralisée et non stratifiée.
Traitements étudiés	<p>Groupe romosozumab : romosozumab SC 210 mg (en 3 injections de 70 mg) 1x/mois pendant 12 mois</p> <p>Groupe contrôle : téraparatide SC 20 µg 1x/sem pendant 12 mois</p> <p><i>Aucun ajustement de dose n'était autorisé dans l'étude.</i></p>
Traitements concomitants	<p>Les patientes ayant un taux sérique de 25[OH]vitamine D \geq 20 ng/ml mais \leq 40 ng/ml lors de l'inclusion recevaient une dose de charge de 50 000 à 60 000 UI de vitamine D après la randomisation.</p> <p>Les patientes recevaient tout au long de l'étude une supplémentation en calcium (500 à 1 000 mg par jour) et en vitamine D (600 à 800 UI par jour).</p>
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation de la DMO au niveau de la hanche jusqu'au 12^{ème} mois
Critères de jugement secondaires d'efficacité	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation de la DMO mesurée par ostéodensitométrie (DXA) au niveau de la hanche à 12 mois ▪ Variation de la DMO mesurée par DXA au niveau de la hanche à 6 mois ▪ Variation de la DMO corticale, mesurée par tomodynamométrie quantitative (QCT) au niveau de la hanche à 6 mois ▪ Variation de la DMO corticale, mesurée par QCT au niveau de la hanche à 12 mois ▪ Variation de la DMO intégrale, mesurée par QCT au niveau de la hanche à 6 mois ▪ Variation de la DMO intégrale, mesurée par QCT au niveau de la hanche à 12 mois ▪ Variation de la résistance osseuse, mesurée par l'analyse des éléments finis (FEA) au niveau de la hanche à 6 mois ▪ Variation de la résistance osseuse, mesurée par FEA au niveau de la hanche à 12 mois <p><u>Principaux critères de jugement secondaires exploratoires (résultats non détaillés dans le présent avis) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation de la composition minérale osseuse (CMO) intégrale mesurée par QCT au niveau de la hanche à 6 et 12 mois ▪ Variation de la DMO mesurée par DXA au niveau du col fémoral à 12 mois ▪ Variation de la DMO mesurée par DXA au niveau vertébral à 12 mois
Taille de l'échantillon	En considérant des résultats similaires à ceux de l'étude de phase II 20060326 en termes de variation de la DMO au niveau de la hanche à 12 mois (-1,2 [ET : 4,5] pour le téraparatide et 0,8 [ET : 1,5] pour le romosozumab) et un taux d'arrêt de traitement annuel estimé à 5%, l'inclusion de 400 patientes (200 par groupe) permettrait de détecter, avec une puissance de 99 %, une différence statistiquement significative entre les groupes au risque d'erreur alpha 5 %.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Dates d'analyses des données</u> Aucune analyse intermédiaire n'était prévue. L'analyse principale/finale était prévue lorsque toutes les patientes avaient terminé les 12 mois de l'étude.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - la population Full Analysed Set (FAS) était définie comme l'ensemble des patientes randomisées (conformément à leur groupe de randomisation) - la population d'analyse principale (PAS) de l'efficacité était constituée de l'ensemble des patientes de la population FAS ayant une évaluation de la DMO à l'instauration et au moins une évaluation après l'instauration du traitement (selon le groupe de randomisation) - la population per protocol (PP) définie comme les patientes des populations PAS et FAS ayant reçu l'un des traitements étudiés et n'ayant pas présenté de violation du protocole à l'inclusion et au cours du suivi, - La population de tolérance était définie comme l'ensemble des patientes randomisées ayant reçu au moins 1 dose de traitement au cours des 12 premiers mois (selon le traitement effectivement reçu). <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u> Les comparaisons entre les groupes sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires ont été réalisées à l'aide d'un modèle linéaire à effet mixte en mesures répétées (MMR), ajusté sur diverses covariables (notamment le taux de sCTX et le T-score à l'instauration). La différence entre les traitements était rapportée à l'aide de la moyenne des moindres carrés et de son intervalle de confiance à 95%. Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur le critère de jugement principal en utilisant notamment la population per protocol.</p> <p><u>Gestion de la multiplicité</u> Afin de contrôler l'inflation du risque alpha due aux analyses multiples, le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires ont été analysés à l'aide d'une procédure d'analyse séquentielle en 2 étapes selon l'ordre hiérarchique prédéfini au protocole et décrite ci-dessus. L'étape A correspondait aux 3 critères de jugement en lien avec la DMO mesurée par DXA au niveau de la hanche (critère de jugement principal et les 2 premiers critères de jugements secondaires) et l'étape B intégrait les critères concernant la DMO corticale et intégrale évaluée par QCT ainsi que la résistance osseuse évaluée par FEA, au niveau de la hanche totale à 6 et 12 mois.</p>

Tous les critères ont donc été testés au risque d'erreur alpha 5 %.

Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha n'a été mise en place concernant les autres critères de jugement secondaires qui sont donc considérés comme exploratoires.

Principaux amendements au protocole

Le protocole initial du 22 août 2012 a été amendé une fois (amendement du 19 novembre 2013). Lors de cet amendement, l'âge d'inclusion a notamment été baissé de 60 à 55 ans et l'évaluation de la formation d'anticorps anti-romosozumab à la visite du 1^{er} et 3^{ème} mois a été ajoutée.

8.1.2.2 Résultats

Effectifs

Au total 436 patientes ont été randomisées dans l'étude STRUCTURE, 218 dans chaque groupe, constituant la population FAS.

Parmi elles, seules 4 patientes du groupe téraparatide n'ont pas reçu le traitement (raison non connue) représentant la population de tolérance à 432 patientes.

Comme le précise la figure 2 ci-dessus, 200 patientes du groupe téraparatide ont terminé l'étude et parmi elles 188 ont reçu le traitement pendant les 12 mois. Dans le groupe romosozumab 198 patientes ont terminé l'étude dont 196 patientes ont reçu les 12 mois de traitement. La principale raison d'arrêt prématuré d'étude était le retrait du consentement (n = 18 et 15 respectivement). La raison principale de l'arrêt du traitement était les événements indésirables dans le groupe téraparatide (n = 13) et la demande du patient dans le groupe romosozumab (n = 10).

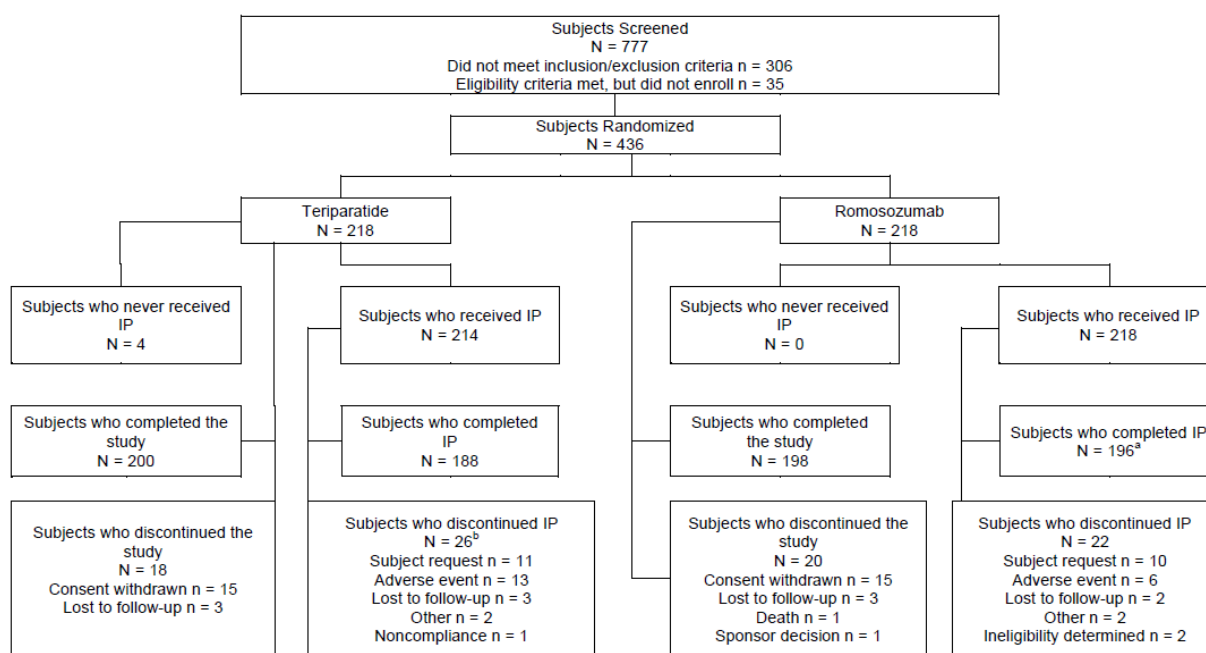


Figure 2. Diagramme de flux des patientes randomisées dans l'étude STRUCTURE

Principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient comparables entre les groupes (cf. tableau 3 ci-dessous). 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.

Tableau 3. Caractéristiques démographiques et cliniques des patientes à l'inclusion (étude STRUCTURE ; population FAS)

Caractéristiques	Groupe téraparatide (n = 218)	Groupe romosozumab (n = 218)	Total (n = 436)
Age			
Moyenne – ans (ET)	71,2 (7,7)	71,8 (7,4)	71,5 (7,5)
Médiane – ans (min ; max)	70,0 (57 ; 90)	72,0 (56 ; 90)	71,0 (56 ; 90)
< 75 ans – n (%)	144 (66,0)	133 (61,0)	277 (63,5)
≥ 75 ans – n (%)	74 (34,0)	85 (39,0)	159 (36,5)
IMC			
Moyenne – kg/m ² (ET)	24,0 (3,9)	24,4 (4,0)	24,2 (4,0)
Ancienneté de la ménopause			
Moyenne – ans (ET)	23,7 (10,0)	24,1 (8,97)	23,9 (9,49)
Antécédent de fracture ostéoporotique – n (%)			
Oui	217 (99,5)	218 (100,0)	435 (99,8)
DMO T-score			
Au niveau vertébral			
Moyenne (ET)	-2,87 (1,04)	-2,83 (1,10)	-2,85 (1,07)
≤ - 2,5	174 (79,8)	175 (80,3)	349 (80,0)
> - 2,5	44 (20,2)	43 (19,7)	87 (20,0)
Au niveau de la hanche			
Moyenne (ET)	-2,21 (0,72)	-2,27 (0,75)	-2,24 (0,74)
≤ - 2,5	79 (36,2)	93 (42,7)	172 (39,4)
> - 2,5	139 (63,8)	125 (57,3)	264 (60,6)
Au niveau du col fémoral			
Moyenne (ET)	-2,43 (0,66)	-2,49 (0,67)	-2,46 (0,66)
≤ - 2,5	117 (53,7)	123 (56,4)	240 (55,0)
> - 2,5	101 (46,3)	95 (43,6)	196 (45,0)
Antécédent de traitement anti-ostéoporotique – n (%)			
Bisphosphonate oral	218 (100,0)	218 (100,0)	436 (100,0)
PTH ou dérivé (téraparatide)	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
Calcitriol	3 (1,4)	3 (1,4)	6 (1,4)
Calcitonine	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)
Traitement hormonal substitutif	3 (1,4)	4 (1,8)	7 (1,6)
SERM (raloxifène)	3 (1,4)	4 (1,8)	7 (1,6)
Ranélate de strontium	1 (0,5)	2 (0,9)	3 (0,7)
Utilisation de calcium/vitamine D à l'inclusion – n (%)			
Calcium et vitamine D	212 (97,2)	213 (97,7)	425 (97,5)
Calcium	2 (0,9)	0	2 (0,5)
Vitamine D	2 (0,9)	3 (1,4)	5 (1,1)

DMO : densité minérale osseuse ; ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; PTH : Parathormone ; SERM : Modulateur Sélectif des Récepteurs des Estrogènes.

► Critères de jugement principal : variation de la DMO au niveau de la hanche jusqu'au 12^{ème} mois (étude STRUCTURE ; analyse principale ; population PAS)

Le critère de jugement principal était analysé sur la population d'analyse principale (PAS) qui pour rappel était définie comme les patientes randomisées ayant une évaluation de la DMO au niveau de la hanche à l'instauration et au moins une évaluation après l'instauration du traitement (selon le groupe de randomisation). Cette population était constituée de 206 patientes dans le groupe romosozumab et de 209 patientes dans le groupe téraparatide.

La moyenne des moindres carrés de la variation de la DMO mesurée par ostéodensitométrie au niveau de la hanche de l'inclusion jusqu'au 12^{ème} mois (c'est-à-dire la moyenne des variations aux 6^{ème} et 12^{ème} mois) a été de 2,6 % (IC_{95%} [2,2 ; 3,0]) dans le groupe romosozumab et de - 0,6 % (IC_{95%} [-1,0 ; -0,2]) dans le groupe téraparatide. La différence intergroupe de 3,2 % (IC_{95%} [2,7 ; 3,8]) était statistiquement significative au seuil alpha bilatéral de 5 % (p < 0,0001).

Analyse de sensibilité

Les résultats de l'analyse de sensibilité menée sur la population per protocol ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale (différence moyenne entre les groupes = + 3,3%).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité du romosozumab par rapport au tériparatide ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les critères secondaires hiérarchisés pouvaient être analysés selon l'analyse hiérarchique prédéfinie au protocole.

A noter que si la différence entre les groupes sur un des critères secondaires hiérarchisés n'atteignait pas la significativité statistique, la séquence hiérarchique était rompue et les critères suivants étaient considérés comme exploratoires (sans degré de significativité rapporté).

Les résultats sur les critères secondaires hiérarchisés sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous dans l'ordre hiérarchique prédéfini au protocole.

Tableau 4. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude STRUCTURE ; population PAS)

Critères de jugement secondaires	Groupe romosozumab (n = 206 / 176)*	Groupe tériparatide (n = 209 / 178)*
1. DMO mesurée par DXA au niveau de la hanche à 6 mois		
n	203	203
Variation de la MMC depuis l'inclusion (ET)	2,3 (0,2)	-0,8 (0,2)
Δ (ET) ; [IC _{95%}] ; p	3,1 (0,3) ; [2,5 ; 3,7] ; < 0,0001	
2. DMO mesurée par DXA au niveau de la hanche à 12 mois		
n	197	202
Variation de la MMC depuis l'inclusion (ET)	2,9 (0,2)	-0,5 (0,2)
Δ (ET) ; [IC _{95%}] ; p	3,4 (0,3) ; [2,8 ; 4,0] ; < 0,0001	
3. DMO corticale, mesurée par QCT au niveau de la hanche à 6 mois		
n	163	156
Variation de la MMC depuis l'inclusion (ET)	0,7 (0,2)	-2,7 (0,2)
Δ (ET) ; [IC _{95%}] ; p	3,4 (0,3) ; [2,8 ; 4,0] ; < 0,0001	
4. DMO corticale, mesurée par QCT au niveau de la hanche à 12 mois		
n	163	159
Variation de la MMC depuis l'inclusion (ET)	1,1 (0,3)	-3,6 (0,3)
Δ (ET) ; [IC _{95%}] ; p	4,6 (0,4) ; [3,9 ; 5,3] ; < 0,0001	
5. DMO intégrale, mesurée par QCT au niveau de la hanche à 6 mois		
n	163	156
Variation de la MMC depuis l'inclusion (ET)	2,3 (0,2)	-0,8 (0,2)
Δ (ET) ; [IC _{95%}] ; p	3,1 (0,3) ; [2,5 ; 3,6] ; < 0,0001	
6. DMO intégrale, mesurée par QCT au niveau de la hanche à 12 mois		
n	163	159
Variation de la MMC depuis l'inclusion (ET)	3,4 (0,2)	-0,2 (0,2)
Δ (ET) ; [IC _{95%}] ; p	3,6 (0,3) ; [2,9 ; 4,2] ; < 0,0001	
7. Résistance osseuse, mesurée par FEA au niveau de la hanche à 6 mois		
n	164	163
Variation de la MMC depuis l'inclusion (ET)	2,1 (0,2)	-1,0 (0,2)
Δ (ET) ; [IC _{95%}] ; p	3,1 (0,3) ; [2,4 ; 3,8] ; < 0,0001	
8. Résistance osseuse, mesurée par FEA au niveau de la hanche à 12 mois		
N	159	155
Variation de la MMC depuis l'inclusion (ET)	2,5 (0,4)	-0,7 (0,4)
Δ (ET) ; [IC _{95%}] ; p	3,2 (0,6) ; [2,1 ; 4,3] ; < 0,0001	

DXA : ostéodensitométrie ; QCT : tomodynamométrie quantitative ; FEA : analyse des éléments finis ; ET : écart-type ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; DMO : densité minérale osseuse ; Δ : différence intergroupe de la variation ; MMC : moyenne des moindres carrés ; p : degré de significativité

* La population PAS pour l'analyse des critères de jugement secondaires mesurés par DXA était de 206 dans le groupe romosozumab et de 2019 dans le groupe tériparatide. La population PAS pour l'analyse des critères de jugement secondaires mesurés par QCT et FEA était quant à elle de 176 patientes dans le groupe romosozumab et de 178 patientes dans le groupe tériparatide.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, les résultats portant sur les autres critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont donc pas décrits dans le présent avis.

A noter qu'aucun critère de jugement évaluant la survenue de fracture n'a été prévu au protocole dans cette étude.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique et traitées par romosozumab a été analysée uniquement dans l'étude ARCH à l'aide des questionnaires OPAQ-SV et EQ-5D utilisés en tant que critères de jugements secondaires exploratoires. Bien que cette étude ait été menée en double aveugle, il s'agissait d'analyses exploratoires réalisées sans méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude ARCH

► Population de tolérance

Pour rappel, la population de tolérance de l'étude ARCH était composée de 4 054 patientes, 2 040 dans le groupe romosozumab et 2 014 dans le groupe alendronate.

► Exposition au traitement

Pendant la période de traitement en double aveugle de 12 mois, le nombre moyen de doses de romosozumab SC (ou de placebo) a été de 10,9 dans le groupe romosozumab et de 10,9 dans le groupe alendronate. Au total respectivement 74,8 % et 75,2 % des patientes des groupes romosozumab et alendronate ont reçu les 12 doses de romosozumab ou placebo.

Dans le groupe expérimental, l'exposition moyenne cumulée au romosozumab était de 2 261,1 mg.

► Événements indésirables (EI)

Le pourcentage de patientes ayant eu au moins un EI pendant les 12 premiers mois de traitement en double aveugle a été de 75,7 % (n = 1544) dans le groupe romosozumab et de 78,6 % (n = 1584) dans le groupe alendronate. Lors de l'analyse principale (après que toutes les patientes ont été suivies au moins 24 mois), ces pourcentages étaient respectivement de 86,6 % et de 88,6 %.

Les événements indésirables les plus fréquents (≥ 5 % des patientes dans un des deux groupes) pendant la période de 12 mois sont décrits dans le tableau ci-dessous. Aucun événement indésirable ne semblait plus fréquent dans un groupe de traitement. Les EI les plus fréquents étaient des rhinopharyngites, des douleurs dorsales et des arthralgies. Les résultats étaient similaires concernant la nature des EI les plus fréquents jusqu'à l'analyse principale (suivi d'au moins 24 mois pour toutes les patientes).

Tableau 5. Événements indésirables les plus fréquents (étude ARCH, population de tolérance)

Événement indésirable	Groupe romosozumab (n = 2040)	Groupe alendronate (n = 2014)
	n (%)	n (%)
Rhinopharyngite	213 (10.4)	218 (10.8)
Douleur dorsale	186 (9.1)	228 (11.3)
Arthralgie	166 (8.1)	193 (9.6)
Chute	131 (6.4)	152 (7.5)
Infection respiratoire haute	130 (6.4)	132 (6.6)
Douleur aux extrémités	121 (5.9)	131 (6.5)
Arthrose	116 (5.7)	112 (5.6)
Hypertension	114 (5.6)	132 (6.6)
céphalée	105 (5.1)	110 (5.5)
Infection urinaire	104 (5.1)	134 (6.7)
Diarrhée	103 (5.0)	93 (4.6)
Bronchite	89 (4.4)	101 (5.0)

A noter que la fréquence des événements indésirables était également similaire entre les groupes en fonction des sous-groupes d'âges (> 75 ans et < 75 ans).

► Événements indésirables graves (EIG)

Le pourcentage de patientes ayant eu au moins un EIG pendant les 12 premiers mois de traitement en double aveugle a été de 12,8 % (n = 262) dans le groupe romosozumab et de 13,8 % (n = 278) dans le groupe alendronate. Lors de l'analyse principale (après que toutes les patientes aient été suivies au moins 24 mois), ces pourcentages étaient respectivement de 28,7 % et de 30,0 %.

Les EIG les plus fréquents pendant les 12 premiers mois de traitement étaient les pneumonies (0,8 % vs 0,8 %), les infections urinaires (0,8 % vs 0,8 %), les fractures du fémur (0,5 % vs 0,6 %), du radius (0,4 % vs 0,6 %), du col fémoral (0,2 % vs 0,6 %). Il ne semblait pas y avoir de différence entre les groupes hormis sur les événements de fractures qui semblaient un peu plus fréquents dans le groupe alendronate par rapport au groupe romosozumab pendant les 24 mois de traitement.

► Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Le pourcentage de patientes ayant eu au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement pendant les 12 premiers mois de traitement en double aveugle a été de 3,4 % (n = 70) dans le groupe romosozumab et de 3,2 % (n = 64) dans le groupe alendronate. Lors de l'analyse principale (après que toutes les patientes ont été suivies au moins 24 mois), ces pourcentages étaient respectivement de 6,5 % et de 7,2 %.

Les EI les plus fréquents (> 3 patientes) pendant les 12 premiers mois étaient les nausées (0,2 % [n = 4] vs < 0,1 % [n = 2]), la dyspepsie (0,2 % [n = 4] vs < 0,1 % [n = 1]), et des douleurs abdominales (0,1 % [n = 3] vs 0,2 % [n = 4]).

► Décès

Au total, pendant les 12 premiers mois de traitement, 30 patientes (1,5 %) du groupe romosozumab et 21 patientes (1,0 %) du groupe alendronate ont eu un EI ayant entraîné le décès. Les EI les plus fréquents étaient les infarctus du myocarde (3 patientes du groupe romosozumab vs 0 dans le groupe alendronate), les insuffisances cardiaques (2 vs 1 patient), les pneumonies (1 vs 3), les AVC (1 vs 2) ainsi que le décès ou la mort subite (2 vs 4). L'Hazard Ratio du risque de décès toute cause chez les patients d'âge ≥ 75 ans était de 2,4 (IC_{95%} [1,03 ; 5,40]).

A noter que 3 décès ont été jugés liés au traitement par l'investigateur dans le groupe alendronate (pneumonie, cancer du col de l'utérus et AVC) pendant la période de traitement en double aveugle (12 mois). Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement dans le groupe romosozumab.

► Événements indésirables d'intérêt particulier

Les événements d'intérêt particulier dans cette étude étaient l'hypocalcémie, les réactions au site d'injection, les événements liés à l'hypersensibilité ou les tumeurs, l'hyperostose et l'arthrose ainsi que les événements confirmés (par un comité d'évaluation indépendant) de fracture fémorale atypique et d'ostéonécroses de la mâchoire.

La fréquence des EI d'intérêt particulier était le plus souvent comparable entre les groupes. Il a été noté néanmoins plus de réactions au site d'injection (essentiellement des douleurs, des érythèmes/rashes/prurits ou des saignements) dans le groupe romosozumab (4,4 % vs 2,6 %) ; aucun n'ayant été considéré comme grave. Une différence numérique sur les événements cardiovasculaires graves confirmés a également été observée entre les groupes romosozumab et alendronate dans l'étude ARCH (n = 50 ; 2,5 % vs. n = 38 ; 1,9 %). En particulier, 16 femmes (0,8 %) ont eu un infarctus du myocarde dans le groupe romosozumab vs 5 femmes (0,2 %) dans le groupe alendronate et 13 femmes (0,6 %) ont eu un AVC dans le groupe romosozumab vs 7 femmes (0,3 %) dans le groupe alendronate. Les événements cardiovasculaires majeurs (MACE), c'est-à-dire décès, infarctus du myocarde grave et AVC, ont été rapportés pour 53 patients (2,6 %) dans le groupe romosozumab et 32 patients (1,6 %) dans le groupe alendronate à 12 mois (HR = 1,66 : IC_{95%} [1,07 ; 2,58]). Ce déséquilibre en termes de MACE était retrouvé principalement dans le sous-groupe des patients ≥ 75 ans (HR = 1,93 ; IC_{95%} [1,01 ; 3,67] vs HR = 1,76 ; IC_{95%} [0,74 ; 4,20]) et a persisté jusqu'à 24 mois de suivi selon l'EPAR.

Aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture fémorale atypique n'a été rapporté.

8.3.1.2 Etude STRUCTURE

► Population de tolérance

Pour rappel, la population de tolérance de l'étude STRUCTURE était composée de 432 patientes, 218 dans le groupe romosozumab et 214 dans le groupe téraparatide.

► Exposition au traitement

L'exposition moyenne cumulée aux traitements n'était pas connue. Le nombre moyen de doses reçues pendant les 12 mois de l'étude était de 11,1 doses dans le groupe romosozumab et de 302,6 doses dans le groupe téraparatide.

► Evénements indésirables (EI)

Le pourcentage de patientes ayant eu au moins un EI a été de 75,2 % (n = 164) dans le groupe romosozumab et de 69,2 % (n = 148) dans le groupe téraparatide.

Les événements indésirables les plus fréquents (≥ 5 % des patientes dans un des deux groupes) pendant la période de 12 mois sont décrits dans le tableau ci-dessous. Les EI les plus fréquents étaient des rhinopharyngites, des douleurs dorsales et des arthralgies. Les événements douloureux (arthralgies, douleur dorsale, douleur musculosquelettique, douleur aux extrémités) semblaient légèrement plus fréquents dans le groupe romosozumab. A noter que les hypercalcémies étaient beaucoup plus fréquentes dans le groupe téraparatide (10,3 % vs 0,9 %).

Tableau 6. Evénements indésirables les plus fréquents (étude STRUCTURE, population de tolérance)

Événement indésirable	Groupe romosozumab (n = 218)	Groupe téraparatide (n =214)
	n (%)	n (%)
Rhinopharyngite	28 (12,8)	22 (10,3)
Arthralgie	22 (10,1)	13 (6,1)
Douleur dorsale	19 (8,7)	12 (5,6)
Céphalée	14 (6,4)	9 (4,2)
Chute	12 (5,5)	5 (2,3)
Douleur musculosquelettique	11 (5,0)	5 (2,3)
Douleur aux extrémités	11 (5,0)	4 (1,9)
Infection respiratoire haute	11 (5,0)	9 (4,2)
Hypercalcémie	2 (0,9)	22 (10,3)

A titre informatif, le pourcentage d'EI jugés liés au traitement par l'investigateur était de 21,1 % (n = 46) dans le groupe romosozumab et de 18,2 % (n = 39) dans le groupe téraparatide. Le plus fréquent était les douleurs au site d'injection rapportées pour 2,8 % des patientes du groupe romosozumab et 0,9 % des patientes du groupe téraparatide.

► Evénements indésirables graves (EIG)

Le pourcentage de patientes ayant eu au moins un EIG pendant les 12 mois de l'étude a été de 7,8 % (n = 17) dans le groupe romosozumab et de 10,7 % (n = 23) dans le groupe téraparatide. Les EIG les plus fréquents ont été des fibrillations auriculaires (2 patientes du groupe romosozumab), des pneumonies et des douleurs abdominales (2 patientes du groupe téraparatide).

Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

► Evénements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Le pourcentage de patientes ayant eu au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 2,8 % (n = 6) dans le groupe romosozumab et de 5,6 % (n = 12) dans le groupe téraparatide. Aucun de ces événements n'a concerné plus d'un patient et aucun n'a entraîné l'arrêt de l'étude.

► Décès

Au total, 2 décès ont été rapportés dans l'étude STRUCTURE, un décès dans le groupe romosozumab (hémorragie massive causant un arrêt cardiaque, 2 mois après la dernière dose de traitement chez un patient atteint diagnostiqué avec une leucémie) et un décès dans le groupe téraparatide (hémorragie gastrointestinale 3 jours après la fin de l'étude). Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au traitement.

► Evénements indésirables d'intérêt particulier

Les événements d'intérêt particulier dans cette étude étaient l'hypocalcémie, les réactions au site d'injection, les événements liés à l'hypersensibilité ou les tumeurs, l'hyperostose et l'arthrose. Les événements d'ostéonécrose de la mâchoire, de fracture fémorale atypique et d'événements cardiovasculaires n'ont pas été évalués en tant qu'événements d'intérêt dans cette étude.

Au total, seules les réactions au site d'injection ont été plus fréquentes dans le groupe romosozumab (7,8 % ; n = 17 vs 2,8 % ; n = 6). A noter que 3 patientes ont eu une hypocalcémie dans le groupe romosozumab (vs 0 dans le groupe tériparatide). Les événements d'arthrose et de tumeur étaient strictement comparables entre les groupes. Les événements liés à l'hypersensibilité semblaient légèrement plus fréquents dans le groupe tériparatide (10,3 % vs 7,8 %).

8.3.1.3 Etude FRAME

L'étude FRAME (20070337) est une étude de phase III randomisée comparative versus placebo, en double aveugle, avec relai par dénosumab en ouvert, chez des patientes atteintes d'ostéoporose avec ou sans antécédents de fracture.

L'analyse de tolérance a été menée chez 3 581 patientes du groupe romosozumab et 3 576 patientes du groupe placebo.

Le nombre médian de doses reçues pendant la période de traitement en double aveugle 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). Enfin, 3087 patientes du groupe romosozumab (86,2 %) ont reçu au moins une dose de dénosumab en ouvert et 3112 patients du groupe placebo (87,0 %). Au total, parmi celles ayant reçu au moins une dose, respectivement 97,3 % et 97,1 % ont reçu 2 doses dans les groupes placebo et romosozumab.

Pendant la période de traitement en double aveugle de 12 mois, les fréquences des événements indésirables, des EI graves, des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement et des décès ont été comparables entre les groupes romosozumab et placebo (respectivement 78,4 % vs 79,7 % ; 9,6 % vs 8,7 % ; 2,9 % vs 2,6 % ; 0,8 % vs 0,6 %). Les pourcentages étaient également comparables lors de l'analyse à 24 mois (85,3 % vs 85,8 % ; 15,8 % vs 15,1 % ; 3,4 % vs 3,1 % ; 1,5 % vs 1,3 %).

Pendant la période de 12 mois en double aveugle, les EI le plus fréquemment rapportés (> 10 % dans les groupes romosozumab et placebo) étaient des arthralgies (13,0 % vs 12,0 %), des rhinopharyngites (12,8 % vs 12,2 %) et des douleurs dorsales (10,5 % vs 10,6 %). A 24 mois, il y avait également des douleurs aux extrémités (10,1 % vs 10,2 %) et des chutes (10,8 % vs 12,8 %). Les EI le plus fréquents étaient des pneumonies (19 [0,5%] dans le groupe romosozumab versus 10 [0,3%]). Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement les plus fréquents étaient des douleurs aux extrémités (8 [0,2%] vs 1 [<0,1]) et des douleurs musculosquelettiques (2 [<0,1] vs 6 [0,2]).

Les EI ayant entraîné le décès, on note que 4 décès dans le groupe romosozumab ont fait suite à un cancer pulmonaire, que 2 patients dans le groupe placebo ont eu un AVC fatal (vs 0 dans le groupe romosozumab) et que 2 patients de chaque groupe est décédé d'un infarctus du myocarde. A noter également une thrombose veineuse profonde ayant entraîné le décès du patient dans le groupe romosozumab et considéré comme liée au traitement. A noter que 19 décès (toutes causes) ont été rapportés dans le groupe romosozumab vs 8 dans le groupe placebo ; HR = 2,4 ; IC_{95%} [1,03 ; 5,40].

Concernant les événements d'intérêts particuliers rapportés pendant la période en double aveugle de 12 mois, les fréquences étaient comparables entre les groupes à l'exception des réactions au site d'injections plus fréquentes dans le groupe romosozumab (187 [5,2%] vs 104 [2,9%]). On note également des événements d'hypersensibilité (6,8 % dans le groupe romosozumab vs 6,9 % dans le groupe placebo), des cancers (1,6 % vs 1,9 %), des hyperostoses (0,5 % vs 0,8 %), des arthroses (7,8 % vs 8,8 %) ainsi qu'1 événement d'ostéonécrose de la mâchoire et 1 événement de fracture fémorale atypique dans le groupe romosozumab.

8.3.1.4 Données poolées

Des données poolées issues d'une base de données de tolérance ont été fournies par le laboratoire dans le cadre de la procédure d'AMM. Cette base de données a inclus 11 553 patients traités dans une des 19 études cliniques du romosozumab. Parmi ceux-ci 7 681 patients ont reçu au moins une

administration de romosozumab à n'importe quelle dose ou fréquence, dont 6 358 ont reçu le romosozumab à la dose mensuelle de 210 mg, et 3 972 ont reçu un placebo. Par ailleurs, un groupe contrôle incluant 6 155 patients qui ont reçu le placebo, l'alendronate, le téraparatide et/ou le dénosumab a été intégré à cette base de données.

Plusieurs populations de tolérance ont été définies à partir de cette base de données, dont :

- La population de patients ayant reçu le traitement dans une des 4 études ayant une période de traitement de 12 mois en double aveugle vs placebo
- La population de patients ayant reçu le romosozumab (à n'importe quelle dose) ou un comparateur (actif ou placebo) dans une des études de phase II ou III du développement
- La population de patients des 3 études pivots du romosozumab (FRAME-ARCH-BRIDGE)

Cette analyse poolée montre que le nombre d'événements indésirables a été généralement comparable entre les groupes romosozumab et contrôle dans les essais cliniques. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des rhinopharyngites, des céphalées, des toux, des arthralgies, des dyspepsies, des œdèmes périphériques et des spasmes périphériques.

Les événements indésirables plus fréquents chez les patients traités par romosozumab à 12 mois étaient les réactions au site d'injection (5,2 vs 2,9 %), les spasmes musculaires (4,4 vs 3,9 %), les douleurs cervicales (2,1 % vs 1,5 %) et les cataractes (2,1 % vs 1,6 %).

Les événements d'intérêt particulier du romosozumab sont les hypocalcémies, les événements d'hypersensibilité, les réactions au site d'injection, l'hyperostose, l'arthrose, les fractures fémorales atypiques et les ostéonécroses de la mâchoire. Des réactions d'hypersensibilité (angioœdème, urticaire, érythème) ont été mises en évidence chez les patients traités par romosozumab et ont été plus fréquentes par rapport au groupe contrôle dans plusieurs études. Aucun cas d'ostéosarcome n'a été rapporté bien qu'un suivi à plus long terme soit nécessaire. Des événements d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture atypique du fémur ont été rapportés dans les groupes avec une exposition prolongée à un traitement antirésorptif (romosozumab/dénosumab, romosozumab/alendronate, alendronate/alendronate). Des cas d'infections, notamment pneumonies, rhinopharyngites et sinusites, ont été rapportés de façon plus fréquente chez les patientes traitées par romosozumab par rapport au placebo dans l'étude FRAME, dû principalement à un déséquilibre dans le sous-groupe de patientes ≥ 75 ans. Des hypocalcémies sous romosozumab ont également été rapportées dans les études cliniques chez les patientes atteintes d'OPM.

Enfin le développement d'anticorps anti-romosozumab a été fréquent dans les études cliniques. Environ 20 % des patients ont développé des anticorps liants après une administration répétée du traitement contre seulement 0,8 % pour les anticorps neutralisants. L'incidence ne semblait néanmoins pas plus élevée que dans les autres populations et aucune conséquence clinique significative ne semble avoir été mise en évidence.

▪ **Evènements cardiovasculaires graves et décès**

Compte tenu du mécanisme d'action du romosozumab les événements cardiovasculaires ont été surveillés pendant le développement. En effet, le romosozumab est un inhibiteur de la sclérostine qui est exprimée de manière constitutive dans l'aorte et dans les foyers calcifiés vasculaires et qui antagonise la voie de signalisation WNT. Celle-ci est connue pour jouer un rôle dans les dysfonctions endothéliales, le processus d'inflammation et le processus de calcification vasculaire.¹⁴

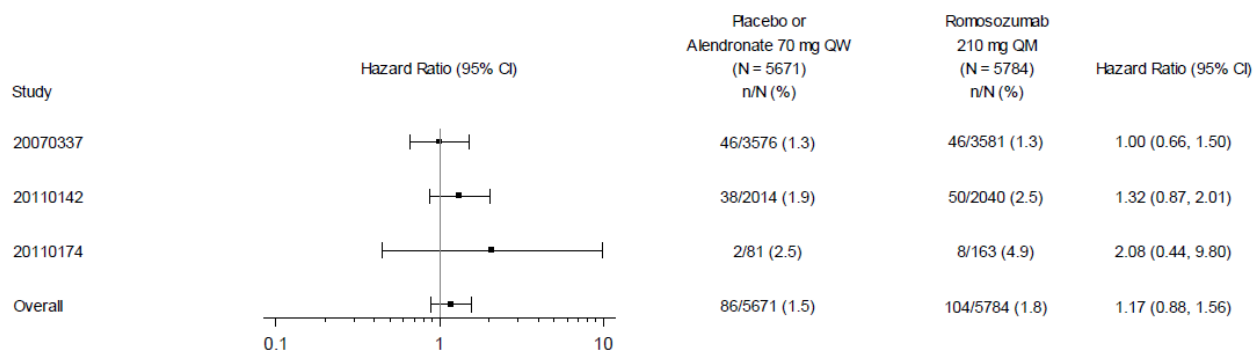
Au cours des études pivots du romosozumab (études FRAME, ARCH et BRIDGE), les événements indésirables graves d'origine cardiovasculaire, ont donc été analysés par un comité d'évaluation indépendant (*Duke Clinical Research Institute*). Une analyse post-hoc ultérieure par le groupe d'experts américain *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) a également été conduite sur l'ensemble des événements indésirables d'origine cardiovasculaire.

Les événements cardiovasculaires graves et les décès, notamment cardiovasculaires, sont résumés dans le tableau 7 ci-dessous.

¹⁴ Catalano et al. Sclerostin and vascular pathophysiology. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21 ; 4779.

Concernant les décès, dans la population de tolérance des 3 études pivots du romosozumab, un nombre plus important d'événements indésirables ayant entraîné le décès a été retrouvé dans le groupe romosozumab par rapport au groupe contrôle (61/5784 [1,1%] vs 47/5671 [0,8%]) ; HR = 1,28 ; IC_{95%} [0,87 ; 1,87]). Cette différence était principalement retrouvée dans les essais pivots FRAME et ARCH (HR = 1,20 et 1,37 respectivement). 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 ; IC_{95%} [0,78 ; 2,37]). Une analyse en sous-groupe suggère que le sur-risque de décès est principalement mis en évidence dans la population de patients âgés (≥ 75 ans) avec 46 événements dans le groupe romosozumab (2,0 %) vs 26 événements dans le groupe contrôle (1,2 %) soit un HR = 1,71 ; IC_{95%} [1,05 ; 2,78] alors que l'Hazard Ratio était de 0,71 ; IC_{95%} [0,37 ; 1,39] dans le sous-groupe de patients < 75 ans. A noter que dans l'étude FRAME 19 décès (toutes causes) ont été rapportés dans le groupe romosozumab vs 8 décès dans le groupe placebo ; HR = 2,4 ; IC_{95%} [1,03 ; 5,40]. L'EPAR précise que la différence chez les patients âgés était principalement due aux événements cardiaques (11 [0,5%] versus 4 [0,2%]) et aux cancers (7 [0,3%] vs 3 [0,1%]). L'analyse des co-morbidités et facteurs de risque n'a pas mis en évidence de déséquilibre entre les sous-groupes. La plupart des décès n'a pas été considéré comme lié au traitement.

Dans l'analyse poolée des données de tolérance des 3 études pivots, une différence numérique a été mise en évidence en défaveur du romosozumab sur le nombre d'événements indésirables graves cardiovasculaires (en particuliers 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 ; IC_{95%} [0,88 ; 1,56]). La figure 3 ci-dessous décrit l'incidence des événements indésirables cardiaques graves pendant les 12 premiers mois dans les 3 études pivots. A noter que cette différence s'est maintenue et était statistiquement significative à la fin du suivi pour les événements vasculaires cérébraux (HR = 1,41 ; IC_{95%} [1,02 ; 1,94]). Une différence statistiquement significative a également été retrouvée à 12 mois sur le nombre d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs - MACE (AVC, IdM ou décès d'origine cardiovasculaire) avec un HR = 1,37 ; IC_{95%} [1,01 ; 1,85]. La figure 4 ci-dessous présente l'incidence des MACE pendant les 12 premiers mois dans les 3 études pivots.



N = Number of subjects who received at least 1 dose of investigational product in the 12-month double-blind period

NE = Not estimable

Hazard ratio and 95% CI are based on Cox proportional hazards model; overall estimates are based on Cox proportional hazards model stratified by study comparing romosozumab versus 'control' (either placebo or alendronate).

Study 20070337 used 1:1 randomization allocation ratio between romosozumab and placebo.

Study 20110142 used 1:1 randomization allocation ratio between romosozumab and alendronate.

Study 20110174 used 2:1 randomization allocation ratio between romosozumab and placebo.

Figure 3. Forest plot de l'incidence des EIG cardiaques (analyse poolée BRIDGE – FRAME – ARCH)

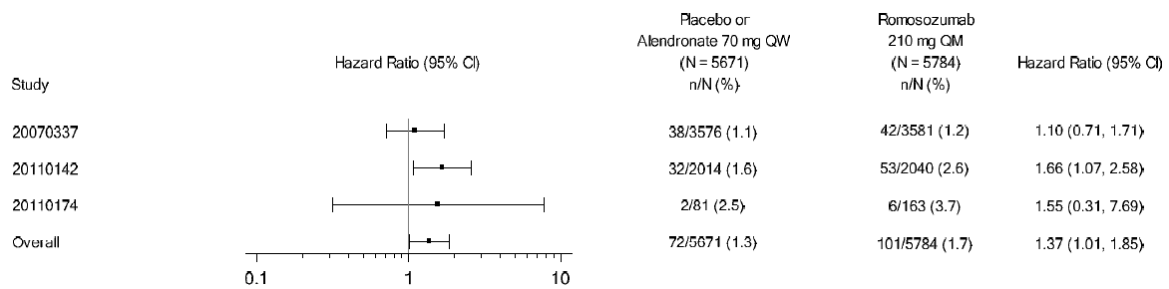


Figure 4. Forest plot de l'incidence des MACE (analyse poolée des études BRIDGE – FRAME – ARCH)

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 (bien que l'effectif soit faible) mais pas dans l'étude FRAME (menée chez des patientes plus jeunes de plus faible risque fracturaire).

Dans l'étude ARCH (vs alendronate), une différence numérique sur les événements cardiovasculaires graves confirmés a donc été observée entre les groupes romozosumab et alendronate (50 [2,5%] vs. 38 [1,9%] ; HR = 1,32 ; IC_{95%} [0,67 ; 2,01]) à 12 mois. La différence était statistiquement significative pour les EIG cardiaques (6 [0,3%] vs 16 [0,8%] ; HR = 2,68 ; IC_{95%} [1,05 ; 6,84]. A noter qu'à la fin du suivi (suivi médian de 33 mois), le déséquilibre entre les groupes s'est réduit entre le groupe alendronate et romozosumab (122 [6,1%] vs 133 [6,5%] ; HR = 1,08 ; IC_{95%} [0,84 ; 1,39]) mais il existait toujours une différence sur les événements cérébraux graves (27 [1,3%] vs 45 [2,2%] ; HR = 1,66 ; IC_{95%} [1,03 ; 2,69]). Une différence statistiquement significative sur les MACE a également été retrouvée dans l'étude ARCH (HR = 1,66 ; IC_{95%} [1,07 ; 2,58]). Suite à l'analyse post-hoc menée par le groupe TIMI, le nombre de femmes ayant des MACE était de 41 (2,0 %) dans le groupe romozosumab et de 22 (1,1 %) dans le groupe alendronate, ce qui donne un rapport de risque de 1,87 (IC_{95%} [1,11 ; 3,14]) pour le romozosumab par rapport à l'alendronate.

Considérant la discordance sur le risque cardiovasculaire entre les deux essais pivots de grande taille (ARCH et FRAME) de nombreuses analyses ont été effectuées à la demande de l'EMA.

Les caractéristiques des patientes des deux études ont été comparées. Les patientes de l'étude FRAME étaient plus jeune (d'environ 4 ans en moyenne) et avaient une ostéoporose moins sévère. Il semble que les patientes de l'étude ARCH présentaient également plus d'antécédents d'hypertension et de maladies cardiovasculaires. Néanmoins aucun déséquilibre concernant d'éventuels facteurs de risque cardiovasculaires n'a été mis en évidence entre les groupes de traitement des deux études.

L'effet protecteur de l'alendronate a également été exploré, mais à ce jour cet effet n'a pas été démontré et ne pourrait se discuter qu'à long terme. De plus l'analyse de l'incidence des événements cardiovasculaires dans le temps a montré que ces événements étaient moins nombreux la première année dans le groupe alendronate et avaient tendance à augmenter les années suivantes. A contrario l'incidence des événements cardiovasculaires chez les patientes ayant reçu le romozosumab a diminué après la 2^{ème} année alors que les patients ont eu un relai par alendronate.

Afin d'explorer le déséquilibre retrouvé dans l'étude ARCH, des analyses en sous-groupes ont été menées en fonction notamment de l'âge, du statut tabagique, des antécédents ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Aucun des sous-groupes n'a montré une absence de risque. Le nombre d'événements cardiovasculaires était supérieur dans le groupe romozosumab vs contrôle dans chaque sous-groupe.

Concernant principalement l'âge des patientes, le déséquilibre en défaveur de romozosumab par rapport au groupe contrôle était plus prononcé dans le sous-groupe des patients ≥ 75 ans (52 [2,3%] vs 34 [1,6%] ; HR = 1,46 ; IC_{95%} [0,95 ; 2,26]) que chez les patients de < 75 ans (25 [0,7%] vs 19 [0,5%] ; HR = 1,27 ; IC_{95%} [0,70 ; 2,32]).

Cette différence entre sous-groupes d'âge se retrouvait également en termes de MACE dans l'étude ARCH. Comme le montre la figure 5 ci-dessous et le tableau 7, la différence entre le groupe

romosozumab et alendronate était statistiquement significative en défaveur du groupe romosozumab concernant les MACE (27 [2,5%] vs 14 [1,3%] ; HR = 1,93 ; IC_{95%} [1,01 ; 3,67]). Cette différence était moins marquée dans le sous-groupe < 75 ans (HR = 1,76 ; IC_{95%} [0,74 ; 4,20]).

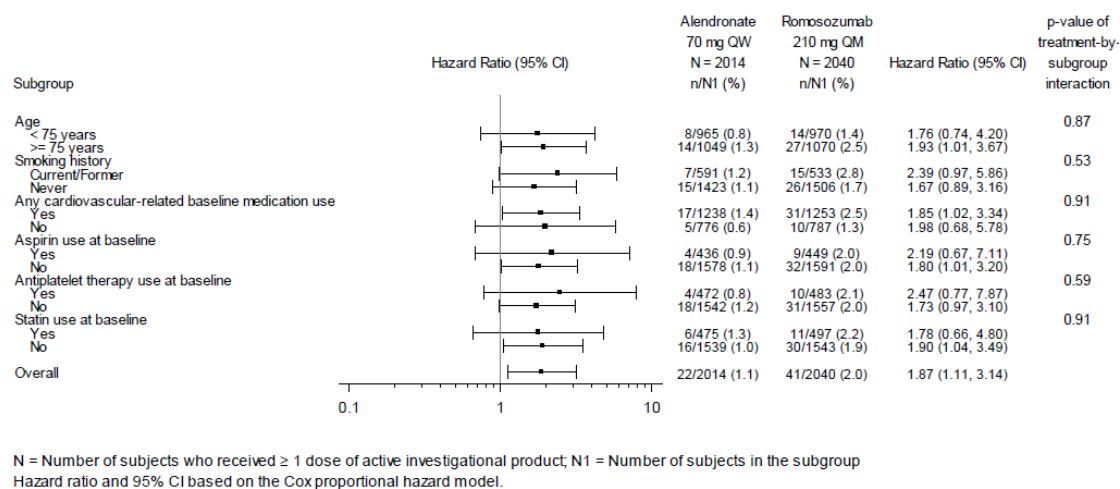


Figure 5. Forest plot de l'analyse en sous-groupe de l'incidence des MACE à 12 mois (étude ARCH)

Afin de répondre aux interrogations de l'EMA, le laboratoire a également réalisé des analyses sur le risque cardiovasculaire dans la population cible avec un besoin thérapeutique plus élevé et un risque cardiovasculaire moindre, c'est à dire chez les patientes avec une ostéoporose sévère (la quasi-totalité des patients de l'étude ARCH et 40 % des patients 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 événements /1000 patientes. A noter que dans une population de patients sans maladie cardiovasculaire établie (incluant les accidents vasculaires transitoires, les 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.

En termes de risque relatif de MACE (cf. figure 6 ci-dessous), dans la population de patients avec un antécédent d'IdM ou d'AVC (n = 399) on retrouve une incidence de MACE de 4.4 % dans le groupe romosozumab et de 2.6 % dans le groupe contrôle (HR = 1,59 ; IC_{95%} [0,62 ; 4,10]) et dans la population de patients sans antécédents d'IdM ou d'AVC (n = 6534), des incidences respectives de 1,4 % vs 0,9 %, (HR = 1,38 ; IC_{95%} [0.95, 2.02]). A noter que dans la population de patients sans maladie cardiovasculaire confirmée, l'incidence de MACE était de 0,8 % chez les patients traités par romosozumab et de 1,2 % chez les patients du groupe contrôle.

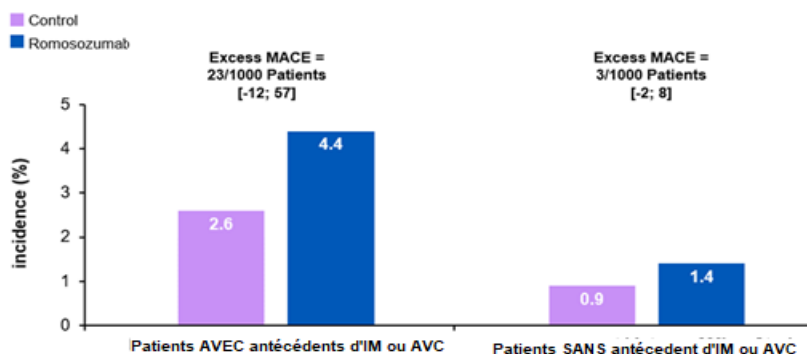


Figure 6. Analyse en sous-groupe de l'incidence des MACE selon la présence ou non d'IdM ou d'AVC

A noter enfin qu'un déséquilibre a aussi été retrouvé dans l'étude STRUCTURE avec des événements cardiaques graves rapporté pour 2,3 % patients du groupe romosozumab et 0,9 % des patients du groupe téraparatide.

Tableau 7. Evènements indésirables cardiaques graves et décès (analyse de tolérance poolée des études BRIDGE – FRAME – ARCH)

Evènements à M12	FRAME		ARCH		BRIDGE		ALL	
	Placebo (n = 3 576)	Romosozumab (n = 3 581)	Alendronate (n = 2 014)	Romosozumab (n = 2 040)	Placebo (n = 81)	Romosozumab (n = 163)	Contrôle (n = 5671)	Romosozumab (n = 5 784)
EIG cardio-vasculaires	46 (1,3) HR = 1,0 (0,66 ; 1,50)	46 (1,3)	38 (1,9) HR = 1,32 (0,67 ; 2,01)	50 (2,5)	2 (2,5) HR = 2,08 (0,44 ; 9,80)	8 (4,9)	85 (1,5) HR = 1,17 (0,88 ; 1,56)	104 (1,8)
EIG cardiaques ischémiques	16 (0,4) HR = 1,0 (0,50 ; 2,00)	16 (0,4)	6 (0,3) HR = 2,68 (1,05 ; 6,84)	16 (0,8)	0 NE	3 (1,8)	22 (0,4) HR = 1,54 (0,90 ; 2,63)	35 (0,6)
EIG cérébraux	11 (0,3) HR = 0,91 (0,39 ; 2,14)	10 (0,3)	7 (0,3) HR = 2,29 (0,94 ; 5,58)	16 (0,8)	1 (1,2) HR = 1,54 (0,16 ; 14,83)	3 (1,8)	19 (0,3) HR = 1,45 (0,81 ; 2,60)	29 (0,5)
Décès cardiovasculaires [§]	15 (0,4) HR = NR	17 (0,5)	12 (0,6) HR = NR	17 (0,9)	1 (1,2) HR = NR	2 (1,3)		
EIG cardiaques dans la population cible*	23/1376 (1,7) HR = NR	14/1352 (1,0)	15/1890 (0,8) HR=NR	31/1916 (1,6)				
EIG cérébraux dans la population cible*	16/1376 (1,2) HR = NR	15/1352 (1,1)	29/1890 (1,5) HR = NR	41/1916 (2,1)				
MACE	38 (1,1) HR = 1,10 (0,71 ; 1,71)	42 (1,2)	32 (1,6) HR = 1,66 (1,07 ; 2,58)	53 (2,6)	2 (2,5) HR = 1,55 (0,31 ; 7,69)	6 (3,7)	72 (1,3) HR = 1,37 (1,01 ; 1,85)	101 (1,7)
MACE < 75 ans			8 (0,8) HR = 1,76 (0,74 ; 4,20)	14 (0,7)			19 (0,5) HR = 1,27 (0,70 ; 2,32)	25 (0,7)
MACE ≥ 75 ans			14 (1,3) HR = 1,93 (1,01 ; 3,67)	27 (2,5)			34 (1,6) HR = 1,46 (0,95 ; 2,26)	52 (2,3)
MACE confirmés	29 (0,8) HR = 1,03 (0,62 ; 1,72)	30 (0,8)	22 (1,1) HR = 1,87 (1,11 ; 3,14)	41 (2,0)				
MACE confirmés dans la population cible*	13/1376 (0,9) HR = 0,70 (0,30 ; 1,63)	9/1352 (0,7)	17/1890 (0,9) HR = 2,19 (1,23 ; 3,88)	37/1916 (1,9)			30/3266 (0,9) [¶] HR = NR	46/3268 (1,4) [¶]
Décès toutes causes	24 (0,7) 1,20 (0,70 ; 2,07)	29 (0,8)	22 (1,1) HR = 1,37 (0,8 ; 2,37)	30 (1,5)			47 (0,8) HR = 1,28 (0,87 ; 1,87)	61 (1,1)
Décès cardiovasculaires [§]	9 (0,3) HR = 0,67 (0,24 ; 1,87)	6 (0,2)	5 (0,2) HR = 1,97 (0,68 ; 5,77)	10 (0,5)				
Décès non cardiovasculaires	9 (0,3) HR = 1,33 (0,56 ; 3,16)	12 (0,3)	10 (0,5) HR = 1,18 (0,51 ; 2,74)	12 (0,6)				
Décès indéterminés [§]	6 (0,2) HR = 1,83 (0,68 ; 4,95)	11 (0,3)	7 (0,3) HR = 0,99 (0,35 ; 2,81)	7 (0,3)				
Décès toutes causes ≥ 75 ans	8 (0,7) HR = 2,36 (1,03 ; 5,40)	19 (1,7)	17 (1,6) HR = 1,47 (0,79 ; 2,72)	25 (2,3)			26 (1,2) HR = 1,71 (1,05 ; 2,78)	46 (2,0)
Décès dans la population cible*	8/1376 (0,9) HR = NR	10/1352 (0,7)	20/1890 (1,1) HR = NR	27/1916 (1,4)				

FRAME : étude pivot de phase III vs placebo menée chez les patientes atteintes d'ostéoporose sévère ou non ; ARCH : étude pivot de phase III vs alendronate menée chez les patientes atteintes d'ostéoporose sévère ; BRIDGE : étude pivot de phase III menée vs placebo chez les hommes atteints d'ostéoporose ; HR : Hazard ratio ; NR : non rapporté ; MACE : événement indésirable cardiaque majeur (AVC ou IdM ou décès d'origine cardiovasculaire) ; EIG : événement indésirable grave

*la population cible correspond à la population de l'AMM c'est-à-dire aux patientes avec une ostéoporose sévère sans antécédent d'IdM ou d'AVC

[§]les décès cardiovasculaires comptés dans les EIG cardiovasculaires ont également pris en comptes les décès de cause indéterminée

[¶]cette analyse poolée des événements de MACE dans la population cible n'a inclus que les patients de l'étude FRAME et de l'étude ARCH

8.3.2 Données issues du PGR

La spécialité EVENITY (romosozumab) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR version 0.3 du 09/10/2018) dont les risques importants et informations manquantes sont détaillés ci-dessous.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Hypersensibilité- Immunogénicité- Hypocalcémie- Événements cardiovasculaires graves de type Infarctus du myocarde et AVC
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Ostéonécrose de la mâchoire- Infections graves- Fractures fémorales atypiques
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Effets rebonds de l'ostéoporose

A noter que les activités de pharmacovigilance de routine comprennent :

- une procédure de confirmation des événements d'ostéonécrose de la mâchoire, de fracture fémorale atypique et d'EI cardiovasculaire graves, survenus dans le cadre des études cliniques, a été mise en place
- un questionnaire spécifique pour les événements cardiovasculaires d'infarctus du myocarde et d'AVC dans le cadre de l'utilisation post-AMM.

Le PGR comprend également, en dehors de la surveillance de routine des risques susmentionnés, des mesures additionnelles de minimisation des risques, notamment cardiovasculaires :

- la mise à disposition d'un guide prescripteur et d'une carte de surveillance pour les professionnels de santé et pour les patientes,
- la mise en place de 3 études européennes de sécurité post-autorisation (PASS) menées par l'alliance EU-ADR :
 - o 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.
 - o 1 étude dont l'objectif est de mesurer l'efficacité des mesures additionnelles de réductions du risque

8.3.3 Données issues des PSUR

Les nouvelles données de tolérance proviennent également du dernier rapport de pharmacovigilance (PSUR n° 3) couvrant la période du 08 janvier 2020 au 07 juillet 2020. Durant cette période :

- L'exposition au romosozumab post-autorisation a été de 40 137 patients-années (pour une exposition cumulée de 86 815 patients-années depuis le début de sa mise à disposition)
- 2 163 effets indésirables (considérés comme liés au traitement) ont été rapportés issus de notifications spontanées dont 484 étaient graves (pour un nombre d'effets indésirables cumulé depuis sa mise à disposition de 7 577 dont 1 387 étaient graves)
- 23 effets indésirables ont été rapportés issus d'études post-autorisation non interventionnelles (pour un nombre cumulé depuis sa mise à disposition de 52 effets indésirables)
- Aucune action de sécurité ni modification du document de référence de sécurité n'a été effectuée,
- Aucun nouveau signal de tolérance, autres que ceux répertoriés dans le RCP et le PGR, n'a été mis en évidence.

8.3.4 Données issues du RCP

« 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 survenues chez 6,7 % des patientes traitées par romosozumab.

Une hypocalcémie a été rapportée peu fréquemment (0,4 % des patientes traitées 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 patientes traitées 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
<i>Infections et infestations</i>	Rhinopharyngite Sinusite	Très fréquent Fréquent
<i>Affections du système immunitaire</i>	Hypersensibilité ^a Éruption cutanée Dermatite Urticaire Angiooedème Érythème polymorphe	Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Rare Rare
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypocalcémie ^b	Peu fréquent
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées Accident vasculaire cérébral (AVC) ^c	Fréquent Peu fréquent
<i>Affections oculaires</i>	Cataracte	Peu fréquent
<i>Affections cardiaques</i>	Infarctus du myocarde (IDM) ^c	Peu fréquent
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Arthralgie Cervicalgie Spasmes musculaires	Très fréquent Fréquent Fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Réactions au site d'injection ^d	Fréquent

a. Voir rubriques 4.3 et 4.4 [du RCP].

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 [du RCP].

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 patientes 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 ayant 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. »

08.4 Résumé & discussion

La spécialité **EVENTITY (romosozumab) 105 mg, solution injectable en stylo prérempli**, a obtenu une AMM le 9 décembre 2019 dans le « traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture », soit à partir de la 1^{ère} ligne de traitement.

Le laboratoire sollicite l'inscription de cette spécialité sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une population plus retreinte que celle de l'AMM, à savoir chez les femmes ayant au moins un antécédent de fracture sévère.

Pour rappel, l'ostéoporose est définie par un par un T-score $\leq -2,5$ en l'absence de toute autre cause d'ostéopathie déminéralisante ou fragilisante et est qualifiée de « sévère » en présence d'un antécédent de fracture. Les fractures sévères (associées à un excès de mortalité) sont les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (ESF), de l'extrémité supérieure de l'humérus (ESH), des vertèbres, du bassin, du fémur distal, de 3 côtes simultanées et du tibia proximal **Erreur ! Signet non défini.** Enfin, les patientes à risque élevé de fracture sont définies dans les avis de la Commission comme les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ou, en l'absence de fracture, les patientes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone, un IMC < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'ESF chez un parent du premier degré, une ménopause avant l'âge de 40 ans.

La demande d'inscription repose principalement sur les résultats de 2 études cliniques randomisées contrôlées vs comparateur actif :

- l'étude ARCH qui a comparé le romosozumab pendant 12 mois suivi d'un relai par alendronate à l'alendronate seul chez des patientes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère et ayant au moins un antécédent de fracture ostéoporotique sévère,
- l'étude STRUCTURE qui a comparé le romosozumab au téraparatide pendant 12 mois chez des patientes précédemment traitées par bisphosphonates.

A noter que le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude FRAME, une étude de phase III, randomisée, comparative versus placebo, en double aveugle, avec relai par dénosumab en ouvert. Cette étude ayant été menée chez des patientes atteintes d'OPM dont les 2/3 n'avaient pas d'antécédent de fracture ostéoporotique (ostéoporose non sévère), ce qui ne correspond pas à l'AMM d'EVENTITY (romosozumab), seuls les résultats de tolérance ont été pris en compte.

► Efficacité

▪ 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 avaient 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 24^{ème} mois (4,1 % vs 8,0 % ; $\Delta = 3,9$ % ; 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 % ; $\Delta = 3,3$ % ; 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 12^{ème} et au 24^{ème} 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).

▪ 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 2^{ème} 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 sous-cutané à la dose de 20 μ g par semaine, en ouvert pendant 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 $\leq -2,5$ 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 12^{ème} mois (critère de jugement principal) : 2,6 % (IC_{95%} [2,2 ; 3,0]) vs - 0,6 % (IC_{95%} [-1,0 ; -0,2]) ; $\Delta = 3,2$ % (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 comparant 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.

► Tolérance

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 entraîné 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/rashes/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'événements indésirables graves cardiovasculaires (en particuliers 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 ; IC_{95%} [0,88 ; 1,56]). Une différence statistiquement significative a également été retrouvée à 12 mois sur le nombre d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs - MACE (AVC, IdM ou décès d'origine cardiovasculaire) avec un HR = 1,37 ; IC_{95%} [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 ; IC_{95%} [0,67 ; 2,01]) et une différence statistiquement significative sur les MACE (HR = 1,66 ; IC_{95%} [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 sur-risque 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 ; IC_{95%} [0,95 ; 2,26]) ainsi que les MACE (27 [2,5%] vs 14 [1,3%] ; HR = 1,93 ; IC_{95%} [1,01 ; 3,67]) que chez les patients de < 75 ans, respectivement HR = 1,27 ; IC_{95%} [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 événements /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 ; IC_{95%} [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 ; IC_{95%} [0,8 ; 2,37]). Dans l'analyse poolée, les résultats suggèrent que le sur-risque de décès est principalement due aux patients d'âge ≥ 75 ans (HR = 1,71 ; IC_{95%} [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 ; IC_{95%} [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.

► Discussion

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 relai d'un traitement par bisphosphonates (2^{ème} 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 2^{ème} 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 :
 - o des rhinopharyngites, des arthralgies, des douleurs dorsales, des réactions au site d'injection, des cataractes et des hypocalcémies,
 - o 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).
 - o 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,
- et l'absence de données de tolérance à long terme,

il est attendu un impact d'EVENTITY (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'EVENTITY (romosozumab) chez les femmes d'âge ≥ 75 ans ou < 75 ans avec un antécédent de coronaropathie ne peut être établi compte tenu du sur-risque d'événements cardiovasculaires graves identifié chez ces patientes. En conséquence, EVENTITY (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.

08.5 Programme d'études

EVENTITY (romosozumab) fait l'objet d'un suivi additionnel de pharmacovigilance dans le cadre du PGR qui comprend la réalisation 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. Les rapports finaux de ces études sont respectivement attendus en année 4 (2023/2024) concernant le risque d'infections et en année 5 (2024/2025) pour le risque cardiovasculaire.
- 1 étude dont l'objectif est de mesurer l'efficacité des mesures additionnelles de réductions du risque.

Selon les informations transmises par le laboratoire EVENTITY (romosozumab) ne fait pas l'objet d'autres études en cours ou à venir dans cette indication ou dans une autre.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

La décision de traitement est fonction du risque fracturaire qui dépend de l'existence d'un antécédent de fracture de fragilité et de la densité minérale osseuse (DMO)² mais également d'autres facteurs de risque⁴ (cf. Annexe 1).

Avant tout traitement spécifique, on procédera à la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou d'une carence calcique (chez les sujets les plus âgés notamment), par ajustement des apports alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse. Par ailleurs, l'exercice physique et la prévention des chutes font partie de la prise en charge globale des patientes ostéoporotiques.

Un traitement préventif médicamenteux des fractures est indiqué uniquement devant un risque fracturaire élevé (une DMO dont le T-score $< -2,5$ mais supérieur à -3 , ne suffit pas pour décider d'instaurer un traitement). Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ou, en l'absence de fracture, les patientes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone, un IMC < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'ESF chez un parent du premier degré, une ménopause avant l'âge de 40 ans.

La stratégie thérapeutique dans l'ostéoporose post-ménopausique (OPM) est décrite en Annexe 2. Chez les patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique sévère avec un antécédent de fracture sévère, les traitements recommandés sont :

- l'acide zolédronique, l'alendronate, le risédronate,
- le dénosumab, uniquement en 2^{ème} intention en relais d'un traitement par bisphosphonates,
- et le tériparatide, uniquement chez les patientes ayant au moins 2 fractures vertébrales.

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

Place de EVENITY (romosozumab) 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 relai par alendronate par rapport à l'alendronate seul, sur le risque fracturaire (fractures vertébrales, fractures cliniques et fracture non vertébrales) chez des patientes atteintes d'ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère en 1^{ère} ligne de traitement (étude ARCH),
- de la démonstration de la supériorité d'EVENITY (romosozumab) par rapport au tériparatide, uniquement en termes de DMO (critère de jugement intermédiaire), chez des patientes préalablement traitées par bisphosphonates, soit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement (étude STRUCTURE),
- des incertitudes sur la tolérance en raison 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, menée chez des patientes plus jeunes avec une ostéoporose moins sévère) n'ayant pas retrouvé de différence entre les groupes.

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

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

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

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

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

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 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.

► EVENITY (romosozumab) entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive des fractures ostéoporotiques chez les patientes à risque élevé de fractures.

► Son 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 sur-risque d'événements cardiovasculaires graves et de mortalité identifié chez ces patientes.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. paragraphe 06 du présent avis).

► EVENITY (romosozumab) est un traitement à utiliser uniquement chez les patientes ménopausées < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (cf. paragraphe 09 du présent avis).

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,
- du besoin médical à disposer d'alternatives compte tenu des limites des traitements disponibles en termes notamment d'efficacité au long cours, de tolérance, de contre-indications, de durée maximale d'utilisation recommandée ou possible et d'observance,
- de la réponse partielle au besoin médical 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 médical 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 sur-risque 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, EI, ...)

EVENITY (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 (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.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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.

La Commission donne un avis 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 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 : 65 % (uniquement chez les patientes de < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et sans antécédent de coronaropathie)**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les patientes d'âge < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et sans antécédent de coronaropathie

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'un traitement par EVENITY (romosozumab) administré pendant 12 mois suivi d'un relai par alendronate par rapport à l'alendronate seul chez des patientes atteintes d'ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère en 1^{ère} ligne de traitement (étude ARCH, 4 093 patientes randomisées) en termes notamment d'incidence de :
 - nouvelles fractures vertébrales à 24 mois (critère de jugement principal ; 4,1 % vs 8,0 % ; $\Delta = 3,9$ % ; IC_{95%} [3,50 ; 5,57] ; RR = 0,50 ; OR = 0,48 ; p < 0,001),
 - 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 % ; $\Delta = 3,3$ % ; HR = 0,73 ; IC_{95%} [0,61 ; 0,88] ; p < 0,001) et,
 - fractures non vertébrales à l'analyse principale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; 8,7 % vs 10,6 % ; $\Delta = 1,9$ % ; OR = 0,81 ; IC_{95%} [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 2^{ème} 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,
- et l'absence de données de tolérance à long terme,

la Commission de la Transparence considère qu'EVENITY (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.

Chez les autres patientes

Sans objet

010.3 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.

L'ostéoporose sévère est définie par un antécédent d'une ou plusieurs fractures ostéoporotiques ou fractures de fragilité.

D'après l'étude EPIFRACT¹⁵, 344 000 personnes de plus de 50 ans ont au moins une fracture de fragilité chaque année en France.

Considérant qu'environ 20 % des fractures concernent des femmes de moins de 75 ans⁷, le nombre de femmes ménopausées de < 75 ans ayant une fracture ostéoporotique chaque année en France est donc estimé à 68 800.

La proportion de patientes avec un antécédent de fracture sévère et la proportion de patientes avec un antécédent de coronaropathie ou d'AVC sont difficiles à estimer faute de données épidémiologiques, ce qui ne permet pas une estimation précise de la population cible.

¹⁵ Cortet B et al. Fragility fractures in France: epidemiology, characteristics and quality of life (the EPIFRACT study). Archives of Osteoporosis. 2020; 15:46.

Au total, la population cible incidente d'EVENTITY (romosozumab) est estimée au maximum à 70 000 nouvelles patientes par an.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

► Demandes de données et réévaluation

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

- la place prise par EVENTITY (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.

Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire des résultats des études de sécurité post-autorisation (cf. rubrique 08.5 du présent avis) ainsi que des données actualisées de mortalité, notamment cardiovasculaire, issues des études pivots d'EVENTITY (romosozumab).

La Commission réévaluera cette spécialité dans un délai de 3 ans sur la base des données demandées ci-dessus et de toute autre donnée disponible.

► 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, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, insuffisance rénale sévère...). En cas de doute, un avis cardiologique doit être envisagé.

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

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

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 2 octobre 2020 Date d'examen : 3 février 2021 Date d'adoption : 17 février 2020 Date d'audition du laboratoire : 10 mars 2021
Parties prenantes	Oui (Association Française de Lutte anti Rhumatismale - AFLAR)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>EVENTY 105 mg, solution injectable</u> Boîte de 2 stylos préremplis de 1,17 mL (90 mg/ml) (CIP : 34009 302 044 2 9) Boîte de 6 (3 x 2) stylos préremplis de 1,17 mL (90 mg/ml) (conditionnement multiple) (CIP : 34009 550 724 3 0)
Demandeur	UCB PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 9 décembre 2019 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 de sécurité post-autorisation (PASS) dont les objectifs 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 et de mesurer l'efficacité des mesures de réduction du risque
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament de prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en gériatrie
Code ATC	M05BX06

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Annexe 1. Facteurs de risque de fractures ostéoporotique indépendamment de la DMO (source : Fiche BUM HAS⁴)

* 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 $\geq 7,5$ 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, antiaromatases]), 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 $\geq 7,5$ mg/j ; d'équivalent prednisone) ;
- IMC < 19 ;
- ménopause avant 40 ans ;
- fracture de fragilité du col fémoral chez un parent du premier degré.

► Enfin, certains facteurs n'accroissent pas le risque d'ostéoporose, mais le risque de chute :

- alcoolisme ;
- baisse de l'acuité visuelle ;
- troubles neuromusculaires et/ou orthopédiques.

Annexe 2. Stratégie thérapeutique de l'ostéoporose post-ménopausique (source : Fiche BUM HAS⁴)

