



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mars 2021

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

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Seul l'avis d

atoire

## 1. EVENTITY – inscription

**Mme GATTULLI, pour la HAS.-** Pour ce dossier, il n’y a pas de déport. Je fais rentrer le laboratoire.

*(Dr Cesar LIBANATI, Agathe MAURY LE BRETON, Pr Thierry THOMAS entrent en séance.)*

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** Bonjour. Merci de nous avoir rejoints pour discuter de nos conclusions par rapport à votre médicament EVENTITY. Le chef de projet va présenter rapidement le dossier. Puis vous aurez un quart d’heure pour présenter vos données et vos diapos, si vous en avez, et un quart d’heure de discussion avec nous.

**Chef de projet, pour la HAS.-** Vous recevez en audition le laboratoire UCB PHARMA dans le cadre de la demande d’inscription en sécurité sociale et collectivités de sa spécialité EVENTITY dans le cadre de son AMM obtenue en décembre 2019 dans le traitement de l’ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées qui présentent un risque élevé de fracture.

EVENTITY, c’est le romosozumab, un anticorps monoclonal humain qui inhibe la sclérotine et qui a un double effet anti-résorptifs et ostéoformateur.

Juste pour vous rappeler vos conclusions, lors de l’examen qui a eu lieu le 17 février dernier, vous avez octroyé à ce médicament un avis favorable de remboursement par l’intermédiaire d’un SMR important et conclu qu’il s’agissait d’une nouvelle option thérapeutique uniquement chez les patientes ménopausées d’âge inférieur à 75 ans atteintes d’ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère et en l’absence d’antécédents de coronaropathie, et cela, compte tenu de la démonstration de la supériorité d’EVENTITY par rapport à l’alendronate sur le risque fracturaire en première ligne de traitement dans l’étude ARCH, de la démonstration de la supériorité d’EVENTITY par rapport au tériparatide uniquement en termes de densité minérale osseuse, et cela, en deuxième ligne de traitement dans l’étude de fracture, des incertitudes sur la tolérance qui ont été mises en évidence en raison du risque de décès et d’événements cardiovasculaires graves majorés chez les patientes traitées par romosozumab, notamment dans l’étude ARCH, mais des analyses en sous-groupe qui suggéraient une diminution du risque absolu chez les patientes d’âge inférieur à 75 ans, chez les patientes sans antécédent d’infarctus ou d’AVC et chez les patientes sans coronaropathie, qui incluaient les revascularisations et les hospitalisations pour angor instable. Et compte tenu aussi des résultats de tolérance contradictoires avec ceux de l’étude FRAME.

Vous avez conclu à une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, compte tenu de l’efficacité d’EVENTITY par rapport à l’alendronate dans l’étude ARCH, mais prenant en compte les incertitudes que je viens de citer sur le risque de décès et d’événements cardiovasculaires graves, l’absence de données cliniques sur le risque fracturaire en deuxième ligne et plus, le caractère exploratoire des données sur le risque de fracture de hanche et l’absence de conclusion sur la qualité de vie.

Je vous rappelle juste que vous avez également recommandé qu’une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire avant l’instauration du traitement soit réalisée et qu’un avis cardiologique soit pris en cas de doute. Vous avez demandé la réalisation d’une étude post-

inscription, les résultats des études de sécurité post-autorisation et vous avez demandé à être destinataire des données actualisées de mortalité des études pivots et précisé que vous réévalueriez ce médicament dans un délai de trois ans.

**M<sup>me</sup> MAURY LE BRETON.**- Madame la Vice-Présidente, Mesdames et Messieurs les membres de la commission de transparence, bonjour. Merci de nous donner l'opportunité de nous exprimer devant vous aujourd'hui pour reformuler notre demande d'inscription au remboursement d'EVENTY romosozumab.

Pour ma part, je suis Agathe MAURY LE BRETON. Je dirige l'accès pour les laboratoires UCB en France. Je suis aujourd'hui accompagnée du Professeur Thierry THOMAS, rhumatologue au Centre hospitalier et universitaire de Saint-Etienne, et du Docteur Cesar MANATI, Directeur médical UCB.

Comme l'a précisé le chef de projet, nous avons déposé un dossier de demande d'inscription au remboursement en octobre dernier pour EVENTY dans le traitement de l'ostéoporose sévère des femmes ménopausées qui présentent un risque élevé de fracture, ayant au moins un antécédent de fractures sévères telles que définies par la HAS. Dans le projet d'avis de la commission rendu le 17 février dernier, comme vous le rappelez, vous faisiez état d'un SMR important dans une population restreinte des patientes inférieures à 75 ans et d'une ASMR de niveau V.

Nous comprenons le choix de la commission quant à la population restreinte et en l'absence aujourd'hui de données au long cours propres à rassurer la commission sur les populations de plus de 75 ans, nous en prenons acte. Aujourd'hui, nous sommes face à vous pour vous dire que nous nous rangeons à votre orientation sur cette population et nous vous proposons de revenir dans trois ans avec des données collectées des pays européens où EVENTY est pris en charge chez les patientes de plus de 75 ans, ainsi qu'avec des données de suivi des patientes françaises qui auront été collectées dans le cadre du plan de minimisation des risques ; j'y reviendrai plus tard.

Cela dit, si nous sommes là aujourd'hui, c'est que nous sommes convaincus de l'apport d'EVENTY pour la population restreinte que vous proposez par rapport à l'existant. Et aussi, nous sollicitons la réflexion de la commission sur le niveau d'ASMR.

Pour étayer notre propos, nous vous proposons de revenir sur les données françaises, qui permettent d'apprécier le besoin thérapeutique, de présenter les données d'efficacité du romosozumab et de tolérance qui ont été collectées dans les populations générales dans les essais cliniques, de présenter les données d'efficacité et de tolérance du romosozumab dans la population choisie des moins de 75 ans avant de conclure et de répondre à vos questions. Si cet agenda vous convient, je laisse la parole au Professeur Thierry THOMAS.

**M. THOMAS.**- Bonjour à tous. Voici mes liens d'intérêts. Si j'ai accepté de participer à cette audition à la demande d'UCB, c'est pour partager avec vous à la fois ma vision d'expert de l'ostéoporose, mais aussi mon avis de clinicien sur les difficultés de prise en charge que représente l'ostéoporose et de ses complications, les fractures ostéoporotiques, et sur la place que le romosozumab peut avoir dans cette prise en charge.

Le premier point important, à mon sens, c'est évidemment le poids sociétal que représentent cette maladie et ses complications. Je ne reviens pas sur les chiffres, mais vous les connaissez comme moi. Il y a un poids important lié aux coûts directs du fait du traitement des fractures ostéoporotiques et des coûts indirects induits par la prise en charge de ces fractures. Cela a été rappelé dans de nombreux et récents rapports de nos autorités de santé, à la fois l'Assurance maladie, la DREES. Et puis l'ostéoporose a été mise en exergue d'une certaine manière dans « Ma santé 2022 », puisqu'avec l'insuffisance cardiaque, l'ostéoporose a été choisie comme un parcours de soins, un pilote à mettre en place dans une meilleure coordination des soins entre villes et hôpital et j'ai eu la chance de participer à cette élaboration.

Le deuxième point vraiment important en tant que clinicien, c'est bien évidemment les conséquences qu'ont les fractures, et plus particulièrement les fractures sévères sur les patientes ostéoporotiques, avec trois mots-clés.

Le premier mot-clé, c'est la mortalité. C'est d'ailleurs ce qui définit ce qu'on appelle des fractures sévères. Ce sont des fractures dont on sait qu'elles entraînent ensuite un excès de mortalité. C'est évidemment vrai pour la fracture de hanche qui est la fracture la plus emblématique et la plus sévère de cette maladie, avec de nombreuses données épidémiologiques qui montrent que près de 25 % des patients vont décéder dans l'année qui suit la fracture de hanche. Mais c'est vrai aussi pour d'autres fractures sévères, et notamment la fracture du bassin ou les fractures vertébrales multiples. Donc c'est une conséquence vraiment dramatique parfois pour les patients. Il faut souligner ici que le risque de décès après fracture de hanche est finalement le même qu'après un infarctus du myocarde.

Le deuxième mot-clé, c'est le risque imminent. C'est une notion épidémiologique qui est apparue dans les cinq à dix dernières années. On sait très bien maintenant, à partir de nombreuses données de cohorte, que le fait de faire une fracture ostéoporotique sévère augmente le risque de faire une nouvelle fracture et cette augmentation est particulièrement importante pendant les deux ans qui suivent ce premier événement fracturaire. Et si l'on prend l'exemple des fractures vertébrales, on sait que 25 % des patients qui font une première fracture vertébrale qui rentre dans le cadre des fractures sévères vont se refracturer dans l'année qui suit.

Le troisième mot-clé pour nos patients, c'est la perte d'autonomie qui est induite par une fracture ostéoporotique. Une fracture ostéoporotique, ce n'est pas une fracture banale. C'est une fracture qui survient chez des patients qui sont fragiles. La fragilité du squelette s'intègre dans une fragilité globale de nos patients et on sait qu'après une fracture sévère, 40 à 50 % des patients ne sont pas capables de retrouver leur capacité à réaliser des gestes de base de la vie quotidienne. Et si l'on prend l'exemple de la fracture de hanche, près de 40 % d'entre eux sont obligés de vivre en institution alors que jusque-là, ils vivaient en autonomie dans leur domicile.

Malgré ce poids très lourd à l'échelon individuel pour nos patients de la survenue d'une fracture ostéoporotique, force est de reconnaître qu'aujourd'hui, on ne fait pas bien dans la prise en charge de l'ostéoporose.

On ne fait pas bien et pourtant, on a déjà un arsenal thérapeutique à notre disposition. Arsenal thérapeutique qui est surtout apparu à la fin des années 1990 et au début des années 2000, avec beaucoup de ces molécules freinant la résorption osseuse. C'est ce que l'on appelle des anti-résorbeurs. Nous avons à notre disposition un seul ostéoformateur, le tériparatide.

En 2010 est arrivé le dénosumab, qui a enrichi cet arsenal thérapeutique. Mais malgré un mode d'action un peu différent, ce dénosumab reste un traitement anti-résorbeur. C'est pour cela que l'on a vu avec beaucoup d'intérêt arriver dans le domaine de l'ostéoporose et dans la prise en charge potentielle de nos patients le romosozumab qui, pour la première fois, est un médicament qui est capable de combiner à la fois une propriété d'ostéoformation, de stimulation d'os nouveau, et en même temps une propriété d'anti-résorption. Donc c'est un effet découplé entre formation et résorption qui pour nous, est vraiment très intéressant. J'insisterai aussi sur le fait que derrière le romosozumab, on ne voit aujourd'hui rien émerger comme solution thérapeutique.

Si l'on met maintenant en PASS cet arsenal thérapeutique et les besoins thérapeutiques à mettre en œuvre, il faut bien souligner que l'arsenal thérapeutique qui est à notre disposition ne permet pas de répondre à l'ensemble des situations, en prenant en compte notamment les exigences thérapeutiques actuelles qui reposent sur un certain nombre de points, dont beaucoup sont relativement récents et inclus dans les recommandations des dernières années.

La première chose, c'est qu'il faut un traitement qui a une action rapide pour pouvoir lutter contre ce risque imminent de refractures que je vous soulignais précédemment. Les traitements qui sont à notre disposition pour beaucoup, agissent sur une période plus longue que celle que je vous ai décrite.

Le deuxième point, c'est le gain rapide de densité minérale osseuse. C'est très important. C'est un traitement vers la cible et l'on sait maintenant que plus on gagne en densité minérale osseuse, plus on réduit le risque de fracture.

Et le troisième point, c'est pouvoir combiner des actions différentes d'ostéoformation et d'anti-résorption.

Le romosozumab a été développé dans trois essais cliniques de grande taille, et notamment ARCH et FRAME, et comparé à différents médicaments qui correspondent à l'arsenal thérapeutique actuel. Ce qui a été mis en évidence dans ces études, c'est l'efficacité du romosozumab par rapport à des comparateurs actifs. Nous étions assez enthousiastes de voir cette efficacité démontrée sur les fractures cliniques, notamment dans l'essai ARCH. Mais comme vous le savez, et c'est un peu l'objet de cette réunion évidemment, il a été mis en évidence un déséquilibre en termes de MACE, c'est-à-dire d'événements cardiovasculaires regroupant infarctus, AVC et mortalité cardiovasculaire.

L'EMA a donc imposé une contre-indication sur les antécédents cardiovasculaires, alors qu'aucun sous-groupe n'avait été mis en évidence, dans lequel on retrouvait un surrisque spécifique sur le plan cardiovasculaire. L'approche de l'EMA était de réduire le nombre absolu d'événements cardiovasculaires en excluant de la population d'intérêt les patients

qui avaient un antécédent, ce qui fait que le surrisque entre le comparateur et le romosozumab persistait, mais avec un surrisque en valeur absolue qui devenait très faible, de l'ordre de 3 pour 1 000 patients.

À cette première étape proposée par l'EMA, la commission de transparence a demandé d'introduire également un seuil d'âge. Et force est de reconnaître que si l'on prend une population en dessous de 75 ans – ce sont des données qui étaient dans le rapport de l'EMA – il n'y a pas de différence en termes de mortalité cardiovasculaire et de mortalité globale que l'on compare le romosozumab au placebo dans l'essai FRAME ou à l'alendronate dans l'essai ARCH.

Si l'on prend maintenant la population définie par ces différents critères, l'absence d'antécédents d'infarctus du myocarde et d'AVC, l'absence de coronaropathie et un âge en dessous de 75 ans – je vous montre ici la même courbe de rapport bénéfice-risque –, on continue d'avoir un bénéfice du traitement en termes de réduction de l'incidence des fractures cliniques, toujours par rapport au comparateur actif que constitue l'alendronate. En revanche, on ne voit plus de différence en termes de survenue de MACE entre les groupes comparateurs et le groupe romosozumab.

**M<sup>me</sup> MAURY LE BRETON.**- Merci, Professeur THOMAS. Très rapidement, je resterai sur le centre de la slide, qui sont les études de post-autorisation qui font partie des mesures adoptées par l'EMA. Une première étude vérifiera le respect du plan de minimisation de risques pour les patientes qui reçoivent le romosozumab, c'est-à-dire les règles établies de vérification d'antécédents d'infarctus du myocarde et d'AVC, qui sont des contre-indications à la prescription du produit, et l'évaluation du profil de risque cardiovasculaire individuel de toutes les patientes qui sont susceptibles de recevoir le romosozumab.

Dans le deuxième point, la deuxième étude va comparer les incidences des événements cardiovasculaires chez les patientes qui recevront du romosozumab par rapport à celles qui reçoivent d'autres traitements de l'ostéoporose, et ces données seront bien évidemment mises à disposition de la commission.

En conclusion, et compte tenu de la gravité de l'évènement fracturaire sévère, de l'importance de diminuer le risque de refracture, du bénéfice statistiquement significatif apporté par le romosozumab en termes d'efficacité sur l'ensemble des fractures sévères comparativement aux traitements actuellement disponibles en France, de l'intérêt établi sur la réduction du risque de refracture chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère, ayant au moins un antécédent de fracture et en l'absence d'antécédent de coronaropathie et du faible risque cardiovasculaire dans la population des femmes ménopausées de moins de 75 ans, nous sollicitons de la commission, pour EVENITY, l'inscription à la prise en charge des femmes ménopausées de moins de 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère avec une ASMR de niveau IV. Nous vous remercions et nous sommes à votre disposition si vous avez des questions.

**Mme DEGOS, la vice-présidente.**- Très bien, merci. Est-ce que vous avez des questions à poser au laboratoire ou au Professeur THOMAS concernant cette présentation ? Aymeric, tu veux intervenir ?

**M. BINARD, membre de la CT.-** Merci pour votre présentation, merci au Professeur THOMAS de nous avoir donné son éclairage. C'est vrai que je suis un convaincu. Je voudrais souligner à la fois la solidité du dossier dans les études, avec des études *versus* comparateur actif, qui ont montré un résultat.

Pour ceux qui connaissent moins l'ostéoporose, on a quand même l'impression, en termes d'efficacité, de passer une marche un peu thérapeutique avec des gains d'amplitude que l'on pourrait peu ou prou mettre en comparaison à ce qu'avaient montré les bisphosphonates *versus* placebo. Donc on a vraiment un gain et une nouvelle marche avec une rapidité d'action et un enjeu important de réduire le risque fracturaire le plus rapidement possible, comme le soulignait le Professeur THOMAS. Ça, ça ne pose pas de problème.

Le vrai point de discussion de ce dossier qui a focalisé une grosse partie de la discussion lors de l'évaluation et qui a contribué à l'ASMR V qui a été proposé, c'était la mortalité cardiovasculaire. Déjà, sous l'égide de l'EMA, il y avait eu des restrictions qui avaient été proposées, en écartant les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde et d'AVC. Déjà, on voyait que ça réduisait de façon importante la valeur absolue du risque.

Le critère coronaropathie que l'on a choisi de mettre en place, c'était pour prendre en compte aussi une analyse en sous-groupe que vous aviez faite sur les patients avec antécédent d'angor instable ou qui avaient été hospitalisés pour angor et les AIT. On voyait que rien qu'avec ce critère, le risque relatif de MACE était égal dans les deux groupes. C'était plutôt quelque chose de rassurant. C'est pour cela que le choix avait été fait de mettre cet antécédent de coronaropathie. Ce qui est assez rassurant aussi, c'est que dans l'étude FRAME, qui est une grosse étude, ce risque n'avait pas été mis en évidence. Donc il y a quand même des déterminants populationnels qui font que ce risque existe ou pas.

On a rajouté ce critère d'âge parce que c'est vrai qu'à chaque fois que l'on analysait un sous-groupe, il y avait quand même une tendance, ce qui n'est pas illogique, avec le risque cardiovasculaire augmentant avec l'âge. Il y a toujours une part d'incertitude, mais je pense que l'on peut être assez serein sur le risque cardiovasculaire. Je n'ai pas d'autre chose à ajouter d'un point de vue rhumatologique.

Sur les alternatives thérapeutiques, j'ai une petite question pour le Professeur THOMAS. Quand on voit tous les différents médicaments en photo, il faut bien imaginer qu'une bonne partie, ce sont des bisphosphonates, la même classe, le même mécanisme d'action. Les mécanismes d'action différents, il n'y en a pas tant que cela et tous ne sont pas en première ligne comme le dénosumab. Avec la gravité d'une fracture sévère en première ligne, il n'y a pas beaucoup d'alternatives. Il n'y a pas un arsenal aussi étoffé. Et j'aurais juste voulu poser cette question au Professeur THOMAS. Justement, en première ligne, après une fracture sévère, dans les conditions actuelles du champ de la population, c'est-à-dire des patients qui respectent la population restreinte, vous choisiriez préférentiellement cette stratégie thérapeutique ou une autre, compte tenu des données ?

**M. THOMAS.-** Si l'on est dans cette population qui représente, comme vous le soulignez, une population restreinte avec, il faut le rappeler, une densité minérale osseuse qui est basse, puisque dans le libellé, c'est ostéoporose sévère, cela veut dire un T score qui est en dessous de -2.5, plus une fracture sévère ; en gros, fémur, humérus, vertèbre, bassin. C'est quand

même déjà une population qui est doublement fragile. La valeur de densité est basse. L'antécédent de fractures est sévère. C'est vrai que si j'ai la possibilité d'utiliser ce médicament, je le ferai parce que ce sont des patientes chez qui on sait que le risque de nouvelles fractures est élevé sur le court terme. Je vais avoir envie de remonter rapidement leur valeur de densité minérale osseuse vers des valeurs plus acceptables qui permettent, on le sait maintenant, de bien réduire le risque ultérieur de fracture, donc dans une séquence thérapeutique suivie par un anti-résorbeur, je pense que c'est donc vraiment un choix très intéressant. Comme vous le soulignez, nous n'avons pas véritablement d'alternative face à cela. Si l'on prend l'exemple du teriparatide, il faut avoir quelqu'un qui a déjà des antécédents de fracture vertébrale, mais si sa valeur de densité minérale osseuse est basse à la hanche totale, on sait que le teriparatide ne fera pas remonter sa valeur de densité à la hanche totale.

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** D'accord, merci beaucoup. Serge KOUZAN. Deux questions. Question brève, réponse brève.

**M. KOUZAN, membre de la CT.-** Oui, bonjour. J'étais intéressé par le fait que vous avez dit tout à l'heure, Monsieur THOMAS, qu'une fracture était un événement annonciateur de mortalité dans l'année qui suit. Je voulais savoir comment on expliquait le fait qu'il n'y a pas d'influence sur la mortalité de ce traitement. Est-ce que c'est parce que la fracture n'est qu'un marqueur d'une fragilité qui va au-delà de l'os ? C'est une première question.

Deuxième question : quel est le mécanisme supposé de la iatrogénicité cardiovasculaire ?

**M. THOMAS.-** La mortalité ne dépend pas que de la fracture. C'est une mortalité globale. Et j'ai bien souligné tout à l'heure que la fragilité osseuse s'intégrait dans une fragilité globale. D'ailleurs, on montre que le fait de bien prendre en charge les patients dans des parcours de soins permet aussi de réduire la mortalité. Dans le cadre même de l'essai, je pense qu'il y a trop peu d'événements et le suivi n'est pas assez long pour qu'on puisse observer une différence significative, a fortiori alors que l'on est face à un comparateur actif.

Sur le cardiovasculaire, Cesar, tu veux dire un mot ?

**M. LIBANATI.-** Oui merci. On a tout essayé du point de vue préclinique, ou des sous-études cliniques, pour essayer de rencontrer une raison pathophysiologique, par laquelle le romosozumab pourrait conduire à des cas d'infarctus ou d'AVC. Il n'y a pas de connexion, sauf que l'on sait que les sclérostines sont exprimées sur les gros vaisseaux, comme l'aorte. On a fait plusieurs études sur les plaques coronaires, etc., et on n'a pas trouvé de raison iatrogénique.

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** Merci beaucoup. On va maintenant procéder au vote et vous demander de vous déconnecter.

*(Dr Cesar LIBANATI, Agathe MAURY LE BRETON, Pr Thierry THOMAS quittent la séance.)*

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** Le laboratoire demande donc une révision de l'ASMR. On avait mis une ASMR de niveau V et ils veulent passer à IV.

**Un intervenant.-** Dans la stratégie.

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** Dans la stratégie.

**Mme GRANDE, pour la HAS.-** Sachant que si vous envisagez une ASMR, c'est vrai qu'en général, Aymeric pourra le confirmer ou l'infirmier d'ailleurs, mais vous considérez le comparateur de l'étude. C'est un apport par rapport à quelque chose qui est donc celui de la démonstration de l'étude.

**M. BINARD, membre de la CT.-** J'avais proposé une ASMR IV versus alendronate. Le choix avait été fait de tenir compte de la stratégie. J'avoue que moi, une ASMR IV contre alendronate, ça ne me choque pas du tout parce que vraiment, les données d'efficacité sont convaincantes. On a quand même des procédures de minimisation du risque assez importantes et on est allé beaucoup au-delà de ce qu'a proposé l'EMA. Donc, même s'il y a quand même toujours une part d'incertitude en médecine, le risque n'était pas très fréquent, mais en tout cas, lorsqu'on excluait les patients avec antécédents d'angor, le risque relatif s'équilibrait dans les deux bras de traitement. On a en plus introduit le critère d'âge, qui semblait tirer un peu les événements, ce qui n'est pas négligeable. Compte tenu de cela, je ne trouve pas que l'ASMR IV soit volé, à titre personnel.

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** Est-ce qu'il y a des commentaires à la réflexion d'Aymeric ?

**Michel CLANET, le vice-président.-** C'est ce qu'on avait un peu retenu lors du bureau hier, mais vis-à-vis de l'alendronate et dans cette population restreinte.

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** La population restreinte, on ne la touche pas. Le problème, c'est ASMR ou pas.

**M. MERCIER, membre de la CT.-** La proposition d'Aymeric est raisonnable.

**Un intervenant.-** Oui, tout à fait.

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** Mathilde ?

**Mme GRANDE, pour la HAS.-** Il faudra juste, quand vous précisez votre vote, comme la demande est un IV dans la stratégie, en fait, ce sera un IV par rapport à l'alendronate. Donc le préciser dans le vote.

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** Est-ce que vous pensez que l'on peut mettre au vote l'ASMR versus alendronate, soit un IV, soit un V ?

*(Réponse positive)*

Et dans les mêmes conditions, pour des patientes ménopausées de moins de 75 ans, ostéoporose sévère et absence de coronaropathie.

**M. BINARD, membre de la CT.-** J'ai juste une question pour l'école GUEYFFIER. Est-ce que François est encore là ?

**Un intervenant.-** Oui, il est là.

**M. BINARD, membre de la CT.-** Ils nous ont fait une observation écrite en nous disant qu'on s'était trompé et en nous renvoyant un EPAR sur le critère de hanche, parce qu'on a dit qu'il était exploratoire. Dans l'EPAR, ils ne le considèrent pas dans les critères exploratoires. C'est un critère qui était secondaire, défini au protocole, mais pas dans l'analyse hiérarchisée, mais l'argument de l'EPAR, c'était de dire que comme il était inclus dans les fractures non vertébrales qui étaient hiérarchisées, finalement, ils ne le considéraient pas comme exploratoire. Qu'est-ce que tu en penses ? Du moment que ce n'est pas dans la même ligne hiérarchique, c'est exploratoire ?

**M. GUEYFFIER, membre de la CT.-** Tu m'excuses, on a été coupés. Est-ce que tu peux reprendre brièvement ?

**M. BINARD, membre de la CT.-** Ce que je veux dire, c'est que nous, on a qualifié le critère hanche en exploratoire et c'est vrai que l'EPAR ne le qualifie pas comme ça. C'était un critère secondaire qui était défini, pas dans l'analyse hiérarchique, mais ils ont considéré que c'était un sous-groupe du critère hiérarchique fracture non vertébrale. Du coup, méthodologiquement, je ne savais pas quoi en penser.

**M. GUEYFFIER, membre de la CT.-** S'il est juste un composant du critère principal ou d'un critère qui était dans la hiérarchie, mais qu'il n'est pas lui-même dans la hiérarchie, ce n'est pas une démonstration. C'est exploratoire.

**M. BINARD, membre de la CT.-** Très bien, on est d'accord. Donc on ne bouge pas par rapport à cette correction, mais j'ai eu un petit doute.

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** Tout le monde est d'accord. On met au vote l'ASMR IV versus alendronate ou ASMR V ou ce que vous voulez.

**Mme GRANDE, pour la HAS.-** Dans la strate du point cinq, ce sera dans la strate.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Mme GATTULLI, pour la HAS.-** Nous avons 18 voix pour une ASMR de niveau IV versus alendronate et 1 abstention.

**Mme GRANDE, pour la HAS.-** C'est donc une ASMR IV. Est-ce que vous êtes OK pour qu'on l'adopte sur table et on modulera l'argumentaire ? En fait, ce sont les mêmes arguments, mais tournés un petit peu différemment pour accentuer la démonstration d'efficacité versus alendronate dans cette population.

**Mme DEGOS, la vice-présidente.-** On l'adopte sur table et Aymeric le relira.

**M. BINARD, membre de la CT.-** Oui, bien sûr.