

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****PROLIA** (denosumab), anticorps monoclonal**Progrès thérapeutique mineur dans l'ostéoporose post-ménopausique en deuxième intention, en relais des bisphosphonates****Avis défavorable au remboursement dans la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif du cancer de la prostate****L'essentiel**

- ▶ PROLIA, administré par voie sous-cutanée tous les 6 mois, a l'AMM dans l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures.
  - Son efficacité en prévention des fractures vertébrales, non vertébrales et de hanche n'a été démontrée que par rapport au placebo.
  - Son effet sur la densité minérale osseuse (critère intermédiaire) a été supérieur à celui de l'alendronate chez des patientes précédemment traitées pendant au moins 6 mois par ce bisphosphonate. Sa place se situe donc en relais des bisphosphonates, en cas d'impossibilité de poursuivre ces médicaments.
- ▶ PROLIA a également l'AMM dans la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif d'un cancer de la prostate. Son intérêt par rapport aux bisphosphonates dans cette indication est difficile à apprécier en l'absence d'étude comparative et de démonstration d'un effet préventif des fractures du col fémoral.

**Stratégie thérapeutique dans l'ostéoporose ménopausique**

- L'objectif du traitement de l'ostéoporose est la prévention des fractures. Avant tout traitement, il convient de rechercher et de corriger une éventuelle carence en calcium et en vitamine D. Cette supplémentation vitamino calcique sera poursuivie si nécessaire pendant l'éventuel traitement spécifique anti-ostéoporotique.
- Un médicament spécifique anti-ostéoporotique est recommandé si l'ostéoporose est compliquée de fracture et discuté, en l'absence de fracture, en fonction du niveau de risque (T score  $< -3$  ou  $\leq -2,5$  associé à âge  $> 60$  ans, corticothérapie  $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone pendant  $\geq 3$  mois, indice de masse corporelle  $< 19$  kg/m<sup>2</sup>, antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré, ménopause avant 40 ans).
- En l'absence de comparaison directe entre les différents anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, raloxifène, téraparotide, ranélate de strontium, denosumab), le choix du médicament sera essentiellement fonction des risques particuliers de ces médicaments chez un patient donné et des contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre d'entre eux.  
Parmi les bisphosphonates ayant l'AMM dans l'ostéoporose, seuls doivent être utilisés ceux ayant démontré un effet préventif pour réduire à la fois les fractures vertébrales et périphériques incluant celles du col du fémur, soit les acides alendronique, risédronique et zolédronique.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
  - Dans l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures et qui ne peuvent poursuivre leur traitement par bisphosphonate, PROLIA constitue une alternative. Cependant, le recul en termes de tolérance est limité.
  - PROLIA n'a pas de place dans le traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif d'un cancer de la prostate.

## Données cliniques

### ■ Ostéoporose post-ménopausique

Chez 7 868 femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, dont seules 23,6 % avaient un antécédent de fracture vertébrale à l'inclusion, le denosumab 60 mg a été supérieur au placebo sur la réduction à 3 ans de l'incidence des fractures vertébrales (critère principal : 2,3 % *versus* 7,2 %, soit une réduction absolue de 4,8 % [3,9 ; 5,8]) et des fractures non vertébrales (réduction absolue : 1,5 % [0,3 ; 2,7]), dont celles du col fémoral (réduction absolue : 0,5 % [0 ; 0,9]).

Dans deux études, l'une chez des patientes ostéoporotiques précédemment traitées pendant au moins 6 mois par l'alendronate, l'autre chez des patientes majoritairement naïves de traitement anti-ostéoporotique antérieur, la non infériorité puis la supériorité du denosumab sur l'alendronate ont été démontrées sur la densité minérale osseuse, qui n'est qu'un critère intermédiaire.

### ■ Perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif du cancer de la prostate

Chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate et traités par un anti-androgène, le denosumab a été supérieur au placebo pour la densité minérale osseuse au rachis lombaire à 2 ans (+ 5,6 [5,3 ; 5,9]) vs -1 [-1,4 ; -0,7]) et sur l'incidence des fractures vertébrales à 3 ans (1,5 % *versus* 3,9 %,  $p < 0,006$ ), mais cette différence est minime (2,4 %) et sa pertinence clinique discutable. Il n'a pas réduit l'incidence de l'ensemble des fractures vertébrales ni celle des fractures périphériques, alors que la gravité de l'ostéoporose tient surtout aux fractures de l'extrémité supérieure du fémur.

### ■ L'incidence des événements infectieux graves a été plus élevée avec le denosumab qu'avec le placebo : 4,1 % vs 3,4 % dans une étude à large échelle, 4,9 % vs 0,6 % et 3,2 % vs 0 % dans deux études de faible effectif.

Les données de tolérance à long terme sont limitées. Les risques d'infection, de cancer et d'ostéonécrose de la mâchoire font l'objet d'une surveillance particulière.

## Intérêt du médicament

### ■ Le service médical rendu\* par PROLIA est :

- important dans l'ostéoporose post-ménopausique en deuxième intention en relais des bisphosphonates.
- insuffisant dans la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif du cancer de la prostate, au regard des thérapies existantes, pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

### ■ PROLIA apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique en relais des bisphosphonates, en cas d'impossibilité de poursuivre ce traitement.

### ■ Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital uniquement dans l'indication « ostéoporose post-ménopausique ».

Avis défavorable au remboursement dans la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif du cancer de la prostate.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

