



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 juillet 2009

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 2 août 2004 (JO du 17 août 2004)

FORSTEO 20 µg / 80 µl, solution injectable en stylo pré-rempli
B/1 – Code CIP : 362216.2

Laboratoires LILLY FRANCE SAS

Tériparatide
Code ATC : H05AA02
Médicament d'exception
Liste I

Date de l'AMM initiale dans l'ostéoporose post-ménopausique : 10 juin 2003 (procédure centralisée)

Date de l'AMM dans l'ostéoporose masculine : 21/06/2007

Date de l'AMM dans l'ostéoporose cortisonique : 02/04/2008

Date du dernier rectificatif AMM : 25/02/2009 (durée totale maximale de traitement de 24 mois au lieu de 18 mois).

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sécurité sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

tériparatide

1.2. Indications thérapeutiques

« Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture : Ostéoporose post ménopausique et ostéoporose masculine. 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.

Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale »

1.3. Posologie

« La posologie recommandée de FORSTEO est de 20 microgrammes administrés une fois par jour, par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen. Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection. Un manuel d'utilisation est également disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo.

La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO doit être de **24 mois**. Ce traitement de **24 mois** par FORSTEO ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient.

Les patients doivent être supplémentés en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

D'autres traitements de l'ostéoporose peuvent être utilisés par les patients après l'interruption du traitement par FORSTEO.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale : FORSTEO ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, FORSTEO doit être utilisé avec prudence.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique : aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique.

Enfant et **adulte jeune dont les épiphyses ne sont pas soudées** :

Aucune évaluation n'a été effectuée chez l'enfant (moins de 18 ans). FORSTEO ne doit pas être utilisé chez l'enfant (**moins de 18 ans**), ou **chez l'adulte jeune** dont les épiphyses ne sont pas soudées.

Personnes âgées : aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire. »

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

H	:	Hormones systémiques
H05	:	Médicaments de l'équilibre calcique
H05A	:	Hormones parathyroïdiennes
H05AA	:	Hormones parathyroïdiennes
H05AA02	:	tériparatide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

PREOTACT (parathormone intégrale 1-84) non commercialisé.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ostéoporose post-ménopausique

Bisphosphonates indiqués dans l'ostéoporose post-ménopausique :

- ACLASTA 5 mg solution pour perfusion - acide zolédronique
- ACTONEL 5 mg, 35 mg et 75 mg comprimé - acide risédronique
- ADROVANCE et FOSAVANCE comprimé - alendronate + vitamine D3
- BONVIVA 150 mg et 2,5 mg (non commercialisé) comprimé et 3 mg solution injectable - acide ibandronique
- DIDRONEL 400 mg comprimé et ses génériques – acide étidronique
- FOSAMAX 10 mg, 70 mg comprimé et les autres spécialités à base d'alendronate

Autres spécialités indiquées dans l'ostéoporose post-ménopausique :

- EVISTA et OPTRUMA (raloxifène),
- PROTELOS (ranélate de strontium)

Ostéoporose masculine

- ACLASTA solution pour perfusion – acide zolédronique
- FOSAMAX 10 mg (acide alendronique) comprimé et génériques
- ACTONEL 35 mg (risédronate) comprimé

Ostéoporose cortisonique

- ACTONEL 5 mg comprimé
- DIDRONEL 400 mg comprimé et génériques
- FOSAMAX 5 mg comprimé (non commercialisé)

3 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission de la transparence du 10 mars 2004 – ostéoporose post-ménopausique

Le service médical rendu par FORSTEO® est important.

Amélioration du service médical rendu : chez les femmes ayant au moins 2 fractures vertébrales et une DMO vertébrale inférieure à -2,5 T score, le téraparatide (FORSTEO®) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport aux bisphosphonates.

Place dans la stratégie thérapeutique : le téraparatide peut être proposé dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant au moins 2 fractures vertébrales et une DMO vertébrale inférieure à -2,5 T score, dans le respect des contre-indications.

Son usage devra être accompagné d'un programme d'éducation de la patiente.

Le téraparatide doit être administré une fois par jour, par injection sous-cutanée, dans la cuisse ou l'abdomen. La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO® doit être de 18 mois.

La Commission de la Transparence subordonne ses recommandations à la mise en place, avant la fin de l'année 2004, d'une étude de suivi. Cette étude devrait permettre de décrire :

- les caractéristiques des patients recevant ce traitement,
- l'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt,
- la survenue d'effets indésirables.

Avis de la Commission de la transparence du 5 juillet 2006 – redéfinition du périmètre des indications remboursables des spécialités indiquées dans l'ostéoporose (saisine UNCAM)

Les dernières recommandations de l'AFSSAPS sur le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ne modifient pas le Service Médical Rendu par cette spécialité.

Périmètre de remboursement : traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales.

Avis de la Commission de la transparence du 20 février 2008 - extension d'indication dans le traitement de l'ostéoporose masculine

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

En l'absence de données comparatives aux bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose masculine, la Commission de la Transparence considère que FORSTEO® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (V) par rapport aux bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture.

Périmètre de remboursement : traitement de l'ostéoporose chez l'homme ayant au moins deux fractures vertébrales.

Avis de la Commission de la transparence du 16 juillet 2008 – extension d'indication dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Au vu des données disponibles, la Commission considère que FORSTEO® apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture, présentant au moins deux fractures vertébrales.

Périmètre de remboursement : traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture (c'est à dire avec antécédents d'au moins deux fractures vertébrales) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS (16 juillet 2008)

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 16 juillet 2008, la durée maximale de traitement par FORSTEO a été modifiée, elle n'est plus limitée à 18 mois mais à 24 mois. L'annexe 1 détaille les modifications apportées au RCP. Le dossier fourni par le laboratoire comporte :

- les données cliniques issues des études GHCA, GHBZ et GHAC ayant conduit à la modification de la durée maximale de traitement de FORSTEO de 18 mois à 24 mois,
- les données de tolérance et,
- les données d'utilisation en vie réelle (une étude de suivi avait été demandée par la commission lors de l'inscription).

4.1. Données cliniques d'extension de la durée de traitement de 18 à 24 mois :

Etude GHAC dans l'ostéoporose post-ménopausique

Les résultats entre 18 et 23 mois de traitement issus de l'étude GHAC ont servi de base à l'obtention de l'AMM initiale et ont donc déjà été évalués par la Commission de la transparence lors de l'inscription de FORSTEO. Par conséquent, ils ne seront pas décrits.

Etude de stratégie thérapeutique EUROFORS (GHCA)

Il s'agit d'une étude ouverte d'une durée de 24 mois, dont l'objectif était de comparer différents schémas thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique.

Cette étude a comporté deux sous-études :

- la sous-étude 1 a inclus 634 patientes ayant eu une fracture au cours des 3 années précédant l'inclusion. L'objectif était de comparer après 1 an de traitement par téraparatide, l'efficacité de trois options thérapeutiques (pendant 1 an, poursuite du téraparatide, raloxifène ou pas de traitement).
- la sous-étude 2 a évalué l'efficacité de 24 mois de traitement par téraparatide chez 234 femmes ménopausées ayant eu une réponse inadéquate* à un anti-résorbeur.

Une analyse combinée² des résultats des deux sous-études (non initialement prévue au protocole) portant sur les variations des DMO lombaire observées chez les patientes ayant été traitées par téraparatide pendant 24 mois a été réalisée.

Sur les 868 patientes de l'étude GHCA, 503 patientes (soit 57,9%) ont été traitées pendant 24 mois par téraparatide. L'âge moyen était de 69,4 ans, 83% des patientes avaient reçu un traitement anti-ostéoporotique antérieur, 65 % des patientes avaient au moins deux fractures (toutes localisations confondues) à l'inclusion. L'augmentation moyenne de la densité minérale osseuse (DMO) à 24 mois par rapport à l'inclusion a été de 10,5% au rachis lombaire, 2,6% à la hanche totale et 3,9% au col fémoral.

* Une réponse inadéquate était définie par :

- au moins une fracture de fragilité vertébrale ou non-vertébrale malgré la prescription antérieure d'un traitement antirésorbeur pendant au moins 12 mois ;
- T-score au niveau lombaire, à la hanche totale ou au col fémoral inférieur ou égal à -3 SD après un traitement antirésorbeur d'au moins 24 mois ;
- perte d'au moins 3,5% de DMO à n'importe quel site malgré la prescription d'un traitement antirésorbeur dans les 24 derniers mois.

² Obermayer-Pietsch et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BDM in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. J Bone Miner Res 2008; 23: 1591-1600.

Entre 18 et 24 mois, l'augmentation moyenne de la DMO, a été de 1,4% au rachis lombaire, 1,2% à la hanche totale et 1,6% au col fémoral (données RCP).

Au total, compte tenu de sa méthodologie (non comparative) et d'une analyse combinée en sous-groupe non prévue *a priori*, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence.

Ostéoporose masculine :

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée par le laboratoire.

Ostéoporose cortico-induite :

Données à 36 mois de l'étude GHBZ dont les résultats à 18 mois (analyse principale) ont déjà été évalués par la commission

Cette étude d'une durée de 36 mois était contrôlée, randomisée, en double aveugle et a inclus 428 patients ayant reçu des corticoïdes depuis au moins 3 mois à une posologie \geq 5mg/jour d'équivalent prednisone. La supériorité du téraparatide 20 μ g/j par rapport à l'alendronate 10 mg/j en termes d'augmentation de la DMO a été démontrée au cours de la phase principale de 18 mois de cette étude.

Des analyses secondaires (prévues initialement) ont mis en évidence :

- entre 18 et 24 mois, une augmentation significative ($p < 0,001$) des DMO lombaire et hanche totale a été mise en évidence chez les patientes traitées par téraparatide par rapport à celles traitées par l'alendronate. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux traitements sur la DMO au col fémoral (cf tableau ci-après).

	Téraparatide 20 μ g		Alendronate 10 mg	
	Gain de DMO (g/cm ²) entre T0 et 18 mois	Gain de DMO (g/cm ²) entre T0 et 24 mois	Gain de DMO (g/cm ²) entre T0 et 18 mois	Gain de DMO (g/cm ²) entre T0 et 24 mois
Lombaire (%)	0,066 (8,0%)	0,080 (9,7%)**	0,031 (3,8%)	0,042 (5,2%)**
Hanche totale (%)	0,027 (3,8%)	0,034 (4,8%)**	0,018 (2,4%)	0,018 (2,4%)
Col fémoral (%)	0,028 (4,4%)	0,030 (4,8%)	0,017 (2,8%)	0,014 (2,3%)
** $p < 0,001$ (24 vs 18 mois)				

- A 36 mois, l'analyse des radiographies du rachis portant sur 169 patients sous alendronate et 173 patients sous téraparatide (soit 80% de l'effectif) a montré que 13 patients du groupe alendronate (7,7%) avaient eu une nouvelle fracture vertébrale versus 3 patients du groupe FORSTEO (1,7%), $p < 0,007$. Aucune différence n'a été mise en évidence sur les fractures non-vertébrales. Toutefois, compte tenu du nombre de patients pour lesquels la donnée n'est pas disponible (20%), ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Conclusion sur les données d'efficacité clinique à 24 mois

Les données présentées ont mis en évidence une augmentation de la DMO sous téraparatide entre 18 et 24 mois de traitement. Aucune conclusion sur l'efficacité anti-fracturaire de FORSTEO ne peut être tirée sur la base des données présentées.

4.2. Données de tolérance

Données issues des études cliniques

Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié dans ces études.

Données de pharmacovigilance

Depuis la commercialisation de FORSTEO et fin mai 2008, environ 508 800 patients ont été exposés au traitement. Aucun effet indésirable non mentionné dans le RCP n'a été notifié.

Données du plan de gestion de risques :

Le plan de gestion de risques a été essentiellement centré sur le risque de survenue d'ostéosarcome.

Aucun cas d'ostéosarcome n'a été signalé au cours des essais cliniques. Il y a eu 4 notifications spontanées d'ostéosarcome pour 1,4 millions de patients-années dans le monde, sans lien établi avec l'exposition à FORSTEO. Aucun cas d'ostéosarcome n'a été rapporté sous téraparatide au 16 juin 2008 dans l'étude observationnelle post-AMM d'une durée de 10 ans (fin prévue en 2013) dont l'objectif est de surveiller l'émergence d'ostéosarcome sous téraparatide.

4.3. Données d'utilisation en vie réelle

Données CNAMTS

Une analyse des prescriptions de FORSTEO remboursées par le régime général entre le 1^{er} septembre 2004 et le 31 décembre 2005 a été réalisée. Un total de 3 335 patientes a été traité par FORSTEO. L'âge moyen des patientes était de 74 ans, la persistance sous traitement à 16 mois a été de 52,9%

Etude observationnelle européenne – EFOS (European FORSTEO Observational Study)³

Il s'agit d'une étude européenne (Allemagne, Autriche, Danemark, France, Grèce, Irlande, Pays Bas et Suède) observationnelle, prospective d'une durée de 36 mois conduite chez des femmes ostéoporotiques ménopausées lors de l'instauration un traitement par téraparatide.

Au total, 1 645 patientes ont été incluses, dont 309 patientes en France (18,8%). Ces 309 patientes françaises avaient en moyenne 74,5 ans ($\pm 7,4$) ; 82,8% avaient un T-score au rachis lombaire et/ou de la hanche et/ou du col fémoral inférieur à -2,5, 16,8% avaient une ostéopénie. De plus, 96,8% des patientes avaient au moins 2 fractures à l'inclusion et 60,2% en avaient 4 ou plus (nombre moyen de fracture : 4,2).

La durée médiane de traitement observée a été de 17,5 mois, conforme à la durée maximale de traitement autorisée (18 mois).

Etude post-inscription demandée par la Commission de la transparence (cf annexe 2) :

Dans son avis du 10 mars 2004, la Commission de la Transparence avait subordonné l'avis favorable d'inscription de FORSTEO à la mise en place d'une étude de suivi. Cette étude devait permettre de décrire :

- les caractéristiques des patients recevant ce traitement,
- l'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt,
- la survenue d'effets indésirables.

Le laboratoire a réalisé le suivi de patientes traitées par FORSTEO selon 2 modalités en fonction de leur participation ou non à un programme mis en place spécifiquement. Ce programme consiste en un apprentissage du stylo injecteur et en un suivi des patientes par

³ Rajzbaum G et al. Characterization of patients in the European Forsteo Observational Study (EFOS): postmenopausal women entering teriparatide treatment in a community setting. Curr Med Res Opin. 2008;24:377-384.

contact téléphonique régulier pendant toute la durée du traitement. Ces suivis devaient permettre de décrire les caractéristiques des patientes, l'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt et enfin la survenue d'effets indésirables.

Le nombre de patientes incluses a été de 931 sur les 1000 initialement prévues dans le suivi avec programme et de 29 sur les 600 initialement prévues dans le suivi hors programme. Du fait du trop faible effectif des patientes suivies hors programme, seuls les résultats des patientes participant au programme sont exploitables et présentés ci dessous.

A l'inclusion, l'âge moyen des patientes était de 74,3 ans. Le nombre moyen de fractures vertébrales ostéoporotiques était de 3,9 et 884 patientes (97,4%) avaient eu au moins 2 fractures vertébrales, avant de débiter leur traitement par FORSTEO. Les traitements de l'ostéoporose avant instauration de FORSTEO n'étaient pas renseignés. La calcémie n'était renseignée que chez 178 patientes et ne peut pas être prise en compte.

La durée moyenne du traitement par FORSTEO a été de 14,8 mois avec un total de 472 arrêts prématurés (durée de traitement < 17 mois). Les principaux motifs d'arrêt ont été la fin de prescription (63,1% des cas), la survenue d'événements indésirables (24,2%), le souhait de la patiente (6,4%) et la décision du médecin (3,0%).

Dans le cadre du suivi avec programme, un dispositif de signalement systématique d'événement indésirable a été mise en place. La durée d'exposition à FORSTEO a été en moyenne de 14,7 mois. Un total de 2361 événements indésirables ont été signalés et ont concerné 658 patientes. Parmi ces 2361 EI, le nombre total de notifications a été de 1189.

Parmi les 192 patientes présentant au moins un EI grave, 8 patientes ont été concernées par au moins un des 9 EI graves confirmés comme possiblement liés au traitement par FORSTEO. Un des 8 décès observés, consécutif à une embolie pulmonaire, a été considéré comme possiblement lié au traitement par FORSTEO.

Cette étude n'apporte des informations que chez les patientes ayant participé au programme d'aide et de suivi du 1er juin 2006 au 30 novembre 2006. Elle ne permet de décrire que de manière très partielle (données recueillies absentes, confuses ou imprécises) les caractéristiques des patientes, l'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt ainsi que la survenue d'effets indésirables. Ces données ne concernent qu'une population particulière de patientes non représentative de la population pouvant bénéficier du traitement par FORSTEO. De ce fait, Il n'est pas possible de conclure sur les conditions d'utilisation en situation réelle de la spécialité FORSTEO.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du Service Médical Rendu

Ostéoporose post-ménopausique

L'ostéoporose post-ménopausique est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.

FORSTEO est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques vertébrales.

Son efficacité sur les fractures de la hanche n'a pas été établie.

Cette spécialité est un médicament de première ou de deuxième intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Le service médical rendu par FORSTEO est important.

Ostéoporose masculine

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.

Chez l'homme, FORSTEO augmente la masse osseuse lombaire ; son efficacité anti-fracturaire n'a pas été démontrée.

FORSTEO est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques chez les patients ayant une ostéoporose idiopathique ou associée à un hypogonadisme, lorsque le traitement étiologique de celle-ci est insuffisant ou inapproprié.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

FORSTEO est un médicament de première ou de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Ostéoporose cortisonique

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires. Elle est caractérisée par une diminution de masse osseuse et une altération de la microarchitecture de l'os, augmentant la fragilité osseuse et le risque fracturaire.

La perte osseuse est précoce et elle est particulièrement importante durant les premiers mois de traitement.

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.

FORSTEO est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques.

FORSTEO augmente la masse osseuse lombaire ; son efficacité anti-fracturaire n'a pas été formellement démontrée.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

FORSTEO est un médicament de première ou de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

5.2. Réévaluation de l'amélioration du service Médical Rendu

Ostéoporose post-ménopausique

Après prise en compte des données d'efficacité à 24 mois et de l'ensemble des données disponibles sur les conditions d'utilisation, FORSTEO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) par rapport aux bisphosphonates administrés par voie orale dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture, ayant au moins deux fractures vertébrales.

Ostéoporose masculine et cortisonique

La Commission de la transparence considère que les données disponibles ne sont pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu attribué à FORSTEO dans l'ostéoporose masculine en février 2008 et dans l'ostéoporose cortisonique en juillet 2008.

Pour rappel, la Commission a considéré que FORSTEO® apportait une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture, présentant au moins deux fractures vertébrales.

Dans l'ostéoporose masculine, en l'absence de données comparatives aux bisphosphonates ayant la même indication, la Commission de la Transparence a considéré que FORSTEO® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**V**) par rapport aux bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Ostéoporose post-ménopausique

L'objectif du traitement de l'ostéoporose est la prévention des fractures.

Avant l'instauration de tout traitement anti-ostéoporotique, il convient de rechercher et de corriger les carences en calcium et vitamine D. La supplémentation vitamino-calcique sera poursuivie si nécessaire pendant le traitement anti-ostéoporotique.

Les possibilités thérapeutiques sont les bisphosphonates (alendronate, étidronate, ibandronate, risédronate, zolédronate), le ranélate de strontium, les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ou SERM (raloxifène) et les dérivés de la parathormone (tériparatide).

En l'absence de comparaison directe entre ces différents médicaments anti-ostéoporotiques, le choix du traitement sera fonction du risque de fracture vertébrale et/ou non-vertébrale, de l'âge, du nombre et de la localisation des fractures, ainsi que du terrain du patient et de ses contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments.

Le tériparatide (FORSTEO) doit être réservé aux ostéoporoses sévères, c'est à dire compliquées d'au moins deux fractures vertébrales.

Ostéoporose masculine

L'ostéoporose masculine étant secondaire dans plus de la moitié des cas, il importe de traiter les causes associées (endocrinopathies surtout) et d'obtenir l'éviction du tabac et de l'alcool. Une activité physique régulière et la correction d'éventuelles carences d'apport en calcium et vitamine D sont également conseillées.

En dehors du traitement étiologique et de la supplémentation en calcium et vitamine D, les bisphosphonates (alendronate - FOSAMAX 10 mg en prise quotidienne et risédronate – ACTONEL 35 mg en prise hebdomadaire) et le tériparatide (FORSTEO) sont indiqués dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme.

Il a été démontré que FORSTEO et les bisphosphonates augmentent la masse osseuse mais leur efficacité anti-fracturaire n'a pas été démontrée chez l'homme.

Comme chez la femme, FORSTEO doit être réservé aux ostéoporoses sévères, c'est à dire compliquées d'au moins deux fractures vertébrales.

Ostéoporose cortisonique

La prévention de l'ostéoporose cortisonique doit être envisagée lors d'une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), administrée par voie générale, à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.

En cas d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement doit être systématiquement instauré. En l'absence d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement devra être envisagé si le T-score rachidien ou fémoral est < -1,5.

Les bisphosphonates : DIDRONEL 400 mg et génériques, ACTONEL 5 mg et FOSAMAX 5 mg (non commercialisé) permettent de prévenir la perte de masse osseuse dès le début de la corticothérapie.

FORSTEO peut être proposé dans la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique chez les hommes ou chez les femmes à haut risque fracturaire (c'est à dire ayant au moins 2 fractures vertébrales), dans le respect des contre-indications.

Dans ces trois indications, FORSTEO doit être administré une fois par jour, par injection sous-cutanée, dans la cuisse ou l'abdomen.

Selon le RCP, la durée maximale de traitement par FORSTEO est de 24 mois.

Cependant, en l'absence de données d'efficacité anti-fracturaire au-delà de 18 mois de traitement, la Commission de la transparence recommande que le remboursement de FORSTEO soit limité à 18 mois de traitement.

Ce traitement de 18 mois par FORSTEO ne doit pas être renouvelé au cours de la vie du patient. Le relais sera pris par un autre médicament en particulier un bisphosphonate.

5.4. Population cible

Ostéoporose post-ménopausique

La population cible de FORSTEO est représentée par les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique avec au moins 2 fractures vertébrales et une DMO vertébrale inférieure à -2,5 T score, et qui acceptent le mode d'administration de FORSTEO.

D'après l'étude EVOS, 3,8% des femmes 50 à 79 ans ont une ostéoporose avec au moins deux fractures vertébrales. D'après l'étude EPIDOS, 9,5% des femmes de 75 ans et plus ont une ostéoporose avec au moins deux fractures vertébrales. Nous pouvons donc estimer la population féminine française avec au moins 2 fractures vertébrales dues à une ostéoporose post-ménopausique à environ 450 000 patientes.

Seules 35% des patientes avec fractures vertébrales seraient cliniquement diagnostiquées, soit environ 160 000 femmes. Chez les patientes avec au moins 2 fractures, ce pourcentage pourrait être plus important.

Sur ces bases, la population cible de FORSTEO peut être estimée à environ 160 000 patientes.

A titre informatif, selon les données fournies par le laboratoire, 5 891 patientes étaient en cours de traitement par FORSTEO en avril 2009 (dont 2 177 incluses dans le « programme d'apprentissage et d'observance »).

Ostéoporose masculine

La population cible de FORSTEO dans l'extension d'indication chez l'homme est constituée par l'ensemble des hommes ayant une ostéoporose sévère, c'est à dire compliquée d'au moins deux fractures vertébrales.

A titre indicatif, en l'absence de données épidémiologiques françaises, la prévalence de l'ostéoporose densitométrique (T score < -2,5) peut être estimée à partir d'une étude américaine. Elle serait comprise entre 3 et 6% chez l'homme de plus de 50 ans⁴. En extrapolant ces données à la population française (INSEE 1^{er} janvier 2007, n = 9 750 000), il y aurait entre 300 000 et 585 000 hommes atteints d'ostéoporose en France.

On ne dispose pas de données épidémiologiques concernant le nombre d'hommes ostéoporotiques ayant des fractures vertébrales en France.

Cependant, à titre indicatif, en se basant sur les études européennes (EVOS 1999 et Salmelson 2006), 12% des hommes ostéoporotiques auraient une fracture vertébrale

⁴ Looker AC et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHAES III. J Bone Mineral Res 1997;12 : 1761-1768.

radiologique. La population des hommes français ostéoporotiques ayant une seule fracture vertébrale radiologique serait donc comprise entre 36 000 et 72 000 patients. Cependant, on ne dispose pas de données permettant d'estimer la population des hommes ostéoporotiques ayant au moins deux fractures vertébrales.

Ostéoporose cortisonique

La population cible de FORSTEO correspond aux patients ayant une ostéoporose cortisonique (corticothérapie de plus de 3 mois à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg / jour de prednisone ou équivalent) avec un risque élevé de fracture (antécédent d'au moins 2 fractures vertébrales) On ne dispose pas des données permettant de fournir une évaluation précise de cette population.

Sachant que la corticothérapie systémique prolongée constitue l'un des facteurs de risque d'ostéoporose et de fracture par fragilité osseuse tant chez l'homme que chez la femme ménopausée, l'extension d'indication de FORSTEO à l'ostéoporose cortisonique sévère augmentera peu la population cible correspondant à ses deux indications précédentes (160 000 patients environ). On peut estimer le supplément de patients lié à l'extension d'indication à 1000 à 2000 patients au plus. Il s'agit de patients ayant une ostéoporose purement cortisonique à risque élevé de fracture (présentant au moins 2 fractures vertébrales) - avis d'expert.

5.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

5.5.1. Périmètre de remboursement

Ostéoporose post-ménopausique : traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales.

Ostéoporose masculine : traitement de l'ostéoporose chez l'homme ayant au moins deux fractures vertébrales.

Ostéoporose cortisonique : traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture (c'est à dire avec antécédents d'au moins deux fractures vertébrales) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

5.5.2. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

Note : le laboratoire a indiqué la mise à disposition au mois de septembre 2009 d'un nouveau stylo pré-rempli simplifiant l'injection (absence de purge) mais la formation des patients à l'injection sera poursuivie comme le recommande le RCP.

5.5.3. Taux de remboursement : 65%

5.5.4. Médicament d'exception

5.5.5. Etude post-inscription :

A la demande de la Direction générale de la santé, la Commission de la transparence demande la réalisation d'un suivi représentatif de la population traitée et mieux susceptible que l'étude déjà réalisée de répondre aux objectifs fixés en 2004.

Annexe 1 - Comparaison des RCP

Ancien RCP	Nouveau RCP
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO doit être de 18 mois (voir rubrique 4.4). Ce traitement de 18 mois par FORSTEO ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient.</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO doit être de 18 24 mois (voir rubrique 4.4). Ce traitement de 18 24 mois par FORSTEO ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient.</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Dans l'attente de données cliniques complémentaires, la durée de traitement recommandée de 18 mois ne doit pas être dépassée.</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Dans l'attente de données cliniques complémentaires, la durée de traitement recommandée de 18 24 mois ne doit pas être dépassée.</p>
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p><u>Ostéoporose post ménopausique</u></p> <p><u>Ostéoporose cortisonique</u></p> <p>L'efficacité de FORSTEO chez les hommes et les femmes (N=428) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale (équivalent à 5 mg ou plus de prednisone pendant au moins 3 mois) a été démontrée dans une étude randomisée d'une durée de 18 mois, effectuée en double-aveugle et contrôlée par un comparateur actif (alendronate 10mg/jour).</p> <p>Soixante neuf pour cent des patients ont terminé les 18 mois d'étude. Au bout de cette durée d'étude, FORSTEO avait significativement augmenté la DMO au niveau du rachis lombaire (7,2%) comparativement à l'alendronate (3,4%) (p<0,001).</p>	<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p><u>Ostéoporose post ménopausique</u></p> <p><i>Ajout du paragraphe :</i></p> <p><i>Dans une étude en ouvert, 503 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère et ayant eu une fracture par fragilité osseuse au cours des 3 dernières années (83% avaient reçu un traitement ostéoporotique antérieur) ont été traitées par FORSTEO pendant une durée allant jusqu'à 24 mois. A 24 mois, l'augmentation moyenne de la DMO par rapport à l'inclusion, au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col fémoral était respectivement de 10,5%, 2,6% et 3,9%. L'augmentation moyenne de la DMO entre 18 et 24 mois était respectivement de 1,4%, 1,2% et 1,6% au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col fémoral.</i></p> <p><u>Ostéoporose cortisonique</u></p> <p>L'efficacité de FORSTEO chez les hommes et les femmes (N=428) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale (équivalent à 5 mg ou plus de prednisone pendant au moins 3 mois) a été démontrée <i>au cours de la phase principale de 18 mois dans d'une étude randomisée d'une durée de 18 36 mois, effectuée en double-aveugle et contrôlée par un comparateur actif (alendronate 10mg/jour).</i></p> <p><i>Soixante neuf pour cent des patients ont terminé les la phase principale de 18 mois d'étude. Au terme de ces 18 mois bout de cette durée d'étude, FORSTEO avait significativement augmenté la DMO au niveau du rachis lombaire (7,2%) comparativement à l'alendronate (3,4%) (p<0,001).</i></p>

<p>Une analyse préliminaire portant sur 336 radiographies du rachis a montré que 10 patients dans le groupe alendronate (6,1%) avaient eu une nouvelle fracture vertébrale en comparaison à 1 patient dans le groupe FORSTEO (0,6%). De plus, 9 patients dans le groupe alendronate (4,2%) avaient eu une fracture périphérique en comparaison à 12 patients dans le groupe FORSTEO (5,6%).</p> <p>Chez les femmes non ménopausées, l'augmentation de la DMO entre l'inclusion et la fin de l'étude était significativement plus importante dans le groupe FORSTEO comparativement au groupe alendronate au niveau du rachis lombaire (4,2% versus -1,9% ; $p < 0,001$) et de la hanche totale (3,8% versus 0,9% ; $p = 0,005$). Cependant, aucun effet significatif sur le taux de fracture n'a été démontré.</p>	<p><i>Suppression du paragraphe :</i></p> <p>Une analyse préliminaire portant sur 336 radiographies du rachis a montré que 10 patients dans le groupe alendronate (6,1%) avaient eu une nouvelle fracture vertébrale en comparaison à 1 patient dans le groupe FORSTEO (0,6%). De plus, 9 patients dans le groupe alendronate (4,2%) avaient eu une fracture périphérique en comparaison à 12 patients dans le groupe FORSTEO (5,6%).</p> <p><i>Ajout du paragraphe :</i></p> <p>Chez les patients traités avec téraparatide, la DMO au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col fémoral a augmenté respectivement de 1,7%, 0,9% et 0,4% entre 18 et 24 mois.</p> <p>A 36 mois, l'analyse de radiographies du rachis portant sur 169 patients sous alendronate et 173 patients sous FORSTEO a montré que 13 patients dans le groupe alendronate (7,7%) avaient eu une nouvelle fracture vertébrale comparés à 3 patients dans le groupe FORSTEO (1,7%) ($p = 0,01$). De plus, 15 patients sur 214 dans le groupe alendronate (7,0%) avaient eu une fracture périphérique comparés à 16 patients sur 214 dans le groupe FORSTEO (7,5%) ($p = 0,84\%$).</p> <p>Chez les femmes non ménopausées, l'augmentation de la DMO entre l'inclusion et la fin de 18 mois d'étude était significativement plus importante dans le groupe FORSTEO comparativement au groupe alendronate au niveau du rachis lombaire (4,2% versus -1,9% ; $p < 0,001$) et de la hanche totale (3,8% versus 0,9% ; $p = 0,005$). Cependant, aucun effet significatif sur le taux de fracture n'a été démontré.</p>
<p>5.3 Données de sécurité précliniques</p> <p>Aucune tumeur osseuse n'a été observée chez des guenons ovariectomisées traitées pendant 18 mois.</p>	<p>5.3 Données de sécurité précliniques</p> <p>Aucune tumeur osseuse n'a été observée chez des guenons ovariectomisées traitées pendant 18 mois ou pendant la période de suivi de 3 ans après l'arrêt du traitement.</p>

Annexe 2

<u>AVIS DU GROUPE INTERET DE SANTE PUBLIQUE ET ETUDES POST-INSCRIPTION SUR LES RESULTATS (rapport définitif du 30 mars 2009) DE L'ETUDE POST- INSCRIPTION FORSTEO®</u>
--

PROTOCOLE : Etude sur les conditions d'utilisation de la spécialité téraparatide (FORSTEO)
VERSION : Rapport intermédiaire de novembre 2007
SPECIALITE : FORSTEO
LABORATOIRE : LILLY FRANCE SA
DATE AVIS : 18/06/2009

1. Rappel du contexte et de la demande d'étude

FORSTEO (laboratoire Lilly France SA) est une spécialité à base de téraparatide indiquée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée.

Cette spécialité a un statut de médicament d'exception avec remboursement limité au traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales.

Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.

Une étude post-inscription a été demandée par la Commission de la Transparence dans son avis du 10 mars 2004, dont le libellé est le suivant :

" La Commission de la transparence subordonne ses recommandations à la mise en place, avant la fin de l'année 2004, d'une étude de suivi. Cette étude devrait permettre de décrire:

- les caractéristiques des patients recevant ce traitement,
- l'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt,
- la survenue d'effets indésirables."

Le protocole de cette étude a été validé par le groupe ISP le 28/06/2005.

Il s'agit d'une étude observationnelle des femmes traitées par FORSTEO avec 2 types de suivi avec ou sans Programme. Ce programme, assuré par Mondial Assistance France consiste en un apprentissage du stylo injecteur et en un suivi des patientes par contact téléphonique régulier pendant toute la durée du traitement. Les résultats définitifs ont été obtenus en mars 2009 et ont été vus en groupe ISPEP en juin 2009.

2. Commentaires méthodologiques

Le nombre de patientes incluses dans le suivi hors programme (n=29) a été modeste, les données les concernant ne sont donc pas exploitables.

Dans le cadre du suivi des patientes incluses dans le programme, le recueil de données a été de qualité discutable :

- données manquantes (traitements anti-ostéoporotiques et calcémie avant début du traitement par FORSTEO)
- données imprécises (confusion entre la durée de traitement et la durée de suivi rendant l'interprétation des durées délicate et imprécision sur la nature des fins de prescription).

3. Principaux résultats à l'inclusion

3.1. Participation des médecins- effectifs inclus dans l'étude

Dans le cadre du suivi avec programme, 723 médecins (713 rhumatologues et 10 médecins généralistes) ont inclus 931 patientes entre le 1er juin 2006 et le 30 novembre 2006, dont 6 inclusions ont été exclues de l'analyse.

Dans le cadre du suivi hors programme, 12 des 83 rhumatologues participant à l'étude, ont inclus, entre le 30 mai 2006 et le 13 décembre 2006, 29 patientes sur les 600 initialement prévues. Du fait d'un effectif trop faible, ces résultats ne peuvent pas être pris en compte et ne sont donc pas présentés ci-dessous.

3.2. Description des patientes à l'inclusion [5]

A l'inclusion, l'âge moyen des patientes était de 74,3 ans, la classe d'âge la plus représentée était celle des 70-79 ans, suivie de celle des 80-89 ans.

Le nombre moyen de fractures vertébrales ostéoporotiques était de 3,9 et 884 patientes (97,4%) avaient eu au moins 2 fractures vertébrales, avant de débiter leur traitement par FORSTEO.

Le nombre moyen de fractures périphériques était de 0,9, ces fractures concernaient plus fréquemment le poignet puis le fémur.

A l'inclusion, les traitements de l'ostéoporose avant instauration de FORSTEO n'étaient pas renseignés. La calcémie n'était renseignée que chez 178 patientes (19%) et ne peut donc pas être prise en compte.

Environ un tiers des patientes déclaraient recevoir une supplémentation en Calcium-Vitamine D.

L'injection de FORSTEO était réalisée par la patiente elle-même chez 87,3% des patientes (uniquement renseigné pour les 3 mois après l'inclusion).

4. Analyse des données de suivi des patientes [6]

4.1. Suivi du traitement

L'estimation de la durée de traitement prenait en compte uniquement les dates de début et de fin de traitement. Cette estimation semble être faite sur des cas prévalents et incidents avec apparemment des imprécisions sur les durées prises en compte, ce qui rend l'interprétation des résultats délicate. La durée moyenne du traitement par FORSTEO a été de 14,8 mois avec des durées minimale et maximale respectivement de 0,1 mois et de 26,6 mois. A la fin du 18^{ème} mois, 358 patientes (38,7%) étaient toujours sous traitement.

Un total de 472 arrêts prématurés (durée de traitement < 17mois) ont été observés (51,0% des patientes) dont les principaux motifs d'arrêt sont la fin de prescription (63,1% des cas), la survenue d'événements indésirables (24,2%), le souhait de la patiente (6,4%) et la décision du médecin (3,0%). La fin de prescription, peu explicite comme motif d'arrêt de traitement est d'interprétation délicate.

Le traitement par FORSTEO a été temporairement interrompu au moins une fois chez 130 patientes (14,1%) correspondant dans 114 cas à une seule interruption temporaire, dans 15 cas à 2 interruptions temporaires et dans 1 cas à 4 interruptions temporaires. La durée moyenne non cumulée et cumulée de ces interruptions a été respectivement de 17,2 et de 19,7 jours. Les 3 principaux motifs d'interruption temporaire ont été la survenue d'effets indésirables (30,1% des cas), une hospitalisation temporaire ou examen complémentaire (26,0%) et le souhait ou une indisponibilité de la patiente (19,2%).

La durée d'exposition à FORSTEO était en moyenne de 14,7 ± 5,6 mois et en médiane de 16,9 mois. La durée d'exposition la plus fréquente a été comprise entre 18 mois (exclus) et 21 mois (inclus) et a concerné 36,7% des patientes.

⁵ Présentation des résultats du suivi des patientes incluses dans le programme (n=925)

⁶ Présentation des résultats du suivi des patientes incluses dans le programme (n=925)

4.2. Suivi des fractures

Pendant la période de suivi, 37 patientes (4,0%) ont présenté au moins une fracture. Chez ces patientes, le nombre moyen de fracture était de 1,1, au cours du suivi, avec une seule fracture chez 35 patientes (94,6%).

4.3. Suivi des événements indésirables

Chez les patientes suivies et inscrites dans le programme, un dispositif de signalement systématique des événements indésirables (EI) au cours de la période de suivi a été mis en place.

Le nombre total d'EI était de 2361 événements qui concernaient 658 patientes. Le nombre d'EI par patiente était de 3,6 en moyenne et de 3 en médiane, avec un minimum de 1 et un maximum de 26.

Le nombre total de notifications d'EI était de 1189 parmi ces 2361 EI avec un nombre moyen de 1,8 notifications par patiente.

Les EI les plus fréquemment observés étaient : la fatigue (12,8% des patientes), les nausées (10,0%), les douleurs aux extrémités (10,0%), les chutes (8,2%), les vertiges (8,1%), les douleurs (7,4%), les douleurs dorsales (7,1%), l'augmentation du poids (6,8%), les céphalées (6,7%), les pertes de poids (6,2%), l'asthénie (5,5%), les vomissements (5,2%), les arthralgies (5,0%) et les spasmes musculaires (5,0%).

Des événements indésirables considérés comme graves, ont été signalés chez 192 patientes (20,8%).

Parmi les 8 décès observés, seul un d'entre eux consécutif à une embolie pulmonaire, confirmée par un professionnel de santé, a été considéré comme possiblement lié au traitement par FORSTEO. Les EI graves confirmés comme possiblement liés au traitement par FORSTEO (n=9) ne concernaient que 8 patientes.

5. Conclusion

Cette étude n'apporte des informations que chez les patientes participant au programme d'aide et de suivi du 1er juin 2006 au 30 novembre 2006. Elle permet de décrire de manière très partielle (données recueillies absentes, confuses ou imprécises) les caractéristiques des patientes, l'observance, la durée de traitement et les motifs d'arrêt ainsi que la survenue d'effets indésirables. Ces données ne concernent qu'une population particulière de patientes non représentative de la population pouvant bénéficier du traitement par FORSTEO. De ce fait, Il n'est pas possible de conclure sur les conditions d'utilisation en situation réelle de la spécialité FORSTEO.