



Effacité en vie réelle des traitements de l'ostéoporose sur le risque de fracture

Etude de cohorte en population Française

université
de BORDEAUX

P. Bosco-Lévy¹, J. O'Kelly², **K. Briot**³, N. Mehse-Cetre⁴, A. Fabre⁵, R. Lassalle¹, A. Abouelfath¹, A. Grelleau¹, P. Blin¹, C. Droz-Perroteau¹



¹ Univ. Bordeaux, INSERM CIC-P1401, Bordeaux Pharmacology Epidemiology, 33000 Bordeaux, France

² Amgen Ltd, UK

³ Université de Paris, INSERM U1153, hôpital Cochin, rhumatologie, 75014, Paris

⁴ CHU Bordeaux-Tripode, Service de Rhumatologie, 33076 Bordeaux

⁵ Aetion Inc., Barcelona, Spain

Inserm

34^e Congrès Français de Rhumatologie



Conflit d'intérêt

- Etude réalisée
 - par la **plateforme Bordeaux PharmacEpi**
 - en collaboration avec le laboratoire **Amgen**
 - et supervisée par un comité scientifique constitué d'**experts indépendants**
- Etude entièrement financée par le laboratoire **Amgen**

Contexte

- Nombreuses données issus des essais cliniques sur **efficacité des traitements anti-ostéoporotiques** dans l'ostéoporose postménopausique (*Roux C, Adamis S, Eular Course 2009, Tu KN, et al. 2018*)

	Fractures Vertébrales	Fractures Non-Vertébrales	Fractures de Hanche
Alendronate	+	+	+
Risedronate	+	+	+
Zoledronate	+	+	+
Raloxifène	+	-	-
Teriparatide	+	+	-
Denosumab	+	+	+

- ↘ **du risque de fracture de 20 à 70 %** suivant la localisation (*Briot K et al. Joint Bone Spine 2018*)
- Mais peu de données à ce jour sur **leur efficacité en pratique clinique**

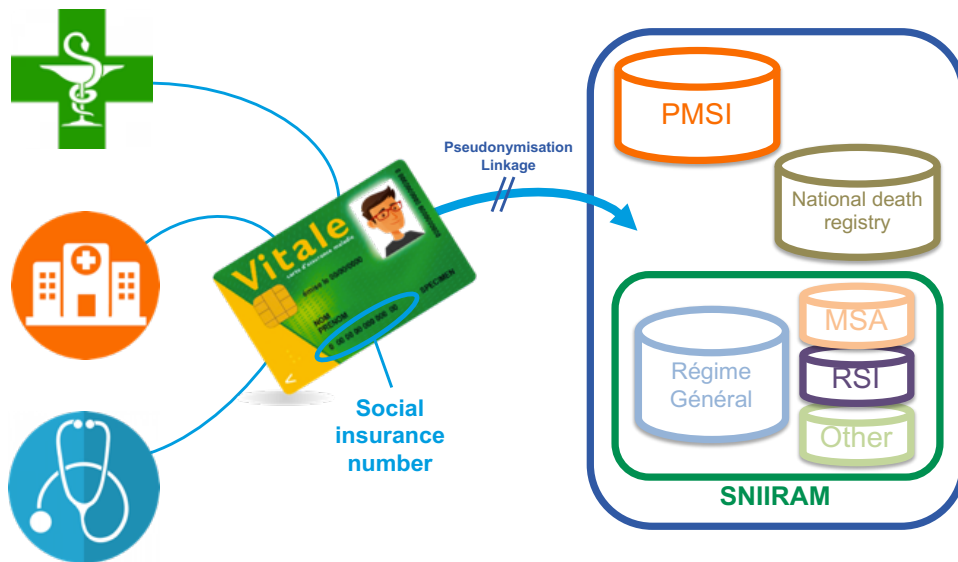
Objectif

- **Estimer l'efficacité en vie réelle** de chaque traitement anti-ostéoporotique en évaluant le **changement de risque de fracture**
 - chez les femmes ménopausées
 - entre la période d'initiation du traitement et les périodes consécutives « sous traitement »
 - chez les femmes ménopausées ayant arrêté leur traitement
 - entre la période suivant un arrêt de traitement et les périodes précédentes « sous traitement »

Méthode (1)

- **Schéma d'étude et source de données**

- Etude de **cohortes**
- Utilisation des données du **SNDS** (Système Nationale des Données de Santé)



- **PMSI**
Date des séjours hospitaliers, diagnostics, procédures médicales, etc.
- **CépiDC**
Date et cause de décès
- **Ensemble des soins remboursés en ambulatoire**
Médicaments, dispositifs médicaux, consultations médicales et paramédicales, examens paracliniques, etc. avec la date mais sans les résultats, le diagnostic ou l'indication

Méthode (2)

- **Population d'étude**

- Pouvaient être incluses

- toute femme ménopausée (≥ 55 ans)
 - ayant initié un traitement anti-ostéoporotique entre 2014 et 2016
 - i.e., premier remboursement pour un traitement d'intérêt sans remboursement pour ce traitement dans les 2 ans précédent
 - avec 3 ans d'historique et 2 ans minimum de suivi

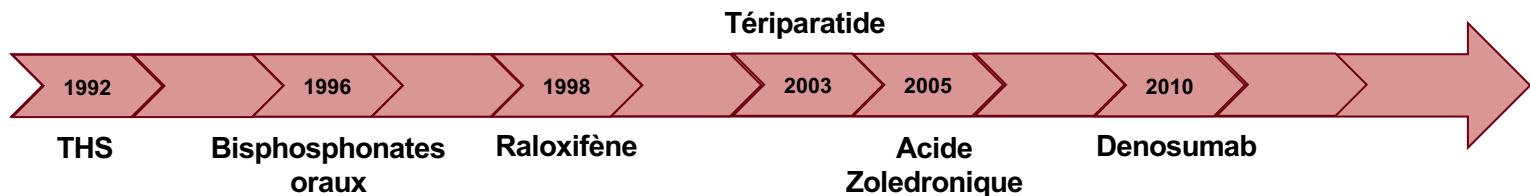
- étaient exclues

- toute femme avec un cancer ou une maladie de Paget dans l'année précédente
 - avec <6 mois de traitement anti-ostéoporotique

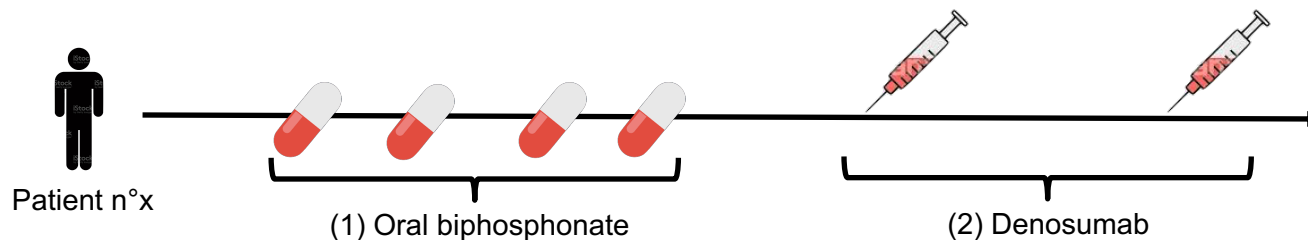
Méthode (3)

• Exposition

- Traitements anti-ostéoporotiques
 - denosumab, bisphosphonates oraux (en classe), acide zolédronique, raloxifène, teriparatide, traitement hormonal substitutif (THS)
- Patient assigné à 1 groupe pour maximiser la taille des groupes exposés aux traitements les plus récents
 - approche hiérarchique selon l'ordre de commercialisation en France



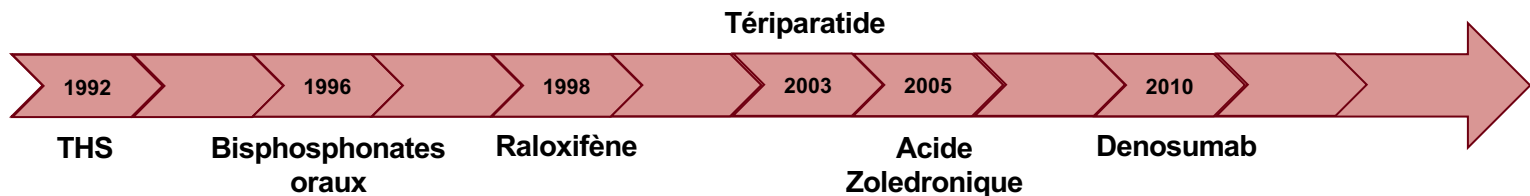
- Dernier traitement commercialisé = priorité élevée



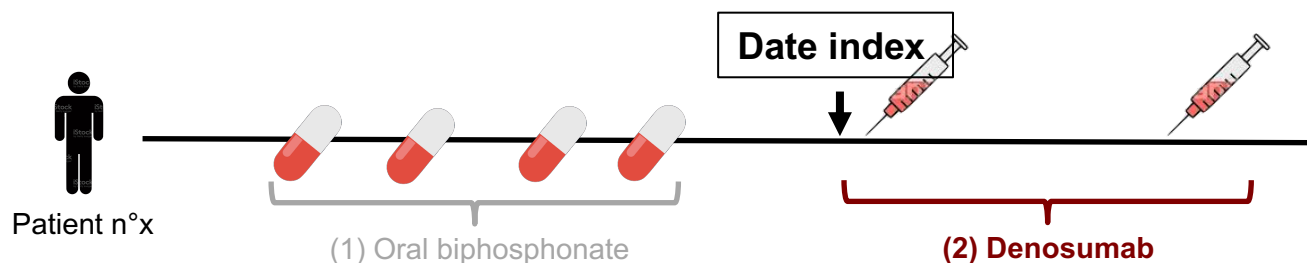
Méthode (3)

• Exposition

- Traitements anti-ostéoporotiques
 - denosumab, bisphosphonates oraux (en classe), acide zolédronique, raloxifène, teriparatide, traitement hormonal substitutif (THS)
- Patient assigné à 1 groupe pour maximiser la taille des groupes exposés aux traitements les plus récents
 - approche hiérarchique selon l'ordre de commercialisation en France



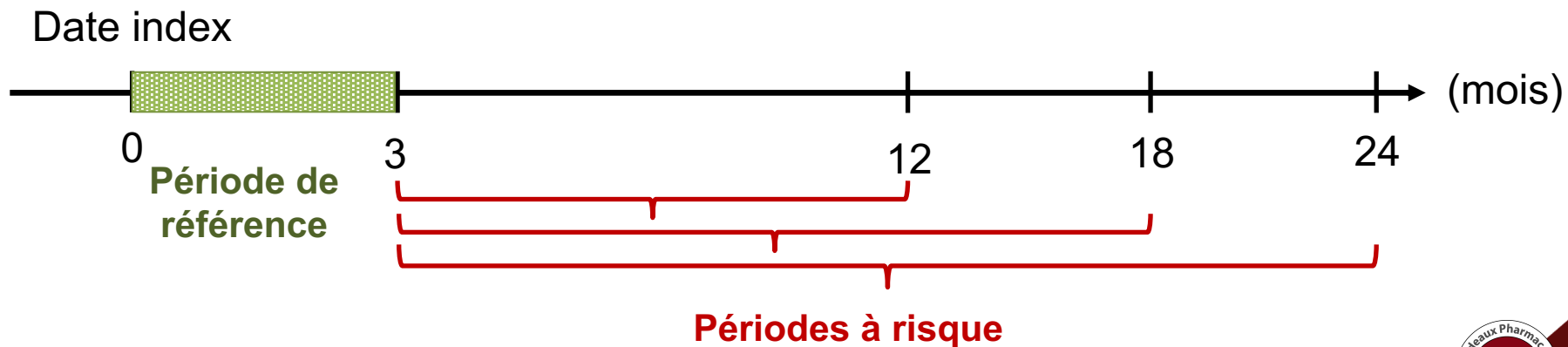
- Dernier traitement commercialisé = priorité élevée



Méthode (4)

- **Événement d'intérêt**

- Fractures via codes diagnostiques d'hospitalisation (CIM-10)
 - poignet/avant-bras, hanche, vertébrale, non-vertébrale et périphérique
 - écart ≥ 90 jours entre 2 fractures identiques
- Evaluation dans
 - la **période de référence**
 - 3 **périodes à risque**



Méthode (5)

- **Analyses statistiques**
 - **Taux d'incidence** pour 1000 Personne-Année (PA)
 - *Incidence rate ratio* (IRR) selon une **analyse autocontrôlée** comparant différentes périodes
 -]3; 12],]3; 18],]3; 24] mois vs. période de référence
 - **Analyses stratifiées** sur variables potentiellement associées avec un risque de fracture
 - Age
 - Sexe
 - Antécédent de fracture,
 - Utilisation antérieure de corticoïdes ou d'un autre traitement anti-ostéoporotique
 - Antécédent de démence ou d'autres troubles neurologiques (proxies d'un sur-risque de chute)

Résultats

- Flow Chart -

Femmes ménopausées initiant un traitement anti-ostéoporotique entre 2014
et 2016
N = 694,402

- >1 traitement anti-ostéoporotique à la DI, n = 746
- ≤ 3 ans d'historique et ≤ 2 ans de suivi, n = 24 807
- Cancer actif dans l'historique, n = 65,495
- Maladie de Paget dans l'historique, n = 317
- <6 mois de traitement anti-ostéoporotique après DI, n = 402,541

N = 200,496

Denosumab n = 67046 (33.4%)	Acide zol. n = 41700 (20.8%)	Teriparatide n = 7510 (3.7%)	Bis. oraux n = 52914 (26.4%)	THS n = 19666 (9.8%)	Raloxifène n = 11660 (5.8%)
--	---	---	---	-----------------------------------	--

Résultats

- Description initiale -

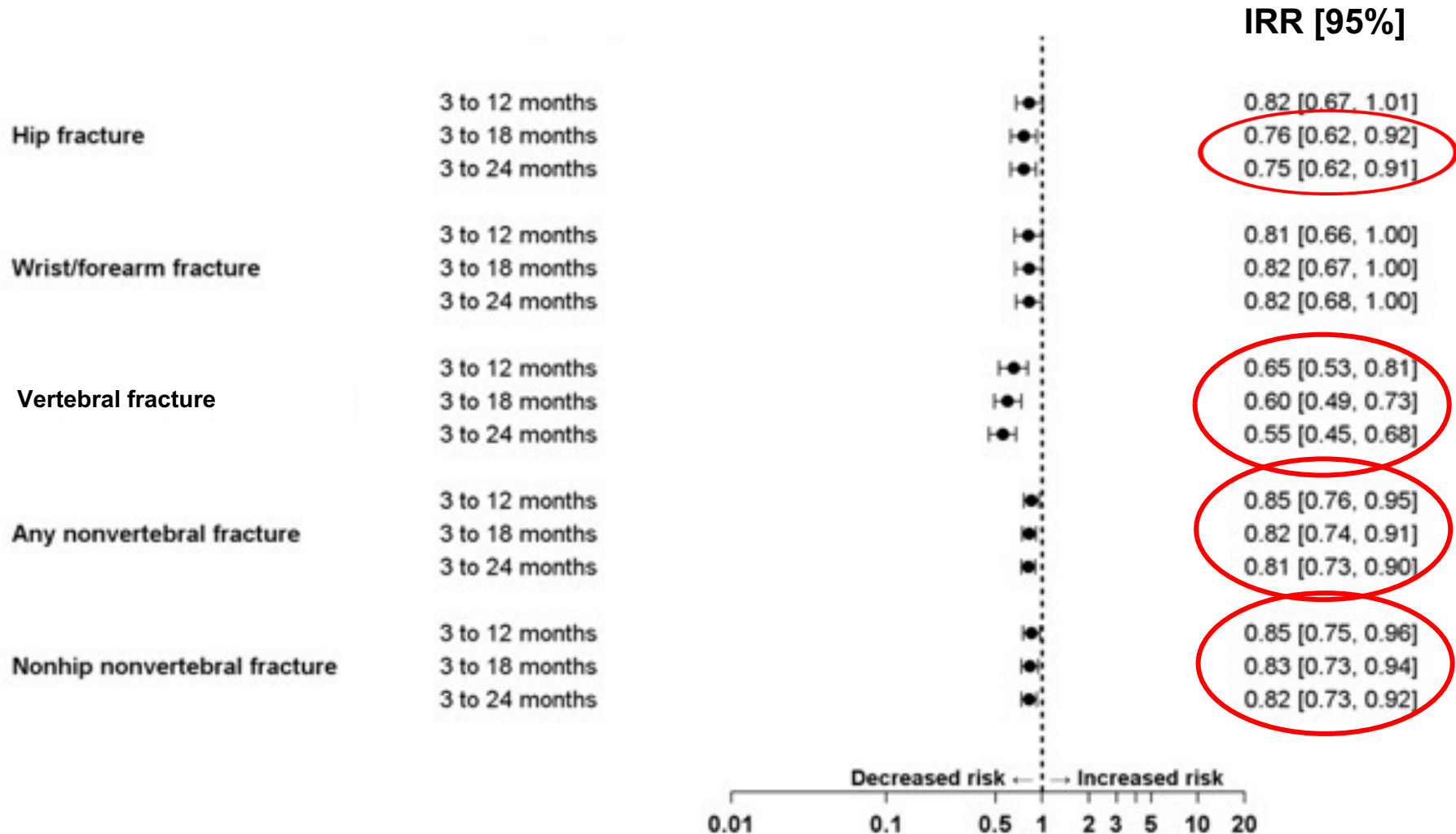
	Denosumab n = 67 046	Acide zol. n = 41 700	Teriparatide n = 7 510	Bis. oraux n = 52 914	THS n = 19 666	Raloxifene n = 11 660	Total n = 200 496
Age, Moyenne (± ET)	74.3 (9.2)	74.1 (9.8)	76.1 (9.2)	71.4 (9.4)	63.1 (8.4)	63.7 (6.7)	71.9 (10.0)
Comorbidités, n (%)							
Maladies cardio-vasculaires	15063 (22.5)	11017 (26.4)	2558 (34.1)	9899 (18.7)	1805 (9.2)	704 (6.0)	41046 (20.5)
Troubles neurologiques	6958 (10.4)	6056 (14.5)	1215 (16.2)	4992 (9.4)	1352 (6.9)	581 (5.0)	21154 (10.6)
Diabetes	4465 (6.7)	3777 (9.1)	751 (10.0)	4081 (7.7)	1205 (6.1)	394 (3.4)	14673 (7.3)
Antécédent de fractures, n (%)							
1 fracture	7191 (10.7)	6168 (14.8)	1434 (19.1)	5284 (10.0)	329 (1.7)	600 (5.1)	21006 (10.5)
≥ 2 fractures	2217 (3.3)	1911 (4.6)	503 (6.7)	1238 (2.3)	52 (0.3)	77 (0.7)	5998 (3.0)
Ostéodensitométrie, n (%)	46660 (69.6)	26494 (63.5)	4623 (61.6)	33632 (63.6)	3059 (15.6)	8576 (73.6)	123044 (61.4)
Médicament dans l'année précédent la DI, n (%)							
Traitement anti-ostéoporotique	23737 (35.4)	7878 (18.9)	1578 (21.0)	5408 (10.2)	257 (1.3)	1180 (10.1)	40038 (20.0)
Corticoïdes	27917 (41.6)	18163 (43.6)	3530 (47.0)	20295 (38.4)	6244 (31.8)	3473 (29.8)	79622 (39.7)
Vit. D and Calcium	62518 (93.2)	37952 (91.0)	6936 (92.4)	49088 (92.8)	9344 (47.5)	10352 (88.8)	176190 (87.9)

ET= Ecart Type; DI= Date Index

Résultats

- Incidence Rate Ratio (1) -

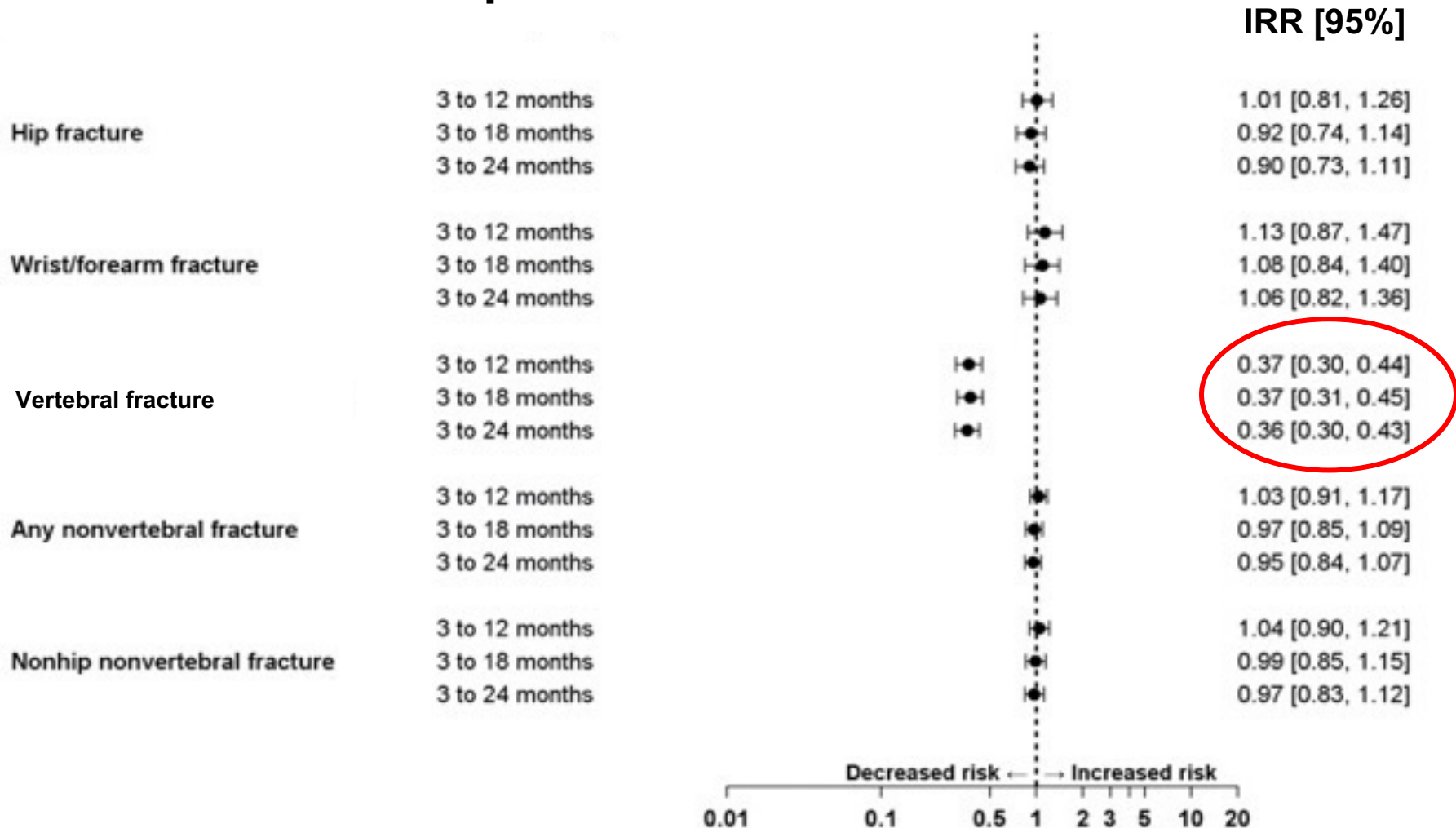
- Denosumab



Résultats

- Incidence Rate Ratio (2) -

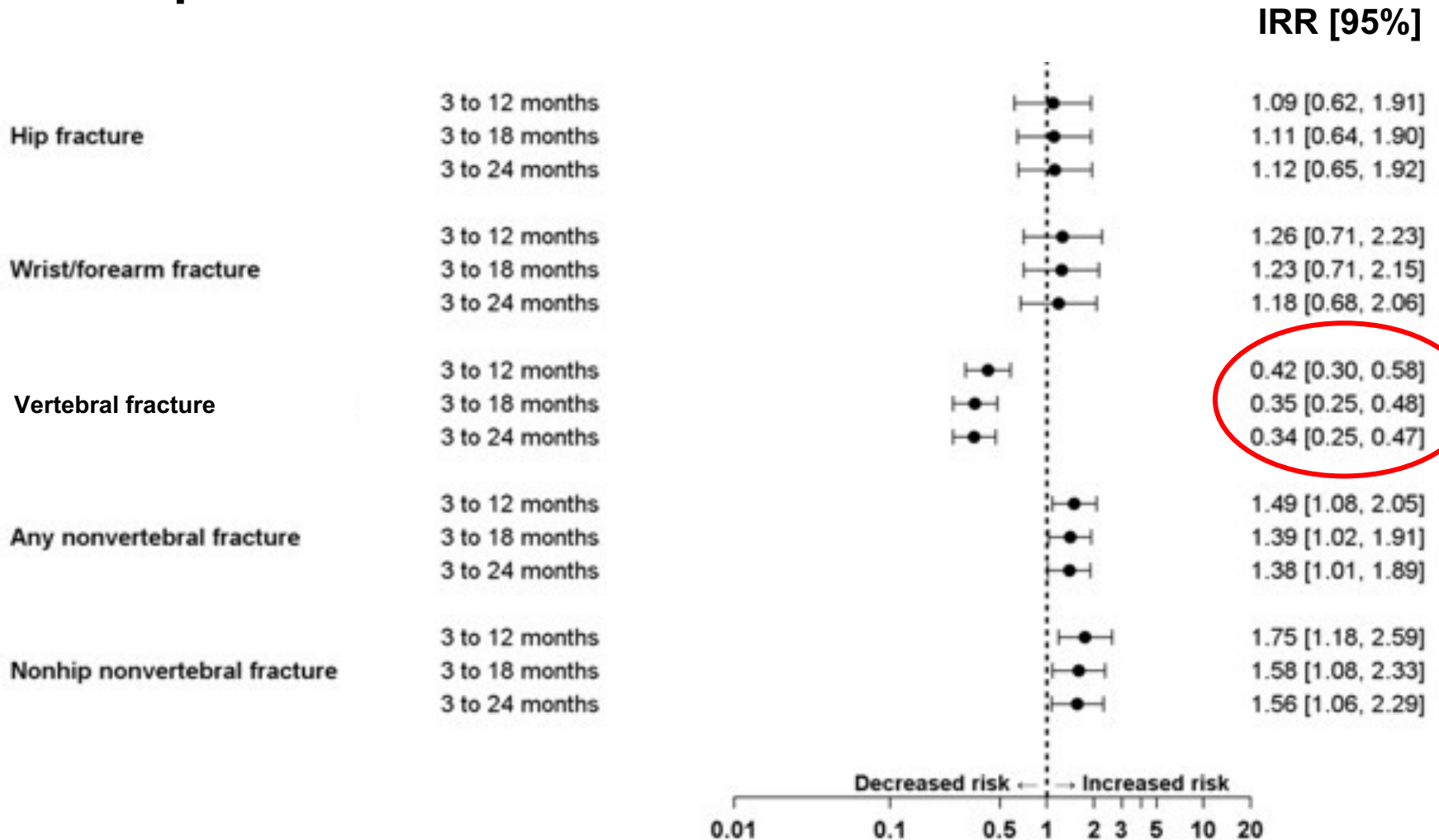
- Acide zolédronique



Résultats

- Incidence Rate Ratio (3) -

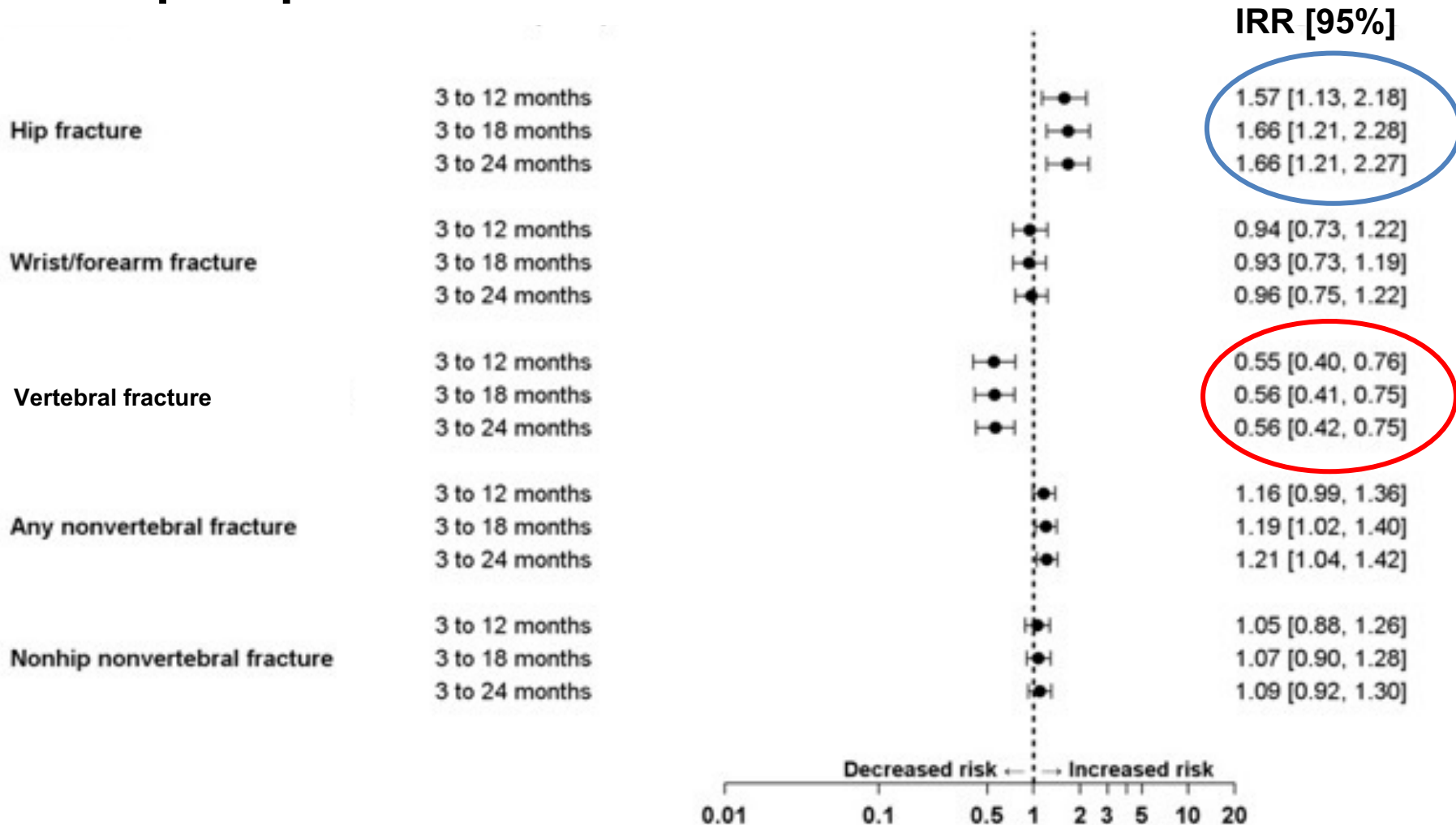
- Tériparatide



Résultats

- Incidence Rate Ratio (4) -

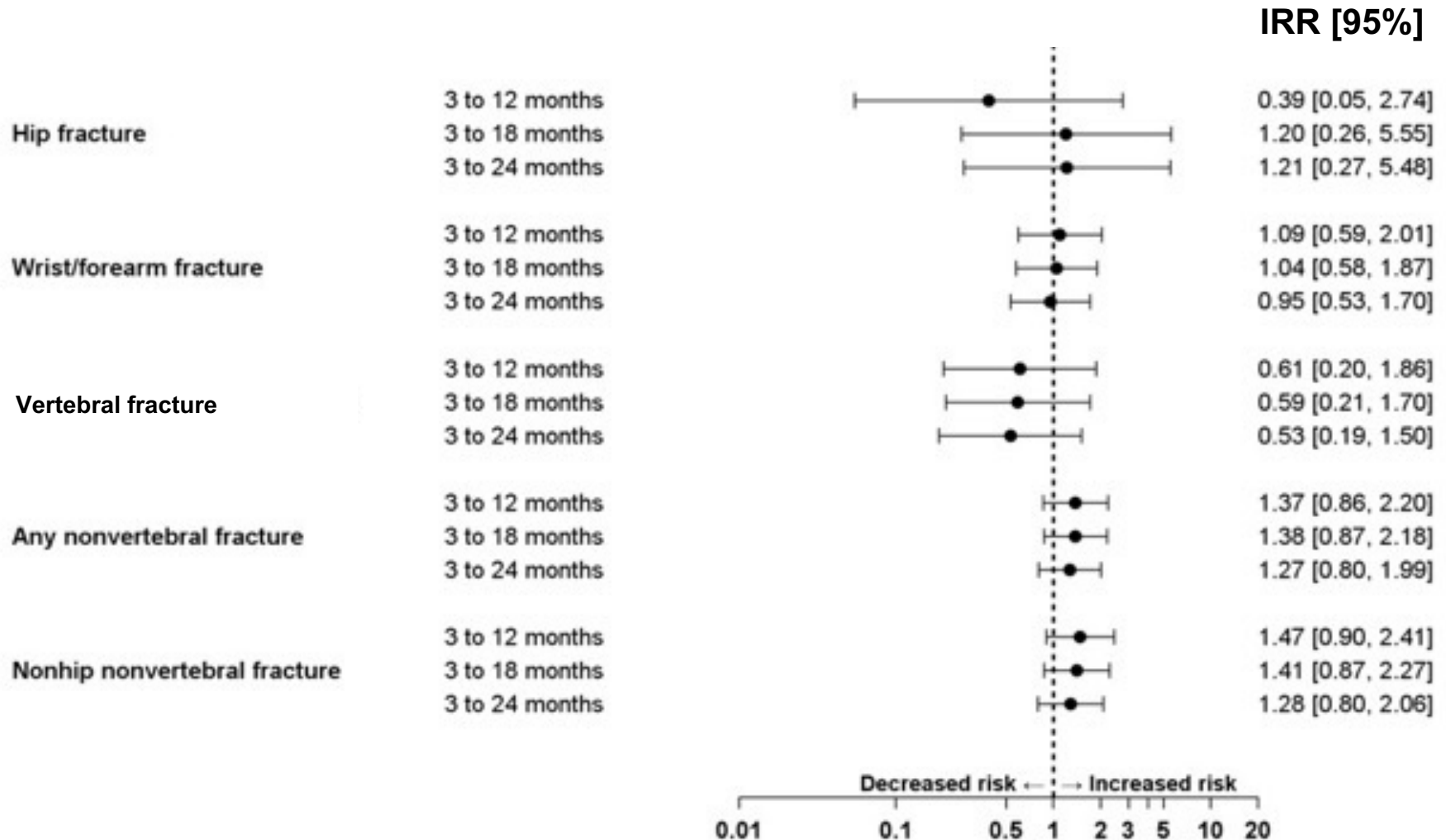
- Bisphosphonates oraux



Résultats

- Incidence Rate Ratio (5) -

- Raloxifène



Résultats

- Analyses stratifiées (1)-

- Résultats **comparables quel que soit l'âge**, sauf :
 - ↓ IRR chez plus jeunes traités par
 - acide zoledronique pour fracture de hanche
 - IRR=0.3 [0.1;0.7] chez [55; 64] ans
 - teriparatide pour fracture de hanche
 - IRR=0.3 [0.1;0.9] chez [65; 74] ans)
 - tériparatide pour la fracture du poignet/avant bras
 - IRR=0.3 [0.1;0.9] chez [55; 64] ans)
 - ↑ IRR chez plus âgés traités par
 - bisphosphonates oraux pour la fracture de hanche
 - IRR=3.0 [1.1;8.4] chez [75; 79] ans et IRR=1.7 [1.1;2.5] chez ≥ 80 ans

Résultats

- Analyses stratifiées (2)-

- Résultats **comparables quel que soit les antécédents de fracture**, sauf :
 - Dans le groupe bisphosphonate oraux
 - ↓ IRR devient non significative pour les fractures vertébrales chez patients avec antécédents de fracture
- Résultats **comparables quel que soit la prise antérieure d'un traitement anti-ostéoporotique**

Discussion/conclusion (1)

- Cette étude a mis en évidence
 - Une **diminution significative** des fractures
 - **Vertébrales** chez les patients traités depuis au moins 6 mois par dénosumab, acide zolédronique, teriparatide, et bisphosphonates oraux
 - **Périphériques et de hanche** chez les patients traités depuis au moins 6 mois par dénosumab,
 - Résultats comparables quel que soit l'âge et l'antécédent de fracture et prise antérieure d'un traitement anti-ostéoporotique

Discussion/conclusion (2)

- Résultats concordants avec ceux des RCTs et études observationnelles
 - sauf pour les bisphosphonates oraux
- **Augmentation significative**
 - **des fractures de hanche** chez les patients traités depuis **au moins 6 mois par bisphosphonates oraux**
- Réaugmentation du risque de fracture à l'arrêt

Discussion/conclusion (3)

- **Avantages**

- Méthodologie

- Ajustement sur les facteurs de confusion invariant au cours du temps
 - Minimisation du biais d'indication

- SNDS

- Données de soin exhaustives sur l'ensemble de la population française

- **Limites**

- Manque données cliniques

- Pas de données sur les fractures non hospitalisées (vertébrales)

- Données extrapolables qu'aux patientes n'ayant pas arrêté leur traitement dans les 6 premiers mois

Merci pour
votre attention

34^e Congrès Français de Rhumatologie

