



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 juin 2006

BONVIVA 150 mg, comprimé pelliculé

B/1 : 371 657.8

B/3 : 371 658.4

Laboratoire ROCHE

Acide ibandronique

Liste I

Date de l'AMM : 15 septembre 2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Acide ibandronique

1.2. Originalité

Sans objet.

1.3. Indications

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.

L'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie.

1.4. Posologie

Voie orale.

La posologie recommandée est de 1 comprimé pelliculé à 150 mg une fois par mois.

Il est préconisé de toujours prendre le comprimé à la même date chaque mois.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

M : Muscle et squelette
05 : Médicaments pour le traitement des désordres osseux
B : Médicaments agissant sur la minéralisation
A : Bisphosphonates
06: Acide ibandronique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Autres bisphosphonates oraux :

- acide risédronique - ACTONEL 5 mg et 35 mg comprimé
- acide étidronique- DIDRONEL 400 mg comprimé
ETIDRONATE DE SODIUM GGAM 400 mg
ETIDRONATE MERCK 400 mg
ETIDRONATE SANDOZ 400 mg
- acide alendronique - FOSAMAX 10 mg comprimé et génériques, FOSAMAX 70 mg comprimé
- acide alendronique + vitamine D – FOSAVANCE comprimé

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Raloxifène - EVISTA, OPTRUMA

ranélate de strontium – PROTELOS

tériparatide - FORSTEO

Le calcium et la vitamine D sont utilisés en traitement adjuvant.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité et tolérance

Les données d'efficacité et de tolérance déposées par la firme ont concerné :

- l'étude BONE, déjà examinée dans l'avis BONVIVA 2,5 mg du 10 mai 2006,
- l'étude MOBILE,
- l'étude MOPS de recherche de dose et l'étude de préférence EMKEY (2005) comparant BONVIVA 150 mg à FOSAMAX 70 mg n'ont pas été retenues par la commission.

Rappel des résultats de l'étude pivot BONE (MF4411)¹

L'efficacité anti-fracturaire vertébrale de l'ibandronate à la posologie journalière de 2,5 mg et intermittente de 20 mg pendant 12 jours tous les 3 mois a été démontrée versus placebo chez 2929 femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique avec au moins une fracture vertébrale prévalente (1-4) et âgées de moins de 80 ans.

Toutes les patientes ont reçu une supplémentation en calcium (500 mg/j) et en vitamine D (400 UI/j).

Le critère principal d'évaluation a été le nombre de patientes chez lesquelles une nouvelle fracture vertébrale est apparue après 3 ans de traitement.

Résultats : (analyse en ITT)

Nombre de patientes chez lesquelles une nouvelle fracture vertébrale est apparue après 3 ans de traitement

	Placebo N = 975	Ibandronate 2,5 mg / j N = 977	Ibandronate 20 mg/j pendant 12 jours tous les 3 mois N = 977
nombre de patientes avec au moins une nouvelle fracture vertébrale après 3 ans de traitement	73 9,6%[7,47%;11,66%])	37 4,7% [3,20%; 6,16%]	39 4,9% [3,39%; 6,41%]

L'ibandronate a été supérieur au placebo pour la réduction de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales. La réduction du risque relatif de fracture vertébrale a été de 62% [40,89% ; 75,08%] dans le groupe traité par ibandronate 2,5 mg/j ($p=0,0001$) et de 50% [25,66% ; 66,20%] dans le groupe traité par ibandronate 20 mg ($p=0,0006$) par rapport au placebo.

Aucune efficacité n'a été démontrée sur les fractures non vertébrales (incidences : 9,1% et 8,9% sous ibandronate vs 8,1% sous placebo).

Tolérance :

Dans cette étude, l'incidence des effets indésirables entre les trois groupes a été similaire en dehors des dyspepsies plus fréquentes sous ibandronate 2,5 mg/j (11%) que sous placebo (9%) et ibandronate 20 mg (9%).

La commission de la transparence note que les posologies d'ibandronate testées dans cette étude (2,5 mg/j et 20 mg intermittent) ne correspondent pas au dosage faisant l'objet de la demande d'inscription, à savoir 150 mg une fois par mois.

¹ Chesnut et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004; 19 (8) : 1241-1249.

Étude pivot MOBILE (BM 16549)²

Etude randomisée, double-aveugle ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité de deux posologies mensuelles (100 mg et 150 mg) par rapport à la posologie journalière (2,5 mg) d'ibandronate sur les variations de la DMO (densité minérale osseuse) lombaire chez 1609 patientes ayant une ostéoporose post-ménopausique.

Les patientes ont été réparties en 4 groupes et ont reçu soit :

- 2,5 mg/j d'ibandronate = 402
- 100 mg en deux prises de 50 mg /mois d'ibandronate = 404
- 100 mg en une seule prise /mois d'ibandronate = 402
- 150 mg/mois d'ibandronate = 401

Toutes les patientes ont reçu une supplémentation de 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour.

Les critères d'inclusion ont été :

- ménopause depuis au moins 5 ans
- âge compris entre 55 et 80 ans,
- DMO lombaire moyenne (L2-L4) : T-score compris entre -2,5 et -5,0.

Critère principal d'efficacité : variation (%) de la DMO lombaire moyenne (L2-L4) par rapport à la valeur à l'inclusion après 1 an de traitement.

L'hypothèse avait été faite que les traitements mensuels d'ibandronate seraient considérés comme non-inférieurs à la dose journalière de 2,5 mg si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence de la variation relative (%) de la DMO lombaire par rapport à la valeur initiale était $\geq 1\%$. Le protocole prévoyait d'évaluer la supériorité des groupes de traitements mensuels par rapport au groupe traitement journalier, si la non-infériorité était démontrée.

Critères secondaires :

- variation de la DMO au fémur proximal (hanche totale, trochanter, col fémoral) à un an par rapport aux valeurs initiales,
- % de répondeurs (proportion de patients ayant une DMO lombaire $\geq 6\%$ ou une DMO de hanche $\geq 3\%$ par rapport à la valeur initiale),
- marqueurs osseux : variation des taux sériques de CTX³.

Résultats : (Analyse per protocole)

Caractéristiques des patientes à l'inclusion

	ibandronate 2,5 mg / jour N = 395	ibandronate 100 mg en deux prises / mois N = 396	ibandronate 100 mg en une prise / mois N = 396	ibandronate 150 mg / mois N = 396
Age(m \pm Sd)	65,8 \pm 6,61	66,0 \pm 6,71	66,2 \pm 6,38	66,2 \pm 6,64
Antécédent de fracture (N, %)	192 (48,9)	183 (46,3)	180 (45,5)	185 (47,0)
T-score lombaire moyen (L2-L4) (m \pm Sd)	-3,28 \pm 0,57	-3,28 \pm 0,60	-3,27 \pm 0,59	-3,28 \pm 0,59
T-score hanche totale (m \pm Sd)	-1,79 \pm 0,85	-1,78 \pm 0,87	-1,85 \pm 0,84	-1,85 \pm 0,85

² Miller et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis 1-year results from the mobile study. J Bone Miner Res 2005; 20 (8) : 1315-1322.

³ C-télopeptides sériques

Seules sont disponibles les caractéristiques à l'inclusion de la population ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant été évaluée au moins une fois.

Sur le critère principal

Variation relative en % de la DMO lombaire après 1 an de traitement (population per protocole)

	Ibandronate 2,5 mg/ j 318	Ibandronate 50/50 mg / mois 328	Ibandronate 100 mg / mois 311	Ibandronate 150 mg / mois 320
Augmentation moyenne de la DMO lombaire à 1 an (%)	3,9	4,3	4,1	4,9
IC 97,5% de la différence versus ibandronate 2,5 mg/j	--	[-0,09 , 1,12]	[-0,42, 0,81]	[0,38, 1,60]

La non-infériorité des trois dosages mensuels d'ibandronate par rapport à la posologie journalière de 2,5 mg a été démontrée en per protocole.

Par ailleurs, l'ibandronate 150 mg/mois a été supérieur à l'ibandronate 2,5 mg/j sur la DMO lombaire à 1 an ($p=0,002$).

Ces résultats ont été confirmés par l'analyse en ITT et ont été maintenus à 2 ans.

Une analyse post-hoc en sous groupe a comparé les dosages 150 mg et 100 mg : il a été mis en évidence une augmentation moyenne de DMO lombaire à 1 an statistiquement supérieure sous ibandronate 150 mg par rapport à l'ibandronate 100 mg (PP : $p=0,001$; ITT : $p=0,002$).

Sur les critères secondaires

DMO

Il a été mis en évidence une augmentation statistiquement significative de la DMO à la hanche et au trochanter dans le groupe traité par le dosage 150 mg par rapport au groupe traité par le dosage 2,5 mg/j. Aucune différence statistiquement significative au niveau du col fémoral n'a été observée entre les 2 groupes.

Taux de répondeurs (proportion de patients ayant une DMO lombaire $\geq 6\%$ ou une DMO de hanche $\geq 3\%$ par rapport à la valeur initiale)

Taux de répondeurs à 1an (%) (population per protocole)

paramètre	Ibandronate 2,5 mg/ j 318	Ibandronate 50/50 mg / mois 330	Ibandronate 100 mg / mois 315	Ibandronate 150 mg / mois 327
DMO lombaire $\geq 6\%$	24,2	30,5	32,2	35,3
DMO de hanche $\geq 3\%$	34,9	38	43,4	48,4

Le taux de répondeurs a été plus important dans les groupes traités par ibandronate à doses mensuelles (100 ou 150 mg) qu'avec le traitement journalier.

Effets du traitement sur le CTX⁴ sérique à 1 an (population per protocole)

Variation médiane par rapport à la valeur initiale (%)	Ibandronate 2,5 mg/ j	Ibandronate 50/50 mg / mois	Ibandronate 100 mg / mois	Ibandronate 150 mg / mois
à 3 mois , n	269	283	273	279
%	-53,62	-50	-53,19	-66,13
à 6 mois, n	270	278	276	282
%	-63,45	-60,67	-63,19	-73,41
à 12 mois, n	272	279	278	272
%	-67,26	-62,79	-66,67	-75,76

Tous les dosages d'ibandronate ont diminué significativement la résorption osseuse : diminution rapide et prononcée du CTX sérique après 3 mois de traitement, les taux les plus bas ont été observés à 6 mois et se sont maintenus à un an.

Tolérance

A un an comme à deux ans, l'incidence des syndromes pseudogrippaux a été plus importante dans le groupe ibandronate 150 mg/mois que dans le groupe ibandronate 2,5 mg. Ces syndromes pseudo grippaux ont généralement été de courte durée, d'intensité légère à modérée et ont disparu lors de la poursuite du traitement sans nécessiter de mesures particulières.

L'incidence des effets indésirables musculo-squelettiques (arthralgies, lombalgies, arthrose, douleur des extrémités, myalgies, douleurs osseuses) a été plus importante dans le groupe ibandronate 150 mg/mois que sous ibandronate 2,5 mg.

Celle des arthralgies a été de 1% sous ibandronate 150 mg à 1 an et à 2 ans versus 0,3% à un an et 0,5% à 2 ans sous ibandronate 2,5 mg.

L'incidence des myalgies a été de 1,5% sous ibandronate 150 mg versus 0,3 % sous ibandronate 2,5 mg à un an et 2 ans.

Incidence des fractures sous BONVIVA à 1 an et à 2 ans

	Ibandronate 2,5 mg/ j	Ibandronate 100 mg / mois	Ibandronate 150 mg / mois
Toutes les fractures cliniques			
à 1an (%)	2,5	3,3	4
à 2 ans (%)	6,6	6,3	7,3
Fractures non-vertébrales			
à 1an (%)	2,3	3,3	3,8
à 2 ans (%)	5,1	5,1	5,3

Une analyse post-hoc (dont la valeur est purement exploratoire) n'a mis en évidence aucune différence statistiquement significative entre les traitements sur l'incidence des fractures après 1 et 2 ans.

Par ailleurs, la tolérance rénale et digestive des traitements a été comparable.

⁴ C-télopeptides sériques

Comparaisons indirectes

Le laboratoire a proposé une comparaison indirecte :

- en termes d'efficacité, de BONVIVA 150 mg au risédronate et à l'alendronate prenant en compte :

- l'étude BONE (ibandronate)
- les études VERT US et MN (risédronate)
- l'étude FIT 1 (alendronate)

- en termes de tolérance, de BONVIVA 150 mg (étude BONE) à l'alendronate 70 mg (étude Schniter⁵).

Ces comparaisons indirectes ne peuvent pas être retenues par la commission, dans la mesure où les caractéristiques des patientes incluses dans ces études diffèrent (âge, sévérité de l'ostéoporose - DMO et risque de fractures à l'inclusion).

Données post-commercialisation :

Selon la firme, entre le 1er avril et le 31 décembre 2005, 301 104 patientes ont été exposées à BONVIVA 150 mg dans le monde. Sur les 5 fractures signalées, 1 seule a été observée après un délai de plus de 3 mois (6 mois exactement) à l'issue duquel l'effet antifracturaire de BONVIVA 150 mg peut raisonnablement être attendu. Les autres fractures ostéoporotiques ont été observées après des délais de 5 jours à 2 mois. Trois cent vingt effets indésirables musculo-squelettiques et Vingt huit syndromes pseudo-grippaux ont été rapportés chez les patientes traitées par BONVIVA 150 mg. Aucun de ces effets n'a entraîné un arrêt de traitement.

3.2. Conclusion

Une étude clinique (BONE) réalisée chez 2929 femmes ménopausées depuis au moins 5 ans a montré que BONVIVA administré à la posologie journalière de 2,5 mg ou à la posologie intermittente de 20 mg par jour pendant 12 jours tous les 3 mois, réduisait le risque de fractures vertébrales chez les femmes de moins de 80 ans, ayant une ostéoporose avec une fracture vertébrale prévalente.

Aucune efficacité sur les fractures périphériques, en particulier celles du col fémoral, n'a été démontrée avec ces doses.

Une étude pivot (MOBILE) a démontré la non-infériorité sur la densité minérale osseuse des formes mensuelles 100 mg et 150 mg par rapport à la forme journalière 2,5 mg.

Durant la première année de mise sous traitement, les effets indésirables musculosquelettiques, les syndromes pseudogrippaux et les fractures cliniques ont été plus fréquents avec l'ibandronate 150 mg/mois qu'avec l'ibandronate 2,5 mg/j.

A 2 ans, l'incidence des effets indésirables musculo-squelettiques, pseudo-grippaux est restée plus importante avec la forme mensuelle 150 mg. La commission regrette qu'aucune efficacité anti-fracturaire n'ait été démontrée de manière directe avec la forme mensuelle BONVIVA 150 mg et l'absence d'étude comparative avec les autres bisphosphonates.

La commission rappelle par ailleurs que BONVIVA 150 mg n'a pas démontré son efficacité dans la réduction du risque de survenue des fractures non vertébrales. Enfin, en l'état des données, la commission estime que le rapport efficacité/tolérance de ce bisphosphonate n'a pas été démontré comme étant équivalent à celui de l'alendronate et du risédronate.

⁵ Schnitzer T et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res.2000;12:1-12.

4 RAPPEL DES CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DU 18 JANVIER 2006

4.1. Service médical rendu

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. BONVIVA 150 mg réduit le risque de survenue de nouvelles fractures vertébrales. Son efficacité dans les fractures du col fémoral n'a pas été démontrée, quels que soient la dose ou le rythme d'administration employés.

Le rapport efficacité/effets indésirables de BONVIVA 150 mg est modéré.

BONVIVA 2,5 mg est un médicament dont la place dans la stratégie thérapeutique est difficile à établir.

Il existe des alternatives thérapeutiques notamment d'autres bisphosphonates ayant démontré leur efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques d'origine ostéoporotique.

La commission regrette l'absence de données cliniques prouvant l'amélioration de l'observance sous BONVIVA 150 mg une fois par mois par rapport à la prise de bisphosphonates hebdomadaires ou quotidiens.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Intérêt en termes de santé publique :

Compte tenu de la fréquence élevée de l'ostéoporose post ménopausique et de la gravité de ses conséquences, le fardeau de la maladie est important en termes de santé publique.

Il existe un besoin de santé publique insuffisamment couvert dans l'ostéoporose. Aucun élément ne permet de présumer que BONVIVA apportera une réponse supplémentaire à ce besoin par rapport aux autres bisphosphonates.

L'impact attendu de BONVIVA sur la réduction de la morbi-mortalité liée à l'ostéoporose post ménopausique ne peut être apprécié compte tenu :

- de l'absence d'étude clinique ayant comparé l'ibandronate aux autres bisphosphonates oraux, en particulier en termes d'effet anti-fracturaire ;
- de l'absence d'une amélioration avérée de l'observance d'un bisphosphonate mensuel par rapport aux bisphosphonates hebdomadaires ou quotidiens.

De plus, les patientes susceptibles de tirer un bénéfice particulier de la forme mensuelle sont difficilement identifiables.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour BONVIVA.

4.2. Amélioration du service médical rendu

BONVIVA 150 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à BONVIVA 2,5 mg dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale. L'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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 traitements de l'ostéoporose, comme dans le cas de toute maladie chronique, ne sont efficaces qu'en cas d'observance optimale.

Chez la femme ménopausée, le choix du traitement anti-ostéoporotique est fonction des facteurs de risque de fracture tels que l'âge, l'existence de fractures par fragilité osseuse, et les résultats de l'ostéodensitométrie.

Les bisphosphonates, les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERM), les dérivés de la parathormone (tériparatide) et le ranélate de strontium sont les médicaments indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

BONVIVA 150 mg réduit le risque de survenue nouvelles fractures vertébrales mais son efficacité sur les fractures du col fémoral n'a pas été démontrée, quels que soient la dose ou le rythme d'administration employés.

La place de BONVIVA 150 mg dans l'arsenal thérapeutique de l'ostéoporose est difficile à établir car il existe des bisphosphonates en prise journalière ou hebdomadaire ayant démontré leur efficacité à la fois dans la prévention des fractures vertébrales et des fractures du col du fémur et qui pourraient présenter un meilleur rapport efficacité / tolérance.

S'il est établi que les traitements de l'ostéoporose, comme dans le cas de toute maladie chronique, ne sont efficaces qu'en cas d'observance optimale, on ne dispose pas d'étude permettant d'affirmer que la prise mensuelle d'un comprimé de BONVIVA 150 mg améliore l'observance par rapport aux traitements hebdomadaires ou quotidiens.

4.4. Population cible

La population cible de BONVIVA 150 mg est représentée par les femmes présentant une ostéoporose post-ménopausique avec fracture vertébrale et à faible risque de fracture du col fémoral.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- environ 25% des femmes de 65 ans et 50% des femmes de 80 ans présenteraient une ostéoporose (GTNDO, 2003).
- selon l'INSEE (www.insee.fr), la population féminine de plus de 50 ans était de 11,5 millions au 1^{er} janvier 2005, celle de plus de 65 ans de 6 millions et celle de plus de 80 ans de 1,9 million.

Selon ces données, la population présentant une ostéoporose post-ménopausique pourrait être estimée à environ 3 à 3,3 millions de femmes dont environ 930 000 âgées de plus de 80 ans.

Seule une partie de cette population est justiciable d'un traitement médicamenteux.

Le remboursement de l'acte d'ostéodensitométrie étant récent en France, on ne dispose pas de données permettant d'estimer la sous-population des patientes ostéoporotiques sans fracture ayant un T score < -3 ou un T score ≤ -2,5 associé à plusieurs autres facteurs de risque de fracture.

Compte tenu de la population incluse dans l'essai et de l'absence de démonstration d'efficacité sur les fractures du col du fémur, les femmes de plus de 80 ans doivent être exclues de la population cible de BONVIVA 150 mg.

Par conséquent, la population cible de BONVIVA 150 mg est comprise entre 2 et 2,4 millions.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à 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.

4.5.1. Périmètre de remboursement

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales :

- chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score \leq -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie \geq 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

4.5.2. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.5.3. Taux de remboursement : 65%