

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Quelle place pour l'acide zolédronique (Aclasta®) dans l'ostéoporose postménopausique ?

L'acide zolédronique est un bisphosphonate indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fracture, notamment ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré. Il est administré en perfusion intraveineuse une fois par an.

L'ESSENTIEL

Perfuser annuellement mais surveiller attentivement

Posologie : une fois par an en perfusion IV

- L'acide zolédronique (4 mg) est indiqué sous le nom de Zometa® dans la prévention des complications osseuses chez des patients ayant une atteinte osseuse maligne et dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs. L'acide zolédronique (5 mg) est indiqué, sous le nom d'Aclasta®, dans le traitement de la maladie osseuse de Paget, de l'ostéoporose postménopausique, de l'ostéoporose masculine et de l'ostéoporose cortisonique. Dans l'ostéoporose, il est administré une fois par an à la dose de 5 mg en perfusion IV lente (15 minutes).
- Le caractère de gravité de l'ostéoporose tient au risque fracturaire (une fracture du col fémoral peut compromettre le pronostic vital). Le rapport efficacité/effets indésirables de l'acide zolédronique dans la prévention des fractures ostéoporotiques est important. Le service médical rendu (SMR)* par Aclasta® est important.
- L'acide zolédronique diminue le risque de fractures vertébrales et non vertébrales (y compris de la hanche) chez les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique. Aclasta® apporte une amélioration du service médical rendu mineure** (ASMR IV) dans la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures. Il n'est remboursable que chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ou ayant, soit un T-score < -3, soit un T-score ≤ -2,5 associé à plusieurs facteurs de risque de fracture.



Surveillance cardiaque et bucco-dentaire

- En raison du risque d'arythmie cardiaque, voire de fibrillation auriculaire, l'emploi de l'acide zolédronique justifie une attention particulière.
- Comme pour tous les bisphosphonates, le risque d'ostéonécrose de la mâchoire impose d'effectuer un bilan bucco-dentaire avant le traitement. Pendant celui-ci, des soins adaptés et une surveillance au moins une fois par an seront assurés ; la patiente sera avertie de la nécessité de signaler à son médecin ou à son dentiste toute anomalie dentaire (mobilité) ou gingivale (douleur, gonflement).

* 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 collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. 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 ».

L'indication découle d'un cumul de facteurs de risque

- L'ostéoporose est définie par un T-score $\leq -2,5$ en l'absence de toute autre cause d'ostéopathie déminéralisante ou fragilisante. L'objectif du traitement est la prévention des fractures ou de leur récurrence. Selon les recommandations de l'Afssaps (janvier 2006), ce traitement n'est indiqué qu'en cas de risque fracturaire élevé.
 - Avant l'instauration de tout traitement anti-ostéoporotique, il faut rechercher et corriger une carence en calcium et/ou vitamine D. La supplémentation vitamino-calcique éventuelle sera poursuivie pendant le traitement anti-ostéoporotique.
 - Un traitement est systématiquement préconisé en cas d'ostéoporose compliquée de fracture.
 - En l'absence de fracture chez les femmes ménopausées, l'indication du traitement sera discutée au cas par cas, en fonction du **risque individuel de fracture**. Ce risque est évalué d'après la valeur du T-score et la présence d'autres facteurs de risque.
Un traitement doit être envisagé chez les femmes ayant :
 - ▶ une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3),
 - ▶ ou un T score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture : âge supérieur à 60 ans, corticothérapie systémique ancienne ou en cours à une posologie $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone pendant au moins 3 mois, antécédent de fracture du col du fémur chez un parent au premier degré (mère), indice de masse corporelle < 19 , ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans), tabagisme, alcoolisme, mauvaise acuité visuelle, troubles neuromusculaires et orthopédiques.
- En l'absence de comparaison directe entre les différents médicaments anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, raloxifène, téraparatide et ranélate de strontium), le choix du traitement sera fonction du risque de fracture vertébrale et non vertébrale, de l'âge, du nombre et de la localisation des fractures, ainsi que du terrain de la patiente et des contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments.

Une efficacité évaluée contre placebo, mais non contre produit actif

- Parmi les bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, **l'acide zolédronique diminue le risque de fractures vertébrales et non vertébrales (y compris de la hanche)**.
 - L'efficacité antifracturaire de l'acide zolédronique (5 mg par an en une perfusion de 15 minutes) a été établie dans l'étude HORIZON PFT (Black DM et al. *N Engl J Med.* 2007 ; 356 (18) : 1809-22), réalisée contre placebo chez 7 736 femmes de 65 à 89 ans (73 ans en moyenne) ayant une ostéoporose postménopausique (soit T-score fémoral $\leq -1,5$ et au moins 2 fractures vertébrales « minimes » ou une fracture vertébrale « modérée » ; soit T-score fémoral $\leq -2,5$ avec ou sans fracture vertébrale). Les patientes ont été traitées 3 ans. L'acide zolédronique s'est montré supérieur au placebo pour la réduction du risque de fracture vertébrale et de fracture de la hanche (critères principaux).
 - ▶ La réduction absolue du risque de fracture vertébrale par rapport au placebo, évaluée chez les patientes ne recevant pas d'autre traitement anti-ostéoporotique (n = 5 675), a été de 7,6 % (3,26 % [n = 92/2 822] contre 10,87 % [n = 310/2 853]), soit un risque relatif de 0,30 (IC 95 % : 0,24 à 0,38 ; p = 0,0001).
 - ▶ La réduction absolue du risque de fracture de la hanche par rapport au placebo, évaluée chez l'ensemble des patientes, y compris celles recevant un autre traitement anti-ostéoporotique – traitement hormonal substitutif, raloxifène ou tamoxifène, tibolone, calcitonine (n = 7 736), a été de 1,05 % (1,44 % [n = 52/3 875] contre 2,49 % [n = 88/3 861]), soit un risque relatif de 0,59 (IC 95 % : 0,42 à 0,83 ; p = 0,0024).
 - L'efficacité de l'acide zolédronique pour la prévention secondaire des fractures a été établie dans l'étude HORIZON RFT (Lyles KW et al. *N Engl J Med.* 2007 ; 357 (18) : 1799-1809), réalisée contre placebo chez 2 127 hommes et femmes de 50 à 95 ans

(74 ans en moyenne) ayant eu une fracture récente de l'extrémité supérieure du fémur secondaire à un traumatisme modéré. Les patients ont été traitées 2 ans. L'acide zolédronique s'est montré supérieur au placebo pour la réduction du risque de fracture clinique (toutes localisations confondues) ; 8,6% versus 13,9% (IC 95% [2,3 ; 8,3], $p = 0,0012$).

- La Commission de la Transparence regrette l'absence d'études ayant comparé l'efficacité anti-fracturaire de l'acide zolédronique à celle des autres traitements anti-ostéoporotiques disponibles.
- Comme pour tous les autres traitements anti-ostéoporotiques, la survenue d'une fracture après plus d'un an de traitement (donc après la deuxième perfusion d'acide zolédronique) doit faire envisager son remplacement par un autre médicament anti-ostéoporotique, y compris de la même classe pharmacologique.

Traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique (femmes à risque augmenté de fracture, en l'absence de corticothérapie en cours)

Patientes ménopausées ayant eu une **fracture par fragilité osseuse**, vertébrale ou de l'extrémité supérieure du fémur notamment, avec un T-score $\leq -2,5$.

Traitement

Alendronate, risédronate, acide zolédronique ; ranélate de strontium ; ou :

- si l'ostéoporose est surtout rachidienne : raloxifène ; étidronate, ibandronate ; parathormone intégrale (24 mois au maximum), téraparatide (18 mois au maximum).

En l'absence de fracture, femmes ménopausées ayant une diminution de la densité osseuse : **T-score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture** (voir encadré ci-dessous), ou **T-score ≤ -3** .

Traitement

Alendronate, risédronate, acide zolédronique ; ranélate de strontium ; ou :

- si l'ostéoporose est surtout rachidienne : raloxifène ou ibandronate
- en cas de troubles climatiques ou d'intolérance aux autres médicaments : traitement hormonal de la ménopause (THM)*.

Ostéodensitométrie à l'arrêt du traitement (en dehors d'un arrêt précoce pour effet indésirable) pour réévaluer le risque individuel de fracture et prolonger éventuellement le traitement anti-ostéoporotique.

* Si THM à doses inférieures aux doses recommandées pour prévenir l'ostéoporose : ostéodensitométrie après 2 ou 3 ans de traitement.

Facteurs de risque de fracture

- Antécédent personnel de fracture par fragilité
- Âge > 60 ans
- Antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez un parent du 1^{er} degré
- Indice de masse corporelle < 19
- Ménopause précoce (avant 40 ans)
- Antécédent de corticothérapie systématique ($\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone pendant au moins 3 mois)
- Tabagisme
- Alcoolisme
- Baisse de l'acuité visuelle
- Troubles neuromusculaires et orthopédiques

- Dans tous les cas, un traitement ne sera prescrit qu'après avoir corrigé une éventuelle carence en calcium et/ou en vitamine D, chez les sujets les plus âgés notamment, par ajustement des apports alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse.
- On s'efforcera, le cas échéant, d'obtenir le sevrage tabagique et alcoolique.
- La prévention des chutes fait partie de la prise en charge globale des patientes ostéoporotiques.

AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

- **Posologie** – Pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, la dose recommandée est une perfusion intraveineuse de 5 mg, une fois par an.
- **Effets indésirables**
 - Les effets indésirables le plus fréquemment observés ont été les réactions à la perfusion (fièvre, myalgies, syndrome pseudogrippal, arthralgies et céphalées), survenues dans les 3 jours après la perfusion et dont l'incidence a pu être réduite par la prise de paracétamol ou d'ibuprofène.
 - Des augmentations transitoires de la créatininémie ont été observées.
 - Deux cas d'ostéonécrose de la mâchoire, effet déjà observé avec d'autres bisphosphonates et avec l'acide zolédronique dans la maladie de Paget, ont été observés dans l'étude HORIZON, l'un sous acide zolédronique, l'autre sous placebo. Leur évolution a été favorable.
 - Des fibrillations auriculaires (2,5 % contre 1,9 % sous placebo), effets indésirables qui n'avaient pas été notifiés dans la maladie de Paget, ont été observées. La raison de l'augmentation d'incidence de ces fibrillations auriculaires n'est pas connue.
- **Précautions d'emploi, contre-indications, interactions** – Voir le RCP (résumé des caractéristiques du produit), disponible sur le site de l'Afssaps (afssaps.sante.fr).

En raison de son profil actuel de tolérance dans les essais cliniques, l'utilisation de l'acide zolédronique impose de se méfier de la survenue d'une fibrillation auriculaire ou d'une ostéonécrose maxillaire. Un plan de gestion de risque a été mis en place en concertation avec l'Afssaps.

! **Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables.** Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://afssaps.sante.fr>.

- **Prix** (remboursement = 65 %) et comparaisons aux autres médicaments de la même classe indiqués dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, chez les femmes à risque élevé de fracture, et **ayant montré leur efficacité sur les fractures vertébrales et de la hanche.**

Médicament	Coût de traitement journalier (CTJ)
Aclasta® (5 mg d'acide zolédronique)	1,12 € (5 mg IV par an)*
Alendronate générique (70 mg)	0,62 € (70 mg <i>per os</i> par semaine)
Actonel 35 mg (risédronate)	1,09 € (35 mg <i>per os</i> par semaine)

* Le CTJ d'Aclasta®, présenté en flacon de 100 ml de solution pour perfusion coûtant 410,04 €, ne tient pas compte du coût de la perfusion (acte infirmier + matériel).

N.B. Aclasta® est remboursable dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les seules patientes à risque élevé de fracture : patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ou, en l'absence de fracture, ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score < -3) ou ayant un T-score ≤ -2,5 associé à plusieurs facteurs de risque de fracture (voir page 2).

HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence. Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Octobre 2008, mise à jour décembre 2009