



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 Juillet 2010

ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé
B/14 (CIP: 354 362-3)

ACTONEL 30 mg, comprimé pelliculé
B/28 (CIP : 354 366-9)

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé
B/4 (CIP: 361 577-1)
B/12 (CIP : 366 668-5)

ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé
B/2 (CIP : 384 568-9)
B/6 (CIP : 384 570-3)

Laboratoire PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS

risédronate monosodique

Code ATC : M05BA07

Liste I

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu conformément à l'article R. 163-21 du Code de la sécurité sociale

Date des AMM :

ACTONEL 5 mg – 03 mai 2000

ACTONEL 30 mg – 03 mai 2000

ACTONEL 35 mg – 03 mars 2003

ACTONEL 75 mg – 25 mars 2008

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

risédronate monosodique

1.2. Indications

« ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé

- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, pour réduire le risque de fractures vertébrales.
- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche.
- Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose.
- Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg / jour d'équivalent prednisone.

ACTONEL 30 mg, comprimé pelliculé

Traitement de la maladie osseuse de Paget.

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé

- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, pour réduire le risque de fractures vertébrales.
- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche.
- Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture

ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. »

1.3. Posologie

cf. RCP

2 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS (11 juin 2008)

2.1. Efficacité

Les nouvelles données d'efficacité présentées par le laboratoire, essentiellement issues d'études observationnelles^{1,2,3,4}, d'étude ouverte⁵, d'étude versus comparateur actif sur des critères densitométriques^{6,7,8} ou sur les marqueurs de la formation osseuse⁹, de méta-analyses^{10,11,12} ou de revue systématique de la littérature¹³, ne sont pas de nature à modifier les conclusions des avis de la commission de la transparence.

2.2. Tolérance

L'acide risédronique, comme l'ensemble des bisphosphonates a fait l'objet de trois réévaluations par l'EMA en termes de tolérance :

- ostéonécroses de la mâchoire (ONM)
- fractures de stress
- fibrillations auriculaire

Ostéonécroses de la mâchoire¹⁴ (mandibule et/ou maxillaire) :

Suite à la première réévaluation de la classe des bisphosphonates relative à l'ONM par l'EMA en 2005, le RCP d'ACTONEL comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe avait été modifié pour intégrer des mises en garde et précautions d'emploi sur le risque d'ONM en cas d'infections ou lors d'extractions dentaires.

Malgré les modifications apportées au RCP des bisphosphonates, des cas d'ONM ont continué à être rapportés, l'EMA a donc mis en place en décembre 2007 une seconde réévaluation dont les conclusions ont été rendues en septembre 2009¹⁵.

¹ Delmas PD et al. bisphosphonate therapy and hip fractures within the risedronate and alendronate (REAL) cohort study: subgroup with prior fracture. *Calcif Tissue Int* 2008; 82(suppl 1).

² Curtis JR et al. Risedronate and alendronate intervention over three years (REALITY) : minimal differences in fracture risk reduction. *Osteoporos Int* 2009 ; 20(6) : 973-978.

³ Harris et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates : the evaluation of ibandronate efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone* 2009 ; 44(5): 758-765

⁴ Cadarette SM et al. Relative Effectiveness of Osteoporosis Drugs for Preventing Nonvertebral Fracture. *Ann Intern Med* 2008; 148 (9): 637-646.

⁵ Ringe et al. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int.* 2009;29(3):311-315

⁶ Van Poznak C et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 20;28(6):967-975.

⁷ Reid DM et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Apr 11;373(9671):1253-1263.

⁸ Mok CC et al. Risedronate for prevention of bone mineral density loss in patients receiving high-dose glucocorticoids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.* 2008 Mar; 19(3):357-364.

⁹ Miller et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3785-3793.

¹⁰ Wells et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008.

¹¹ Zhong ZM et al. Anti-fracture efficacy of risedronic acid in men: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig.* 2009;29(5):349-357

¹² Bolland et al. Effect of Osteoporosis Treatment on Mortality: A Meta-Analysis. *J. Clin. End. & Metab.* 2010 ; 95(3) : 1174-1181.

¹³ Bianchi G et al. Oral nitrogen-containing bisphosphonates: a systematic review of randomized clinical trials and vertebral fractures. *Curr Med Res Opin.* 2008 Sep;24(9):2669-2677.

¹⁴ L'ostéonécrose de la mâchoire est définie par la mise à nu d'une surface d'os de la région maxillo-faciale, ne cicatrisant pas après 8 semaines d'évolution, constatée par un professionnel de santé chez un patient qui reçoit ou a reçu des bisphosphonates et n'ayant pas eu de radiothérapie de la sphère cranio-faciale.

¹⁵ EMA. CHMP Assessment report on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.24/09/2009.

Il ressort de cette analyse que le risque d'ONM est significativement plus important chez les patients traités pour un cancer par des bisphosphonates IV (incidence de 0,8 à 12%) que chez ceux traités par voie orale pour ostéoporose ou maladie de Paget (incidence de 0,0004 à 0,06%). Le risque d'ONM avec les bisphosphonates per os apparaît faible.

Les facteurs de risque étant multiples et non encore totalement élucidés, le CHMP souhaite une évaluation plus approfondie du risque d'ONM par la création d'un registre européen et la mise en place d'études cliniques.

L'analyse des données de tolérance disponibles depuis 2006 a mis en évidence un taux de notification des ONM avec l'acide risédronique de 1,45 pour 100 000 patients-année.

La Commission de la transparence rappelle les recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates¹⁶ : « chez les patients devant être traités par bisphosphonate dans le cadre d'une ostéoporose ou de la maladie de Paget, il est recommandé de réaliser d'un bilan bucco-dentaire initial, suivi des soins dentaires nécessaires. Une surveillance bucco-dentaire annuelle est préconisée. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de considérer que la prise de bisphosphonates pour une ostéoporose est une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire. »

Fracture de stress (ou fractures par insuffisance osseuse)

La réévaluation des bisphosphonates pour fracture de stress a été motivée par la publication d'articles indiquant une possible association entre le traitement par l'acide alendronique et la survenue de fracture de stress ; ceci pouvant être lié à une augmentation excessive du métabolisme osseux après traitement au long cours par l'acide alendronique. Du fait du mécanisme évoqué, un « effet classe » ne pouvait être exclu. L'EMA a donc procédé à la réévaluation de l'ensemble de la classe en 2008¹⁷.

Le groupe de travail pharmacovigilance de l'EMA a conclu que :

- des fractures de stress de l'extrémité proximale de la diaphyse fémorale étaient associées au traitement au long cours par l'acide alendronique. Ces fractures sont survenues après un traumatisme minime ou sans traumatisme ;
- les données disponibles n'ont pas montré d'augmentation du risque de fractures de stress avec les bisphosphonates autres que l'acide alendronique;
- bien que l'analyse de la littérature ait montré que la majorité des cas rapportés concernait l'acide alendronique, il existe une incertitude sur un éventuel « effet classe » dans la mesure où les données à long terme sont limitées pour les autres bisphosphonates.

Concernant plus particulièrement l'acide risédronique, des cas de fractures survenues sans traumatisme associés au traitement par l'acide risédronique ont été rapportés mais le nombre de fracture fémorale atraumatique rapporté a été faible au regard du nombre de patients exposés. Les données disponibles sont limitées et ne permettent pas d'établir un lien causal avec l'acide risédronique. Une surveillance des cas de fracture de stress a été préconisée avec ajout d'une analyse spécifique dans les PSUR^{*} mais aucune modification du RCP n'a été jugée nécessaire.

- Fibrillations auriculaires (FA) :

En juin 2008, le groupe de travail pharmacovigilance de l'EMA a réévalué le rapport bénéfice/risque des bisphosphonates concernant le risque de FA¹⁸. Cette réévaluation de classe a été motivée par l'identification d'une augmentation du nombre de FA par rapport au

¹⁶ Afssaps. Lettre aux professionnels de sante. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 18/12/2007

¹⁷ MHRA. Bisphosphonates and stress fractures. January 2009.

* rapport périodique de pharmacovigilance

¹⁸ EMA post-authorisation evaluation of medicines for human use. Updated overall assessment report of responses to agency request for information on bisphosphonates and the potential risk of atrial fibrillation-zoledronic acid-2008

placebo chez des patientes traitées par l'acide zolédronique dans l'étude HORIZON et chez celles traitées par l'acide alendronique dans l'étude FIT.

Le groupe de travail a conclu que :

- le rapport bénéfice/risque restait favorable pour l'ensemble de la classe ;
- le risque de développer des FA semblait plus élevé avec certains bisphosphonates, pour des raisons biochimiques ;
- les données issues des études cliniques ont indiqué une augmentation du risque pour l'acide zolédronique, celles issues des phases d'extensions pour l'acide alendronique et l'acide pamidronique.

Il n'a pas été identifié d'augmentation du risque de FA avec l'acide risédronique.

3 DONNEES D'UTILISATION

Données de vente :

	2005	2006	2007	2008	2009
ACTONEL 30 mg cp B/28	8 533	7 528	6 156	5 590	4 856
ACTONEL 35 mg cp B/12	83 419	395 568	470 556	519 037	461 977
ACTONEL 35 mg cp B/4	3 082 798	2 531 364	2 333 096	1 813 905	1 411 962
ACTONEL 5 mg cp B/28	149 591	103 278	72 860	52 757	39 307
ACTONEL 75 mg cp B/2	0	0	0	25 747	150 240
ACTONEL 75 mg cp B/6	0	0	0	11 508	65 375
Total ACTONEL	3 324 341	3 037 738	2 882 668	2 428 544	2 133 717

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Recommandations de la commission de la transparence

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

ACTONEL est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques. Son efficacité a été démontrée dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col du fémur.

Au vu des nouvelles données de tolérance disponibles, la Commission de la Transparence considère que le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités ACTONEL, comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe des bisphosphonates, est modéré.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important.