



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

01 décembre 2010

BONVIVA 150 mg/1 mois, comprimé

B/1 (CIP : 371 657.8)

B/3 (CIP: 371 658.4)

BONVIVA 3 mg/3 mois solution injectable

Boîte de 1 seringue pré-remplie + 1 aiguille (CIP: 376 871.8)

Boîte de 4 seringues pré-remplies + 4 aiguilles (CIP: 569 956.5)

Laboratoires ROCHE

Acide ibandronique

Code ATC : M05BA06

Liste I

Date de l'AMM : 15 septembre 2005 (150 mg) et 19 mars 2006 (3 mg)

Dernier rectificatif d'AMM : 23 février 2009 (renouvellement pour 5 ans et non à durée illimitée en raison de la nécessité du suivi des cas d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture de stress)

Motif de la demande :

- renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux des spécialités BONVIVA 150 mg/ 1 mois comprimé (boîte de 1 et 3) et BONVIVA 3 mg/3 mois (boîte de 1) conjointement au renouvellement d'inscription de BONDRONAT solution injectable
- réévaluation du service médical rendu de la spécialité BONVIVA 3 mg/3 mois solution injectable, boîte de 4 conformément à l'article R. 163-21 du Code de la sécurité sociale.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Acide ibandronique

1.2. Indication

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à risque augmenté de fractures. Une réduction du risque de fractures vertébrales a été démontrée, l'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie. »

1.3. Posologie

Cf. RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

M	: muscle et squelette
M05	: médicaments pour le traitement des désordres osseux
M05B	: médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
M05BA	: bisphosphonates
M05BA06	: acide ibandronique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ayant démontré leur efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col fémoral :

- ACLASTA 5 mg (acide zolédronique), perfusion IV une fois par an.
- ACTONEL (acide risédronique) 5 mg, 35 mg comprimé (tous les jours), 75 mg comprimé (toutes les semaines), ACTONELCOMBI comprimé (risédronate 35 mg + calcium 1000 mg + vitamine D 880UI),
- FOSAMAX 10 mg (tous les jours), 70 mg (toutes les semaines) comprimé et les autres spécialités à base d'acide alendronique 10 mg et 70 mg FOSAVANCE et ADROVANCE comprimé (alendronate ou association alendronate + vitamine D),

Autre bisphosphonate indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique mais n'ayant pas démontré son efficacité dans la prévention des fractures périphériques dont celles du col fémoral

- DIDRONEL 400 mg comprimé (acide étidronique)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres spécialités indiquées dans l'ostéoporose post-ménopausique :

Médicaments ayant démontré leur efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col du fémur :

- PROTELOS (ranélate de strontium) granulé pour suspension buvable (tous les jours)
- PROLIA (déno-sumab), injection sous-cutanée une fois tous les six mois, non inscrit sur la liste des spécialités remboursables à la date de l'avis.

Médicaments n'ayant pas démontré leur efficacité dans la prévention des fractures du col fémoral

- FORSTEO (tériparatide), injection sous cutanée tous les jours, remboursé en cas d'ostéoporose sévère (au moins 2 fractures vertébrales),
- PREOTACT (PTH 1-84) non remboursable,
- EVISTA et OPTRUMA (raloxifène), comprimé, tous les jours

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

3. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Lors de l'examen de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables de BONVIVA 150 mg comprimé (juin 2006) et BONVIVA 3 mg/3 mois solution injectable (novembre 2006), la Commission de la transparence avait regretté :

- l'absence de démonstration de l'efficacité de BONVIVA 150 mg pour la réduction du risque de survenue des fractures non vertébrales,
- l'absence de démonstration directe de l'efficacité anti-fracturaire avec la forme injectable trimestrielle BONVIVA 3 mg et,
- l'absence d'étude comparative avec les autres bisphosphonates oraux (alendronate, risédronate).

Aussi, la Commission de la transparence avait conclu que : « le rapport efficacité/tolérance de ce bisphosphonate n'a pas été démontré comme étant équivalent à celui de l'alendronate et du risédronate ».

La Commission de la transparence avait par ailleurs regretté l'absence de données cliniques prouvant l'amélioration de l'observance avec BONVIVA 150 mg une fois par mois par rapport à la prise de bisphosphonates de manière hebdomadaire ou quotidienne.

Dans le cadre du renouvellement d'inscription des spécialités BONVIVA conjointement à celui des spécialités BONDRONAT, le laboratoire a présenté les résultats :

- de l'extension à 5 ans de l'étude MOBILE déjà évaluée par la Commission de la transparence. Les résultats de cette phase d'extension n'ont pas fait l'objet d'une publication. Il a été mis en évidence un maintien de l'efficacité de l'ibandronate 150 mg en termes d'augmentation de la DMO (densité minérale osseuse) lombaire (en moyenne 2,43% à 5 ans).
- de l'étude MOTION¹ qui a démontré la non-infériorité de BONVIVA 150 mg/1 mois par rapport à l'alendronate 70 mg sur la DMO lombaire et hanche totale chez 1760 patientes d'âge moyen 65,6 ans.
- d'une étude ouverte, croisée BALTO II, dont l'objectif était d'évaluer la préférence des patientes pour un traitement par BONVIVA 150 mg mensuel versus un traitement par alendronate 70 mg hebdomadaire. Du fait de sa méthodologie ouverte, cette étude ne permet pas de conclure.

Au total, les nouvelles données présentées n'apportent pas d'information sur l'efficacité anti-fracturaire de l'acide ibandronique notamment sur l'extrémité supérieure du fémur. En conséquence, la démonstration de l'efficacité anti-fracturaire de l'acide ibandronique est inférieure à celle des autres bisphosphonates : acide alendronique, acide risédronique et acide zolédronique dans le traitement de l'ostéoporose.

3.2. Autres données (études observationnelles)

Etude Thalès

Le laboratoire a présenté les résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique réalisée à partir de la base de données Thalès dont l'objectif était de comparer « l'observance » et « la persistance » aux traitements par Bisphosphonates (mensuel versus hebdomadaire).

¹ Miller et al. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. Curr. Med. Res. Opin. 2008; 24(1):207-213.

« L'observance » a été définie dans cette étude comme la proportion de jours de traitement prescrits sur la période d'observation considérée depuis l'instauration du traitement ; la persistance comme l'intervalle entre l'instauration et l'arrêt du traitement.

Afin de prendre en compte les interruptions provisoires du traitement, l'arrêt de traitement a été défini comme l'absence de renouvellement du traitement durant une période de tolérance ou « permissible gap –PG » fixée à :

- 30 jours pour les patientes traitées par bisphosphonate hebdomadaire et;
- 45 jours pour les patientes traitées par ibandronate oral mensuel.

A noter que ces périodes de tolérance choisies ne correspondent pas à celle considérées comme acceptables par le RCP des spécialités : 21 jours pour l'ibandronate oral et 6 jours pour les bisphosphonates hebdomadaires.

Les critères d'inclusion ont été :

- femmes ayant une 1^{ère} prescription de bisphosphonate oral mensuel ou hebdomadaire entre le 01/01/2007 (date de 1^{ère} commercialisation de BONVIVA en France) et le 31/12/2007
- patientes ayant consulté leur médecin généraliste au moins 2 fois durant les années 2006 et 2007 quel que soit le motif.

Les patientes d'âge inférieur à 45 ans et celles ayant changé de bisphosphonate ou modifié la fréquence de prise de bisphosphonate pendant le suivi n'ont pas été incluses dans l'analyse. Une analyse complémentaire non versée au dossier initial, incluant les patientes ayant changé de bisphosphonate ou modifié la fréquence de prise de bisphosphonate pendant le suivi, a été présentée lors de l'audition.

Remarques de la commission de la transparence sur cette étude

La Commission de la Transparence souligne le fait qu'il ne s'agit pas d'une étude d'observance mais uniquement d'une analyse des prescriptions.

En effet, cette étude réalisée uniquement à partir de données de prescription ne permet pas de tirer des conclusions en termes d'observance des patientes dans la mesure où les informations sur la réalité et les conditions de prise des médicaments prescrits n'ont pas été collectées et analysées.

L'écart en termes de « proportion de jours de traitement prescrits définie dans l'étude comme l'observance » entre la cohorte ibandronate mensuel et la cohorte bisphosphonates hebdomadaires a été faible (8%). Par ailleurs des analyses de sensibilité effectuées en fonction de la période de tolérance sans traitement choisie, ont montré que la différence en termes de persistance de la prescription entre les 2 cohortes s'amenuisait lorsque cette période était identique (30 jours ou 45 jours) dans les 2 cohortes passant de 17% dans l'analyse principale à 8% dans l'analyse de sensibilité.

Enfin, la sélection de la population incluse et analysée (critères de non-inclusion) limite la transposabilité des résultats de cette étude observationnelle à l'ensemble de la population susceptible d'être traitée en vie réelle.

En conséquence, les résultats de cette étude observationnelle de prescription ne permettent pas de conclure à une amélioration de l'observance avec BONVIVA 150 mg une fois par mois par rapport à la prise de bisphosphonates hebdomadaires

Etude VIBE²

Etude observationnelle rétrospective dont l'objectif principal était de comparer le risque de survenue de fracture chez les patientes américaines traitées par BONVIVA 150 mg mensuel à celui de celles traitées par bisphosphonates hebdomadaires à partir de base de données. La durée de suivi prévue était de 1 an, elle a été de 7 mois en moyenne.

² 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.

Les caractéristiques des patientes suivies (N= 64182) ont été les suivantes :

- âge moyen 60 ans,
- antécédents de fractures (moins de 4%),
- seules 37% avaient eu une ostéodensitométrie et 55 % un diagnostic d'ostéoporose.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre la cohorte traitée par l'acide ibandronique mensuel et celle traitée par bisphosphonates hebdomadaires sur l'incidence de nouvelles fractures cliniques. Compte tenu des caractéristiques des patientes, on peut s'interroger sur la transposabilité des résultats de cette étude à la population française.

3.3. Tolérance

L'analyse des données de pharmacovigilance couvrant la période du 25 juin 2006 au 31 décembre 2008 a mis en évidence 5288 cas notifiés dont 1926 cas graves et 110 cas d'évolution fatale. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : « les affections musculo-squelettiques » notamment arthralgies, myalgies et douleurs osseuses ; les « troubles généraux et anomalies au site d'administration » et les troubles gastro-intestinaux.

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

- ostéonécrose de la mâchoire (ONM)
- fracture de stress
- fibrillation auriculaire

Ostéonécrose de la mâchoire³ (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 de BONVIVA comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe avait été modifié en juillet 2006 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 2009⁴.

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 a souhaité une évaluation plus approfondie du risque d'ONM par la création d'un registre européen et la mise en place d'études cliniques.

La Commission de la transparence rappelle les recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates⁵ : « 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. »

Le taux de notification spontanée de cas d'ONM chez les patients traités par l'acide ibandronique pour ostéoporose a été 0,09 pour 100 000 patients.

³ 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.

⁴ EMA. CHMP Assessment report on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. 24/09/2009.

⁵ Afssaps. Lettre aux professionnels de santé. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 18/12/2007

Aucune modification supplémentaire n'a été apportée au RCP qui intégrait déjà des mentions sur le risque d'ONM.

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 2008⁶.

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.

Pour BONVIVA, une surveillance des cas de fracture de stress a été préconisée avec ajout d'une analyse spécifique dans les PSUR mais aucune modification n'a été apportée au RCP.

Fibrillation auriculaire (FA) :

En juin 2008, le groupe de travail pharmacovigilance de l'EMA a réévalué le rapport bénéfice/risque des bisphosphonates concernant le risque de FA⁷. Cette réévaluation de classe a été motivée par l'identification d'une augmentation du nombre de FA par rapport au 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.

Au total, il n'a pas été identifié d'augmentation du risque de FA avec l'acide ibandronique.

Autres effets indésirables

Des modifications en lien avec le risque d'œsophagite associé à l'utilisation de bisphosphonates ont été apportées au RCP de BONVIVA :

Contre-indications

- « Anomalies de l'œsophage ralentissant le transit œsophagien, telles qu'une sténose ou une achalasie
- incapacité à rester en position droite (assise ou debout) pendant au moins 60 minutes »

Mises en garde et précautions d'emploi

« Affections gastro-intestinales

⁶ MHRA. Bisphosphonates and stress fractures. January 2009.

⁷ 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

Les bisphosphonates administrés oralement peuvent entraîner une irritation localisée de la muqueuse gastro-intestinale supérieure. Compte-tenu de ces effets irritants possibles et d'un potentiel d'aggravation de la maladie, la prudence est recommandée lorsque BONVIVA est administré chez des patients présentant des problèmes actifs du tractus gastro-intestinal haut (i.e. œsophage de Barrett, dysphagie, autres maladies œsophagiennes, gastrite, duodénite ou ulcères).

Des effets indésirables tels qu'œsophagites, ulcères œsophagiens et érosions de l'œsophage, ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par bisphosphonates oraux. Dans certains cas, ces effets indésirables ont été sévères et ont nécessité une hospitalisation, avec rarement des saignements ou compliqués par une sténose ou une perforation œsophagienne. Le risque d'effets indésirables œsophagiens sévères semble être plus grand chez des patients qui ne respectent pas les instructions de prise du comprimé et/ou qui continuent de prendre des bisphosphonates oraux après avoir développé des symptômes suggérant une irritation œsophagienne. Les patients doivent être particulièrement attentifs et être capables de respecter les instructions pour la prise du comprimé.

Alors qu'aucune augmentation du risque n'a été observée au cours des essais cliniques contrôlés, des ulcères gastriques et duodénaux, dont certains sévères et avec complications, ont été rapportés sous bisphosphonates oraux depuis la commercialisation. »

3.4. Conclusion

Parmi les bisphosphonates disponibles dans le traitement de l'ostéoporose, seuls ont démontré leur efficacité pour la prévention à la fois des fractures vertébrales et non vertébrales y compris le col du fémur : l'acide alendronique, l'acide risédronique et l'acide zolédronique. L'acide ibandronique, principe actif de BONVIVA, n'a démontré son efficacité que dans la prévention des fractures vertébrales. Par ailleurs, la démonstration d'une meilleure observance avec le comprimé mensuel de BONVIVA par rapport à l'utilisation de bisphosphonates hebdomadaires n'a pas été apportée.

4. DONNEES D'UTILISATION

Selon le panel IMS EPPM-DOREMA, ces spécialités ont fait l'objet de 458 000 prescriptions (en Cumul mobile annuel novembre 2009). La forme comprimé a représenté 96% de ces prescriptions. A titre indicatif, les données de vente en ville et à l'hôpital ont été les suivantes :

Données de vente à l'hôpital (en unités)

	2 007	2 008	2 009
BONVIVA 150 mg cp	657	1 627	2 637
BONVIVA 3 mg/3 ml Inj	37	259	309
Total BONVIVA Hôpital	694	1 886	2 946

Données de vente en ville (en nombre de boîtes)

	2 007	2 008	2 009
BONVIVA 3 mg/3 ml	979	19 169	34 430
BONVIVA 150 mg cp B/1	342 999	489 559	511 367
BONVIVA 150 mg cp B/3	190 211	389 443	495 275
Total BONVIVA Ville	534 189	898 171	1 041 072

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du 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 n'a pas démontré son efficacité dans la prévention des fractures du col fémoral contrairement à d'autres spécialités de la même classe notamment l'alendronate, le risédronate et le zolédronate. En conséquence, son rapport efficacité/effets indésirables est moins favorable que celui de ces alternatives.

Au vu des données disponibles, les spécialités BONVIVA ne sont pas susceptibles de présenter un intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques et notamment d'autres bisphosphonates (acide alendronique, acide risédronique et acide zolédronique) ayant démontré leur efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques d'origine ostéoporotique y compris celles du col du fémur, l'utilisation de BONVIVA pourrait constituer une perte de chance, en particulier pour les patients à risque élevé de fracture périphérique (ex : âge supérieur à 80 ans).

De plus, une meilleure observance du traitement avec BONVIVA par rapport à la prise de bisphosphonates de manière hebdomadaire, n'a pas été démontrée.

En conséquence, la Commission de la transparence considère que ces spécialités n'ont plus de place dans la prise en charge actuelle de l'ostéoporose.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant au regard des thérapies disponibles, pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale

5.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable 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.

Avis favorable à la radiation des listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.