



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

10 mai 2006

BONVIVA 2,5 mg, comprimé pelliculé
plaquettes thermoformées PVC-Aluminium
boîte de 28 comprimés
Code CIP : 371 657-8

Laboratoires ROCHE

acide ibandronique

liste I

Date de l'AMM : 23 février 2004

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, sel monosodique, monohydrate

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.

- **Prévention** de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes présentant un risque de développer une ostéoporose.

1.4. Posologie

La posologie recommandée est de 1 comprimé pelliculé à 2,5 mg une fois par jour.

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

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

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

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.

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique

Médicaments de comparaison

Autres bisphosphonates oraux :

- risédronate – ACTONEL 5 mg comprimé*,
- alendronate – FOSAMAX 5 mg*

Médicaments à même visée thérapeutique

- Traitement hormonosubstitutif
- raloxifène - EVISTA*, OPTRUMA *

*Note :

Ces médicaments ne sont pas actuellement remboursés dans l'indication « prévention de l'ostéoporose ».

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

Étude pivot BONE (MF4411)¹

Etude comparative versus placebo, randomisée, double-aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ibandronate en administration continue (2,5 mg par jour) ou intermittente (20 mg/j sur 12 jours tous les 3 mois) pendant 3 ans chez 2929 patientes ayant une ostéoporose post-ménopausique.

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

Critères d'inclusion :

- femmes ménopausées depuis au moins 5 ans, d'âge compris entre 55 et 80 ans, et
- DMO lombaire moyenne (L2-L4) : T-score compris entre -2 et -5 sur au moins une vertèbre lombaire et
- 1 à 4 fractures vertébrales (T4-L4).

Critère principal d'évaluation : nombre de patientes chez lesquelles une nouvelle fracture vertébrale est apparue au cours des 3 ans de l'étude.

Caractéristiques de la population à l'inclusion

	Placebo N = 975	Ibandronate 2,5 mg / j N = 977	Ibandronate 20 mg/j pendant 12 jours tous les 3 mois N = 977
Age (années)	69 ± 6	69 ± 6	69 ± 6
Antécédent de fracture (N, %)	906 (93%)	920 (94%)	917 (94%)
T-score lombaire moyen (L2-L4)	-2,8 ± 0,9	-2,8 ± 0,9	-2,7 ± 0,9
T-Score col fémoral	-2 ± 0,9	-2 ± 0,9	-2 ± 0,9
T-Score hanche totale	-1,7 ± 0,9	-1,7 ± 0,8	-1,7 ± 0,9
Ancienneté de la ménopause	20,8 ± 7,8	20,9 ± 8	20,8 ± 8

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.

L'analyse statistique principale a porté sur la population en ITT.

Résultats:

	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 fractures vertébrales 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).

L'efficacité de BONVIVA 2,5 mg/j et 20 mg/j pendant 12 jours tous les 3 mois dans la prévention des fractures vertébrales n'est prouvée que chez des femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique avec une fracture vertébrale et âgées de moins de 80 ans.

Tolérance :

Dans cette étude, l'incidence des effets indésirables dans les deux groupes ibandronate a été similaire à celle du groupe placebo.

Comparaison indirecte :

Le laboratoire propose une comparaison indirecte versus risédronate et alendronate. Cette comparaison prend en compte :

- l'étude BONE (ibandronate)²
- les études VERT US³ et MN⁴ (risédronate)
- l'étude FIT 1⁵ (alendronate)

Cette comparaison indirecte ne peut pas être retenue par la commission dans la mesure où les caractéristiques des populations incluses dans ces études diffèrent (âge, sévérité de l'ostéoporose - DMO et risque de fractures à l'inclusion).

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique

Aucune donnée clinique n'a été déposée par la firme dans cette indication.

² 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.

³ Harris et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. JAMA 1999 ; (282) :1344-1352

⁴ Reginster et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. osteoporosis international 2000; 11 : 83-91

⁵ Black et al. Randomized trial of the effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. The lancet 1996; (348): 1535- 1541

3.2. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de BONVIVA 2,5 mg ont été évaluées dans une étude clinique réalisée chez 2929 femmes ménopausées depuis au moins 5 ans. Cette étude 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, réduit le risque de nouvelles fractures vertébrales chez les femmes de moins de 80 ans, atteintes d'ostéoporose avec une fracture vertébrale.

Aucune efficacité sur les fractures périphériques, en particulier celles du col fémoral, n'a été mise en évidence.

La commission regrette l'absence d'étude comparative avec un autre bisphosphonate.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

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 2,5 mg est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques et de leurs récives.

Chez la femme ayant une ostéoporose post-ménopausique avec fracture vertébrale, l'acide ibandronique réduit le risque de survenue de nouvelles fractures vertébrales. Son efficacité sur les fractures périphériques, y compris du col du fémur n'est pas établie dans cette population.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Intérêt 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 et différente de celle apportée par les autres bisphosphonates oraux.

En l'absence d'étude clinique ayant comparé l'ibandronate aux autres bisphosphonates oraux, l'impact attendu de BONVIVA sur la réduction de la morbi-mortalité liée à l'ostéoporose post-ménopausique ne peut être apprécié.

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

BONVIVA 2,5 mg est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique

En l'absence de données fournies par le laboratoire, le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans l'indication « Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique ».

4.2. Amélioration du service médical rendu

Bonviva 2,5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique.

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 sera 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.

L'acide ibandronique réduit le risque de survenue nouvelles fractures vertébrales. Son efficacité dans les fractures du col fémoral n'a pas été démontrée.

Par conséquent, l'acide ibandronique doit être réservé, contrairement à l'alendronate, au risédronate, au ranélate de strontium et au tériparatide qui ont démontré leur efficacité sur les fractures vertébrales et périphériques (y compris du col fémoral pour l'alendronate, le risédronate et le ranélate de strontium), aux patientes de moins de 80 ans qui ont un risque de fractures vertébrales et un faible risque de fractures périphériques.

4.4. Population cible

La population cible de BONVIVA 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.

Au vu de la population incluse dans l'essai et compte tenu de l'absence de démonstration d'effet sur les fractures du col du fémur, les femmes de plus de 80 ans doivent être exclues de la population cible de BONVIVA 2,5 mg.

Par conséquent, la population cible de BONVIVA 2,5 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 dans l'indication : «Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales».

Avis défavorable 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 dans l'indication : «Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes présentant un risque de développer une ostéoporose».

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% (traitement de l'ostéoporose).