



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

19 décembre 2007

**ACLASTA 5 mg, solution pour perfusion**  
**1 flacon en plastique transparent (polymère cycloooléfinique) de 100 ml**  
**Code CIP : 365 871-1**

**Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS**

Acide zolédronique monohydraté

Liste I

Médicament soumis à surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM : 15 avril 2005 (procédure centralisée)

Date du dernier rectificatif d'AMM : 3 octobre 2007 (extension d'indication ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures.)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

acide zolédronique monohydraté

### 1.2. Originalité

Bisphosphonate indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique administré en perfusion intraveineuse une fois par an.

### 1.3. Indications

« Traitement de la maladie osseuse de Paget.

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

### 1.4. Posologie

**Pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, la dose recommandée est une perfusion intraveineuse de 5 mg d'ACLASTA, administrée une fois par an.** Cf RCP pour la maladie de paget.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2007)

M	: muscle et squelette
M05	: médicaments pour le traitement des désordres osseux
M05B	: médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
M05BA	: bisphosphonates
M05BA08	: acide zolédronique

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

Un seul bisphosphonate sous forme injectable a l'AMM dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique : BONVIVA 3 mg solution injectable en seringue pré-remplie (acide ibandronique)<sup>1</sup>.

Bisphosphonates oraux indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique : DIDRONEL 400 mg comprimé et ses génériques (étidronate)

- ACTONEL 5 mg et 35 mg comprimé (risédronate), ACTONELCOMBI comprimé (risédronate 35 mg + calcium 1000 mg + vitamine D 880UI),

---

<sup>1</sup> BONVIVA 3 mg/IV est indiqué dans le 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.

- FOSAMAX 10 mg, 70 mg comprimé et les autres spécialités à base d'alendronate 10 mg et 70 mg, FOSAVANCE et ADROVANCE comprimé (alendronate ou association alendronate + vitamine D),
- BONVIVA 150 mg et 2,5 mg comprimé (ibandronate). Le dosage à 2,5 mg n'est pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables à la date de l'avis.

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Autres spécialités indiquées dans l'ostéoporose post-ménopausique :

- EVISTA et OPTRUMA (raloxifène),
- PROTELOS (ranélate de strontium),
- FORSTEO (tériparatide),
- PREOTACT (PTH 1-84), non inscrit sur la liste des spécialités remboursables à la date de l'avis.

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

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1. Données d'efficacité versus placebo

L'efficacité d'ACLASTA (acide zolédronique) dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique a été évaluée dans une étude pivot de phase III versus placebo – (étude HORIZON).

Le laboratoire a présenté les résultats d'une étude ZOL 2310 qui ne sera pas détaillée car concernant également l'ostéoporose masculine (hors indication de l'AMM).

##### Etude HORIZON<sup>2</sup>

Objectif : démontrer la supériorité d'ACLASTA 5 mg en perfusion annuelle de 15 minutes minimum par rapport au placebo pour la réduction de l'incidence des fractures vertébrales et de hanche chez 7736 femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique.

##### Méthodologie :

Etude contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle.

##### Critères d'inclusion :

- femmes ménopausées âgées de 65 à 89 ans, ayant
- un T-score fémoral  $\leq -1,5$  et au moins 2 fractures vertébrales minimes ou une fracture vertébrale modérée prévalentes ou ;
- un T-score fémoral  $\leq -2,5$  avec ou sans fracture vertébrale prévalente.

##### Critères de non-inclusion :

- utilisation concomitante de bisphosphonates, fluor, strontium, corticoïdes ou parathormone (PTH)
- débit de filtration glomérulaire (GFR)  $<30$  ml, hyperparathyroïdie, uvéite ou iritis.

##### Traitements :

Les patientes ont été randomisées après stratification selon qu'elles prenaient ou non des traitements anti-ostéoporotiques concomitants (traitement hormonal de substitution, raloxifène, tamoxifène, calcitonines ou tibolone) pour recevoir pendant 3 ans soit l'acide zolédronique 5 mg en perfusion unique annuelle de 15 minutes soit le placebo. Les bisphosphonates n'étaient pas autorisés. Les patientes ont également reçu 1 à 1,5 g de calcium par jour et 400 à 1200 UI de vitamine D par jour.

##### Critère principal d'évaluation :

- l'incidence des fractures vertébrales morphométriques<sup>3</sup> à 3 ans (ce critère a été évalué chez les patientes ne recevant pas un traitement concomitant, n=5675)
- l'incidence de survenue des fractures de hanche à 3 ans (évaluée sur la population totale de l'étude, n = 7736).

---

<sup>2</sup>Black DM et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1809-22.

<sup>3</sup> Diagnostiquées par radiographie du rachis dorsal ou lombaire.

### Résultats :

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion sont décrites dans le tableau n°1. Les patientes avaient en moyenne 73 ans, environ 30% n'avaient pas de fractures vertébrales prévalentes, 85% n'avaient jamais reçu de bisphosphonates. L'analyse des résultats a porté sur toutes les patientes randomisées (population ITT) et sur la population évaluable pour les fractures morphométriques vertébrales et ayant reçu au moins une dose de traitement (population mITT).

Tableau n°1 : Caractéristiques de la population à l'inclusion (population ITT)

	Acide zolédronique	Placebo
<b>n</b>	<b>3 875</b>	<b>3 861</b>
<b>Age moyen (ans)</b>	73.1	73.0
<b>Nombre d'années depuis la ménopause. n (%)</b>		
≤ 5	1 (0.03)	3 (0.08)
>5 - 30	3 005 (77.55)	3 011 (77.98)
> 30	858 (22.14)	833 (21.57)
<b>Traitements antérieurs</b>		
Bisphosphonates n (%)	565 (14.58)	557 (14.43)
THM	825 (21.3)	813 (21.1)
Calcitonines	444 (11.5)	425 (11)
SERM	434 (11.2)	412 (10.7)
Autres	43 (1.1)	43 (1.1)
<b>T-score fémoral. n (%)</b>		
≤ -2.5	2 814 (72.62)	2 734 (70.81)
Compris entre -2.5 et -1.5	1 002 (25.86)	1 073 (27.79)
> -1.5	35 (0.90)	38 (0.98)
<b>DMO* moyenne en g/cm<sup>2</sup> (DS)</b>		
Fémur total	0.668 (0.0015)	0.669 (0.0015)
Lombaire	0.822 (0.0081)	0.814 (0.0089)
Col fémoral	0.580 (0.0014)	0.581 (0.0014)
<b>Nombre de fractures vertébrales prévalentes. n (%)</b>		
0	1 457 (37.60)	1 383 (35.82)
1	1 093 (28.21)	1 076 (27.87)
≥ 2	1 323 (34.14)	1 401 (36.29)

\*Densité minérale osseuse

Tableau n°2 : Traitements concomitants (Population ITT) pendant l'étude en plus du calcium / vitamine D

	Groupe 1*		Groupe 2**	
	Acide zolédronique (N = 3 045)	Placebo (N = 3 039)	Acide zolédronique (N = 830)	Placebo (N = 822)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Nombre total de patientes</b>	248 (8,1%)	348 (11,5%)	672 (81,0%)	672 (81,8%)
<b>Raloxifène (hydrochlorhyde)</b>	45 (1,5%)	72 (2,4%)	345 (41,6%)	346 (42,1%)
<b>Calcitonine de saumon</b>	44 (1,4%)	65 (2,1%)	137 (16,5%)	144 (17,5%)
<b>Alendronate</b>	<b>38 (1,2%)</b>	<b>91 (3,0%)</b>	<b>19 (2,3%)</b>	<b>30 (3,6%)</b>
<b>Estriol</b>	38 (1,2%)	38 (1,3%)	34 (4,1%)	19 (2,3%)
<b>Estradiol</b>	26 (0,9%)	19 (0,6%)	68 (8,2%)	69 (8,4%)
<b>Estrogènes conjugués</b>	22 (0,7%)	18 (0,6%)	109 (13,1%)	101 (12,3%)
<b>Riséronate</b>	<b>21 (0,7%)</b>	<b>48 (1,6%)</b>	<b>11 (1,3%)</b>	<b>26 (3,2%)</b>
<b>Calcitonine</b>	15 (0,5%)	18 (0,6%)	39 (4,7%)	34 (4,1%)
<b>Tamoxifène</b>	6 (0,2%)	5 (0,2%)	4 (0,5%)	10 (1,2%)
<b>Raloxifène</b>	4 (0,1%)	10 (0,3%)	24 (2,9%)	28 (3,4%)
<b>Médroxyprogestérone (acétate)</b>	1 (0,0%)	2 (0,1%)	23 (2,8%)	20 (2,4%)

Source : rapport d'étude

\* patientes ne recevant pas de traitement concomitant

\*\* patientes recevant un traitement concomitant

- Effets sur les fractures vertébrales morphométriques (critère principal)

Tableau n°3 : Incidence des fractures vertébrales morphométriques à 3 ans - population mITT (groupe 1 - patientes sans traitement anti-ostéoporotique concomitant)

	Acide zolédronique N = 2 822	Placebo N = 2 853	Réduction absolue de l'incidence des fractures en % (IC)
patientes avec au moins une nouvelle fracture vertébrale morphométrique après 3 ans de traitement (n, %)	92 (3.26%)	310 (10.87%)	7.6 (6.3-9)

Dans la population de patientes n'ayant pas reçu de traitement anti-ostéoporotique concomitant (mITT), ACLASTA a été supérieur au placebo pour la réduction de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales morphométriques. La réduction du risque relatif de fracture vertébrale morphométrique par rapport au placebo a été de 70% ; IC 95% [62% ; 76%],  $p < 0,0001$ , ce qui correspond à une réduction absolue du risque de fracture vertébrale de 7.6 % par rapport au placebo.

- Effets sur les fractures de hanche (critère principal)

Tableau 4: Incidence de survenue des fractures de hanche à 3 ans (population ITT)

	Acide zolédronique N = 3 875	Placebo N = 3 861	Réduction absolue de l'incidence des fractures en %
nombre de patientes avec au moins une nouvelle fracture de hanche après 3 ans de traitement	52 (1.44)	88 (2.49)	1.05

Dans la population totale de l'étude incluant des patientes recevant de façon concomitante un traitement anti-ostéoporotique, ACLASTA a été supérieur au placebo pour la réduction de l'incidence de nouvelles fractures de hanche. La réduction du risque relatif de fracture de hanche par rapport au placebo a été de 41%; IC 95% [17% ; 58%], p = 0,0024, ce qui correspond à une réduction absolue du risque de fracture de hanche de 1.05% par rapport au placebo.

➤ **Effets sur toutes les fractures cliniques (critères secondaires)**

ACLASTA a réduit le risque absolu de fractures cliniques de 4.41%, de fractures vertébrales cliniques de 2.06%, et de fractures non vertébrales cliniques incluant la hanche de 2.74%, par rapport au placebo (cf tableau 5).

**Tableau n°5 : Incidence de survenue des fractures cliniques à 3 ans dans la population totale de l'étude (population ITT)**

	Traitement	N	n	Incidence (%)	RRA (réduction absolue) %	RRR (réduction relative)%	p <sup>6</sup>
<b>Fractures cliniques<sup>1</sup></b>	<b>Acide zolédronique</b>	3 875	308	8,42	4,41	33%	<0,001
	<b>Placebo</b>	3 861	456	12,83		[23%, 42%]	
<b>Fractures vertébrales cliniques<sup>2</sup></b>	<b>Acide zolédronique</b>	3 875	19	0,53	2.06	77%	<0,001
	<b>Placebo</b>	3 861	84	2,59		[63%, 86%]	
<b>Fractures non-vertébrales cliniques<sup>1</sup></b>	<b>Acide zolédronique</b>	3 875	292	7,97	2.74	25%	<0,001
	<b>Placebo</b>	3 861	388	10,71		[13%, 36%]	
<b>Hanche</b>	<b>Acide zolédronique</b>	3 875	52	1,44	1.05	41%	0,0024
	<b>Placebo</b>	3 861	88	2,49		[17%, 58%]	
<b>Poignet</b>	<b>Acide zolédronique</b>	3 875	97	2,68	0.64	19%	NS
	<b>Placebo</b>	3 861	120	3,32			
<b>Humérus</b>	<b>Acide zolédronique</b>	3 875	41	1,13	0.82	42%	0,0047
	<b>Placebo</b>	3 861	71	1,95		[15%, 61%]	
<b>Côtes</b>	<b>Acide zolédronique</b>	3 875	35	0,93	0.02		NS
	<b>Placebo</b>	3 861	33	0,95			
<b>Autres</b>	<b>Acide zolédronique</b>	3 875	92	2,53	0.83	24%	0,0424
	<b>Placebo</b>	3 861	122	3,36		[1%, 42%]	

<sup>1</sup> Sont exclues les fractures des doigts, des orteils et des os de la face, considérées comme non ostéoporotiques.

<sup>2</sup> Les fractures vertébrales cliniques incluent les fractures dorsales et lombaires symptomatiques c'est-à-dire douloureuses.

➤ **Effets sur la DMO (critères secondaires)**

Sur une période de 3 ans, ACLASTA a significativement augmenté la DMO au rachis lombaire, au fémur (col fémoral et fémur total) et au radius distal par rapport au placebo (cf tableau 6).

**Tableau n°6 : Variation par rapport à l'inclusion de s DMO fémorale (fémur total et col fémoral) et lombaire à 3 ans**

Localisation	Traitement	n <sup>1</sup>	Variation moyenne	Différence entre les 2 groupes IC 95%
Fémur total	Acide zolédronique	3 061	4,15%	6,02 [5,77 ; 6,28]***
	Placebo	3 077	-1,87%	
Col fémoral	Acide zolédronique	3 067	3,92%	5,06 [4,76 ; 5,36]***
	Placebo	3 083	-1,13%	
Lombaire	Acide zolédronique	228	6,95%	6,71 [5,69 ; 7,74]***
	Placebo	212	0,24%	

<sup>1</sup> nombre de patientes avec des valeurs mesurables à la fois à l'inclusion et à 3 ans, \*\*\* p<0,0001

### 3.1.2. Données d'efficacité versus comparateur actif

Deux études cliniques ZOL 2313<sup>4</sup> et ZOL 2315<sup>5</sup> ont comparé ACLASTA 5 mg en perfusion annuelle de 15 minutes minimum à FOSAMAX 70 mg/semaine (alendronate) sur des critères intermédiaires : DMO et marqueurs du remodelage osseux (téloptides N (NTX) et C (CTX)). Les populations étudiées incluaient des patientes n'entrant pas dans le champ de l'indication AMM de ces médicaments à savoir des patientes ostéopéniques. Par conséquent, ces études ne seront pas détaillées.

La commission regrette l'absence de données comparatives relatives à la réduction de l'incidence des fractures.

### 3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'acide zolédronique (ACLASTA) ont été les réactions à la perfusion principalement : fièvre, myalgies, syndrome pseudogrippal, arthralgie et céphalée. Ces réactions ont été deux fois plus fréquentes avec ACLASTA qu'avec le placebo, elles sont survenues dans les trois premiers jours suivant l'administration d'ACLASTA. Leur incidence a été réduite par l'administration de paracétamol ou d'ibuprofène peu après l'administration d'ACLASTA.

L'incidence globale des fibrillations auriculaires a été de 2,5 % (96 des 3 862) avec ACLASTA versus 1,9 % (75 des 3 852) avec le placebo. Le taux de fibrillations auriculaires considéré comme graves par l'investigateur a été de 1,3 % (51 sur 3 862) avec ACLASTA versus 0,6 % (22 sur 3 852) avec le placebo. Le mécanisme de l'augmentation de l'incidence des fibrillations auriculaires n'est pas connu. Il s'agit d'un effet indésirable nouveau qui n'avait pas été observé dans les études pré-cliniques, cliniques ni en post-AMM. Des augmentations transitoires de la créatininémie ont été observées avec l'acide zolédronique (1.8% vs 0.81%), il s'agit d'un effet de classe. Deux cas d'ostéonécrose de la mâchoire d'évolution favorable ont été observés dans l'étude HORIZON, un avec ACLASTA et l'autre avec le placebo.

<sup>4</sup> McClung et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007; 41: 122-128.

<sup>5</sup> Saag et al. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. Bone 2007; 40 : 1238-1243.



### 3.3. Conclusion

L'efficacité anti-fracturaire de l'acide zolédronique 5 mg (ACLASTA) administré en perfusion annuelle de 15 minutes minimum pendant 3 ans a été établie dans une étude clinique (HORIZON) réalisée chez 7736 femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique.

ACLASTA a été supérieur au placebo pour la réduction du risque de fractures vertébrales morphométriques et de hanche (critères principaux). La réduction absolue du risque de fracture vertébrales par rapport au placebo, évaluée dans la population de patientes ne recevant pas de traitement anti-ostéoporotique concomitant, a été de 7.6%.

La réduction absolue du risque de fracture de hanche par rapport au placebo évaluée dans la population totale de l'étude incluant les patientes recevant ou ne recevant pas de façon concomitante un traitement anti-ostéoporotique a été de 1.05%.

La commission regrette l'absence d'études ayant comparé l'efficacité anti-fracturaire d'ACLASTA à celle des autres traitements anti-ostéoporotiques.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec ACLASTA ont été les réactions à la perfusion dont l'incidence a pu être réduite par la prise de paracétamol ou d'ibuprofène.

Des effets indésirables rénaux (augmentation de la créatininémie) ont été observés avec l'acide zolédronique. Il s'agit d'effets de classe. Deux cas d'ostéonécrose de la mâchoire, d'évolution favorable, ont été observés dans l'étude HORIZON, un avec ACLASTA et l'autre avec le placebo. Cependant, des fibrillations auriculaires (2.5 % vs 1.9%), effets indésirables qui n'avaient pas été notifiés dans la maladie de Paget, ont été observées. Le mécanisme de l'augmentation de l'incidence de ces fibrillations auriculaires n'est pas connu. Une modification du RCP visant à inclure cet effet indésirable est en cours.

*Un plan de gestion de risque est en cours de finalisation à l'AFSSAPS.*

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

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

ACLASTA est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques.

Son rapport efficacité/effets indésirables 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.

L'amélioration de la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO<sup>\*</sup>).

Au vu des données cliniques disponibles (bénéfice sur la survenue de fractures du col du fémur et de fractures vertébrales montré sur une étude versus placebo), un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie

\* Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

n'est pas démontré mais est plausible. De plus, l'amélioration vraisemblable de l'observance dans un traitement de durée prolongée pour lequel l'observance joue un rôle primordial, est un élément important en faveur d'un impact sur la morbidité.

Au total, les éléments disponibles permettent de présumer que la spécialité ACLASTA apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité ACLASTA. Cet intérêt est faible.

Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques notamment d'autres bisphosphonates pouvant être administrés par voie injectable ou orale. Le service médical rendu par cette spécialité est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

ACLASTA (acide zolédronique) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

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 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.

Selon les recommandations de l'AFSSAPS publiées en janvier 2006, 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 en se fondant sur la valeur du T-score et la présence éventuelle d'autres facteurs de risque de fractures. Un traitement doit ainsi 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, 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/m<sup>2</sup>, 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).

En l'absence de comparaison directe entre les différents médicaments anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, raloxifène, tériparatide et ranélate de strontium), le choix du traitement sera fonction du risque de fracture vertébrale et/ou non vertébrale, de l'âge, du nombre et de la localisation des fractures, ainsi que du terrain de la patiente et de ses contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments.

Parmi les bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, l'acide zolédronique (ACLASTA®) diminue le risque de fractures

vertébrales, non vertébrales y compris la hanche, chez les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique.

En raison de son profil de tolérance, l'utilisation d'ACLASTA requiert la surveillance des fibrillations auriculaires et des ostéonécroses maxillaires.

Comme pour tous les autres traitements anti-ostéoporotiques, la survenue d'une fracture après la première année de traitement, malgré une observance satisfaisante, doit faire reconsidérer le traitement. Un autre médicament pourra être proposé y compris au sein de la même classe pharmacologique.

#### **4.4. Population cible**

La population cible d'ACLASTA dans cette indication est représentée par les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique et à risque élevé de fractures.

La population des femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique 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](http://www.insee.fr)), la population féminine de plus de 50 ans était de 11,5 millions au 1<sup>er</sup> 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.

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.

#### **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 la nouvelle indication et à la posologie de l'A.M.M dans les conditions suivantes :

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures :

- 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 ≤ -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 ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup>, 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).

4.5.1 Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%