



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

28 Février 2007

ADROVANCE, comprimé

B/4 (CIP : 378 087-2)

B/12 (CIP : 378 089-5)

B/40 (CIP : 570 423-7)

Laboratoires BEAUFOUR IPSEN PHARMA S.A.S.

Alendronate monosodique, colécalciferol

Liste I

Date de l'A.M.M. : 4 janvier 2007

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités pour les présentations en boîtes de 4 et 12.

Inscription Collectivités pour la boîte de 40 comprimés.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Alendronate monosodique, colécalciferol

1.2. Originalité

La spécialité ADROVANCE[®] est une copie stricte et intégrale (AMM européenne bis) de la spécialité FOSAVANCE. Il s'agit d'une association fixe alendronate / vitamine D3.

1.3. Indication

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. ADROVANCE réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

1.4. Posologie

La posologie recommandée est de 1 comprimé (70 mg/70 microgrammes) une fois par semaine. En raison de la physiopathologie de la maladie ostéoporotique, ADROVANCE[®] est destiné au traitement au long cours.

Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate :

ADROVANCE[®] doit être pris au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée (incluant les antiacides, les médicaments contenant du calcium et les vitamines) seulement avec un grand verre d'eau (pas d'eau minérale). Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments ou certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate.

Les instructions suivantes doivent être exactement respectées de façon à réduire le risque d'irritation oesophagienne et les effets indésirables associés :

- ADROVANCE[®] doit être pris strictement au lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml).
- Les patientes ne doivent pas croquer le comprimé ni le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée qui devront être pris au moins 30 minutes après la prise du comprimé.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise d'ADROVANCE[®].
- ADROVANCE[®] ne doit pas être pris au coucher ni avant le lever.

Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium si leurs apports sont insuffisants. Un apport supplémentaire en vitamine D doit être envisagé après une évaluation individuelle des patients en prenant en compte les apports en vitamine D des compléments vitaminiques et alimentaires. L'équivalence entre les 2 800 UI de vitamine D3 par semaine d'ADROVANCE[®] et une dose quotidienne de 400 UI de vitamine D n'a pas été étudiée.

Utilisation chez les patientes âgées :

Les études cliniques n'ont révélé aucune différence liée à l'âge dans les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'alendronate. Par conséquent, aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale :

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant un taux de filtration glomérulaire > 35 ml/min. En raison d'un manque d'expérience, ADROVANCE ne doit pas être administré chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire < 35 ml/min.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent :
ADROVANCE® n'a pas été étudié chez l'enfant et l'adolescent et ne doit donc pas leur être administré.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2006

M : Muscle et squelette
05 : Médicaments pour le traitement des désordres osseux
B : Médicaments agissant sur la minéralisation
A : bisphosphonates
XX : alendronate en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison
- FOSAVANCE

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des spécialités indiquées dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, on distingue :

- Bisphosphonates
 - Voie orale
 - DIDRONEL 400 mg comprimé et ses génériques (étidronate)
 - ACTONEL 5 mg et 35 mg comprimé (risédronate)
 - FOSAMAX 10 mg, 70 mg comprimé et les autres spécialités à base d'alendronate 10 mg et 70 mg
 - BONVIVA 150 mg et 2,5 mg comprimé (ibandronate)
 - Voie IV
 - BONVIVA 3 mg/3 mois IV (ibandronate)
- EVISTA et OPTRUMA (raloxifène),
- PROTELOS (ranélate de strontium)
- FORSTEO (tériparatide)
- PREOTACT (parathormone)

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

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

ADROVANCE® étant une copie stricte et intégrale (AMM européenne bis) de la spécialité FOSAVANCE, les données cliniques présentées sont identiques à celles déjà examinées par la commission de la transparence dans le cadre de l'inscription de FOSAVANCE (cf avis FOSAVANCE du 21 septembre 2005).

La bioéquivalence de l'association fixe ADROVANCE® par rapport à l'alendronate a été démontrée dans 3 études pharmacocinétiques (183, 220 et 226). L'étude pivot (227) présentée ne permet pas de tirer des conclusions sur le bénéfice éventuel d'un traitement par FOSAVANCE chez des patientes ostéoporotiques post-ménopausiques à risque

d'insuffisance en vitamine D (seuls 21,5% des patients inclus avaient une insuffisance en vitamine D à l'inclusion, les patientes ayant une insuffisance avérée en vitamine D ont été exclues ...).

Aucune étude clinique n'a évalué l'efficacité d'ADROVANCE® dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'ostéoporose post-ménopausique se caractérise par une augmentation du risque de fracture dont certaines peuvent être graves et engager par leurs conséquences le pronostic vital, réduire l'autonomie et dégrader la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'ostéoporose.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique

Le fardeau induit par l'ostéoporose post-ménopausique est important en termes de santé publique.

Il n'est pas attendu d'impact sur la morbidité par rapport à l'association libre des deux principes actifs (alendronate monosodique et vitamine D3) en raison notamment de l'absence de données démontrant une amélioration de l'observance avec ADROVANCE® versus l'association libre. La spécialité ADROVANCE® n'apporte donc pas de réponse à un besoin de santé publique qui serait de disposer d'un traitement améliorant l'observance.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ADROVANCE®.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ADROVANCE®, association fixe alendronate/vitamine D3, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

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 2006¹, 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 de la présence éventuelle d'autres facteurs de risque de fractures. Un traitement doit ainsi être envisagé chez les femmes ayant :

1 AFSSAPS. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique janvier 2006.

- 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/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).

En l'absence de comparaison directe entre les médicaments anti-ostéoporotiques disponibles (bisphosphonates, ranélate de strontium, tériparatide, parathormone, raloxifène), 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 du patient et de ses contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments.

Selon les données disponibles sur les effets osseux et la tolérance de ces médicaments, la durée de traitement préconisée est de 18 mois pour le tériparatide et la parathormone, et de 4 à 5 ans pour les bisphosphonates, le raloxifène et le ranélate de strontium. La prolongation du traitement au delà de cette période devra être basée sur une réévaluation du risque fracturaire à la fin du traitement.

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.

Place d'ADROVANCE® dans la stratégie thérapeutique :

Parmi les bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, l'alendronate (FOSAMAX® 10 mg et 70 mg et les autres spécialités à base d'alendronate 10 mg et 70 mg, FOSAVANCE®, ADROVANCE®- alendronate et de vitamine D) et le risédronate (ACTONEL® 5 mg et 35 mg) réduisent à la fois le risque de fracture vertébrale et de hanche. Le calcium et la vitamine D sont utilisés le plus souvent en traitement adjuvant. La carence en calcium et en vitamine D est un facteur de perte osseuse démontré chez le sujet âgé, essentiellement après 70 ans. Il a été démontré que la correction de cette double carence réduisait dans ce contexte particulier le risque de fracture vertébrale et de hanche. L'administration de l'association fixe alendronate + Vitamine D peut donc se justifier. Toutefois, elle doit être associée à une supplémentation calcique. Il est important qu' ADROVANCE® n'induisse pas l'arrêt de la supplémentation calcique.

L'intérêt de cette association fixe dans la prise en charge des patients par rapport à la prise séparée des deux médicaments n'est pas établi.

Par ailleurs, cette spécialité n'est pas adaptée à la prise en charge de tous les patients.

4.4. Population cible

La population cible d'ADROVANCE® est représentée par les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique à risque d'insuffisance en vitamine D.

La population de femmes atteintes d'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), 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 de l'ordre de 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.

Par ailleurs, aucune donnée ne permet d'individualiser les patientes « à risque d'insuffisance en vitamine D ». On peut faire l'hypothèse que la grande majorité des femmes nécessitant un traitement médicamenteux pour ostéoporose peuvent être incluses dans cette catégorie.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Boîte de 4 et 12

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.

Boîte de 40

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Périmètre des indications remboursables

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :

- 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/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 Conditionnements : la boîte de 4 comprimés est adaptée aux conditions de prescription et la boîte de 12 est adaptée à 3 mois de traitement.

4.5.3 Taux de remboursement : 65%.