



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 Juillet 2010

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 24 mai 2005 (JO du 28 avril 2005)

FOSAMAX 10 mg, comprimé
Plaquettes thermoformées aluminium
Boîte de 28 comprimés (CIP : 340 673.1)
Boîte de 84 comprimés (CIP : 372 282.1)

FOSAMAX 70 mg, comprimé
Plaquettes thermoformées aluminium
Boîte de 4 comprimés (CIP : 359 563.7)
Boîte de 12 comprimés (CIP : 359 566.6)

Laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET

alendronate monosodique trihydrate

Code ATC : M05BA04

Liste I

Dates des AMM :

6 juin 1996 (nationale) - comprimé à 10 mg

17 juin 2002 (reconnaissance mutuelle) - comprimé à 70 mg

Dernier rectificatif d'AMM : 17 septembre 2009

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

alendronate monosodique trihydraté

1.2. Indications

FOSAMAX 10 mg, comprimé

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. FOSAMAX réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

Traitement de l'ostéoporose masculine. »

FOSAMAX 70 mg, comprimé

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. FOSAMAX réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.»

1.3. Posologie

Cf. RCP

2 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS (5 juillet 2006)

2.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques dans l'indication ostéoporose post-ménopausique^{1,2,3}. Il s'agit principalement de données d'efficacité en termes d'augmentation de la densité minérale osseuse (critère intermédiaire). Ces nouvelles données d'efficacité ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

2.2. Tolérance

L'analyse des données de pharmacovigilance couvrant la période du 16 janvier 2005 au 15 juillet 2009 a mis en évidence 17 222 cas dont 5 079 graves. Des modifications ont été apportées au RCP afin d'intégrer le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM), de fractures de stress et de nouveaux effets indésirables « étourdissements, vertiges, asthénie, œdème périphérique et alopecie ».

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

- ostéonécrose de la mâchoire
- fracture de stress
- fibrillation auriculaire

Ostéonécrose de la mâchoire ⁴(mandibule et/ou maxillaire) :

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; 24:207-213.

² Reid et al. A comparison of the effect of alendronate and risedronate on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: 24-month results from FACTS- international. J Clin Pract 2008; 62 (4):575-584.

³ Recke et al. Comparative effects of raloxifene and alendronate on fracture outcomes in postmenopausal women with low bone mass. Bone 2007; 40 : 843-885.

⁴ L'ostéonécrose de la mâchoire est définie par la mise à nu d'une surface d'os de la région maxillo-faciale, ne

Suite à la première réévaluation de la classe des bisphosphonates relative à l'ostéonécrose de la mâchoire par l'EMA en 2005, le RCP de FOSAMAX comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe avait été modifié (en 2006 et 2008 pour le 70 mg et en 2006 et 2009 pour le dosage à 10 mg) 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 2009⁵.

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.

La Commission de la transparence rappelle les recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates⁶ : « 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 2008⁷.

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.

Par conséquent, des modifications ont été apportées au RCP de FOSAMAX 70 mg (17/09/2009) pour intégrer les cas de fractures de stress et une étude épidémiologique a été proposée pour estimer leur incidence :

Mises en garde spéciales « Des fractures de stress (aussi connues sous le nom de fractures par insuffisance osseuse) de l'extrémité proximale de la diaphyse fémorale ont été rapportées chez des patientes traitées au long cours par acide alendronique (dans la majorité des cas, le délai d'apparition a varié de 18 mois à 10 ans). Des fractures sont

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.

⁵ EMA. CHMP Assessment report on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. 24/09/2009.

⁶ Afssaps. Lettre aux professionnels de santé. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 18/12/2007

⁷ MHRA. Bisphosphonates and stress fractures. January 2009.

survenues après un traumatisme minime ou sans traumatisme et quelques patientes ont souffert de douleurs aux cuisses souvent associées à des images caractéristiques de fractures de stress, des semaines voire des mois avant qu'une fracture fémorale complète ne survienne. Les fractures ont souvent été bilatérales, et le fémur contro-latéral doit donc être examiné chez les patientes traitées par bisphosphonate et ayant souffert d'une fracture de la diaphyse fémorale. Des consolidations de mauvaise qualité de ces fractures ont aussi été rapportées. Chez les patientes ayant des fractures de stress, l'arrêt du traitement par bisphosphonate doit être envisagé en fonction de l'évaluation de la patiente basée sur le rapport bénéfice/risque individuel. »

Note : le RCP du 10 mg n'a pas été modifié pour intégrer ce risque (date de dernière mise à jour du RCP 04/08/2009).

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 FA⁸. 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.

Aucune modification n'a été apportée au RCP de FOSAMAX mais des données complémentaires ont été demandées au laboratoire.

3 DONNEES D'UTILISATION

Données de prescriptions :

Selon le panel IMS DOREMA, FOSAMAX 70 mg a fait l'objet de 280 000 prescriptions et FOSAMAX 10 mg de 10 000 prescriptions selon le cumul mobile annuel août 2009.

⁸ 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

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 engager le pronostic vital.

FOSAMAX 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 FOSAMAX, 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.

4.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux à la posologie de l'AMM et dans les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge :

FOSAMAX 10 mg :

- 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 $\leq$ -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).
- Traitement de l'ostéoporose masculine.

FOSAMAX 70 mg :

- 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 $\leq$ -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).

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%