

**AVIS DE LA COMMISSION**

**EVISTA 60 mg, comprimé pelliculé**  
**(Boîte de 28)**

**Laboratoires LILLY FRANCE S.A.**

Chlorhydrate de raloxifène

Liste I

Date de l'AMM : 5 août 1998 modifiée le 24 mars 2000

Motif de la demande : modification du libellé des indications

Cette spécialité a été examinée par la Commission de la Transparence le 20 janvier 1999, le 3 février 1999 et le 10 mai 2000. La Commission a émis un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication « prévention des fractures vertébrales non traumatiques chez les femmes ménopausées à risque accru d'ostéoporose ».

Le libellé de l'AMM été modifié le 24 mars 2000, dorénavant l'indication est :  
« le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.  
Une réduction des fractures vertébrales, mais non des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, a été démontrée».

|                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Principe actif**

Chlorhydrate de raloxifène

**Originalité**

Il s'agit du premier modulateur de l'activation des récepteurs aux estrogènes (MoSARE/SERM).

**Propriétés pharmacodynamiques**

Il agit comme un agoniste sur l'os, agit partiellement sur le métabolisme du cholestérol (réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol) mais n'est pas agoniste sur l'hypothalamus ou l'utérus ou le sein.

**Indications**

EVISTA est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction des fractures vertébrales, mais non des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, a été démontrée.

Lors de la décision du choix de EVISTA ou d'autres thérapeutiques, incluant les estrogènes pour une femme ménopausée, il conviendra de prendre en compte les symptômes de la ménopause, les effets sur l'utérus et le sein, et les risques et bénéfices cardio-vasculaires.

**Posologie et mode d'administration**

La posologie recommandée est de un comprimé par jour, par voie orale, qui peut être pris à n'importe quelle heure de la journée, avant, pendant ou après les repas. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les femmes âgées. En raison de la nature de la pathologie, EVISTA est destiné à une utilisation de longue durée.

Une supplémentation en calcium et en vitamine D est généralement recommandée chez les femmes ayant un apport alimentaire faible.

**Contre-indications principales**

Episode actuel ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques veineux, incluant la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse rétinienne.

EVISTA ne doit pas être utilisé chez les patientes ayant des signes ou des

symptômes de cancer de l'endomètre ou du sein, la sécurité d'emploi dans ce groupe de patientes n'ayant pas été suffisamment étudiée.

## **II - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION**

### **Classement dans la classification ATC**

|    |   |                                                                  |
|----|---|------------------------------------------------------------------|
| G  | : | Système génito-urinaire et hormones sexuelles                    |
| 03 | : | Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale        |
| X  | : | Autres hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale |
| C  | : | Modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes              |
| 01 | : | Raloxifène                                                       |

### **Classement dans la nomenclature ACP**

|      |   |                                      |
|------|---|--------------------------------------|
| M    | : | Système locomoteur                   |
| C7   | : | Ostéoporose                          |
| P2   | : | Inhibiteurs de la résorption osseuse |
| P2-3 | : | Autres                               |

### **Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus**

- Médicaments à même visée thérapeutique : dans l'extension d'indication au traitement de l'ostéoporose

ACTONEL 5 mg, comprimé (risédronate) (avis de la Commission du 25 octobre 2000, non commercialisé)

DIDRONEL 400 mg, comprimé (étidronate)

FOSAMAX 10 mg, comprimé (alendronate)

- Médicament de comparaison :

Il n'existe pas d'autre spécialité possédant ce mécanisme d'action qui soit indiquée dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

## **III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **Analyse des études cliniques et données comparatives**

L'étude MORE (Multiple Outcomes Raloxifene Evaluation) a été réalisée sur 3 ans afin de comparer le raloxifène au placebo dans le traitement des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (définie par une densitométrie osseuse inférieure à -2,5 DS au rachis lombaire ou au col fémoral) ou avec 2 fractures vertébrales.

Les patientes étaient en moyenne âgées de 67 ans et ménopausées depuis 18 ans.

Elles ont toutes reçu une supplémentation en calcium (500-1000 mg / jour) et en vitamine D (400-600 U.I. / jour).

L'étude MORE est divisée en 2 sous-études :

| <b>Femmes ostéoporotiques</b>                                                                                          | <b>Placebo</b> | <b>Raloxifène 60 mg</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------|
| <i>Sous-étude I</i>                                                                                                    |                |                         |
| Sans fracture vertébrale (diagnostic radiologique)                                                                     | 1689           | 1672                    |
| <i>Sous-étude II</i>                                                                                                   |                |                         |
| Avec au moins 1 fracture vertébrale (diagnostic radiologique)<br>Ou 2 fractures vertébrales (indépendamment de la DMO) | 887            | 885                     |
| <b>TOTAL</b>                                                                                                           | <b>2576</b>    | <b>2557</b>             |

## 1 – Efficacité:

1-1 - Critère principal : incidence d'une nouvelle fracture vertébrale (diagnostic radiologique).

| Incidence d'une nouvelle fracture vertébrale | Placebo                     | Raloxifène 60 mg           | Risque Relatif<br>Intervalle de confiance à 95 %<br>(IC)<br>p |
|----------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <u>Ensemble des 2 sous-études</u>            | n=2.292<br><br>231 (10,1 %) | n=2.259<br><br>148 (6,6 %) | 0,65 (0,53-0,79);<br>p<0,001                                  |
|                                              | NNT= 29                     |                            |                                                               |
| <u>Sous-étude 1</u>                          | n=1.522<br><br>68 (4,5 %)   | n=1.490<br><br>35 (2,3 %)  | 0,53 (0,35-0,79) ;<br>p<0,001                                 |
|                                              | NNT= 46                     |                            |                                                               |
| <u>Sous-étude 2</u>                          | n=770<br><br>163 (21,2 %)   | n=769<br><br>113 (14,7 %)  | 0,69 (0,56-0,86) ;<br>p<0,001                                 |

|  |         |  |
|--|---------|--|
|  | NNT= 16 |  |
|--|---------|--|

NNT: nombre de femmes qu'il faut traiter durant 3 ans pour éviter une fracture vertébrale (diagnostic radiologique).

Critère intermédiaire : variation de la DMO par rapport aux valeurs initiales.

|                     | N    | Variation DMO |                  |
|---------------------|------|---------------|------------------|
|                     |      | Placebo       | Raloxifène 60 mg |
| Rachis lombaire     |      |               |                  |
| <i>Sous-étude 1</i> | 1571 | +0,201        | +2,856 *         |
| <i>Sous-étude 2</i> | 803  | +1,123        | +2,552 *         |
| Col fémoral         |      |               |                  |
| <i>Sous-étude 1</i> | 1566 | -1,025        | +2,088 *         |
| <i>Sous-étude 2</i> | 796  | -1,182        | +2,024 *         |

\* : différence par rapport au placebo,  $p \leq 0,001$

En moyenne, le raloxifène augmente la DMO de 2,5 à 2,9 % au rachis lombaire et de 2 % au col fémoral.

#### 1-2 - Critères secondaires :

- fractures vertébrales "cliniques" :

Les fractures vertébrales "cliniques" sont les fractures symptomatiques confirmées par radiologie.

| Incidence d'une fracture vertébrale "clinique" | Placebo               | Raloxifène 60 mg      | Risque Relatif (IC) ; p      |
|------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| <u>Ensemble des 2 sous-études</u>              | n=2.576<br>81 (3,1 %) | n=2.557<br>47 (1,8 %) | 0,59 (0,41-0,83);<br>p=0,003 |
| <u>Sous-étude 1</u>                            | n=1.689<br>22 (1,3 %) | n=1.672<br>7 (0,4 %)  | 0,32 (0,14-0,75);<br>p=0,006 |
| <u>Sous-étude 2</u>                            | n=887<br>59 (6,7 %)   | n=885<br>40 (4,5 %)   | Non significatif             |

- fractures vertébrales multiples (au moins 2 nouvelles fractures vertébrales):

| <b>Incidence de fractures vertébrales multiples</b> | Placebo               | Raloxifène 60 mg      | Risque Relatif (IC) ; p      |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| <u>Ensemble des 2 sous-études</u>                   | n=2.292<br>63 (2,7 %) | n=2.259<br>34 (1,5 %) | 0,55 (0,36-0,83);<br>p=0,004 |
| <u>Sous-étude 1</u>                                 | n=1.522<br>15 (1,0 %) | n=1.490<br>5 (0,3 %)  | 0,34 (0,12-0,93);<br>p=0,028 |
| <u>Sous-étude 2</u>                                 | n=770<br>48 (6,2 %)   | n=769<br>29 (3,8 %)   | 0,60 (0,39-0,95);<br>p=0,027 |

- fractures non vertébrales :

| <b>Incidence de fractures non vertébrales</b> | Placebo                | Raloxifène 60 mg       | p                |
|-----------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------|
| <u>Ensemble des 2 sous-études</u>             | n=2.576<br>240 (9,3 %) | n=2.557<br>225 (8,8 %) | Non significatif |
| <u>Sous-étude 1</u>                           | n=1.689<br>145 (8,6 %) | n=1.672<br>129 (7,7 %) | Non significatif |
| <u>Sous-étude 2</u>                           | n=887<br>95 (10,7 %)   | n=885<br>96 (10,8 %)   | Non significatif |

- fractures du col du fémur:

| <b>Incidence d'une fracture du col du fémur</b> | Placebo               | Raloxifène 60 mg      | p                |
|-------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| <u>Ensemble des 2 sous-études</u>               | n=2.576<br>18 (0,7 %) | n=2.557<br>26 (1,0 %) | Non significatif |
| <u>Sous-étude 1</u>                             | n=1.689<br>7 (0,4 %)  | n=1.672<br>8 (0,5 %)  | Non significatif |
| <u>Sous-étude 2</u>                             | N=887<br>11 (1,2 %)   | n=885<br>18 (2,0 %)   | Non significatif |

## 2 – Tolérance :

### 2-1 – Tolérance générale :

Evénements indésirables les plus fréquemment rapportés :

| <b>Evénements indésirables</b> | Placebo<br>n=2.576 | Raloxifène 60 mg<br>n=2.557 | p       |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------------|---------|
| Symptômes vasomoteurs          | 165 (6,4 %)        | 249 (9,7 %)                 | p<0,001 |
| Crampes dans les jambes        | 96 (3,7 %)         | 178 (7,0 %)                 | p<0,001 |
| Œdèmes périphériques           | 114 (4,4 %)        | 134 (5,2 %)                 | p=0,007 |

Les symptômes climatiques ont entraîné 0,7 % des arrêts de traitements dans groupe raloxifène versus 0,1 % dans groupe placebo (p<0,001).

Effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement :

- 227 patientes sous placebo (8,8 %)
- 279 patientes sous raloxifène (10,9 %) ( $p < 0,05$ ).

## 2-2 - Tolérance mammaire :

Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo, la fréquence et la sévérité des symptômes mammaires étaient identiques dans les groupe raloxifène et placebo (pas de gonflement, pas de tension ni de douleur mammaire).

Dans les essais cliniques avec EVISTA impliquant plus de 12.000 femmes, où la plupart d'entre elles ont été exposées au moins à 42 mois de traitement, le risque relatif de cancer du sein nouvellement diagnostiqué était significativement plus faible : réduction de 64% ( $RR=0,36$ , IC : 0,20-0,65) chez les femmes ménopausées traitées par raloxifène par rapport aux femmes ménopausées sous placebo, en regroupant les résultats de plusieurs études.

L'effet à long terme du raloxifène sur le cancer du sein reste inconnu.

## 2-3 - Tolérance endométriale :

Il n'a pas été mis en évidence de différence de carcinome endométrial, d'hyperplasie, de prolifération utérine et/ou endométriale entre les groupes raloxifène et placebo.

L'anomalie endométriale la plus fréquemment diagnostiquée est l'apparition de polypes endométriaux bénins : 0,7 % sous raloxifène versus 0,2 % sous placebo (non significatif). L'événement indésirable de la sphère uro-génitale le plus fréquemment rapporté est l'hémorragie génitale, sans différence significative entre les groupes raloxifène (3,5 %) et placebo (3,1%).

## 2-4 – Tolérance cardio-vasculaire :

Les événements indésirables cardio-vasculaires les plus fréquemment rapportés

| <b>Événements indésirables</b>        | <b>Placebo<br/>n=2.576</b> | <b>Raloxifène 60 mg<br/>n=2.557</b> |
|---------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Accidents thromboemboliques veineux   | 12                         | 28                                  |
| - dont thromboses veineuses profondes | 5                          | 16                                  |
| - dont embolies pulmonaires           | 3                          | 10                                  |

|                                            |   |   |
|--------------------------------------------|---|---|
| - dont thromboses veineuses<br>rétiniennes | 4 | 2 |
|--------------------------------------------|---|---|

### **Service médical rendu**

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire, vertébral et/ou fémoral. Ces fractures peuvent conduire à une invalidité et/ou une altération marquée de la qualité de vie. Les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.

EVISTA 60 mg est un traitement préventif et curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

En traitement , les alternatives sont ACTONEL 5 mg, DIDRONEL 400 mg et FOSAMAX 10 mg.

La place d'EVISTA dans la prise en charge du traitement de l'ostéoporose est importante.

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité dans cette indication est important.

### **Amélioration du service médical rendu**

Dans le traitement de l'ostéoporose des femmes ménopausées, le niveau d'amélioration du service médical rendu par EVISTA 60 mg est le même que celui d'ACTONEL (niveau III) par rapport à FOSAMAX 10 mg en termes de tolérance digestive et de commodité d'emploi.

La Commission souligne que seule une réduction des fractures vertébrales, mais non des fractures du col du fémur, a été démontrée.

### **Stratégie thérapeutique recommandée**

La prévention de la survenue de fractures liées à l'ostéoporose post-ménopausique est un objectif important en terme de santé publique. Le risque de fracture augmente avec l'âge.

Le traitement hormonal substitutif demeure la thérapeutique de première intention dans le cadre d'une prise en charge de l'ensemble des troubles de la ménopause et de ses conséquences dont la perte osseuse. Il est souhaitable qu'il soit instauré chez les femmes dès le début de la ménopause dans le respect de ses indications et de ses contre-indications.

Une prise en charge efficace de l'ostéoporose, que ce soit à la ménopause ou à distance de celle-ci, nécessite un traitement prolongé d'au moins 3 ans.

A) Lors de la ménopause, le raloxifène ne constitue une alternative au THS que chez un nombre très limité de femmes car il en partage les principales contre-indications et peut aggraver les bouffées de chaleur. Il peut trouver sa place, par exemple, en cas de porphyrie, de diabète compliqué, d'hémorragies de privation mal supportées...

En ce qui concerne les femmes qui refusent le THS (en particulier par crainte de cancer), le raloxifène n'est pas, en l'état des données, une alternative :

- \$ Le raloxifène n'a pas une structure hormonale mais possède un mécanisme d'action de type hormonal
- \$ Il possède les contre-indications principales du THS
- \$ Il ne corrige pas les symptômes climatériques

B) A distance de la ménopause, le risque de fracture s'accroît avec l'âge. Il devient particulièrement important environ 8 à 10 ans après le début de la ménopause, c'est-à-dire en moyenne à partir de 60 ans.

Le raloxifène réduit le risque de survenue de fractures vertébrales chez les femmes ostéoporotiques ayant ou non une fracture vertébrale préexistante.

Ce risque est diminué dès le début de la deuxième année de traitement.

En tenant compte de leurs contre-indications respectives, le raloxifène constitue une alternative au THS et aux bisphosphonates.

En l'état actuel des données, en particulier l'âge des patientes incluses dans les essais, la non démonstration d'effet sur les fractures périphériques, notamment du col du fémur, la place d'EVISTA chez les femmes de plus de 70 ans ne peut être précisée.

#### Evaluation de la population cible dans l'indication traitement

La population cible d'EVISTA correspond aux femmes ostéoporotiques de 50 ans et plus chez qui le traitement n'est pas contre-indiqué.

Il y a environ 10,374 millions de femmes âgées de 50 ans et plus dont 3,169 millions atteintes d'ostéoporose. De cette population de femmes ostéoporotiques, il convient d'exclure 723 600 patientes présentant les contre-indications suivantes :

- cancer du sein évolutif : 74 700 femmes (sur la base d'un taux d'incidence par âge allant de 190 à 297/100 000 selon la tranche d'âge et d'un recul de 10 ans pour s'assurer de la non évolutivité)
- cancer de l'endomètre : 15 100 femmes (sur la base d'un taux d'incidence par âge allant de 34 à 60/100 000 selon la tranche d'âge et d'un recul de 10 ans pour s'assurer de la non évolutivité)
- épisodes et antécédents thromboemboliques : 633 800 femmes (sur la base d'une fréquence d'environ 20%).

Au total, la population cible d'EVISTA serait de l'ordre de **2,445 millions de femmes**.

Par ailleurs la Commission précise que sa demande au laboratoire de mettre en place un suivi de la prescription et de l'utilisation d'EVISTA devra inclure cette nouvelle indication. L'Observatoire National des Prescriptions et Consommations des médicaments sera associé à ce suivi.

### **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

Taux de remboursement : 65%