

AVIS DE LA COMMISSION

6 février 2002

ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé
(Boîtes de 20, 28 et 140)

Laboratoires PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS FRANCE

Risédrone monosodique

Liste I

Date de l'AMM : 3 mai 2000

Rectificatif d'AMM : 4 octobre 2001 (extension d'indication)

Inscrits sur les listes ASécurité Sociale et Collectivités"

ACTONEL 5 mg est remboursable dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avec au moins une fracture ostéoporotique

Motif de la demande : extension d'indication

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche.

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

risédronate monosodique

1.2 Indications

Indications antérieures à la demande :

- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fracture vertébrale.
- Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose.
- Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie (supérieure à 3 mois), par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.

Nouvelle indication faisant l'objet de la demande :

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche.

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.

1.3 Posologie

La dose quotidienne recommandée chez l'adulte est d'un comprimé dosé à 5 mg par voie orale. L'alimentation interfère avec l'absorption d'Actonel. Pour permettre une absorption optimale, les patients doivent donc prendre Actonel :

- . SOIT, au moins 30 minutes avant la première prise alimentaire ou la première boisson (autre que de l'eau) de la journée,
- . SOIT, à tout autre moment de la journée, à au moins 2 heures de distance de toute prise d'aliments ou de boissons, et au moins 30 minutes avant d'aller se coucher.

Les comprimés d'Actonel doivent être avalés entiers, sans être croqués et sans les laisser fondre dans la bouche.

Les comprimés d'Actonel doivent être avalés en position assise ou debout, avec un grand verre (≥ 120 ml) d'eau plate faiblement minéralisée en calcium et en magnésium, pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac.

Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du

comprimé.

Une supplémentation en calcium et en vitamine D sera à envisager, si l'apport alimentaire est insuffisant.

2 - MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC

M	:	Muscle et squelette
05	:	Médicaments pour le traitement des désordres osseux
B	:	Médicaments agissant sur la minéralisation
A	:	Bisphosphonates
07	:	Risédronique acide

2.2 Médicaments de même classe pharmacothérapeutique

alendronate (FOSAMAX 10 mg)

étidronate (DIDRONEL 400 mg)

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

alendronate (FOSAMAX 10 mg)

étidronate (DIDRONEL 400 mg)

raloxifène (EVISTA 60 mg / OPTRUMA 60 mg)

Le raloxifène n'a pas démontré d'efficacité sur la réduction du risque de fracture du col fémoral.

ACTONEL 5 mg, FOSAMAX 10 mg, EVISTA 60 mg et OPTRUMA 60 mg sont remboursables dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avec au moins une fracture ostéoporotique.

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1 Efficacité

Deux études combinées ont inclus des femmes ménopausées de 70 ans ou plus (n= 9 331). Durée de suivi : 3 ans.

Groupe 1 (n= 5 445): femmes de 70 à 79 ans ayant en majorité une ostéoporose définie par densitométrie (Tscore< -2,5 déviation standard) au niveau du col fémoral et au moins un facteur de risque de fracture du col fémoral.

Groupe 2 (n= 3 886): femmes de 80 ans au moins ayant une ostéoporose définie par densitométrie (Tscore< -2,5 déviation standard) au niveau du col fémoral ou un facteur de

risque de fracture du col fémoral.

Critère principal : incidence des fractures du col fémoral sur 3 ans

Critère secondaire : incidence des fractures vertébrales sur 3 ans

Les patientes recevaient soit 2,5 mg/jour de risédronate, soit 5 mg/jour de risédronate soit un placebo.

Les résultats des 2 doses à 2,5 mg et 5 mg ont été poolés. L'efficacité du risédronate par rapport au placebo n'est démontrée que lorsque les données issues de ces 2 doses (2,5 mg et 5 mg) sont combinées.

Incidence des fractures du col fémoral sur 3 ans.

	n	Patientes avec une fracture de hanche	Incidence *	Risque relatif	p
Placebo	3 134	86	4,0 %	0,76	NS
risédronate (2,5mg+5mg)	6 197	130	3,0 %		

* estimation selon Kaplan-Meier de l'incidence de fracture sur 3 ans

La moitié (n=4 677) des patientes a terminé les études.

Parmi les patientes ayant interrompu (provisoirement ou définitivement) leur traitement au cours des 3 ans, les données concernant l'incidence des fractures du col ont été recueillies chez 2 125 patientes et ont permis d'obtenir les résultats ci-dessous :

	n	Patientes avec une fracture de hanche	Incidence *	Risque relatif	p
Placebo	3 134	95	3,9 %	0,72	0,016
risédronate (2,5mg+5mg)	6 197	137	2,8 %		

* estimation selon Kaplan-Meier de l'incidence de fracture sur 3 ans

Analyse par groupe :

	risédronate (2,5 mg + 5 mg)			Placebo				
	n	Patientes avec une fracture de hanche	Incidence*	n	Patientes avec une fracture de hanche	Incidence*	Risque relatif - NNT	p
Groupe 1	3 624	55	1,9 %	1 821	46	3,2 %	0,6 NNT=78	0,009
Fracture vertébrale préexistante	1 128	22	2,3 %	575	25	5,7 %	0,4 NNT= 29	0,003
Absence de fracture vertébrale préexistante	1 773	14	1,0 %	875	12	1,6 %		NS
Groupe 2	2 573	82	4,2 %	1 313	49	5,1 %		NS

* estimation selon Kaplan-Meier de l'incidence de fracture sur 3 ans

NNT : nombre patientes à traiter pendant 3 ans pour éviter une fracture

La présence ou l'absence de fracture vertébrale préexistante n'était connue que chez 4351 femmes (80%) âgées de 70 à 79 ans.

Dans le groupe de femmes de plus de 80 ans (groupe 2), les résultats ne sont pas significatifs.

Incidence des fractures vertébrales sur 3 ans :

	Effectif	Incidence des fractures vertébrales	Risque relatif – NNT	p
Groupe 1				
Placebo	1 113	14,6 %	0,68 NNT = 27	0,005
risédronate 5 mg	1 105	10,9 %		
Femmes ostéoporotiques avec ou sans fracture vertébrale				
Placebo	927	17,4 %	0,66 NNT = 15	0,003
risédronate 5 mg	907	12,7 %		

Femmes ostéoporotiques sans fracture vertébrale				
Placebo	503	10,2 %	0,53 NNT = 22	0,017
risédronate 5 mg	511	5,7 %		

Efficacité du risédronate 5 mg sur la réduction du risque de survenue d'une fracture vertébrale chez les patientes ostéoporotiques de plus de 70 ans ayant ou non une fracture vertébrale préexistante.

3.2 Tolérance

Effets indésirables les plus fréquemment observés (fréquence > 1%):

Constipation, dyspepsie, nausée, douleur abdominale, diarrhée

Patientes avec effets indésirables digestifs hauts modérés ou sévères :

risédronate 5 mg : 9 % (n = 279 / 3 104)

Placebo : 8,1 % (n = 254 / 3 134)

Sorties d'essai pour événement indésirable :

Risédronate 5 mg : 17,7% (n = 550 / 3 104)

Placebo : 18 % (n = 564 / 3 134)

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire (en particulier vertébral et fémoral).

Les fractures vertébrales peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie et être invalidantes.

Les fractures du col fémoral peuvent conduire à une invalidité et compromettre le pronostic vital.

Au regard des indications concernées par le présent avis, ACTONEL 5 mg est un traitement curatif.

Le risédronate réduit le risque de survenue de fracture du col fémoral chez les femmes ménopausées lorsqu'elles ont une fracture vertébrale préexistante.

Le risédronate permet de diminuer le risque de survenue d'une fracture vertébrale chez les femmes ostéoporotiques, avec ou sans fracture vertébrale préexistante.

Le rapport efficacité/effets indésirables est élevé.

Les alternatives sont l'alendronate (FOSAMAX 10 mg) et l'etidronate (DIDRONEL 400mg).

La place d'ACTONEL 5 mg dans la prise en charge du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique est importante.

Le service médical rendu de cette spécialité dans cette extension d'indication est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Les nouvelles données cliniques ne modifient pas le niveau d'amélioration du service médical rendu du risédronate (ACTONEL 5 mg) par rapport à l'alendronate (FOSAMAX 10 mg).

4.3 Stratégie thérapeutique recommandée

ACTONEL permet de réduire le risque de survenue d'une fracture du col fémoral, chez les femmes ostéoporotiques avec au moins une fracture vertébrale préexistante. Les données observées chez les personnes âgées de plus de 80 ans montrent un effet modeste du risédronate, en particulier en l'absence de fractures ostéoporotiques préexistantes.

ACTONEL 5 mg réduit le risque de survenue de fractures vertébrales chez des femmes ostéoporotiques ayant déjà ou non une fracture vertébrale.

4.4 Population cible

Les modifications du libellé de l'AMM ne devraient pas conduire à une modification de la population cible de cette spécialité, par rapport à l'avis précédemment rendu.

4.5 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 le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche, et dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.

Taux de remboursement : 65%