

AVIS DE LA COMMISSION

24 avril 2002

FOSAMAX 10 mg, comprimé
(Boîtes de 28 et 50)

Laboratoires MERCK SHARP & DOHME- CHIBRET

alendronate monosodique

Liste I

Date de l'AMM: 6 juin 1996

Modification d'AMM :

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

9 janvier 2002.

- Modifications des conditions de prise du médicament (paragraphe posologie) :

3 août 1998

- Modifications du paragraphe effets indésirables : 9 janvier 2002, 14 janvier 2000,

3 août 1998

- Modifications du paragraphe contre-indications : 11 juillet 2000, 3 août 1998.

Inscrits sur les listes « Sécurité Sociale et Collectivités »

Motif de la demande : extension d'indication

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

(ii) Traitement de l'ostéoporose masculine

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

alendronate monosodique

1.2. Indications

Indication antérieure à la demande :

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée

Nouvelles indications faisant l'objet de la demande :

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

Traitement de l'ostéoporose masculine

1.3. Posologie

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

La posologie recommandée est de 1 comprimé à 10 mg, une fois par jour.

Traitement de l'ostéoporose masculine

La posologie recommandée est de 1 comprimé à 10 mg, une fois par jour.

L'alendronate doit être pris strictement au lever, à jeun, avec un grand verre d'eau du robinet (ou une eau minérale faiblement minéralisée en calcium et en magnésium), en position assise ou debout, au moins une demi heure avant l'absorption des premiers aliments ou d'une autre boisson. Les autres boissons, les aliments et certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate. Les patients ne doivent pas croquer le comprimé ou le laisser se dissoudre dans la bouche en raison du risque d'ulcérations oropharyngées. Les patients ne doivent absolument pas s'allonger pendant au moins trente minutes après la prise du comprimé et, dans tous les cas jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée pour réduire le risque d'irritation oesophagienne.

FOSAMAX ne doit pas être pris au coucher.

L'expérience clinique actuelle est de 4 ans dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et de 2 ans dans le traitement de l'ostéoporose masculine.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2001

M : Muscle et squelette
05 : Médicaments pour le traitement des désordres osseux
B : Médicaments agissant sur la minéralisation
A : Diphosphonates
04 : Acide alendronique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Chez la femme ménopausée :
Etidronate (DIDRONEL 400 mg)
Risédronate (ACTONEL 5 mg)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Raloxifène (EVISTA 60 mg / OPTRUMA 60 mg)

Le raloxifène n'a pas d'efficacité démontrée 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 avérée avec au moins une fracture ostéoporotique.

Chez l'homme, aucune spécialité n'est indiquée dans l'ostéoporose.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1 Ostéoporose masculine

Une étude a inclus 241 patients âgés en moyenne de 63 ans avec :
une densité minérale osseuse < -2 déviation standard au col fémoral et < -1 déviation standard au rachis lombaire (n=120)
ou, une densité minérale osseuse < -1 déviation standard au col fémoral et une fracture vertébrale (n=121).

155 patients (64,3%) avaient une ostéoporose idiopathique et 86 (35,7%) une ostéoporose hypogonadique.

Durée : 24 mois.

Alendronate 10 mg/jour versus placebo

Critère de jugement : variation de la densité minérale osseuse vertébrale.

	alendronate n = 146	placebo n = 95
Etat initial	0,91	0,88
Après 24 mois	0,97	0,90
Densité minérale osseuse	+ 7,07%	+ 1,82 %

Cette étude n'avait pas la puissance statistique suffisante (nombre limité de sujets) pour détecter une différence entre les incidences de fractures. Cependant une analyse morphométrique des fractures vertébrales a été réalisée chez 211 patients (soit 87,6 % des patients inclus dans l'étude) : 6 sujets sous placebo sur 84 ont une fracture vertébrale contre 1 chez les 127 sujets sous alendronate.

Conclusion : l'alendronate augmente la masse osseuse par rapport au placebo chez les hommes ayant une ostéoporose.

3.1.2 Ostéoporose post-ménopausique

L'étude FIT a inclus des femmes ménopausées depuis au moins 2 ans et âgées de moins de 81 ans. Elle comprenait 2 groupes :

étude FIT 1 : patientes avec une fracture vertébrale préexistante

étude FIT 2 : patientes sans fracture vertébrale préexistante et avec une masse osseuse basse (Tscore < -1,6 déviation standard au niveau du col fémoral)

Les patientes recevaient 5 mg/jour d'alendronate les 2 premières années, 10 mg/jour la troisième, ou un placebo.

Critère principal :

FIT 1 : incidence de nouvelles fractures vertébrales morphométriques (réduction de hauteur vertébrale d'au moins 4 mm en valeur absolue et d'au moins 20% par rapport aux radiographies précédentes).

Durée : 3 ans.

FIT 2 : incidence des nouvelles fractures vertébrales symptomatiques. Durée : 4 ans.

Etude FIT 1	alendronate n = 981	placebo n = 965	Réduction du risque relatif
Nouvelles fractures vertébrales morphométriques	78 (8 %)	145 (15 %)	47 %
Nouvelles fractures vertébrales symptomatiques	23 (2,3 %)	50 (5,2%)	55 %
Fractures de hanche	11 (1,1 %)	22 (2,2 %)	51 %

Nombre de femmes à traiter pendant 3 ans pour éviter une nouvelle fracture vertébrale morphométrique : 14

Etude FIT 2	alendronate n = 2 211	placebo n = 2 213	p
Nouvelles fractures vertébrales symptomatiques	272 (12,3 %)	312 (14,1 %)	Non significatif

Une analyse a posteriori de l'étude FIT 2 a été réalisée chez les femmes ostéoprotiques (Tscore < -2,5 déviation standard au niveau du col fémoral), soit 37 % du nombre total de femmes incluses dans l'étude FIT 2.

FIT 2 Femmes ostéoprotiques	alendronate n = 816	placebo n = 811
Nouvelles fractures vertébrales symptomatiques	107 (13,1 %)	159 (19,6 %)
Fractures de hanche	8 (1 %)	18 (2,2 %)

Conclusion : l'alendronate réduit le risque de fracture vertébrale et du col fémoral chez les femmes ayant une ostéoporose, avec ou sans fracture vertébrale préexistante.

3.2 Tolérance

3.2.1 Ostéoporose masculine

Sorties d'essai pour événement indésirable :

alendronate : 10

Placebo : 4

Les effets indésirables chez les hommes ostéoporotiques sont similaires à ceux observés chez les femmes ménopausées.

3.2.2 Ostéoporose post-ménopausique

FIT 1	alendronate	placebo
Arrêt pour effet indésirable	7,6 %	9,6 %
Effet indésirable de l'appareil digestif haut	41,3 %	40 %
FIT 2		
Arrêt pour effet indésirable	9,9 %	10,2 %
Effet indésirable de l'appareil digestif haut	47,5 %	47,2 %

Les données de pharmacovigilance ont conduit à des modifications du libellé de l'AMM (3 août 1998) :

Effets indésirables :

survenue de dysphagie, d'œsophagite, d'érosions, d'ulcérations œsophagiennes et/ou rarement de sténoses œsophagiennes

douleurs abdominales, ballonnement, constipation, diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements, régurgitation acide, ulcérations oropharyngées.

Contre-indications :

Maladies de l'œsophage qui retardent le transit œsophagien telles que sténose et achalasie

Mises en garde et précaution d'emploi :

Dans certains cas ces réactions ont été sévères et ont nécessité l'hospitalisation. Les médecins doivent par conséquent être vigilants quant à l'existence de tout signe ou symptôme indiquant une possible réaction œsophagienne. Ils doivent donner des instructions aux patientes d'arrêter FOSAMAX et de consulter si elles présentent une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale ou l'apparition ou l'aggravation de brûlures rétrosternales.

En raison de la possibilité d'une part d'effets irritants de FOSAMAX sur la muqueuse oeso-gastrointestinale, d'autre part d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, l'alendronate doit être prescrit avec prudence chez les patientes ayant une affection gastrointestinale évolutive, telle que : dysphagie, maladies œsophagiennes, gastrite, duodénite ou ulcère, ainsi que chez les malades prenant des AINS ou de l'aspirine.

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, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.

FOSAMAX 10 mg est un traitement curatif.

Chez l'homme, l'alendronate augmente la masse osseuse au niveau vertébral.

Chez la femme ménopausée, l'alendronate réduit le risque de survenue de fracture vertébrale et du col fémoral.

Le rapport efficacité/effets indésirables est élevé.

Chez la femme, les alternatives sont l'étidronate (DIDRONEL 400 mg) et le risédronate (ACTONEL 5 mg).

Aucune spécialité n'est indiquée dans l'ostéoporose masculine.

La place de FOSAMAX 10 mg dans la prise en charge du traitement de l'ostéoporose masculine et de l'ostéoporose post-ménopausique est importante.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les nouvelles données cliniques et les modifications de l'AMM ne modifient pas le niveau d'amélioration du service médical rendu de FOSAMAX 10 mg.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Chez l'homme, l'alendronate (FOSAMAX 10 mg) ne doit être administré qu'aux hommes ayant une ostéoporose définie par densitométrie ou avec un antécédent de fracture ostéoporotique.

Dans tous les cas, un bilan endocrinien doit être effectué à la recherche d'un hypogonadisme et d'un trouble du métabolisme phosphocalcique.

Chez la femme ménopausée, l'alendronate (FOSAMAX 10 mg) réduit le risque de fractures vertébrales ou du col fémoral en cas d'ostéoporose densitométrique ou déjà compliquée d'au moins une fracture vertébrale.

4.4. Population cible

1. Ostéoporose post-ménopausique

La population cible de FOSAMAX n'est pas modifiée par le nouveau libellé d'indication. Elle est représentée par l'ensemble des femmes atteintes soit environ 3,1 millions de femmes, dont 2,1 millions présenteraient au moins une fracture.

2. Ostéoporose masculine

La population cible dans cette indication est représentée par l'ensemble des hommes atteints. Les données épidémiologiques sont insuffisantes pour l'estimer directement.

Deux points sont à préciser :

- Le nombre de fractures liées à l'ostéoporose chez l'homme représenterait près de 20% par rapport à celui survenu chez les femmes, permettant d'estimer à environ 400 000 le nombre d'hommes souffrant d'ostéoporose avec fractures.
- L'ostéoporose masculine est secondaire dans 50% des cas, situation où le traitement étiologique pourrait corriger l'ostéoporose.

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 nouveau libellé des indications de l'AMM et aux posologie de l'AMM.

Taux de remboursement : 65%