



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 Juillet 2006

Vu la saisine de l'UNCAM sur la base de l'article R 161-71.3 du code de la sécurité sociale, vu l'article L 161-39 du code de la sécurité sociale et vu l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale, la commission de la transparence redéfinit le périmètre des indications remboursables des spécialités indiquées dans l'ostéoporose :

ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 comprimés sous plaquettes thermoformées PVC-aluminium : 354 362-3

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 4 comprimés sous plaquettes thermoformées PVC-Aluminium : 361 577-1

Boîte de 12 comprimés sous plaquettes thermoformées PVC-Aluminium : 366 668-5

Laboratoire PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS

risédronate monosodique

Liste I

Motif de la demande : Redéfinition du périmètre des indications remboursables

Avis complémentaire aux avis précédents modifiant le périmètre des indications remboursables et actualisant la population cible et la place dans la stratégie thérapeutique.

Date de l'AMM :

ACTONEL 5 mg – 03 mai 2000

ACTONEL 35 mg – 03 mars 2003

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

risédronate monosodique

1.2. Indications

ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé

- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, pour réduire le risque de fractures vertébrales.
- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche.
- 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 prolongée (supérieure à 3 mois), par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg / jour d'équivalent prednisone.

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé

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

1.3. Posologie

ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé

Chez l'adulte, la dose quotidienne recommandée est d'un comprimé à 5 mg par voie orale.

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé

Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé à 35 mg, une fois par semaine, par voie orale. Le comprimé doit être pris le même jour de la semaine, chaque semaine.

Cf RCP.

2 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS (18 janvier 2006)

ACTONEL 5 mg

Le dossier de la firme a comporté :

- une étude dans la prévention de la perte osseuse chez les femmes récemment ménopausées ayant une DMO normale et,
- une étude chez des femmes ostéopéniques sans facteur de risque associés et,
- une analyse combinée rétrospective des sous-groupes de patientes ostéopéniques issues de quatre études anciennes (VERT MN, VERT NA, BMD MN, BMD MA), déjà évaluées par la commission de la transparence. Cette analyse (SIRIS et al, 2004) présentée uniquement sous forme d'abstract, ne peut pas être prise en compte par la commission de la transparence et,
- quatre analyses combinées des études pivot de phase III déjà évaluées par la commission de la transparence en 2001.

Etude Hooper et al¹ (2005)

Cette étude versus placebo a mis en évidence la supériorité d'ACTONEL 5 mg sur la DMO lombaire à 2 ans (critère principal) chez 383 femmes ménopausées depuis 6 à 36 mois, âgées en moyenne de 53 ans et ayant un T score lombaire > -2,5.

La commission de la transparence note que la population étudiée «ménopause récente avec une DMO normale » ne correspond pas à l'indication de l'AMM.

Etude HMR 4003B/3001

Etude versus placebo ayant mis en évidence la supériorité d'ACTONEL 5 mg sur la DMO lombaire à 2 ans (critère principal) chez 164 femmes ménopausées depuis plus de 5 ans (moyenne : 18,5 ans) et ostéopéniques ($-2.5 < T \leq -1$). A noter que 61,2 % des patientes étaient âgées de plus de 65 ans.

Note :

Cette étude a été soumise en avril 2006 en reconnaissance mutuelle dans le cadre d'une variation de type II (en cours d'évaluation).

Cette étude ne modifie pas l'avis de la commission dans la mesure où la population étudiée n'est pas particulièrement à risque de fracture et où l'efficacité du risédronate n'a été évaluée que sur des critères densitométriques. On ne dispose pas de données sur l'incidence des fractures.

ACTONEL 35 mg

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie par le laboratoire.

¹Hooper M.J. et al. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women : a prospective randomized, placebo-controlled trial. Climacteric 2005; 8 :251-262.

3 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

3.1. Réévaluation du service médical rendu

Les données cliniques fournies par le laboratoire et les dernières recommandations de l'AFSSAPS² sur le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ne modifient pas le service médical rendu par ces spécialités.

3.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Ostéoporose post-ménopausique

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 2006², 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 :

- 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, 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.

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) et le risédronate (ACTONEL® 5 mg et 35 mg) réduisent à la fois le risque de fracture vertébrale et de hanche.

L'étidronate (DIDRONEL® 400 mg et génériques) a une place réduite à l'heure actuelle, compte tenu d'un niveau de preuve anti-fracturaire inférieur à celui de l'alendronate et du risédronate. De plus, l'étidronate n'a pas démontré d'efficacité sur les fractures non vertébrales.

² AFSSAPS. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique janvier 2006.

L'ibandronate (BONVIVA® 2,5 mg et 150 mg) diminue la récurrence des fractures vertébrales chez les femmes ostéoporotiques de moins de 80 ans, mais il n'a pas montré d'efficacité sur les fractures non vertébrales.

Le ranélate de strontium (PROTELOS®) réduit à la fois le risque de fracture vertébrale et de hanche.

Le téraparatide (FORSTEO®) est réservé aux ostéoporoses sévères, c'est à dire compliquées d'au moins deux fractures vertébrales. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée. La durée du traitement devra être limitée à 18 mois. Le relais sera pris par un autre médicament en particulier un bisphosphonate.

Le raloxifène (EVISTA®, OPTRUMA®) réduit le risque de fractures vertébrales et n'a pas démontré d'efficacité sur les fractures non vertébrales.

Concernant le traitement hormonal de la ménopause (THM), il est indiqué pour le traitement des troubles climatiques notamment les bouffées de chaleur avec retentissement sur la qualité de vie. Le THM devra être instauré à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible avec une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque. Il peut également être indiqué en deuxième intention chez les femmes, à distance de la ménopause, ayant un risque élevé de fractures en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-ostéoporotiques.

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 téraparatide, 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.

Ostéoporose cortisonique

La prévention de l'ostéoporose cortisonique doit être envisagée lors d'une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), administrée par voie générale, à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.

En cas d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement doit être systématiquement instauré. En l'absence d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement devra être envisagé si le T-score rachidien ou fémoral est $< -1,5$.

Les bisphosphonates : DIDRONEL 400 mg et génériques, ACTONEL 5 mg et FOSAMAX 5 mg (non commercialisé) permettent de prévenir la perte de masse osseuse dès le début de la corticothérapie.

3.3. Population cible

Ostéoporose post-ménopausique

La population cible d'ACTONEL est représentée par les femmes présentant une ostéoporose post-ménopausique avec une fracture par fragilité et, en l'absence de fracture par fragilité osseuse, chez les femmes ménopausées ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou un T score $\leq -2,5$ associé à plusieurs facteurs de risque de fracture.

La population des femmes ayant une ostéoporose 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 estimée à environ 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.

Ostéoporose cortisonique

D'après une revue générale récente de la littérature, la prévalence de l'utilisation des gluco-corticoïdes oraux serait de 0,5 % à 0,9 % de la population générale³.

En appliquant ce pourcentage à l'effectif de la population française évaluée au 1^{er} janvier 2005 à 60 561 200, environ 300 000 à 545 000 personnes seraient actuellement sous corticothérapie systémique³.

Selon les recommandations de l'AFSSAPS de 2003⁴, la population cible des bisphosphonates dont ACTONEL est constituée par les patients traités par corticothérapie pendant plus de 3 mois à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg / jour ayant un antécédent de fracture ostéoporotique ou un T score < -1,5 doivent être traités par bisphosphonate.

Les données actuelles ne permettent pas d'estimer cette population.

3.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de 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.

3.4.1. Périmètre de remboursement

ACTONEL 5 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 ≤ -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).

³ Orcel P. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in 2005. Joint Bone Spine 2005;72(6):461-5.

⁴ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique. Saint Denis: Afssaps; 2003.

- Maintien ou augmentation de la densité osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg / jour d'équivalent prednisone.

ACTONEL 35 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).

3.4.2. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

3.4.3. Taux de remboursement : 65%