



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

05 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 :

FOSAVANCE, comprimé

Boîte de 4 – Code CIP : 369 251 8

Boîte de 12 – Code CIP : 370 223 4

Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET

alendronate monosodique, cholécalciférol (vitamine D3)

Liste I

Date de l'AMM : 24 août 2005

Motif de la demande : Redéfinition du périmètre des indications remboursables

Avis complémentaire à l'avis précédent modifiant le périmètre des indications remboursables et actualisant la population cible et la place dans la stratégie thérapeutique.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

alendronate monosodique/ cholécalciférol (vitamine D3)

1.2. Indication

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. FOSAVANCE réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

1.3. Posologie

La posologie recommandée est de 1 comprimé (70 mg/70 microgrammes*) une fois par semaine. En raison de la physiopathologie de la maladie ostéoporotique, FOSAVANCE est destiné au traitement à long-terme.

Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate :

FOSAVANCE doit être pris au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée (incluant les antiacides, les médicaments contenant du calcium et les vitamines) seulement avec un grand verre d'eau (pas d'eau minérale). Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments ou certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate.

Les instructions suivantes doivent être exactement respectées de façon à réduire le risque d'irritation œsophagienne et les effets indésirables associés:

- FOSAVANCE doit être pris strictement au lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml).
- Les patientes ne doivent pas croquer le comprimé ni le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée qui devront être pris au moins 30 minutes après la prise du comprimé.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise de FOSAVANCE.
- FOSAVANCE ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever.

Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium si leurs apports sont insuffisants. Un apport supplémentaire en vitamine D doit être envisagé après une évaluation individuelle des patients en prenant en compte les apports en vitamine D des compléments vitaminiques et alimentaires. L'équivalence entre les 2 800 UI de vitamine D3 par semaine de FOSAVANCE et une dose quotidienne de 400 UI de vitamine D n'a pas été étudiée.

Utilisation chez les patientes âgées :

Les études cliniques n'ont révélé aucune différence liée à l'âge dans les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'alendronate. Par conséquent, aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale :

* soit 2800 unités internationales ou UI

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant un taux de filtration glomérulaire > 35 ml/mn. En raison d'un manque d'expérience, FOSAVANCE ne doit pas être administré chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire < 35 ml/mn.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent :

FOSAVANCE n'a été étudié ni chez l'enfant ni chez l'adolescent et ne doit donc pas leur être administré.

2. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle donnée clinique susceptible de modifier l'avis de la commission du 21 septembre 2005 notamment concernant le service médical rendu et la population cible n'a été présentée par le laboratoire.

3. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

3.1. Service médical rendu

Les dernières recommandations de l'AFSSAPS¹ sur le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ne modifient pas le service médical rendu par cette spécialité.

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

¹ AFSSAPS. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique janvier 2006.

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, FOSAVANCE® - alendronate et de vitamine D) et le risédronate (ACTONEL® 5 mg et 35 mg) réduisent à la fois le risque de fracture vertébrale et de hanche.

L'etidronate (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'etidronate n'a pas démontré d'efficacité sur les fractures non vertébrales.

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.

3.3. Population cible

La population cible de FOSAVANCE est représentée par les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique à risque d'insuffisance en vitamine D.

La population de femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique 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 de l'ordre de 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.

Par ailleurs, aucune donnée ne permet d'individualiser les patientes « à risque d'insuffisance en vitamine D ». On peut faire l'hypothèse que la grande majorité des femmes nécessitant un traitement médicamenteux pour ostéoporose peuvent être incluses dans cette catégorie.

3.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à 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 dans les indications et posologies de l'A.M.M.

3.4.1 Périmètre des indications remboursables

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).

3.4.2 Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

3.4.3 Taux de remboursement : 65%.