



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 juin 2018

risédronate monosodique, carbonate de calcium, cholécalférol

ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI, comprimé pelliculé et granulés effervescents

Boîte de 4 unités hebdomadaires (4 comprimés et 24 sachets de granulés effervescents)

(CIP : 34009 381 305 7 7)

Boîte de 12 unités hebdomadaires (12 comprimés et 72 sachets de granulés effervescents)

(CIP : 34009 382 845 5 3)

Laboratoire TEVA SANTE

Code ATC	M05BB04 (Bisphosphonates en association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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 ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 20/07/2007 Rectificatif le 05/07/2016 (cf. 04.2)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	M M05 M05B M05BB M05BB04	Médicaments pour la maladie des os Médicaments pour le traitement des désordres osseux. Médicaments affectant la structure et la minéralisation osseuse Bisphosphonates en association acide risédronate, calcium, cholécalciférol, administration séquentielle

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 12/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 18/12/2013, la Commission a considéré que le SMR de ACTONELCOMBI 35 mg + 1 000 mg / 880 UI restait important dans les indications de l'AMM.

Pour rappel, le périmètre de remboursement d'ACTONELCOMBI dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche a été restreint **aux patientes à risque élevé de fracture et nécessitant une supplémentation en calcium/vitamine D3 à la posologie de 1000 mg/880 U.**

Sont considérées comme patientes à risque élevé de fracture :

- les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, 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).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « 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 (voir rubrique 5.1 du RCP)

ACTONELCOMBI est uniquement destiné aux patientes pour lesquelles la quantité de calcium et de vitamine D3 apportée est adaptée.».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité pertinente de nature à modifier l'appréciation de l'efficacité d'ACTONELCOMBI dans le cadre de son indication.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2016). Sur cette période, de nombreux cas d'irritation des voies digestives supérieures considérés comme possiblement liés à l'acide risédronique ont été rapportés, dont 127 cas de reflux gastro-œsophagien et 104 cas de dysphagie. Des cas d'ulcères gastro-duodénaux ont aussi été rapportés avec un taux de notification rare, soit 1/100 000 patients-année. L'imputabilité de ces cas au risédronate n'a pas été établie en raison de l'existence de facteurs de confusion (comorbidités, pathologie gastro-intestinale associée).

► En septembre 2015, le PRAC a évalué un signal concernant l'ensemble de la classe des bisphosphonates : ostéonécrose du canal auditif externe. Il a conclu à une association avec la prise de bisphosphonate, en particulier lors de traitement à long terme. Une mise à jour du RCP a été demandée.

► Ainsi, depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :

- Rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

- Rubrique 4.8 – Effets indésirables

Très rare : ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates).

► De plus, le plan de gestion de risque d'ACTONEL COMBI a été mis à jour pour ajouter le risque d'ostéonécrose du conduit auditif :

Risques importants identifiés	• Iritis, uvéite • Hypersensibilité et réactions cutanées • Hypocalcémie • Interaction avec des produits contenant des cations polyvalents (tels que calcium, magnésium, fer et aluminium) qui affecte l'absorption de l'acide risédronique
--------------------------------------	---

Risques importants potentiels	• Irritation sévère des voies digestives supérieures • Douleur sévère musculosquelettique • Troubles hépatiques sévères • Fracture fémorale atypique • Ostéonécrose du canal auditif externe*
--------------------------------------	---

*nouveau risque

En conclusion, l'ensemble de ces données ne sont pas de nature à modifier le rapport efficacité/effets indésirable de ces spécialités qui reste moyen.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions des spécialités, ACTONELCOMBI est estimé à 40 968 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique¹

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18/12/2013, la place de ACTONELCOMBI 35 mg + 1 000 mg / 880 UI dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Il est rappelé que l'administration de l'association fixe bisphosphonate + calcium/Vitamine D3 peut se justifier chez certains patients. Toutefois, ACTONELCOMBI est uniquement destiné aux patients pour lesquels la quantité de calcium et de vitamine D3 apportée est adaptée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18/12/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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 engager le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif des fractures ostéoporotiques.

L'efficacité du risédronate a été démontrée dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col du fémur.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste modéré comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe des bisphosphonates.

► Il s'agit d'un médicament de première intention chez les patientes pour lesquelles la quantité de calcium et de vitamine D3 apportée est adaptée.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ACTONELCOMBI 35 mg + 1 000 mg/880 UI reste important dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture, chez les patientes à risque élevé de

¹ HAS. Fiche BUM « les médicaments de l'ostéoporose » 2014.

fractures et nécessitant une supplémentation en calcium/vitamine D3 à la posologie de 1000 mg/880 U.

Sont considérées comme patientes à risque élevé de fracture :

- les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, 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).

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et aux posologies de l'AMM.

Le périmètre de remboursement dans l'ostéoporose post-ménopausique est le suivant :

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes nécessitant une supplémentation en calcium /vitamine D3 à la posologie de 1000 mg/880 U et à risque élevé de fracture.

Sont considérées comme patientes à risque élevé de fracture :

- les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, 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).

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► Conditionnements

La boîte de 4 unités hebdomadaires est adaptée à un mois de traitement et la boîte de 12 unités hebdomadaires est adaptée à trois mois de traitement.