



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 octobre 2009

ACLASTA 5 mg, solution pour perfusion
1 flacon de 100 ml - Code CIP : 365 871-1

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Acide zolédronique monohydraté

Code ATC : M05BA08

Liste I

Médicament soumis à surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM initiale dans la maladie de Paget : 15 avril 2005 (procédure centralisée)

Date de l'AMM dans l'ostéoporose post-ménopausique : 3 octobre 2007 et rectificatif d'AMM du 26 septembre 2008 (complément du libellé d'indication)

Date de l'AMM dans l'ostéoporose masculine : 26 septembre 2008

Date de l'AMM dans l'ostéoporose cortisonique : 22 juin 2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture ».

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

acide zolédronique monohydraté

1.2. Indications

« Traitement de :

- l'ostéoporose post-ménopausique
- l'ostéoporose masculine

chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré.

Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture.

Traitement de la maladie de Paget. »

1.3. Posologie

« Pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et de l'ostéoporose masculine, et **le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale**, la dose recommandée est une perfusion intraveineuse de 5 mg d'ACLASTA, administrée une fois par an.

Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré, il est recommandé de réaliser l'administration d'ACLASTA deux semaines ou plus après l'intervention sur la fracture. »

Pour la maladie de Paget cf. RCP.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

M	: muscle et squelette
M05	: médicaments pour le traitement des désordres osseux
M05B	: médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
M05BA	: bisphosphonates
M05BA08	: acide zolédronique

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des autres bisphosphonates indiqués dans l'ostéoporose cortisonique :

ACTONEL 5 mg (acide risédronique) comprimé : 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.

DIDRONEL 400 mg et génériques (acide étidronique) comprimé : prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent-prednisone.

Médicaments à même visée thérapeutique

FORSTEO (tériparatide), solution injectable en stylo pré-rempli, indiqué dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale et remboursé uniquement chez les patients ayant au moins 2 fractures vertébrales.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité de l'acide zolédronique (ACLASTA) dans le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie orale a été évaluée dans l'étude 2306¹.

Méthodologie et objectif de l'étude :

Cette étude contrôlée, randomisée, double-aveugle, double-placebo, stratifiée avait pour objectif principal de démontrer la non-infériorité de l'acide zolédronique 5 mg administré en perfusion intraveineuse par rapport à l'acide risédronique 5 mg administré par voie orale une fois par jour sur l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO).

Ont été inclus 833 hommes et femmes âgés de 18 à 85 ans (âge moyen des hommes 56,4 ans ; des femmes 53,5 ans) traités par au moins 7,5 mg/jour de prednisone orale (ou équivalent).

Les principaux critères de non inclusion étaient :

- prise antérieure de bisphosphonates : incapacité à respecter les périodes de sevrage requises par rapport à un traitement antérieur par bisphosphonates (2 mois à 2 ans, en fonction de la durée de prise antérieure du bisphosphonate) ;
- prise antérieure de PTH, fluorure de sodium, calcitonine, calcitriol, traitement hormonal substitutif, traitement à visée antiostéoporotique (SERM, tibolone, tamoxifène, DHEA, medroxyprogestérone), stéroïdes anabolisants en dehors des recommandations de sevrage spécifiques prévues dans le protocole ;
- chez les femmes ménopausées, seul un traitement local vaginal faiblement dosé (17-bêta œstradiol $\leq 0,2$ mg/j ou estropitate $\leq 1,5$ mg/j) était autorisé dans les mois précédant l'inclusion et en traitement concomitant durant l'étude ;
- prise antérieure de strontium ;
- Pathologie vertébrale susceptible d'empêcher des mesures fiables de la densité minérale osseuse lombaire ;
- extraction dentaire ou geste chirurgical mandibulaire ou maxillaire au cours des six derniers mois ;
- soins dentaires prévus (extraction, processus infectieux, chirurgie) ;
- augmentation de la créatininémie supérieure à 0,5 mg/dL entre les deux visites initiales de pré-randomisation ;
- calcémie $> 2,75$ mmol/L ou $< 2,00$ mmol/L, 25-hydroxyvitamine D < 12 ng/mL.

Les patients ont été stratifiés en deux groupes selon la durée d'utilisation des corticoïdes à l'inclusion (< 3 mois vs ≥ 3 mois) puis randomisés au sein de chaque groupe pour recevoir soit l'acide zolédronique 5 mg en perfusion IV de 15 à 20 minutes et un placebo oral soit de l'acide risédronique 5 mg une fois par jour et un placebo IV à J1 pendant un an. Le groupe dit de « traitement » comprenait les patients traités par corticoïdes pendant au moins 3 mois avant leur inclusion dans l'étude (272 traités par acide zolédronique vs 273 traités par acide risédronique) et, le groupe dit de « prévention » comprenait les patients traités par corticoïdes pendant moins de 3 mois (144 patients par groupe de traitement).

Tous les patients ont reçu une supplémentation quotidienne de 1 g de calcium élément et 400 à 1200 UI de vitamine D. Les patients ont continué à recevoir des corticoïdes pendant toute la durée de l'étude.

¹ Reid et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON) : a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373: 1253–63

Le critère principal de jugement était la variation de la DMO lombaire à 1 an par rapport à l'inclusion.

La pertinence clinique de la DMO n'est pas optimale car la relation entre un gain sur la DMO (critère paraclinique) et la réduction de l'incidence des fractures (critère clinique) est mal établie dans l'ostéoporose cortisonique.

Statistique :

L'analyse statistique était hiérarchisée :

- test de non-infériorité dans la population dite de traitement puis,
- test de non-infériorité dans la population dite de prévention.

L'hypothèse de non-infériorité était la suivante : l'acide zolédronique pouvait être considéré comme non-inférieur à l'acide risédronique si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de variation de DMO lombaire était supérieure au seuil de -0,70% dans la population dite de « traitement » et supérieure au seuil de -1,12% dans la population dite de « prévention ».

Si la non-infériorité était démontrée dans les deux populations alors un test de supériorité pouvait être effectué.

Caractéristiques des patients (cf. tableaux 1 et 2)

Les patients inclus étaient, en dehors du fait de la corticothérapie au long cours, à faible risque de fracture :

- ils étaient relativement jeunes : moyenne d'âge de 53 ans dans la sous-population « traitement » ayant été traitée par corticoïdes pendant au moins 3 mois à l'inclusion et de 58 ans dans la sous-population « prévention » ayant été traitée par corticoïdes pendant moins de 3 mois à l'inclusion.
- la proportion de femmes non ménopausées incluses dans cette étude était importante : 30%.
- moins de 10% de la population avait un T score <-2,5.
- la proportion de patients ayant une fracture vertébrale à l'inclusion était faible : 3,5%

Tableau 1. Principales caractéristiques des patients ayant reçu un traitement corticoïde pendant plus de 3 mois.

	acide zolédronique	risédronate
Age N	272	273
Moyenne (ET)	53,2 (14,00)	52,7 (13,72)
Min - Max	18 - 83	20 - 83
Age selon catégorie n (%)		
< 35 ans	29 (10,7)	30 (11,0)
35 -50	82 (30,1)	89 (32,6)
51 -64	96 (35,3)	94 (34,4)
65 - 74	52 (19,1)	48 (17,6)
≥ 75 ans	13 (4,8)	12 (4,4)
Sexe n (%)		
Femmes	185 (68,0)	183 (67,0)
Hommes	87 (32,0)	90 (33,0)
Poids N	272	272
Moyenne (DS)	72,8 (16,46)	72,6 (15,50)
Min - Max	37,0 – 145,2	37,4 – 115,6
Patientes ménopausées n (%)	118 (63,8)	117 (63,9)
DMO du rachis lombaire (g/cm2) N	267	268
Moyenne	0,9039 (0,1505)	0,8978 (0,1389)
Min - Max	0,358 – 1,378	0,500 – 1,295
Posologie de corticoïdes * N	270	267
Moyenne (DS)	12,4 (7,41)	12,7 (10,03)
Min - max	5,0 – 50,0	6,0 – 80,0
T-score moyen au col du fémur (écart type)	-1,2 (1,15)	-1,2 (0,99)
Polyarthrite rhumatoïde n -(%)	119 (43,8)	114 (41,8)
Mère avec fracture de hanche n (%)	15 (5,5)	13 (4,8)
Antécédent de fracture n (%)	99 (36,4)	92 (33,7)

* équivalent prednisone mg/j

**toutes localisations et causes, y compris les fractures traumatiques

Tableau 2. Principales caractéristiques des patients ayant reçu un traitement corticoïde pendant moins de 3 mois.

	acide zolédronique	risédronate
Age N	144	144
Moyenne (ET)	56,3 (15,41)	58,1 (14,72)
Min - Max	19 - 83	19 - 84
Age selon catégorie n (%)		
<35 ans	15 (10,4)	12 (8,3)
35 - 50	33 (22,9)	27 (18,8)
51-64	45 (31,3)	50 (34,7)
65 - 74	35 (24,3)	35 (24,3)
≥ 75 ans	16 (11,1)	20 (13,9)
Sexe n (%)		
Femmes	100 (69,4)	100 (69,4)
Hommes	44 (30,6)	44 (30,6)
Poids N	144	144
Moyenne (DS)	72,1 (14,25)	73,3 (16,00)
Min - Max	42,4 - 114	41 - 140
Patientes ménopausées n (%)	69 (69,0)	69 (69,0)
DMO du rachis lombaire (g/cm ²) N	143	144
Moyenne	0,9515 (0,1619)	0,9580 (0,1621)
Min - Max	0,598 – 1,281	0,453 – 1,305
Posologie de corticoïdes * N	141	144
Moyenne (DS)	17,8 (16,28)	17,3 (11,91)
Min - max	7,5 – 106,7	7,5 – 60,0
T-score moyen au col du fémur (écart type)	-1,1 (1,16)	-1,0 (1,02)
Polyarthrite rhumatoïde n (%)	56 (38,9)	53 (36,8)
Mère avec fracture de hanche n (%)	13 (9,0)	15 (10,4)
Antécédent de fracture n (%)**	48 (33,3)	53 (36,8)

* équivalent prednisone mg/j

**toutes localisations et causes, y compris les fractures traumatiques

Résultats

Effet sur la densité minérale osseuse (critère principal)

La non-infériorité de l'acide zolédronique par rapport à l'acide risédronique a été démontrée dans les deux sous-populations de l'étude. Par ailleurs, une augmentation significative de la DMO lombaire à 1 an en faveur de l'acide zolédronique par rapport à l'acide risédronique a été mise en évidence (cf. tableau 3 et 4).

Tableau 3. Variation moyenne en pourcentage de la DMO lombaire à 12 mois par rapport à l'inclusion chez les patients ayant reçu un traitement corticoïde pendant plus de 3 mois.

Population d'analyse	Traitement	Effectif	Variation moyenne de la DMO par rapport à l'inclusion en %	Différence	p
<i>ITT modifiée*</i>	acide zolédronique	249	4,06	1,36 (0,67 - 2,05)	0,0001
	risédronate	245	2,71		
<i>per protocole**</i>	acide zolédronique	235	4,03	1,33 (0,64 - 2,03)	0,0002
	risédronate	230	2,70		

* population des patients ayant reçu le traitement ayant une mesure évaluable de DMO en fin d'étude et à l'inclusion correspond à 90,6% de la population ITT (randomisée).

** représente 85,3% de la population ITT.

Tableau 4. Variation moyenne en pourcentage de la DMO lombaire à 12 mois par rapport à l'inclusion chez les patients ayant reçu un traitement corticoïde pendant moins de 3 mois.

Population d'analyse	Traitement	Effectif	Variation moyenne de la DMO par rapport à l'inclusion en %	Différence	p
<i>ITT modifiée*</i>	acide zolédronique	129	2,60	1,96 (1,04 - 2,88)	<0,0001
	risédronate	136	0,64		
<i>per protocole**</i>	acide zolédronique	112	2,34	1,98 (0,99 - 2,96)	<0,0001
	risédronate	116	0,36		

*population des patients ayant reçu le traitement ayant une mesure évaluable de DMO en fin d'étude et à l'inclusion correspond à 92% de la population ITT (randomisée)

** représente 79,2% de la population ITT.

Effets sur les fractures

L'étude n'était pas conçue pour montrer une réduction des fractures cliniques par rapport au risédronate. L'incidence des fractures a été de 8 pour les patients traités par l'acide zolédronique versus 7 pour les patients traités par risédronate (NS).

3.2. Tolérance

Données issues de l'étude clinique

Aucun nouvel effet indésirable par rapport à ceux mentionnés dans le RCP n'a été identifié dans cette étude clinique.

Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été plus importants avec l'acide zolédronique (9%) qu'avec l'acide risédronique (5,3%).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'acide zolédronique ont été des réactions à la perfusion principalement : fièvre, myalgies, syndrome pseudo-grippal,

arthralgies et céphalées (77,6% avec acide zolédronique versus 68,1% avec risédronate). Ces réactions sont survenues dans les trois premiers jours suivant l'administration de l'acide zolédronique.

Un cas d'hypocalcémie a été rapporté chez un patient traité par acide zolédronique.

Événements indésirables graves et décès

Décès : 4 patients traités par acide zolédronique et 3 par risédronate sont décédés.

Trois des décès avec l'acide zolédronique ont été reliés à une cause cardiaque : infarctus du myocarde (2 cas) et embolie pulmonaire après pontage aortocoronaire (1 cas).

Le CHMP a considéré que le taux de mortalité globale était faible, sans différence entre les deux groupes et qu'aucune relation de cause à effet ne pouvait être établie avec l'acide zolédronique.

Arythmies cardiaques : l'incidence des arythmies cardiaques a été de 4,1% avec l'acide zolédronique et de 1,7% avec l'acide risédronique. Trois cas de fibrillations auriculaires ont été observés dans le groupe acide zolédronique versus aucun dans le groupe risédronate. Un des patients n'avait pas été traité par l'acide zolédronique. Le nombre de patients ayant des fibrillations auriculaires à l'inclusion était plus important dans le groupe acide zolédronique (2,2%) que dans le groupe acide risédronique (1%). Ces fibrillations auriculaires sont survenues à distance de la perfusion d'acide zolédronique.

Le CHMP a considéré que les résultats de cette étude suggèrent un risque plus élevé d'arythmies avec l'acide zolédronique, mais que les effectifs étant relativement faibles, il n'est pas possible de conclure.

Le plan de gestion de risques intègre la surveillance de ces arythmies avec notamment la mise en place d'un registre scandinave (Danemark, Suède et Norvège) d'une durée de 5 ans.

Aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire n'a été rapporté.

Données issues des rapports de pharmacovigilance

Aucune nouvelle donnée par rapport à celle mentionnée dans le dernier avis de la commission du 29 avril 2009 n'a été fournie par le laboratoire.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance d'ACLASTA (acide zolédronique) dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique ont été évaluées chez 833 hommes et femmes dans l'étude 2306, d'une durée de 1 an.

Les patients inclus étaient à faible risque de fracture, en dehors de la corticothérapie au long cours : âge moyen 55 ans, 3,5 % seulement avaient un antécédent de fracture vertébrale à l'inclusion, moins de 10% avaient un Tscore < -2,5.

La non-infériorité de l'acide zolédronique par rapport à l'acide risédronique pour l'augmentation de la DMO lombaire à 1 an a été démontrée dans les deux sous-populations de l'étude :

- chez les patients ayant reçu des corticoïdes pendant plus de 3 mois avant la randomisation, la différence moyenne entre les 2 traitements a été de 1,36 % [0,67 ; 2,05] ;
- chez les patients ayant reçu des corticoïdes pendant moins de 3 mois avant la randomisation, la différence moyenne entre les 2 traitements de 1,96 % [1,04 ; 2,88].

L'analyse de supériorité prévue au protocole en cas de démonstration de non-infériorité dans les deux sous-populations a montré la supériorité de l'acide zolédronique par rapport à l'acide risédronique ($p < 0,0001$).

L'efficacité anti-fracturaire de l'acide zolédronique n'a pas été formellement démontrée dans cette indication.

Aucun nouvel effet indésirable par rapport à ceux mentionnés dans le RCP n'a été identifié. Trois cas de fibrillations auriculaires ont été observés avec l'acide zolédronique versus aucun avec l'acide risédronique. Ces fibrillations auriculaires sont survenues à distance de la perfusion d'acide zolédronique. Les effectifs étant relativement faibles, il n'a pas été possible de conclure. Le plan de gestion de risques intègre la surveillance de ces arythmies avec notamment la mise en place d'un registre scandinave (Danemark, Suède et Norvège) d'une durée de 5 ans.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Compte tenu du fait que la corticothérapie systémique prolongée est un facteur de risque d'ostéoporose et de fracture tant chez l'homme que chez la femme ménopausée, la nouvelle indication thérapeutique « traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture » est incluse dans les indications antérieures évaluées par la Commission de la transparence : « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et masculine chez les patients à risque élevé de fracture ».

4.1. Service médical rendu

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires. Elle est caractérisée par une diminution de masse osseuse et une altération de la microarchitecture de l'os, augmentant la fragilité osseuse et le risque fracturaire.

La perte osseuse est précoce et particulièrement importante dans les premiers mois de traitement.

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.

ACLASTA est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques.

ACLASTA augmente la masse osseuse lombaire. Sa supériorité sur l'acide risédronique en termes d'augmentation de la DMO lombaire a été démontrée dans une étude. Mais son efficacité anti-fracturaire n'a pas été formellement démontrée dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Intérêt en termes de Santé Publique

Compte tenu de la fréquence de l'ostéoporose cortisonique et de la gravité de ses conséquences, le fardeau de la maladie peut être considéré comme modéré en termes de santé publique.

L'amélioration de la prise en charge de l'ostéoporose constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO *).

Au vu des données disponibles issues d'une étude versus ACTONEL 5 mg (bénéfice sur la DMO lombaire, peu prédictive du risque fracturaire en cas d'ostéoporose cortisonique et bénéfice anti-fracturaire non formellement démontré), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire pour ACLASTA sur la morbidité et la qualité de vie.

De plus, la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique réelle n'est pas assurée dans la mesure où le profil des patients en vie réelle risque de différer (en termes de sévérité de l'ostéoporose, de maladie sous-jacente et de durée de traitement par corticoïde).

Au total, les éléments disponibles ne permettent pas de présumer que la spécialité ACLASTA apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ACLASTA dans cette indication.

ACLASTA est un médicament de première intention.
Il existe des alternatives thérapeutiques.
Le service médical rendu par ACLASTA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans une étude clinique l'acide zolédronique (ACLASTA) en une perfusion IV par an a été supérieur au risédronate 5 mg (ACTONEL) sur la variation de la DMO lombaire à 1 an. Cependant, la relation entre un gain de DMO et la réduction de l'incidence des fractures n'est pas établie dans l'ostéoporose cortisonique. De plus, l'efficacité anti-fracturaire d'ACLASTA n'a pas été spécifiquement démontrée dans cette indication. La Commission de la Transparence considère donc qu'ACLASTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (V) par rapport à ACTONEL dans la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique²

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 comprimé et génériques, ACTONEL 5 mg comprimé et ACLASTA 5 mg perfusion IV, permettent de prévenir la perte de masse osseuse dès le début de la corticothérapie. FORSTEO peut être proposé dans la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique chez les hommes ou les femmes à haut risque fracturaire (c'est à dire ayant au moins 2 fractures vertébrales). L'efficacité anti-fracturaire de ces médicaments n'a pas été formellement démontrée dans cette indication.

Place d'ACLASTA dans la stratégie thérapeutique :

ACLASTA constitue une alternative intéressante aux bisphosphonates oraux notamment ACTONEL. ACLASTA est administré en perfusion IV de 15 minutes, une fois par an.

4.4. Population cible

La population cible d'ACLASTA correspond aux patients ayant une ostéoporose cortisonique (corticothérapie de plus de 3 mois à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour de prednisone ou équivalent) avec un risque élevé de fracture. Sachant que la corticothérapie systémique prolongée constitue l'un des facteurs de risque d'ostéoporose et de fracture tant chez l'homme que chez la femme ménopausée, l'extension d'indication d'ACLASTA à l'ostéoporose cortisonique à risque élevé de fracture est déjà incluse dans celle correspondant à ses deux indications précédentes (évaluée entre 3,3 et 3,9 millions).

²AFSSAPS. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique. Saint Denis: Afssaps; 2003.

4.5. 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 la modification du libellé de l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%