



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 avril 2009

ACLASTA 5 mg, solution pour perfusion
1 flacon en plastique transparent (polymère cycloooléfinique) de 100 ml
Code CIP : 365 871-1

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Acide zolédronique monohydraté

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

Date du dernier rectificatif d'AMM : 26 septembre 2008 (extension d'indication ostéoporose masculine et complément du libellé d'indication dans l'ostéoporose post-ménopausique)

Motif de la demande :

- Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « 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 » et,
- Modification du libellé d'indication dans l'ostéoporose post-ménopausique pour l'indication : « ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures, notamment chez les patientes ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré ».

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

acide zolédronique monohydraté

1.2. Originalité

Bisphosphonate indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et masculine et administré en perfusion intraveineuse une fois par an.

1.3. Indications

« Traitement de la maladie de Paget.

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. »

1.4. Posologie

Pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et de l'ostéoporose masculine, 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 (2008)

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

Ostéoporose masculine

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Les bisphosphonates oraux indiqués chez l'homme sont :

- FOSAMAX 10 mg (acide alendronique) et génériques indiqués dans le « traitement de l'ostéoporose masculine » et,
- ACTONEL 35 mg (risédronate) indiqué dans le « traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture ».

Médicaments à même visée thérapeutique

FORSTEO¹ – téraparatide indiqué dans le traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fracture.

Ostéoporose post-ménopausique

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Autres bisphosphonates :

- DIDRONEL 400 mg comprimé et ses génériques (étidronate)
- ACTONEL 5 mg et 35 mg comprimé (risédronate), ACTONELCOMBI comprimé (risédronate 35 mg + calcium 1000 mg + vitamine D 880UI),
- FOSAMAX 10 mg, 70 mg comprimé et les autres spécialités à base d'alendronate 10 mg et 70 mg, FOSAVANCE et ADROVANCE comprimé (alendronate ou association alendronate + vitamine D),
- BONVIVA 150 mg et 2,5 mg comprimé, 3 mg solution injectable en seringue pré-remplie (ibandronate)². Le dosage à 2,5 mg n'est pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables à la date de l'avis.

Médicaments à même visée thérapeutique

Autres spécialités indiquées dans l'ostéoporose post-ménopausique :

- EVISTA et OPTRUMA (raloxifène),
- PROTELOS (ranélate de strontium),
- FORSTEO (téraparatide)¹,
- PREOTACT (PTH 1-84), non inscrit sur la liste des spécialités remboursables à la date de l'avis.

Le calcium et la vitamine D sont utilisés le plus souvent en traitement adjuvant.

¹ remboursable uniquement chez les patients ayant eu au moins deux fractures vertébrales

² Les spécialités BONVIVA sont indiquées dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales. L'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1. Ostéoporose masculine - étude 2308 (non publiée)

L'évaluation de l'efficacité de l'acide zolédronique (ACLASTA) dans l'ostéoporose masculine repose principalement sur les résultats d'une étude densitométrique : étude 2308.

Cette étude contrôlée, randomisée, double-aveugle, double-placebo, avait pour objectif de démontrer la non-infériorité d'ACLASTA 5 mg administré en perfusion intraveineuse par rapport à l'alendronate 70 mg administré par voie orale une fois par semaine pour l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) chez 302 hommes âgés de 25 à 86 ans (âge moyen 64 ans) ayant une ostéoporose primitive ou d'origine hypogonadique.

Les patients ont été randomisés en deux groupes et ont reçu soit ACLASTA (n = 154) administré en perfusion intraveineuse au début de l'étude et à 12 mois, soit alendronate 70 mg par voie orale une fois par semaine (n = 148). Tous les patients ont également reçu une supplémentation quotidienne en calcium (1000 mg) et en vitamine D (800 à 1000 UI). L'administration de paracétamol était autorisée en cas de survenue de symptômes dans les 72 heures après l'administration de bisphosphonates. Les autres traitements anti-ostéoporotiques (autres bisphosphonates, PTH, fluor, strontium), testostérone et calcitonine étaient interdits. Les patients ont été suivis pendant 24 mois.

Le critère principal de jugement était la variation de la DMO lombaire à 24 mois par rapport à la valeur à l'inclusion. Parmi les critères secondaires, ont été étudiées, les variations de DMO au niveau de la hanche totale et du col fémoral.

Le protocole prévoyait qu'ACLASTA serait considéré comme non-inférieur à l'alendronate si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de variation de DMO lombaire était inférieure au seuil de -1,5%.

Résultats :

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

Paramètres	ACLASTA n = 154	ALENDRONATE n = 148	total n = 302
Âge moyen (ans, ET)	64,5± 9,90	63,5± 10,98	64± 10,44
IMC > 25, n (%)	78 (50,6)	90 (60,8)	168 (55,6)
T-score lombaires ≤ -2.5 ,n (%)	64 (42,4)	50(35)	114 (38,8)
T-score col fémoral ≤ -2.5 ,n (%)	49 (31,8)	46 (31,3)	95 (31,6)
Antécédent de fracture, n (%)	98 (63,6)	104 (70,3)	202 (66,9)

➤ Sur le critère principal

L'analyse per protocole a mis en évidence la non infériorité d'ACLASTA par rapport à l'alendronate sur la DMO lombaire : différence de -0,13, IC95% [-1,27 ; 0,97]. L'analyse ITT a confirmé ce résultat.

➤ Sur certains critères secondaires

Une analyse ITT a mis en évidence la non-infériorité d'ACLASTA par rapport à l'alendronate sur la DMO au col fémoral et à la hanche totale (critères secondaires). Compte tenu de la méthodologie de cette étude (non-infériorité), on peut regretter la non-réalisation d'une analyse per protocole.

Tableau 2 : Variation de la DMO lombaire à 24 mois par rapport à la valeur initiale (%) - critère principal, population PP

	ACLASTA	ALENDRONATE	Différence
DMO lombaire			
N	117	120	
DMO initiale moyenne	0,902	0,888	
Variation moyenne en g/cm ²	+6,35 ±0,437	+6,50 ±0,449	-0,15 ; IC 95% [-1,27 ; 0,97]

Tableau 3 : Variation de la DMO au col fémoral et à la hanche totale à 24 mois par rapport à la valeur initiale (%) - critères secondaires – population ITT

	ACLASTA	ALENDRONATE	Différence
DMO col fémoral			
N	136	123	
DMO initiale moyenne	0,693	0,680	
Variation moyenne en g/cm ²	+3,37 ± 0,733	+2,99± 0,753	0,38 ; IC 95% [-1,44 ; 2,20]
DMO hanche totale			
N	136	123	
DMO initiale moyenne	0,831	0,822	
Variation moyenne en g/cm ²	+2,32 ± 0,357	+3,01± 0,365	-0,70 ; IC 95% [-1,58 ; 0,192]

Source : rapport d'étude – population ITT, analyse PP non disponible

L'efficacité anti-fracturaire d'ACLASTA n'a pas été évaluée dans cette étude.

Donnée complémentaire :

Le laboratoire a également présenté les résultats issus du sous-groupe des « hommes à haut risque de fractures » de l'étude 2310 (décrite ci-après) ; ces résultats ne seront pas décrits car d'une part, les hommes ne représentaient que 25% des patients inclus (n= 508 sur 2127 patients inclus) et d'autre part, cette étude n'avait pas été conçue pour évaluer l'efficacité d'ACLASTA en termes de réduction de l'incidence des fractures chez les hommes. De plus, le faible nombre d'événements survenus dans le sous-groupe des hommes et la faible puissance de l'étude ne permettent pas de conclure.

3.1.2 Prévention secondaire des fractures (hommes et femmes ayant eu une fracture de l'extrémité supérieure du fémur - ESF récente suite à un traumatisme modéré - étude 2310³)

Une étude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle a évalué l'efficacité d'ACLASTA 5 mg administré en perfusion annuelle de 15 minutes pour la prévention des fractures cliniques chez des patients ayant eu une intervention chirurgicale suite à une fracture de l'ESF récente (dans les 90 jours précédant l'inclusion), secondaire à un traumatisme modéré. Les patients pouvant être traités par bisphosphonates oraux n'ont pas été inclus dans l'étude.

Au total, 2 127 patients âgés de 50 à 95 ans (âge moyen : 74,5 ans) ont été randomisés pour recevoir soit ACLASTA (n = 1 065 dont 817 femmes et 248 hommes) soit le placebo (n = 1 062 dont 802 femmes et 260 hommes). Seulement 42% des patients inclus avaient un T-score au col fémoral inférieur ou égal à -2,5 alors que tous avaient eu une fracture de l'ESF suite à un traumatisme modéré.

³ Lyles et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. NEJM (2007) vol 357 (18).

Le protocole prévoyait qu'ACLASTA serait administré une fois par an au moins jusqu'à ce que 211 patients de la population incluse aient eu une fracture par fragilité osseuse cliniquement confirmée. Le nombre de perfusions d'ACLASTA par patient a donc été variable; environ 40% des patients ont eu deux perfusions (cf tableau 4). Le délai médian de perfusion d'ACLASTA après l'intervention chirurgicale pour fracture a été d'environ 6 semaines.

Tableau 4 : Répartition des patients en fonction du nombre de perfusions

Nombre de perfusions	ACLASTA®	Placebo
1	29,79%	28,57%
2	39,47%	41,06%
3	26,66%	27,50%
≥ 4	4,08%	3,12%

Les patients ont reçu deux semaines avant la première perfusion d'ACLASTA une dose charge de vitamine D (50 000 à 125 000 UI per os ou IM) puis une dose journalière de 1000 à 1500 mg de calcium et 800 à 1200 UI de vitamine D.

Le critère principal de jugement de l'efficacité a été le délai de survenue de la première fracture clinique (quelque soit la localisation).

Résultats : analyse en ITT

L'incidence de la survenue de la première fracture clinique a été significativement réduite sous ACLASTA (8,6%) comparativement au placebo (13,9%). La réduction absolue du risque de fracture a été de 5,3%, IC 95% [2,3 ; 8,3], p = 0,0012.

Tableau 5 : nombre de patients encore suivis n'ayant pas eu de fracture clinique aux temps t

Traitement	Nombre de patients à T0	4 mois	8 mois	12 mois	16 mois	20 mois	24 mois	28 mois
ACLASTA	1065	1013	950	895	762	628	473	316
Placebo	1062	1010	947	884	742	611	443	305

Traitement	32 mois	36 mois
ACLASTA	212	129
Placebo	190	119

Note : le nombre de patients par bras aux temps t n'a pas été fourni par le laboratoire.

3.1.3 Données sur la mortalité

Le laboratoire a présenté une analyse de l'effet d'ACLASTA sur la réduction de la mortalité dans la population de l'étude 2310 (hommes et femmes ayant eu une fracture de l'EFS récente par fragilité). La mortalité toutes causes confondues a été de 9,6% dans le groupe traité par ACLASTA (101 patients) et de 13,3% dans le groupe traité par placebo (141 patients). La mortalité n'ayant pas été définie *a priori* comme un critère secondaire (mais recueillie dans le cadre de l'analyse des effets indésirables), ne peut être prise en compte qu'à titre exploratoire.

3.2. Tolérance

Données issues des études cliniques

Aucun nouvel effet indésirable par rapport à ceux mentionnés dans le RCP n'a été identifié dans ces deux études cliniques.

L'incidence globale des effets indésirables a été similaire dans les deux groupes : 93,3% avec l'acide zolédronique (ACLASTA) versus 93,2% avec l'alendronate dans l'étude 2308 et 82,3% avec ACLASTA versus 80,6% avec placebo dans l'étude 2310.

Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été de 2% sous ACLASTA versus 1,7 % sous placebo dans l'étude 2310.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec ACLASTA ont été des réactions à la perfusion principalement fièvre, myalgies, syndrome pseudo-grippal, arthralgies et céphalées) : 69,3% sous ACLASTA vs 29,1% sous alendronate dans l'étude 2308 et deux fois plus fréquents sous ACLASTA que sous placebo dans l'étude 2310.

Ces réactions sont survenues dans les trois premiers jours suivant l'administration d'ACLASTA. Leur incidence a été réduite par la prise de paracétamol ou d'ibuprofène peu après l'administration d'ACLASTA.

Aucun cas d'arythmie n'a été rapporté sous ACLASTA dans l'étude 2308. Dans l'étude 2310, 11 patients du groupe ACLASTA versus 13 patients du groupe placebo ont eu une fibrillation auriculaire.

Une augmentation transitoire de la créatininémie > 0,5 mg/dl a été observée chez sept patients du groupe ACLASTA dans l'étude 2308.

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

Données issues des rapports de pharmacovigilance

Selon les données françaises de pharmacovigilance, 4261 patients-année ont été exposés à ACLASTA entre avril 2006 et avril 2008.

Le taux de notification pour événements indésirables a été évalué à 1 cas pour 87 patients.

Douze observations ont concerné un événement ne figurant pas dans le RCP. Ces effets se déclinaient en : uvéite bilatérale, altération de l'état général, mort subite (non reliée), fracture du col du fémur, augmentation des CPK, arthrite du poignet, ostéomalacie, polynévrite diabétique, accident vasculaire cérébral massif, trouble neurologique, orchépididymite et « vascularite de l'artère fémorale ». L'imputabilité au traitement par ACLASTA a été évaluée comme douteuse.

Les données internationales de pharmacovigilance ont concerné 140 000 patients-années :

- 11 cas de fibrillation auriculaire ont été notifiés. Le délai d'apparition après administration a varié de 1 à 375 jours et l'âge de 61-86 ans. Huit patients sur 11 avaient des antécédents significatifs tels que : fibrillation auriculaire, crise cardiaque, hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, broncho-pneumopathie chronique obstructive, diabète, coronaropathie et troubles électrolytiques.
- 2 cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été notifiés (un cas d'inflammation de la mandibule chez une patiente de 65 ans et un cas non grave chez une femme de 71 ans avec abcès dentaire et suppuration).

Au vu de ces données, le profil de tolérance d'ACLASTA reste conforme aux informations mentionnées dans son RCP.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance d'ACLASTA (acide zolédronique) dans le traitement de l'ostéoporose masculine ont principalement été évaluées dans l'étude 2308.

Dans cette étude, la non-infériorité d'ACLASTA en une perfusion IV par an par rapport à l'alendronate 70 mg administré par voie orale une fois par semaine en termes d'augmentation de la DMO lombaire a été démontrée chez 302 hommes. Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 64 ans et avaient une ostéoporose primitive ou d'origine hypogonadique, 67% avaient un antécédent de fracture à l'inclusion. L'efficacité anti-fracturaire d'ACLASTA n'a pas été évaluée dans cette étude.

L'efficacité d'ACLASTA pour la prévention secondaire des fractures a été évaluée dans l'étude 2310 dans une population à risque élevé de fractures comprenant 2127 hommes et femmes âgés de 50 à 95 ans (âge moyen : 74,5 ans) ayant eu une fracture de l'ESF récente (dans les 90 jours), secondaire à un traumatisme modéré.

ACLASTA s'est montré supérieur au placebo pour la réduction du risque de fractures cliniques (toutes localisations confondues). La réduction absolue du risque de fracture par rapport au placebo a été de 5,3%, IC 95% [2,3 ; 8,3], $p = 0,0012$. Les données de mortalité (toutes causes confondues) issues de cette étude ne peuvent être prises en compte qu'à titre exploratoire dans la mesure où la mortalité n'avait pas été définie *a priori* comme critère secondaire.

Aucun nouvel effet indésirable par rapport à ceux mentionnés dans le RCP n'a été identifié dans ces deux études cliniques.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Ostéoporose masculine

L'ostéoporose masculine est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent engager le pronostic vital.

Chez l'homme, ACLASTA augmente la masse osseuse.

Sa non-infériorité à l'alendronate en termes d'augmentation de la DMO lombaire a été démontrée dans une étude. Mais son efficacité anti-fracturaire n'a pas été spécifiquement étudiée chez l'homme.

ACLASTA est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques chez les patients ayant une ostéoporose idiopathique ou associée à un hypogonadisme, lorsque le traitement étiologique de celle-ci est insuffisant ou inapproprié.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Intérêt en termes de Santé Publique

Le fardeau de santé publique induit par l'ostéoporose chez l'homme est difficilement quantifiable.

L'amélioration de la prévention des fractures du col du fémur chez la personne âgée constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (GTNDO⁴)

Au vu des données disponibles, l'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie qui pourrait éventuellement être attendu de cette spécialité ne peut être quantifié. De plus la transposabilité des résultats des études à la pratique clinique n'est pas assurée (notamment, le profil des patients traités en pratique réelle risque de différer de celui des patients des études).

Aucun élément ne permet donc de présumer que ACLASTA apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ACLASTA.

ACLASTA est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ACLASTA est important chez les hommes à risque élevé de fracture.

Ostéoporose post-ménopausique

Les données présentées ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis de la Commission de la transparence du 19 décembre 2007 relatif au service médical rendu d'ACLASTA dans l'ostéoporose post-ménopausique.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Ostéoporose masculine

Compte tenu des résultats de l'étude 2308 démontrant la non-infériorité d'ACLASTA par rapport à l'alendronate en termes d'augmentation de la densité minérale osseuse lombaire, la commission de la transparence considère qu'ACLASTA n'apporte pas d'ASMR (niveau V) par rapport à l'alendronate dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme à risque élevé de fracture.

⁴ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

Ostéoporose post-ménopausique

La Commission de la transparence prend acte des résultats d'efficacité d'ACLASTA pour la prévention secondaire des fractures et des données de mortalité purement exploratoires issues de l'étude 2310 réalisée chez des hommes et des femmes ayant eu une fracture de l'extrémité supérieure du fémur récente par fragilité. Ces données ne sont pas de nature à modifier le niveau d'ASMR attribué par la Commission de la transparence dans son avis du 19 décembre 2007.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'ostéoporose masculine étant « secondaire » dans plus de la moitié des cas, il importe de traiter les causes associées (endocrinopathies surtout) et d'obtenir l'éviction des « facteurs toxiques » (tabac, alcool). Une activité physique régulière en charge et la correction d'éventuelles carences d'apport en calcium et vitamine D sont également conseillées.

En dehors du traitement étiologique et de la supplémentation en calcium et vitamine D, les bisphosphonates (alendronate - FOSAMAX® 10 mg en prise quotidienne et risédronate - ACTONEL® 35 mg en prise hebdomadaire et ACLASTA® une perfusion par an) et le téraparatide (FORSTEO) sont indiqués dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme.

Chez l'homme, il a été démontré que les bisphosphonates, dont ACLASTA, augmentent la masse osseuse mais leur efficacité anti-fracturaire n'a pas été spécifiquement démontrée.

4.4. Population cible

La population cible d'ACLASTA dans l'extension d'indication chez l'homme est constituée selon son libellé d'AMM, par l'ensemble des hommes ayant une ostéoporose à haut risque de fracture.

Cette population inclut les sujets ostéoporotiques ayant fait une fracture par fragilité osseuse. En l'absence d'antécédent personnel de fracture, le risque individuel de fracture doit être évalué en tenant compte des éléments suivants :

- T-score
- Age du malade
- Existence éventuelle de facteurs de risque supplémentaires tels qu'un antécédent de corticothérapie systémique prolongée (> 3 mois) ; un hypogonadisme, primitif ou secondaire, iatrogène ou non ; une affection concomitante responsable de déperdition osseuse (rhumatisme inflammatoire chronique, MICI, endocrinopathie, ...) ; un tabagisme et une consommation excessive d'alcool ; un faible IMC (< 20) et une fracture ostéoporotique chez un parent.

A titre indicatif, en l'absence de données épidémiologiques françaises, la prévalence de l'ostéoporose densitométrique (T score < -2,5) peut être estimée à partir d'une étude américaine. Elle serait comprise entre 3 et 6% chez l'homme de plus de 50 ans⁵. En extrapolant ces données à la population française (INSEE 2008, n = 10 076 899), il y aurait entre 300 000 et 600 000 hommes atteints d'ostéoporose en France.

Cependant, la sous-population à risque élevé de fracture susceptible de tirer un bénéfice du traitement par ACLASTA est actuellement difficile à estimer.

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 nouvelle indication « **Traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures notamment chez les patients ayant eu une**

⁵ Looker AC et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHAES III. J Bone Mineral Res 1997;12 : 1761-8

fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) récente secondaire à un traumatisme modéré »,

- et avec le nouveau libellé d'indication chez la femme « Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures **notamment chez les patientes ayant eu une fracture de l'ESF récente secondaire à un traumatisme modéré** :
 - 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). »

4.5.1 Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%