



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 mai 2007

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 4 comprimés – Code CIP : 361 577.1

Boîte de 12 comprimés – Code CIP : 336 668.5

Laboratoires PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS FRANCE

Risédrone

Liste I

Date de l'AMM : 03 mars 2003

Date du dernier rectificatif d'AMM : 30 janvier 2007 (extension d'indication)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'indication
« Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut
risque de fracture »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

risédronate monosodique

1.2. Indications

Indications antérieures à la demande

- 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.

Nouvelle indication faisant l'objet de la demande

Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture

1.3. Posologie

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.

L'alimentation interfère avec l'absorption du risédronate monosodique.

Afin d'obtenir une absorption optimale, les patients doivent prendre ACTONEL[®] 35 mg avant le petit déjeuner, au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autre que de l'eau) de la journée.

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une prise d'ACTONEL[®] 35 mg, ils doivent la prendre le jour où ils s'en aperçoivent. Ensuite, ils doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement. Ils ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour.

Le comprimé d'ACTONEL[®] 35 mg doit être avalé entier, sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche. Il doit être avalé en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate (≥ 120 ml) faiblement minéralisée en calcium et en magnésium, pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac. Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé.

Une supplémentation en calcium et en vitamine D est à envisager, si l'apport alimentaire est insuffisant.

Sujets âgés : aucun ajustement posologique n'est nécessaire car la biodisponibilité, la distribution et l'élimination sont identiques chez les sujets âgés (> 60 ans) et chez les sujets plus jeunes. Ceci a été démontré également chez les patientes ménopausées très âgées de 75 ans et plus.

Insuffisants rénaux : aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation du risédronate monosodique est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

M: Muscle et squelette

05: Médicaments pour le traitement des désordres osseux

B: Médicaments agissant sur la minéralisation

A: Bisphosphonates

07: acide risédronique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

FOSAMAX 10 mg (acide alendronique) et spécialités à base d'acide alendronique dosées à 10 mg indiquées dans le traitement de l'ostéoporose masculine.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'extension d'indication dans l'ostéoporose masculine repose sur les résultats d'une seule étude densitométrique réalisée entre juin 2002 et mai 2005 (non publiée).

3.1. Efficacité

Une étude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle a évalué l'efficacité d' ACTONEL 35 mg en une prise par semaine dans le traitement de l'ostéoporose masculine. Après randomisation (2 :1), 284 patients ont été inclus dans l'étude.

Tous les patients ont reçu une supplémentation quotidienne en calcium (1000 mg) et en vitamine D (400 ou 500 UI). Les patients étaient âgés d'au moins 30 ans et avaient une densité minérale osseuse (DMO) basse :

- un T score fémoral ≤ -2 et T score lombaire ≤ -1 ou,
- un T score fémoral ≤ -1 et T score lombaire $\leq -2,5$.

Parmi les critères de non-inclusion figuraient notamment :

- une fracture ostéoporotique récente (< 6 mois) ou l'existence de ≥ 2 fractures vertébrales à l'inclusion ;
- l'abus d'alcool ;
- l'hypogonadisme non compensé et les autres endocrinopathies susceptibles de perturber le métabolisme osseux ;
- l'antécédent de corticothérapie prolongée (≥ 3 mois à une dose $> 7,5$ mg d'équivalent prednisone) ou administration de prednisone > 5 mg/j en cours ;
- les thérapeutiques à visée anti-ostéoporotique et/ou ostéomalacique.

Durée de traitement : 24 mois.

Critère principal d'évaluation : variation de la densité minérale osseuse lombaire à 24 mois ou à la dernière évaluation (LOCF).

Résultats :

Le protocole prévoyait une analyse principale des résultats en ITT. La population ITT avait été définie comme celle des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

Paramètres	Placebo n = 93	ACTONEL 35 mg n = 191
Âge moyen (ans)	61,5± 10,64	60,1± 10,66
IMC moyen (kg/m²)	24,9± 3,8	25± 3,5
T-score lombaire	-3,13± 0,93	-3,25± 0,86
T-score fémoral	-2,00± 0,73	-1,96 ± 0,76
Antécédent de fracture vertébrale (n,%)	28 /80 (35%)	59/173 (34,1%)

L'analyse présentée dans le dossier, a porté sur 87 (sur 93) patients dans le groupe placebo et 188 (sur 191) dans le groupe ACTONEL 35 mg.

Variation de la DMO lombaire (critère principal) et au col fémoral à 24 mois par rapport à la valeur initiale (%)

	Placebo (n =87)	ACTONEL 35 mg (n =188)	Différence	IC95%
DMO initiale (g/m²) en L2-L4	0,82	0,81		
Variation de la DMO lombaire	+1,2 % IC95%: 0,2-2,2%	+5,75% IC95%: 5-6,5%	4,5 %	3,5-5,6%
Variation de la DMO au col fémoral	+0,24% IC95%:-0,41;+0,9%	+1,7% IC95%: 1,2-2,2%	1,5 %	0,8-2,2%

* la population analysée ne correspond pas à la population ITT (n=93 dans le groupe placebo, n = 191 dans le groupe ACTONEL 35 mg)

Données sur l'effet anti-fracturaire

Cette étude n'avait pas la puissance statistique suffisante (nombre limité de sujets) pour détecter une différence entre les deux groupes sur l'incidence des fractures.

Le nombre de fractures symptomatiques (tous sites) a été de 3 (3,4%) dans le groupe placebo versus 5 (2,7%) dans le groupe ACTONEL 35 mg au cours de la première année de traitement et de 6 (7,7%) versus 9 (4,9%), respectivement, au terme de l'essai.

3.2. Tolérance

La tolérance a été similaire dans les 2 groupes de traitement : 73% des patients du groupe placebo versus 70% des patients du groupe ACTONEL 35 mg ont eu un événement indésirable. Les plus fréquents ont été la constipation et des douleurs rachidiennes et articulaires. Ces événements indésirables ont été conformes au profil de tolérance déjà connu de cette spécialité.

3.3. Conclusion

Dans cette étude, il a été démontré qu'ACTONEL 35 mg en une prise par semaine augmente significativement la masse osseuse par rapport au placebo chez des hommes âgés en moyenne de 60±10 ans avec un T-score moyen de l'ordre de -3,2 au rachis lombaire et de -2 au col fémoral, dont 35% avaient une fracture vertébrale prévalente à l'inclusion. L'efficacité anti-fracturaire d'ACTONEL 35 mg n'a pas été

démontrée dans cette étude dont l'objectif était d'étudier l'effet sur la densité minérale osseuse lombaire.

Les effets indésirables observés ont été conformes au profil de tolérance déjà connu de cette spécialité.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 compromettre le pronostic vital.

Chez l'homme, ACTONEL 35 mg augmente la masse osseuse lombaire ; son efficacité anti-fracturaire n'a pas été démontrée.

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

Intérêt 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 (GTNDO).

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 de l'étude à la pratique clinique n'est pas assurée (notamment, le profil des patients traités en pratique réelle risque de différer de celui des patients de l'étude dont la plupart n'était pas à « haut risque de fracture »).

Aucun élément ne permet donc de présumer que ACTONEL 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 ACTONEL 35 mg.

ACTONEL 35 mg est un médicament de première intention.

La seule alternative thérapeutique est FOSAMAX 10 mg.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- de l'absence de comparaison directe d' ACTONEL 35 mg à FOSAMAX 10 mg,
- de la non fiabilité d'une comparaison indirecte de ces deux médicaments, les populations incluses dans les essais les ayant comparé au placebo n'étant pas comparables,

la commission de la transparence considère qu'ACTONEL 35 mg n'apporte pas d'ASMR par rapport à FOSAMAX 10 mg dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture.

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 constituent le traitement de référence de l'ostéoporose masculine.

Actuellement, deux bisphosphonates, l'alendronate (FOSAMAX® 10 mg en prise quotidienne) et le risédronate (ACTONEL® 35 mg en prise hebdomadaire) ont l'AMM dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme.

4.4. Population cible

La population cible d'ACTONEL 35 mg 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 ans¹. En extrapolant ces données à la population française (INSEE 1^{er} janvier 2007), il y'aurait entre 900 000 et 1 800 000 hommes atteints d'ostéoporose en France.

Cependant, la sous-population à haut risque de fracture susceptible de tirer un bénéfice du traitement par ACTONEL 35 mg 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 l'indication « traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture » et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

¹ 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