

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 novembre 2017

*chlorydrate de raloxifène***EVISTA 60 mg, comprimé pelliculé**

Boite de 28 comprimés pelliculés (CIP : 34009 348 272 6 6)

Boite de 84 comprimés pelliculés (CIP : 34009 348 273 2 7)

Laboratoire DAIICHI SANKYO FRANCE SAS

Code ATC	G03XC01 (Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« EVISTA est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée. Lors de la décision du choix d'EVISTA ou d'autres thérapeutiques, incluant les estrogènes, pour une femme ménopausée, il conviendra de prendre en compte les symptômes de la ménopause, les effets sur l'utérus et le sein, et les risques et bénéfices cardio-vasculaires. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	05/08/1998 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03X Autres hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03XC Modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes G03XC01 raloxifène

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 17/05/2011.

Lors du dernier renouvellement d'inscription en date du 17 octobre 2012, la Commission a considéré que le SMR de EVISTA était important dans un périmètre restreint, à savoir :

« Prévention et traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales chez les **patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âge < 70 ans, sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux (absence d'antécédent personnel ou familial d'événement thromboembolique veineux) et dont la carence calcique aura été supplémentée** ».

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« EVISTA est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée.

Lors de la décision du choix d'EVISTA ou d'autres thérapeutiques, incluant les estrogènes, pour une femme ménopausée, il conviendra de prendre en compte les symptômes de la ménopause, les effets sur l'utérus et le sein, et les risques et bénéfices cardio-vasculaires. »

03.2 Posologie

« La posologie recommandée est de un comprimé par jour, par voie orale, qui peut être pris à n'importe quelle heure de la journée, avant, pendant ou après les repas. En raison de la nature de la pathologie, EVISTA est destiné à une utilisation de longue durée.

Une supplémentation en calcium et en vitamine D est généralement recommandée chez les femmes ayant un apport alimentaire faible.

Femmes âgées :

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les femmes âgées.

Insuffisance rénale :

EVISTA ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et légère, EVISTA doit être utilisé avec prudence.

Insuffisance hépatique :

EVISTA ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique :

EVISTA ne doit pas être utilisé chez les enfants, quel que soit leur âge. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'EVISTA dans la population pédiatrique. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Depuis le dernier renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, le laboratoire n'a réalisé aucune nouvelle étude clinique.

Il a fourni les résultats d'une méta-analyse publiée en juin 2012, incluant 116 études cliniques contrôlées randomisées, et comparant l'efficacité des bisphosphonates (alendronate, risédronate, zolédronate et ibandronate), d'un dérivé de la parathormone (tériparatide), des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (raloxifène, bazédoxifène), du dénosumab, du calcium et de la vitamine D, pour la prévention des fractures de fragilité¹.

Concernant le raloxifène, cette étude a uniquement montré qu'il réduisait significativement le risque de fracture vertébrale versus placebo (OR= 0,57, IC 95% [0,39 ; 0,83]). Ce dernier apparaissait comme moins efficace que le tériparatide, le dénosumab, et les bisphosphonates en prévention des fractures de fragilité (vertébrales et non vertébrales). Cependant les auteurs insistent sur les faibles nombres d'essais thérapeutiques impliquant le raloxifène et d'événements (fractures), expliquant ainsi la faible qualité de ces résultats.

Les résultats de cette méta-analyse ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission sur l'efficacité du raloxifène.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 10 décembre 2010 au 09 décembre 2013).

Pour mémoire, le PSUR est commun pour le raloxifène (EVISTA et la spécialité en co-marketing, OPTRUMA). Le raloxifène est également prescrit aux USA depuis 2007 dans la réduction du risque de cancer du sein invasif chez la femme ménopausée.

Du 1^{er} décembre 2010 au 30 novembre 2013, l'exposition mondiale au raloxifène a été estimée à environ 4,1 millions de patientes.

Au cours de cette période, les cas rapportés considérés comme graves ont concerné principalement les affections vasculaires. Aucun événement indésirable inattendu n'a été rapporté.

¹ Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012 ;97(6):1871-80

Les risques importants déjà identifiés sont :

- **thrombo-embolie veineuse** (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose veineuse rétinienne) ;
- **décès dû à un AVC** chez les femmes ménopausées atteintes d'une maladie coronarienne ou à risque élevé d'événement coronarien.

A noter qu'entre le 1^{er} janvier 2011 et le 9 décembre 2013, deux cas de décès dû à un AVC chez des femmes ménopausées atteintes d'une maladie coronarienne ou à risque élevé d'événement coronarien ont été rapportés.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour EVISTA.

04.3 Données d'utilisation

Données IMS

Selon les données IMS - EPPM (cumul mobile annuel, hiver 2016), la spécialité EVISTA a fait l'objet d'environ 140 800 prescriptions annuelles, principalement dans le cadre de son AMM.

Observatoire AGIR

L'étude observationnelle, en pratique de ville (chez des médecins généralistes, des gynécologues et des rhumatologues), mise en place par Daiichi Sankyo France a été interrompue prématurément en raison de difficultés d'inclusion. La phase d'inclusion a eu lieu entre le 4 mars 2011 et le 31 juillet 2011.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis le dernier examen par la Commission (17/10/2012), la place d'EVISTA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Selon l'actualisation de 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique² et la fiche de bon usage de la HAS datée de juin 2014³, 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 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), le tabagisme et l'alcoolisme.

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.

Les possibilités thérapeutiques dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique sont les bisphosphonates, les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ou SERM (raloxifène), un anticorps monoclonal anti-RANKL (dénosumab) et les dérivés de la parathormone

² Briot K *et al.* 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 2012;79:304-13.

³ HAS. Les médicaments de l'ostéoporose. Bon usage du médicament. Juin 2014

(tériparatide). Ces médicaments n'ont pas fait l'objet de comparaison directe de leur effet anti-fracturaire.

Seuls certains bisphosphonates (alendronate, risédronate et zolédronate) et le dénosumab réduisent à la fois le risque de fractures vertébrales et de hanche.

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.

Place du raloxifène dans la stratégie thérapeutique :

Le raloxifène a démontré son efficacité uniquement sur les fractures vertébrales. Son usage est à réserver aux patientes avec un risque de fracture périphérique peu élevé :

- âge inférieur à 70 ans ou,
- absence des facteurs de risque suivants (T score fémoral ≤ -3 , risque de chute élevé, antécédent de fracture périphérique).

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 17/10/2012 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 du fémur peuvent engager le pronostic vital.

► EVISTA est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques et de leurs récives. Son efficacité a été démontrée uniquement dans la prévention des fractures vertébrales.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► Cette spécialité est un médicament de première intention en alternative aux bisphosphonates devant être réservée aux patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âgées de moins de 70 ans, sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux (absence d'antécédent personnel ou familial d'événement thromboembolique veineux) et dont la carence calcique aura été supplémentée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EVISTA 60 mg reste important, uniquement, dans la : « Prévention et traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales chez les patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âge < 70 ans, sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux (absence d'antécédent personnel ou familial d'événement thromboembolique veineux) et dont la carence calcique aura été supplémentée ».

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 périmètre de remboursement décrit ci-dessus.

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

► Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement. Et par extension, une harmonisation de la taille des conditionnements à 90 jours de traitement.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités,
- aux génériques d'EVISTA.