



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 juin 2018

alendronate, colécalciférol

ADROVANCE 70 mg/2800 UI, comprimé

B/4 (CIP : 34009 378 087 2 9)

B/12 (CIP : 34009 378 089 5 8)

ADROVANCE 70 mg/5600 UI, comprimé

B/4 (CIP : 34009 382 021 2 0)

B/12 (CIP : 34009 382 022 9 8)

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	M05BB03 (Bisphosphonates en association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« ADROVANCE est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque d'insuffisance en vitamine D. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 04/01/2007 (70 mg/2800 UI) 02/10/2007 (70 mg/5600 UI) Rectificatif du 02/06/2016 et du 19/09/2016 (actualisation du RCP, cf. rubrique 4.2 de l'avis).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	M M05 M05B M05BB M05BB03	Muscle et squelette Médicaments pour le traitement des désordres osseux. Médicaments affectant la structure et la minéralisation osseuse Bisphosphonates en association Acide alendronique et colécalciférol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 10/05/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 15/02/2012, la Commission a considéré que le SMR de ADROVANCE restait important dans les indications de l'AMM.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à une prise en charge des spécialités ADROVANCE, comprimé sont le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de la hanche chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D 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).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« ADROVANCE est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque d'insuffisance en vitamine D. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. »

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'ADROVANCE dans le cadre de son indication.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance couvrant la période du 10 mars 2009 au 15 janvier 2016.

► 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 bisphosphonates, 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, tels que des douleurs ou écoulements, ou 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, l'analyse des PSUR a conduit à d'autres modifications de RCP :

- Mise à jour de la rubrique Posologie et mode d'administration pour indiquer que la durée optimale du traitement n'avait pas été déterminée et de la nécessité d'une réévaluation périodique d'un traitement par bisphosphonate;
- Mise à jour de la rubrique Précautions d'emploi pour inclure les inhibiteurs de l'angiogenèse comme facteurs de risque d'ostéonécrose de la mâchoire ;
- Ajout de l'effet indésirable cholestéatome.

Le plan de gestion de risque d'ADROVANCE n'a pas été mis à jour depuis 2014. Il est rappelé ci-dessous :

Risques importants identifiés	Effets indésirables œsophagiens
	Ostéonécrose de la mâchoire
Risques importants potentiels	Fracture fémorale atypique
Informations manquantes importantes concernant la tolérance	Exposition au cours de la grossesse
	Exposition chez les enfants de moins de 18 ans
	Utilisation chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG < 35 ml/mn)

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 ADROVANCE est estimé à 196 713 prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique¹

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15/02/2012, la place d'ADROVANCE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Il est rappelé que l'administration de l'association fixe bisphosphonate + vitamine D3 peut se justifier chez certains patients. Toutefois, elle doit être associée à une supplémentation calcique et ADROVANCE est uniquement destiné aux patients pour lesquels la quantité 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 15/02/2012 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 fémoral peuvent engager le pronostic vital.
- Ces spécialités, associations fixes d'alendronate et de vitamine D3, sont des traitements préventifs des fractures ostéoporotiques. L'efficacité de l'alendronate a été démontrée dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col du fémur.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables reste modéré comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe des bisphosphonates.
- Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ADROVANCE 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 d'insuffisance en vitamine D 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, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score ≤ -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 ≥ 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

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

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 à risque d'insuffisance en vitamine D et à risque élevé de fracture :

- 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.