



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 septembre 2007

ACTONELCOMBI 35mg + 1000mg/880UI, comprimé pelliculé et granulés effervescents

Boîte de 4 unités hebdomadaires (4 comprimés et 24 sachets de granulés effervescents) - Code CIP : 381 305-7

Boîte de 12 unités hebdomadaires (12 comprimés et 72 sachets de granulés effervescents) - Code CIP 571 237-2

risédronate monosodique (35 mg), carbonate de calcium (équivalent à 1000 mg de calcium), cholécalficérol (880 UI)

Liste I

Laboratoire PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS FRANCE

Date de l'AMM : 20 juillet 2007 (reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

risédronate monosodique (35 mg), carbonate de calcium (équivalent à 1000 mg de calcium), cholécalciférol (880 UI)

1.2. Originalité

La spécialité ACTONELCOMBI combine, dans la même présentation :

- Des comprimés pelliculés contenant 35 mg de risédronate et,
- Des sachets de granulés effervescents contenant chacun 1000 mg de calcium et 880 UI de vitamine D3.

Cette spécialité est destinée au traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes qui nécessitent une supplémentation vitamino-calcique à la posologie de 1000 mg de calcium et 880 UI de vitamine D3.

1.3. Indications

- 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.

ACTONELCOMBI est uniquement destiné aux patients pour lesquels la quantité de calcium et de vitamine D3 apportée est adaptée.

1.4. Posologie

L'unité de conditionnement hebdomadaire est constituée d'1 comprimé pelliculé de risédronate monosodique 35 mg et de 6 sachets de calcium/vitamine D3 dans une même boîte.

Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé de risédronate monosodique 35 mg le premier jour suivi d'un sachet de calcium/vitamine D3 par jour les 6 jours suivants. Cette séquence hebdomadaire est ensuite répétée chaque semaine, en commençant par un comprimé de risédronate monosodique 35 mg.

Risédrone monosodique 35 mg (comprimé légèrement orangé) :

Le comprimé de risédronate monosodique 35 mg doit être pris par voie orale, le même jour chaque semaine. L'alimentation interfère avec l'absorption du risédronate monosodique. Afin d'obtenir une absorption optimale, les patients doivent prendre le comprimé avec un verre d'eau plate au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée, avant d'autres médicaments ou boissons (autre que de l'eau).

Le comprimé doit être avalé entier, sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche.

Le comprimé de risédronate monosodique 35 mg doit être avalé en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate (≥ 120 ml) 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.

Calcium/vitamine D3 (sachet) :

Le sachet de calcium/vitamine D3 doit être pris chaque jour pendant 6 jours en commençant le lendemain de la prise du comprimé de risédronate monosodique 35 mg. Le contenu de chaque sachet doit être versé dans un verre d'eau, agité et bu immédiatement une fois l'effervescence terminée.

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une prise de risédronate monosodique 35 mg, ils doivent la prendre le lendemain matin en respectant la posologie. Dans ce cas particulier, les patients doivent donc prendre leur sachet de calcium vitamine D3 le lendemain.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent jamais prendre le comprimé et le sachet le même jour.

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une prise de calcium/vitamine D3, ils doivent continuer de prendre un sachet chaque jour à partir du jour où ils se sont aperçus de leur oubli.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre deux sachets le même jour. Tout sachet de calcium/vitamine D3 non utilisé à la fin du cycle hebdomadaire ne doit pas être utilisé.

Sujets âgés : aucun ajustement de la posologie 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 également été démontré 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'administration de risédronate et de calcium/vitamine D3 est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Enfants : La sécurité et l'efficacité d'ACTONELCOMBI n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

Biphosphonates, combinaison : M05BB

M : Muscle et squelette.

M05 : Médicaments pour le traitement des désordres osseux.

M05B : Médicaments agissant sur la structure osseuse et sur la minéralisation.

M05BB : Biphosphonates en association.

Vitamine D et analogues, cholécalciférol : A11CC05

A : Voies digestives et métabolisme

A11 : Vitamines

A11C : Vitamines A et D, associations des deux incluses

A11CC : Vitamine D et analogues

A11CC05 : Cholécalciférol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

- Bisphosphonates ayant démontré leur efficacité sur les fractures vertébrales et de hanche :
 - ACTONEL 5 mg et 35 mg comprimé (risédronate)

- FOSAMAX 10 mg, 70 mg comprimé et les autres spécialités à base d'alendronate 10 mg et 70 mg, ADROVANCE et FOSAVANCE (alendronate + vitamine D)
- Spécialités à base de calcium et/ou de vitamine D3 utilisées le plus souvent en traitement adjuvant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres médicaments indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique :

- Autres bisphosphonates :
DIDRONEL 400 mg comprimé et ses génériques (étidronate)
BONVIVA 150 mg et 2,5 mg comprimé (ibandronate)
BONVIVA 3 mg/3 mois IV (ibandronate)
- EVISTA et OPTRUMA (raloxifène),
- PROTELOS (ranélate de strontium)
- FORSTEO (tériparatide)
- PREOTACT (parathormone)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Aucune nouvelle étude clinique n'a été présentée pour ce nouveau conditionnement.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'ostéoporose post-ménopausique se caractérise par une augmentation du risque de fracture dont certaines peuvent être graves et engager par leurs conséquences le pronostic vital, réduire l'autonomie et dégrader la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'ostéoporose.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ACTONELCOMBI (conditionnement combinant risédronate, calcium + vitamine D3) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux trois principes actifs pris séparément.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'ostéoporose est définie par un T-score $\leq -2,5$ en l'absence de toute autre cause d'ostéopathie déminéralisante ou fragilisante.

L'objectif du traitement de l'ostéoporose est la prévention des fractures.

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.

Selon les recommandations de l'AFSSAPS publiées en janvier 2006², 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 de 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).

En l'absence de comparaison directe entre les médicaments anti-ostéoporotiques disponibles, le choix du traitement sera fonction du risque de fracture vertébrale et/ou non-vertébrale, de l'âge, du nombre et de la localisation des fractures, ainsi que du terrain du patient et de ses contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments.

Selon les données disponibles sur les effets osseux et la tolérance de ces médicaments, la durée de traitement préconisée est de 18 mois pour le téraparatide, et de 4 à 5 ans pour les bisphosphonates, le raloxifène et le ranélate de strontium. La prolongation du traitement au delà de cette période devra être basée sur une réévaluation du risque fracturaire à la fin du traitement.

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 d'ACTONELCOMBI® dans la stratégie thérapeutique :

Parmi les bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, l'alendronate (FOSAMAX® 10 mg et 70 mg et les autres spécialités à base d'alendronate 10 mg et 70 mg, FOSAVANCE®, ADROVANCE® - alendronate et de vitamine D) et le risédronate (ACTONEL® 5 mg et 35 mg, ACTONELCOMBI-risédronate + calcium/vitamine D3) réduisent à la fois le risque de fracture vertébrale et de hanche.

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

Selon le RCP de cette spécialité : « En cas de carence en calcium, la supplémentation calcique orale favorise la reminéralisation du squelette. La vitamine D3 augmente l'absorption intestinale du calcium. L'administration de calcium et de vitamine D3 corrige l'hyperparathyroïdie secondaire au déficit en calcium, provoquant une augmentation de la résorption osseuse. Une étude clinique réalisée chez des patients institutionnalisés, déficients en vitamine D, a montré que la prise quotidienne des granulés effervescents de calcium 1000 mg et cholécalférol 880 UI durant 6 mois a normalisé le taux du métabolite 25hydroxylé de vitamine D3 et réduit l'hyperparathyroïdie secondaire. »

L'administration de l'association fixe bisphosphonate + calcium/Vitamine D3 peut donc se justifier chez certains patients. Toutefois, ACTONELCOMBI est uniquement destiné aux patients pour lesquels la quantité de calcium et de vitamine D3 apportée est adaptée.

4.4. Population cible

La population des femmes ayant une ostéoporose peut être estimée à partir des données suivantes¹ :

- Environ 25 % des femmes de 65 ans et 50 % des femmes de 80 ans présenteraient une ostéoporose (GTNDO, 2003).
- Selon l'INSEE (www.insee.fr), la population féminine de plus de 50 ans était de 11,5 millions au 1^{er} janvier 2005, celle de plus de 65 ans de 6 millions et celle de plus de 80 ans de 1,9 millions.

Selon ces données, la population présentant une ostéoporose post-ménopausique pourrait être estimée à environ 3 à 3,3 millions de femmes.

Seule une partie de cette population est justifiable d'un traitement médicamenteux :

- femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique avec une fracture par fragilité osseuse et,
- en l'absence de fracture par fragilité osseuse, femmes ménopausées ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score < -3) ou un T-score ≤ -2,5 associé à plusieurs facteurs de risque de fracture.

Pour justifier d'un traitement par ACTONELCOMBI, ces patientes doivent en plus de ces critères, nécessiter une supplémentation en calcium/vitamine D3 à la posologie de 1000 mg/880 UI.

Le remboursement de l'acte d'ostéodensitométrie étant récent en France, on ne dispose pas de données permettant d'estimer la sous-population des patientes ostéoporotiques sans fracture ayant un T-score < -3 ou un T-score < -2,5 associé à plusieurs autres facteurs de risque de fracture. »

On ne dispose pas de données permettant d'individualiser les femmes ménopausées ostéoporotiques nécessitant une supplémentation vitamino-calcique. On peut faire l'hypothèse que la grande majorité des femmes nécessitant un traitement médicamenteux pour ostéoporose peuvent être incluses dans cette catégorie.

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 les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Périmètre des indications remboursables

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes nécessitant une supplémentation en calcium /vitamine D3 à la posologie de 1000 mg/880 UI :

- 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 ≤ -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).

¹ Avis de la Commission de la Transparence 5 juillet 2006

4.5.2. Conditionnement

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.

4.5.3. Taux de remboursement : 65%