



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

05 juillet 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans JO du 17 mai 2001

EVISTA 60 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 28 comprimés : 348 272 6

Laboratoires LILLY FRANCE S.A.

Chlorhydrate de raloxifène

Liste I

Date de l'AMM : 5 août 1998 modifiée le 28 juillet 2003

Motifs de la demande :

- Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux
- Redéfinition du périmètre des indications remboursables

Avis complémentaire aux avis précédents.

Renouvellement conjoint de la spécialité :

EVISTA 60 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 84 comprimés : 348 273-2

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Raloxifène

1.2. Indications

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.

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

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 10 mai 2000

Chez les femmes au moment de la ménopause, l'objectif principal étant une prise en charge globale de la ménopause, EVISTA ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au traitement hormonal substitutif.

La prévention de l'ostéoporose par le raloxifène est recommandée à cette période de la vie en cas de risque important de fractures vertébrales et de certaines contre-indications au THS. Les principales contre-indications de EVISTA, cancer du sein et accidents thrombo-emboliques, sont comparables à celles du THS. En l'état des données, la place d'EVISTA lors de la ménopause est donc limitée.

Chez les femmes à distance de la ménopause et ne recevant pas de THS, il est important de prévenir les fractures, et dans ce cadre, EVISTA, comme alternative au traitement hormonal substitutif, représente, dans la prévention des fractures vertébrales, une amélioration du service médical rendu de niveau III.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication de l'AMM et à la posologie de l'AMM.

Avis de la commission du 24 janvier 2001 (extension d'indication)

Dans le traitement de l'ostéoporose des femmes ménopausées, le niveau d'amélioration du service médical rendu par EVISTA 60 mg est le même que celui d'ACTONEL (niveau III) par rapport à FOSAMAX 10 mg en termes de tolérance digestive et de commodité d'emploi.

La Commission souligne que seule une réduction des fractures vertébrales, mais non des fractures du col du fémur, a été démontrée.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Seule autre spécialité à base de raloxifène ayant les mêmes indications:
OPTRUMA 60 mg

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Spécialités indiquées dans le traitement et/ou la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique :

Bisphosphonates oraux :

- acide risédronique - ACTONEL 5 mg et 35 mg comprimé
- acide étidronique- DIDRONEL 400 mg comprimé et ses génériques
- acide alendronique - FOSAMAX 10 mg comprimé et génériques, FOSAMAX 70 mg comprimé
- acide alendronique + vitamine D – FOSAVANCE comprimé
- acide ibandronique - BONVIVA

Médicaments à même visée thérapeutique

ranélate de strontium – PROTELOS

tériparatide - FORSTEO

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

Les traitements hormonaux de la ménopause peuvent être utilisés dans la prévention de l'ostéoporose si des troubles climatériques sont associés ou en cas de contre-indications ou d'intolérance aux autres traitements.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité et tolérance

Le laboratoire a présenté les résultats de l'extension à 4 ans de l'étude anti-fracturaire à 3 ans (MORE) examinée par la commission lors de l'inscription de cette spécialité (avis du 24 janvier 2001).

Cette étude avait inclus 7705 femmes âgées de moins de 80 ans, ménopausées ayant une ostéoporose. Il avait été mis en évidence à 3 ans, une réduction du risque relatif (RR) de survenue de fractures vertébrales par rapport au placebo de :

- 47% pour les femmes ostéoporotiques sans antécédent de fracture vertébrale (RR=0,53 ; IC à 95% : 0,35-0,79 ; $p<0,001$), soit un nombre de femmes à traiter de 46 pour éviter la 1^{ère} fracture vertébrale.
- 31% pour les femmes ostéoporotiques avec antécédent de fracture vertébrale (RR= 0,69 ; IC à 95% : 0,56-0,86 ; $p<0,001$), soit un nombre de femmes à traiter de 16 pour éviter une nouvelle fracture vertébrale.

Comme prévu dans le protocole initial, cette étude a été prolongée d'une quatrième année (n=4551). Les résultats à 4 ans confirment l'efficacité anti-fracturaire du raloxifène, le risque relatif (RR) de survenue de fractures vertébrales par rapport au placebo a été réduit de :

- 46% pour les femmes ostéoporotiques sans antécédent de fracture vertébrale (RR=0,54 ; IC à 95% : 0,38-0,75 ; $p<0,001$) soit un nombre de patientes à traiter pendant 4 ans égal à 34 pour éviter une 1^{ère} fracture vertébrale
- 32 % pour les femmes ostéoporotiques avec antécédent de fracture vertébrale (RR= 0,68 ; IC à 95% : 0,56-0,83 ; $p<0,001$), soit un nombre de femmes à traiter pendant 4 ans égal à 13 pour éviter une nouvelle fracture vertébrale.

Tolérance :

Aucun effet indésirable inattendu n'a été reporté aussi bien dans les essais cliniques que dans les rapports de pharmacovigilance depuis le renouvellement de l'AMM en 2003. Toutefois, la surveillance continue des événements de type utérins, mammaires, thromboemboliques artériels, thrombocytopenies est poursuivie. Une revue cumulative des événements utérins a été fournie par le laboratoire dans le prochain rapport périodique de tolérance en février 2006 et est en cours d'évaluation par l'EMA.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Deux études ont été réalisées pour analyser les prescriptions de l'étude CNAMTS réalisée en 2002 et publiée en 2004 et l'étude VISION réalisée à la demande de la commission de la transparence.

Etude VISION

Suite à la demande de la Commission de la Transparence, les laboratoires Lilly et Pierre Fabre Médicament ont mené une étude observationnelle conjointe sur les conditions d'utilisation du raloxifène (étude VISION). Sur la période de janvier à juin 2005, une population de 2628 patientes se présentant avec une prescription de raloxifène a été incluse, par le biais d'un échantillon tiré au sort de 551 pharmacies. Au final, 1971 patientes (75%) ont retourné leur questionnaire. Les résultats sont préliminaires, les patientes devant être suivies 12 mois (les résultats définitifs seront disponibles en novembre 2006).

Les patientes sont âgées en moyenne de 65 ans. 98% d'entre-elles ont déclaré être ménopausées (en moyenne à 49 ans) et 4% être actuellement sous traitement hormonal de la ménopause.

Dans 30% des cas, les patientes ont déclaré avoir eu au moins une fracture depuis la ménopause : fracture vertébrale (13%), fracture du poignet (12%), fracture du col fémoral (2%). Pour 50% des patientes, le diagnostic d'ostéoporose était connu avant le traitement par raloxifène et 62% d'entre-elles ont déclaré avoir reçu un traitement anti-ostéoporotique antérieur.

Les prescripteurs sont le plus souvent des médecins généralistes (57%), des gynécologues (33%), et, dans une moindre mesure, des rhumatologues (7%). Les prescriptions étaient, pour 85% des patientes, un renouvellement de traitement par raloxifène. Dans 81% des cas, le médecin qui a répondu à l'étude était aussi le médecin initiateur du traitement par raloxifène.

Au total, 92% des patientes étaient traitées pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose : ostéoporose non fracturaire (36%), ostéoporose fracturaire (26%), prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées (28%) et traitement par corticothérapie depuis plus de 3 mois (2%).

Un ou plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose sont retrouvés chez 64% des patientes : âge égal ou supérieur à 65 ans (50% d'entre-elles), antécédents familiaux de fracture (19%), antécédents de fracture lors d'un traumatisme minime (17%), âge de la ménopause inférieur à 40 ans (11%) et indice de masse corporelle inférieur à 19 kg/m² (9%), etc.

Dans 76% des cas, une ostéodensitométrie a été réalisée avant l'initiation du traitement et montre une ostéoporose (T-score inférieur ou égal à -2.5) dans 51% des cas renseignés.

Sur la même ordonnance, dans 60% des cas, aucun traitement co-prescrit n'a été relevé. En cas de co-prescription, c'est un traitement par calcium-vitamine D qui est le plus souvent retrouvé (85%).

L'étude de la CNAMTS, réalisée en 2002, sur une période antérieure aux recommandations de l'Afssaps sur les THS, a montré un taux de non-respect des référentiels de 3% en ce qui concerne les indications de l'AMM et de 48% en ce qui concerne le champ des indications thérapeutiques remboursables (N= 1627). Une ostéodensitométrie a été réalisée, au moins une fois, dans 60% des cas. Parmi les examens renseignés, le T-score était inférieur ou égal à -2.5 dans 65% des cas.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du 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. EVISTA est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques et de leurs récurrences.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Ostéoporose post-ménopausique

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.

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® - alendronate et de vitamine D) et le risédronate (ACTONEL® 5 mg et 35 mg) réduisent à la fois le risque de fracture vertébrale et de hanche.

L'étidronate (DIDRONEL® 400 mg et génériques) a une place réduite à l'heure actuelle, compte tenu d'un niveau de preuve anti-fracturaire inférieur à celui de

l'alendronate et du risédronate. De plus, l'étidronate n'a pas démontré d'efficacité sur les fractures non vertébrales.

L'ibandronate (BONVIVA® 2,5 mg et 150 mg) diminue la récurrence des fractures vertébrales chez les femmes ostéoporotiques de moins de 80 ans, mais il n'a pas montré d'efficacité sur les fractures non vertébrales.

Le ranélate de strontium (PROTELOS®) réduit à la fois le risque de fracture vertébrale et de hanche.

Le téraparatide (FORSTEO®) est réservé aux ostéoporoses sévères, c'est à dire compliquées d'au moins deux fractures vertébrales. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée. La durée du traitement devra être limitée à 18 mois. Le relais sera pris par un autre médicament en particulier un bisphosphonate.

Le raloxifène (EVISTA®, OPTRUMA®) réduit le risque de fractures vertébrales et n'a pas démontré d'efficacité sur les fractures non vertébrales.

Concernant le traitement hormonal de la ménopause (THM), il est indiqué pour le traitement des troubles climatériques notamment les bouffées de chaleur avec retentissement sur la qualité de vie. Le THM devra être instauré à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible avec une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque. Il peut également être indiqué en deuxième intention chez les femmes, à distance de la ménopause, ayant un risque élevé de fractures en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-ostéoporotiques.

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.

6.3. Population cible

Ostéoporose post-ménopausique

La population cible d'EVISTA est représentée par les femmes présentant une ostéoporose post-ménopausique avec une fracture par fragilité et, en l'absence de fracture par fragilité osseuse, chez les 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.

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

- 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 million.

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 justiciable d'un traitement médicamenteux.

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 \leq -2,5 associé à plusieurs autres facteurs de risque de fracture.

6.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications :

6.4.1. Périmètre de remboursement

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales :

- 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).

6.4.2. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

6.4.3. Taux de remboursement : 65%

ANNEXE

ETUDE VISION 2005 : RESULTATS PRELIMINAIRES

EVISTA® 60 mg Laboratoire LILLY FRANCE

OPTRUMA® 60 mg Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

1. Rappel du contexte et de la demande d'étude

Evista® (laboratoires Lilly) et Optruma® (laboratoire Pierre Fabre Médicament) sont deux spécialités co-marquetées, à base de raloxifène, indiquées dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

Leur remboursement à 65% est limité, à ce jour, à l'indication du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, avec au moins une fracture ostéoporotique (J.O. du 17 mai 2001 et du 18 août 2001).

Une demande d'étude a été formulée par la Commission de la Transparence dans ses avis du 10 mai 2000 et du 24 janvier 2001. L'objectif est de mettre en place un suivi de la prescription et de l'utilisation de ces deux spécialités. La saisine de l'Observatoire National des Prescriptions et des Consommations des médicaments datée du 26/02/2002 précise que l'étude doit porter sur l'ensemble des prescriptions, que l'indication soit remboursée ou non.

Le suivi de ces spécialités mis en place par les deux laboratoires est conjoint (le protocole d'étude est commun) et est placé sous la responsabilité du laboratoire Lilly.

Le protocole a été validé par la Commission de la transparence le 08/03/05, l'étude ayant débutée fin janvier 2005.

Dans le cadre de la réinscription de leur spécialité, les laboratoires Lilly et Pierre Fabre médicament ont déposé les résultats préliminaires de cette étude.

2. Schéma général de l'étude VISION

Cette étude observationnelle devait inclure, par le biais d'un échantillon tiré au sort de pharmacies après stratification géographique régionale, toutes les patientes se présentant avec une prescription de raloxifène sur la période de janvier à juin 2005. Le suivi des patientes s'étend sur 12 mois, avec trois périodes de recueil auprès de la patiente et de son médecin : à l'inclusion, à 6 mois et à 12 mois.

Une population de 1971 patientes a été incluse dans l'étude. Les résultats préliminaires présentés correspondent aux données à l'inclusion.

3. Principaux résultats à l'inclusion

3.1. Bilan de participation des pharmacies, patientes et médecins

Sur 1424 pharmacies contactées, 662 ont refusé de participer et 211 ont déclaré une délivrance nulle de raloxifène. Ainsi, il y a eu 551 pharmacies ayant accepté de participer (taux de participation de 38.7%) et 538 ayant proposé l'enquête à une ou des patientes (37.8% du total des pharmacies contactées).

Sur 3775 ordonnances présentées, 3734 patientes ont été incluses dans le registre. 2628 patientes ont participé à l'étude (taux de participation de 70.4%) et 75% d'entre-elles (n=1971) ont renvoyé leur questionnaire d'inclusion¹.

¹ Le protocole prévoyait d'inclure 600 pharmacies afin d'obtenir un effectif d'au moins 1 100 patientes.

Dans l'hypothèse où le nombre de médecins sollicités serait égal au nombre de questionnaires « patiente » d'inclusion retournés (soit n=1971), 30.2% d'entre eux ont retourné le questionnaire médical d'inclusion (n=595).

3.2. Représentativité des résultats de l'étude VISION

3.2.1. Représentativité des pharmacies

Cette analyse, bien que prévue au protocole, ne figurait pas dans les résultats présentés. Une demande complémentaire a été faite auprès du laboratoire Lilly, le 20 mars 2006. La réponse du laboratoire a été faite ce même jour et complétée le 05 avril 2006.

Le laboratoire a transmis le taux de participation des pharmacies par région (cf. tableau 47bis ci-dessous). Le taux moyen de participation était de 38,7%. Les taux de participation par région variaient entre 28,4% pour l'Ile de France et 68,75% pour l'Alsace.

Tableau 47bis : Participation des pharmacies par région

Région	Taux de participation
Alsace	68.75
Aquitaine	36.36
Auvergne	42.86
Basse-Normandie	63.16
Bourgogne	50.00
Bretagne	56.86
Centre	35.48
Champagne-Ardenne	44.00
Franche-Comté	55.00
Haute-Normandie	53.85
Ile-de-France	28.41
Languedoc-Roussillon	42.37
Limousin	42.86
Lorraine	45.00
Midi-Pyrénées	40.30
Nord-Pas-de-Calais	32.48
Pays de la Loire	40.00
Picardie	50.00
Poitou-Charentes	36.17
Provence-Alpes-Côte d'Azur	38.71
Rhône-Alpes	44.25

Par ailleurs, une analyse comparative du profil des pharmacies participantes à celui des pharmacies qui ont refusé de participer ou n'avaient pas eu de délivrance de raloxifène au cours du dernier mois a été effectuée sur les critères suivants : nombre de titulaires dans la pharmacie, nombre d'adjoints, volume de vente du dernier mois et nombre de femmes avec prescription de raloxifène sur le dernier mois (cf. tableau 47 ter ci-dessous), sans comparaison de la répartition géographique des pharmacies ayant participé à l'étude à l'échelon national.

Cette analyse montre que les pharmacies participantes ont une plus grande activité que les pharmacies non participantes et ont délivré plus souvent du raloxifène au cours du dernier mois.

Tableau 47 ter : Comparaison Pharmacies participantes vs non participantes

Ensemble des pharmacies	Participantes (551)	Non-participantes (873)	Total (1424)	p
Nb de titulaires	1.389 (0.547) [1-1-4](527)	1.347 (0.571) [1-1-5](623)	1.366 (0.56) [1-1-5](1150)	0.202
Nb d'adjoints	1.116 (0.95) [0-1-5](526)	1.04 (1.395) [0-1-20](606)	1.075 (1.209) [0-1-20](1132)	0.289
Volume des ventes dernier mois	7.165 (5.59) [0-6-60](551)	4.144 (5.58) [0-2-30](548)	5.659 (5.783) [0-4-60](1099)	0.000
Nb femmes avec prescription de raloxifène dernier mois	6.95 (5.062) [0-5-28](535)	3.737 (5.298) [0-2-30](518)	5.369 (5.421) [0-4-30](1053)	0.000

Une analyse similaire a été effectuée entre les pharmacies participantes et l'ensemble des pharmacies françaises (cf. tableau ci-dessous), sur les deux premiers critères (nombre de titulaires et nombre d'adjoints). Les pharmacies participantes ont un nombre moyen de titulaires et d'adjoints plus élevé que les moyennes nationales.

Comparaison des pharmacies participantes à l'ensemble des pharmacies françaises

Caractéristiques des pharmacies	Participantes (551)	France (22658)
Nombre de titulaires	1.389 (0.547)	1.23
Nombre d'adjoints	1.116 (0.95)	0.95
Volume des ventes dernier mois	7.165 (5.59)	NA
Nombre de femmes avec prescription de raloxifène dernier mois	6.95 (5.062)	NA

3.2.2. Représentativité des patientes incluses dans l'étude

3.2.2.1. Profil des patientes en fonction de leur participation ou non à l'étude

Une comparaison des patientes en fonction de leur participation ou non à l'étude a été effectuée sur les critères suivants : âge, spécialité du prescripteur et co-prescriptions associées. Les patientes incluses dans l'étude sont plus jeunes que celles n'ayant pas accepté de participer (âge moyen 65 ans versus 68 ans, $p > 0.001$).

Le nombre de non-réponses est important pour les patientes non participantes en ce qui concerne la spécialité du prescripteur (306 non réponses sur 1106 cas, soit 27.7% des cas) et les co-prescriptions (314 non réponses sur 1106 cas, soit 28.1% des cas).

Parmi les cas renseignés, les prescripteurs sont moins souvent des généralistes (60% versus 74%) et plus souvent des gynécologues (32% versus 21%) chez les femmes participantes que chez les non-participantes ($p < 0.001$).

En ce qui concerne les co-prescriptions, parmi celles étant renseignées, elles sont en revanche moins fréquentes chez les femmes participantes que chez les non-participantes à l'étude (60% versus 65%, $p < 0.001$). La co-prescription de calcium-vitamine D se retrouve plus souvent chez les femmes participantes que chez les non-participantes (35% versus 29%, $p > 0.001$).

Tableau 47 : Etude VISION – Profil des patientes en fonction de leur participation ou non à l'étude

	Patientes inscrites dans le registre (N=3734)		p
	Patientes participantes (N=2628)	Patientes non participantes (N=1106)	
Co – prescriptions*\$			
Pas de co-prescription	1586 (60%)	523 (65%)	<0.001
Calcium vitamine D	927 (35%)	234 (29%)	<0.001
Autres**	141 (5%)	47 (6%)	ns
Non renseigné	22	314	

* les données manquantes ne sont pas prises en compte dans le calcul des pourcentages.

** Oestrogènes, oestro-progestatifs, Fosamax, Actonel, Didronel, Forsteo

§ Les patientes pouvaient avoir plusieurs traitements co-prescrits.

3.2.2.2. Profil des patientes en fonction de la participation ou non à l'étude du médecin prescripteur

L'âge des patientes (en moyenne de 65 ans) ne diffère pas de manière statistiquement significative selon la participation ou non du médecin prescripteur à l'étude.

Il n'y a également pas de différence statistiquement significative selon la participation ou non du médecin prescripteur à l'étude sur les autres critères : spécialité du prescripteur, niveau d'études et activité professionnelle des patientes, existence d'un traitement hormonal de la ménopause, type de traitement par raloxifène (renouvellement ou non), présence d'au moins une fracture depuis la ménopause ou non.

3.3. Caractéristiques des patientes incluses dans l'étude VISION (questionnaires patientes/n=1971)

Les patientes sont âgées en moyenne de 65 ans et retraitées dans la plupart des cas (73%). 98% d'entre-elles ont déclaré être ménopausée et seules 4% ont dit être actuellement sous traitement hormonal de la ménopause. L'âge moyen de la ménopause se situe à 49 ans (+/- 6 ans).

30% des patientes ont déclaré avoir eu au moins une fracture depuis la ménopause (une fracture dans 19% des cas et deux ou plus dans 11% des cas). Il s'agissait d'une fracture vertébrale dans 13% des cas, d'une fracture du poignet dans 12% des cas et d'une fracture du col fémoral dans 2% des cas.

Pour 50% des patientes, le diagnostic d'ostéoporose était connu avant le traitement par raloxifène et 62% d'entre-elles ont déclaré avoir reçu un traitement anti-ostéoporotique

antérieur : calcium et/ou vitamine D (dans 42% des cas), traitement hormonal de la ménopause (25%) et biphosphonate (24%).

86% des ordonnances présentées à la pharmacie correspondaient à un renouvellement de traitement par raloxifène. Aucun traitement n'était co-prescrit dans 60% des cas. En cas de co-prescription, c'est un traitement par calcium-vitamine D qui est le plus souvent retrouvé sur la même ordonnance (dans 85% des cas).

Les prescripteurs sont le plus souvent des médecins généralistes (57%), des gynécologues (33%), et, dans une moindre mesure, des rhumatologues (7%).

3.4. Résultats issus des questionnaires médecins (n=595)

Les motifs de prescription initiale d'Evista® ou d'Optruma® les plus souvent retrouvés sont l'ostéoporose non fracturaire (36% des cas), l'ostéoporose fracturaire (26% des cas), la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées (28% des cas) et un traitement par corticothérapie depuis plus de 3 mois (2% des cas). Au total, 92% des patientes étaient traitées pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose.

1% des autres patientes présentaient une fracture non liée à l'ostéoporose ; les autres raisons de mise sous traitement n'ont pas été détaillées.

64% des patientes présentent un ou plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose. Les facteurs de risque les plus souvent cités sont : l'âge égal ou supérieur à 65 ans (50% des cas), les antécédents familiaux de fracture (19% des cas), les antécédents de fracture lors d'un traumatisme minime (17% des cas), l'âge de la ménopause inférieur à 40 ans (11%) et l'indice de masse corporelle inférieur à 19 kg/m² (9%).

Un examen ostéodensitométrique aurait été réalisé avant l'initiation du traitement chez 452 patientes (parmi les 595 patientes pour lesquelles le questionnaire médical était rempli, soit 76%). Dans 348 cas (77%), des résultats ostéodensitométriques étaient disponibles. Le T-score était inférieur ou égal à -2.5 dans 179 cas (51% de cas), définissant une ostéoporose. Dans 127 cas (37%), le T-score était compris entre -2.5 et -1 (ostéopénie). Dans 42 cas (12%) la densité minérale osseuse était normale (T-score > -1). Cet examen a été moins souvent effectué chez les patientes avec antécédent de fracture lors d'un traumatisme minime, chez les patientes âgées de plus de 65 ans et celles qui ont eu une ménopause précoce.

Concernant l'observance depuis le traitement, seuls les questionnaires de suivi à 6 mois et 12 mois permettront de mieux renseigner ce problème. Toutefois, à l'inclusion, parmi les patientes pour lesquelles il s'agissait d'un renouvellement d'ordonnance, 16% ont mentionné avoir interrompu leur traitement pendant plus d'une semaine.

4. Conclusion

La représentativité de l'échantillon « pharmacies » ne semble pas totalement assurée [taux de participation par région très variable (malgré une stratification de l'échantillon « pharmacies » sur la région d'implantation notamment), plus grande activité des pharmacies participantes (nombre de titulaires et d'adjoints plus élevés, volume des ventes du dernier mois plus important)].

Par ailleurs, les patientes incluses dans l'étude sont plus jeunes que celles n'ayant pas accepté de participer. Ce risque avait été soulevé par le groupe ISP lors de l'examen du protocole d'étude.

La prescription de raloxifène respecte les indications de l'AMM dans 90% des cas.

Une ostéodensitométrie a été réalisée dans 76% des cas. Elle montre une ostéoporose dans 51% des cas renseignés (T-score inférieur ou égal à -2.5)². Seules 30% des femmes ont déclaré avoir eu au moins une fracture depuis la ménopause et donc respecter les conditions de prise en charge du traitement par raloxifène.

5. Etude de la CNAMTS réalisée en 2002³

Le laboratoire a également présenté les principaux résultats de l'étude conduite par la CNAMTS en 2002 sur les médicaments indiqués dans l'ostéoporose post-ménopausique. Les résultats présentés ci-dessous sont directement tirés du rapport de la CNAMTS.

5.1.1. Schéma général de l'étude

La CNAMTS a analysé un échantillon des prescriptions, délivrées au mois de mars 2002 dans huit régions volontaires et dont le remboursement a été constaté entre le 1^{er} mars et le 31 juillet 2002, des principales spécialités indiquées dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique : les biphosphonates (acide étidronique/Didronel®, acide alendronique/Fosamax® et acide risédronique/Actonel®) et un modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes, le raloxifène (Evista® et Optruma®). 1627 questionnaires concernaient une prescription de raloxifène.

5.1.2. Comparaison de l'échantillon de l'étude VISION avec celui de l'étude de la CNAMTS

Les deux études n'ont pas été réalisées sur la même période. On peut toutefois relever certains éléments.

Il existe une différence statistiquement significative en ce qui concerne la spécialité du prescripteur entre l'échantillon de l'étude CNAMTS et celui inclus dans cette étude. L'étude CNAMTS retrouve plus de médecins généralistes à l'origine de la prescription que l'étude VISION (66% versus 60%, $p < 0.001$).

L'étude VISION ne décrit pas plus les médecins prescripteurs (pas de résultats sur l'âge, le sexe des praticiens).

En ce qui concerne les patientes incluses, les résultats de ces deux enquêtes sont concordants. L'âge moyen des patientes est légèrement supérieur dans l'étude CNAMTS (68.9 ans +/- 0,4 ans versus 65 +/- 8 ans). Dans les deux études, une forte proportion de femmes est ménopausée (99.9% dans l'étude CNAMTS et 98% dans l'étude VISION).

² L'OMS a proposé de classer l'échelle des diminutions de la masse osseuse en quatre niveaux :

Niveau 1 : masse osseuse « normale », la densité minérale osseuse (DMO) diffère de moins d'un écart-type de la moyenne de référence (T score supérieur à -1)

Niveau 2 : masse osseuse faible (ostéopénie) T score compris entre -1 et $-2,5$

Niveau 3 : ostéoporose, T score inférieur à $-2,5$

Niveau 4 : ostéoporose grave, l'ostéoporose est d'autant plus grave, et le risque fracturaire plus grand, que le T score diminue au-delà de $-2,5$

³ CNAMTS Direction des Risques Maladie « Bon usage du médicament – Ostéoporose : étude des prescriptions des biphosphonates : alendronate 10 mg, étidronate 400 mg, risédronate 5 mg et du raloxifène 60 mg » Juin 2004.

5.1.3. Résultats sur caractéristiques des patients, les conditions d'utilisation et le bon usage du raloxifène

Parmi l'ensemble des patients, 77% avaient au moins un facteur de risque ; les plus fréquemment cités étant un antécédent personnel de fracture liée à un traumatisme mineur (44% des cas), un antécédent maternel de fracture ostéoporotique (30% des cas), une immobilisation prolongée ou une inactivité (21% des cas), un IMC faible (19% des cas), une ménopause précoce (13% des cas).

En revanche, plus d'un patient sur cinq ne présentait aucun facteur de risque. L'âge n'était pas considéré comme facteur de risque dans le rapport CNAMTS, contrairement à l'étude VISION.

La répartition des motifs de prescription est différente entre les deux études ($p < 0.001$). L'ostéoporose fracturaire représente le motif de prescription majoritaire dans l'étude CNAMTS (51.9% des cas), alors qu'elle ne représente que 26% des motifs de prescription dans l'étude VISION. Dans l'étude VISION, les motifs les plus souvent cités sont l'ostéoporose non fracturaire (36% des cas versus 28% dans l'étude CNAMTS) et la prévention de l'ostéoporose (28% des cas versus 17% dans l'étude CNAMTS)⁴.

Une ostéodensitométrie a été réalisée, au moins une fois, dans 60% des cas. Dans 40% des cas, le médecin n'a pas fourni les résultats de l'examen. Parmi les examens renseignés, le T-score était inférieur ou égal à -2.5 dans 382 cas (65% des cas renseignés), définissant une ostéoporose. Dans 192 cas (32%), le T-score était compris entre -2.5 et -1 (ostéopénie). Dans 18 cas (2%) la densité minérale osseuse était normale (T-score > -1).

La posologie prescrite était de 1 comprimé par jour pour la quasi-totalité des patients.

Dans 75% des cas, le traitement par raloxifène s'est substitué à un autre traitement. Les spécialités substituées étaient le plus souvent des oestro-progestatifs (35% des cas) à cause de la survenue d'effets indésirables le plus souvent (52% des cas), l'association calcium-vitamine D (29%) et Didronel 400 mg (23% des cas), le plus souvent du fait, dans ces deux derniers cas, d'une efficacité supposée supérieure.

Sur la même ordonnance, dans un quart des cas, un traitement était co-prescrit. Le plus souvent, il s'agissait de l'association calcium-vitamine D (80% des cas). Au total, on retrouve du calcium dans 94% des co-prescriptions et des oestrogènes dans 6% des cas.

Dans 97% des cas, les prescriptions de raloxifène respectaient l'indication de l'AMM et 3% étaient hors AMM.

Par ailleurs, 48% des prescriptions ne respectaient pas les indications remboursables. La proportion de non-respect était plus importante pour Evista® (52%) que pour Optruma® (36%). La proportion de non-respect variait également selon la spécialité du prescripteur : 68% pour les gynécologues, 51% pour les rhumatologues et 39% pour les médecins généralistes.

⁴ Depuis la réalisation de l'étude de la CNAMTS, l'Afssaps a publié des recommandations sur les THS dans lesquelles ces derniers sont désormais réservés à certaines situations cliniques précises. Le rapport de la CNAMTS a souligné qu'un transfert de patients sous THS vers les biphosphonates et le raloxifène pourrait avoir lieu pour l'indication de prévention.