

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé

INTRODUCTION

Une extension d'indication a été octroyée aux laboratoires Procter & Gamble le 31/01/07 pour la spécialité Actonel® 35 mg, comprimé pelliculé

Cette extension d'indication concerne l'utilisation du risédronate dans le traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à haut risque de fracture.

Le principe actif de cette spécialité est un bisphosphonate (le risedronate monosodique).

Le risédronate monosodique est un pyridinil bisphosphonate qui se fixe sur l'hydroxyapatite osseuse et inhibe la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste ; le remodelage osseux est réduit alors que la minéralisation osseuse est préservée.

Définition et épidémiologie de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture. Les fractures caractéristiques de la maladie sont celles des vertèbres (encore appelées tassements vertébraux), de l'extrémité supérieure du fémur et de l'extrémité distale de l'avant-bras (fracture de Pouteau-Colles).

D'un point de vue général, l'ostéoporose de l'homme est une pathologie plus rare et plus hétérogène comparativement à l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme. Environ 50 % des ostéoporoses masculines sont d'origines secondaires, iatrogènes (corticothérapie) ou endocriniennes (hypogonadisme).

1. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Dans la mesure où la forme pharmaceutique reste inchangée, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial d'Actonel® 35 mg, comprimé.

2. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

Aucune donnée complémentaire au dossier toxicologique initial d'Actonel® 35 mg, comprimé n'a été fournie. Les données de toxicologie reposent donc sur les travaux initiaux relatifs à la molécule. Aucune différence relative au sexe n'a été mise en évidence.

3. DONNES CLINIQUES

3.1 EFFICACITE

Le dossier fourni comporte une étude pivot d'efficacité chez l'homme et une étude supportive de non infériorité chez la femme.

Le dosage proposé chez l'homme est identique à celui de la femme ménopausée.

3.1.1 Etude de non infériorité

Cette étude, déjà soumise en 2002, a permis l'obtention de l'AMM du risédronate 35 mg/semaine. Il s'agit d'un essai multicentrique de phase III, en double aveugle, réalisé chez 1456 femmes ménopausées, randomisées en 3 groupes de traitement (groupe 5 mg/jour, groupe 35 mg/semaine et groupe 50 mg/semaine).

L'objectif principal était de démontrer la non infériorité d'une dose de 35 mg de risédronate par semaine, versus une dose journalière, en évaluant le pourcentage de changement de la densité minérale osseuse vertébrale (critère principal) par rapport aux valeurs initiales après un an de traitement.

Les résultats à un an sur le critère principal montraient que le dosage 35 mg par semaine était non inférieur au dosage journalier.

3.1.2 Etude pivot d'efficacité (étude 2001092)

Il s'agissait d'une étude multicentrique de phase III, contrôlée versus placebo, réalisée chez 284 hommes randomisés selon un ratio de un patient sous placebo pour deux sous Risédronate 35mg/semaine, pendant une durée de deux ans.

L'objectif principal était l'évaluation de la modification de densité minérale osseuse (DMO) au rachis lombaire par rapport à la valeur initiale, après deux ans de traitement.

Les patients recevaient par ailleurs une supplémentation quotidienne en calcium à 1000 mg/j et en vitamine D à 400-500 UI/j.

Les critères d'inclusion – exclusion éliminaient les ostéoporoses masculines secondaires, notamment iatrogènes (corticothérapie) et endocriniennes (hypogonadisme).

L'ostéoporose était définie sur des critères densitométriques avec soit un T Score ≤ -2 au col fémoral et ≤ -1 au rachis lombaire, soit un T Score ≤ -1 au col fémoral et ≤ -2.5 au rachis lombaire.

A la demande des autorités de santé américaines et pour des raisons éthiques, un amendement au protocole initial de l'étude a exclu les patients à haut risque de fractures, défini par un antécédent de plus d'une fracture de fragilité liée à l'ostéoporose ou une fracture récente dans les six mois précédents l'inclusion dans l'étude.

Plusieurs critères secondaires d'efficacité ont également été évalués : la DMO au rachis lombaire et à l'extrémité supérieure du fémur à 6, 12 et 24 mois, le taux de patients répondeurs à 24 mois définis par une augmentation de la DMO sous traitement, les taux de biomarqueurs biologiques du remodelage osseux (à 3, 6, 12 et 24 mois) et la taille.

La population incluse recouvre une large fourchette d'âge et de valeurs initiales de densitométrie. 34% des patients inclus dans l'étude avaient un antécédent de fracture de fragilité et 40% d'entre eux avaient plus de 65 ans. Les deux groupes, placebo et risédronate 35 mg/semaine, étaient comparables à l'inclusion exceptés pour la taille (différence moyenne de 20mm en plus pour les patients du groupe risédronate).

Cette étude a démontré une efficacité statistiquement supérieure du risédronate 35 mg par semaine comparée au placebo dans l'augmentation de la DMO lombaire à 2 ans, avec une différence moyenne de 4.53% entre les deux groupes (5.75% dans le groupe risédronate versus 1.22% dans le groupe placebo).

De plus, 74% des patients dans le groupe traité par risédronate ont une augmentation au moins égale à 3% de la DMO lombaire à deux ans comparée à la valeur pré-thérapeutique. Ces données sont comparables aux résultats obtenus dans les études évaluant l'efficacité du risédronate 5 mg/jour et 35 mg/semaine dans l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme.

Concernant les critères secondaires, l'analyse des marqueurs biochimiques du remodelage osseux a montré une diminution significative et comparable chez l'homme et chez la femme d'environ 40% pour les marqueurs de résorption osseuse et de 25% pour la phosphatase alcaline osseuse (BAP).

Les analyses en sous-groupes, basées sur l'âge, la fonction gonadique, la valeur initiale de la DMO lombaire ont montré une efficacité comparable du risédronate 35 mg dans ces différents sous-groupes.

3.2 SECURITE

Le profil de sécurité de la spécialité est comparable chez l'homme et chez la femme.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

La spécialité Actonel® 35 mg présente un rapport bénéfice/risque positif dans la prise en charge de l'ostéoporose masculine.

L'extension d'indication proposée « *Traitement de l'ostéoporose chez les hommes à haut risque de fracture* » est en accord avec le nouveau guideline sur le traitement de l'ostéoporose et avec les recommandations internationales de stratégie thérapeutique visant à ne traiter que les patients à haut risque, défini sur plusieurs paramètres dont la DMO.

Bien que la population incluse soit plutôt à faible risque fracturaire comparé aux populations des études conduites chez les femmes ostéoporotiques dont l'objectif principal était la réduction du risque de fracture, le risque fracturaire chez l'homme apparaît comparable à celui des études dont l'objectif principal est une variation des résultats densitométriques.

Néanmoins, l'efficacité anti-fracturaire de la spécialité n'ayant pas été démontrée de façon directe chez l'homme dans l'essai clinique réalisé, la phrase suivante a été rajoutée dans la rubrique 5.1 propriétés pharmacodynamiques : « *l'efficacité antifracturaire n'a pas été démontrée dans cette étude* ».

CONCLUSION

Une extension d'indication a été octroyée pour la spécialité Actonel® 35 mg, comprimé pelliculé dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture : « *Traitement de l'ostéoporose chez les hommes à haut risque de fracture* »

La dose recommandée est de 35 mg par semaine.