



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 avril 2015

STEOVESS 70 mg, comprimé effervescent

B/4 (CIP : 34009 266 831 1 5)

B/12 (CIP : 34009 266 832 8 3)

Laboratoire EXPANSCIENCE

DCI	alendronate de sodium
Code ATC (2014)	M05BA04 (bisphosphonate)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. STEOVESS réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure décentralisée, état membre de référence : le Royaume-Uni) : 30/03/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament hybride ¹ (forme pharmaceutique différente de FOSAMAX 70 mg) Cette spécialité fait l'objet d'un Plan de Gestion de Risque (PGR).

Classification ATC	2014	
	M	Système musculo-squelettique
	M05	Médicaments pour le traitement de maladies osseuses
	M05B	Médicaments affectant la structure et la minéralisation osseuse
	M05BA	Biphosphonates
	M05BA04	Acide alendronique

02 CONTEXTE

La présente demande concerne l'inscription de STEOVESS 70 mg (alendronate de sodium), comprimé effervescent sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

STEOVESS 70 mg comprimé effervescent est un médicament hybride² dont le médicament de référence est FOSAMAX 70 mg comprimé. Il s'agit d'une nouvelle formulation d'alendronate 70 mg, sous forme de comprimé effervescent, se dissolvant dans l'eau avant ingestion pour former une solution tamponnée permettant d'augmenter le pH gastrique.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. STEOVESS réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. »

03.2 Posologie

« La posologie recommandée est de 1 comprimé effervescent à 70 mg une fois par semaine (...). »

¹ Il s'agit d'un type de médicament dont l'AMM repose en partie sur les résultats d'essais cliniques du médicament de référence et en partie sur de nouvelles données.

² Article 10(3) de la directive Européenne 2001/83/CE

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

S'agissant d'un médicament hybride, l'efficacité et la tolérance de STEOVESSE dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique s'appuient sur les données bibliographiques disponibles pour l'alendronate. Le laboratoire n'a réalisé aucune étude clinique d'efficacité et de tolérance mais une **étude de bioéquivalence** décrite ci-après.

Une étude exploratoire évaluant les différences entre FOSAMAX 70 mg comprimé et deux formulations effervescentes d'alendronate, dont STEOVESSE, en termes de vidange gastrique et de pH gastrique, a été présentée. Cette étude ayant inclus 12 femmes (dont 2 n'ayant pas reçu les produits) ne sera pas décrite.

04.1 Efficacité

Etude de bioéquivalence :

La bioéquivalence était établie si les intervalles de confiances à 90% des ratios entre STEOVESSE 70 mg comprimé effervescent et FOSAMAX 70 mg comprimé, concernant la quantité d'alendronate excrétée dans les urines durant l'intervalle 0-48h et concernant le taux d'excrétion maximal, étaient compris entre 80% et 125%.

Un total de 70 femmes a été inclus dans l'étude. Le rapport concernant la quantité d'alendronate excrétée dans les urines durant l'intervalle 0-48h a été de 87,87% (IC_{90%} [80,57 ; 95,82]) et celui concernant le taux d'excrétion maximal a été de 87,44% (IC_{90%} [80,11 ; 95,44]), démontrant ainsi la **bioéquivalence de STEOVESSE à FOSAMAX 70 mg.**

04.2 Tolérance

▮ Données issues de l'étude de bioéquivalence

Dans l'étude de bioéquivalence, l'incidence des **effets indésirables observés avec STEOVESSE comprimé effervescent a été comparable à FOSAMAX comprimé.**

▮ Données issues du RCP

Les effets indésirables fréquents listés dans le RCP de la spécialité STEOVESSE sont les mêmes que ceux listés dans celui de FOSAMAX et sont les suivants :

- douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien, dysphagie, ballonnement abdominal, régurgitation acide ;
- céphalées, étourdissements, vertige ;
- douleurs ostéo-articulaires ou musculaires parfois sévères, gonflement des articulations ;
- alopecie, prurit, asthénie, œdème périphérique.

▮ Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni des données de tolérance obtenues depuis la commercialisation de STEOVESSE aux USA (période du 12 mars 2012 au 11 décembre 2014) et dans quelques pays européens (période du 1^{er} mai au 31 octobre 2014). L'exposition mondiale est estimée à 8 000 patients-année et ces données n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable non mentionné dans le RCP.

▮ Plan de Gestion de Risque (PGR) :

Le PGR inclut l'analyse mensuelle et la rédaction de rapports de pharmacovigilance tous les 6 mois concernant les cas de toxicité œsophagienne, gastrite, ulcère gastrique, duodénite et erreurs médicamenteuses, et ceci pendant 2 ans après la commercialisation.

04.3 Stratégie thérapeutique

La place de STEOVES 70 mg comprimé effervescent est la même que celle de FOSAMAX 70 mg comprimé dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique³.

04.4 Programme d'études

Une étude observationnelle de surveillance post-mise sur le marché doit être mise en place en Europe à la demande de l'état membre de référence, le Royaume-Uni. Elle est destinée à évaluer, dans une population de patientes traitées par STEOVES :

- les événements indésirables (toxicité œsophagienne, gastrites, ulcères gastriques, duodénites),
- les erreurs médicamenteuses connues avec les bisphosphonates.

Il s'agit d'une étude prospective, non interventionnelle, multicentrique, internationale, non comparative, avec un suivi d'un an, chez des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique. Le nombre de patientes à recruter est de 1 100 patientes pour disposer de 1 000 patientes évaluables. Il est prévu que cette étude démarre début 2015 ; le rapport de l'étude devrait être disponible en 2019.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que :

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.
- ▶ STEOVES est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables, comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe des bisphosphonates, est modéré.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par STEOVES est important dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :

- 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).

³ HAS. Bon usage du médicament. Les médicaments de l'ostéoporose Juin 2014
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2

05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un médicament hybride qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport à FOSAMAX 70 mg comprimé.

05.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, à la posologie de l'AMM, et dans un périmètre limité au :

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

- 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). »

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

► Conditionnements

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