

# **BON USAGE DU MEDICAMENT**

## **OSTEOPOROSE**

**Etude des prescriptions des  
biphosphonates :  
alendronate 10 mg,  
étidronate 400 mg,  
risédronate 5 mg  
et du raloxifène 60 mg**

**JUIN 2004**



**l'Assurance Maladie**  
des salariés - sécurité sociale

**caisse nationale**

**MAITRISE D'OUVRAGE**

CNAMTS - Direction des Risques Maladie (DRM)

**MAITRISE D'OEUVRE**

Carine BUSIN (DRM)  
Emmanuel GOMEZ (DRM)  
Christophe ORLANDINI (DRM)  
Martine PIGEON (DRM)

**AVEC LA PARTICIPATION****Pour la méthodologie**

Armelle PALU LABOUREU (DRM)

**Pour la conception des requêtes :**

Dr Jean Louis DESPRAS (ELSM Ajaccio)

**Pour la coordination locale et régionale de l' enquête :**

Dr Odette BASTOS (ELSM Paris)  
Dr Marie Noëlle CHOPIN (ELSM Havre)  
Dr Jean Louis DESPRAS (ELSM Ajaccio)  
Dr Dominique MOLLET (ERSM Nord Picardie)  
Xavier PIERI (URCAM Corse)  
Dr Lina SILVERA (DRSM Ile de France)  
Dr Michèle URBANSKI (ELSM Rennes)  
Dr Jean Luc ZANNI (ERSM Bourgogne)  
Dr Fabrice ZEHNER (ELSM Agen)

**Pour les données de consommations**

Bénédicte CRIQUILLON (Direction des Statistiques et des Etudes)

**Remerciements**

Au Dr Serge PERROT (Praticien Hospitalier - Hôpital Cochin - Hôpital Européen Georges Pompidou) et au Pr Gilles BOUVENOT (Professeur de thérapeutique - Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille) pour leur participation à cette enquête.

## SOMMAIRE

<b>RESUME .....</b>	<b>4</b>
<b>1 CONTEXTE DE L'ETUDE ET OBJECTIFS .....</b>	<b>8</b>
1.1 Contexte et enjeux .....	8
1.2 Objectifs.....	11
<b>2 MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>11</b>
2.1 Etat des lieux de la consommation.....	11
2.2 Etude des prescriptions .....	12
2.2.1 Population source.....	12
2.2.2 Echantillonnage .....	12
2.2.3 Recueil des informations.....	13
2.2.4 Information préalable.....	14
2.2.5 Documentation et référentiels .....	14
2.2.6 Analyse de données.....	14
<b>3 RESULTATS .....</b>	<b>16</b>
3.1 Etat des lieux de la consommation.....	16
3.1.1 Montants remboursables .....	16
3.1.2 Quantités.....	22
3.2 Etude des prescriptions de Fosamax® 10 mg, Didronel® 400 mg, Actonel® 5 mg, Evista® 60 mg, Optruma® 60 mg .....	26
3.2.1 Bilan du déroulement de l'enquête médicale.....	26
3.2.2 Prescriptions de FOSAMAX® 10 mg.....	29
3.2.2.1 Caractéristiques des prescripteurs.....	29
3.2.2.2 Caractéristiques des patients .....	30
3.2.2.3 Prescription et traitement.....	32
3.2.2.4 Co-prescriptions.....	40
3.2.3 Prescriptions de DIDRONEL® 400 mg.....	41
3.2.3.1 Caractéristiques des prescripteurs.....	41
3.2.3.2 Caractéristiques des patients .....	42
3.2.3.3 Prescription et traitement.....	44
3.2.3.4 Co-prescriptions.....	50
3.2.4 Prescriptions d'ACTONEL® 5 mg .....	52
3.2.4.1 Caractéristiques des prescripteurs.....	52
3.2.4.2 Caractéristiques des patients .....	53
3.2.4.3 Prescription et traitement.....	55
3.2.4.4 Co-prescriptions.....	62
3.2.5 Prescriptions d'EVISTA® 60 mg et d'OPTRUMA® 60 mg (DCI : raloxifène).....	63
3.2.5.1 Caractéristiques des prescripteurs.....	63
3.2.5.2 Caractéristiques des patients .....	64
3.2.5.3 Prescription et traitement.....	66
3.2.5.4 Co-prescriptions.....	73
<b>4 DISCUSSION.....</b>	<b>74</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>79</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>80</b>

## RESUME

L'ostéoporose est une maladie osseuse fréquente souvent appelée "l'épidémie silencieuse" ; elle provoque une diminution de la résistance osseuse, entraînant une fragilité responsable de fractures.

La prévalence de l'ostéoporose devrait s'accroître au cours des prochaines années, compte tenu du vieillissement de la population, ce qui constitue un problème de santé publique avec des répercussions sur la qualité de vie des malades.

La place dans la stratégie thérapeutique de chacune des classes pharmacologiques reconnues pour avoir une action dans la prévention de la perte osseuse ou la survenue de nouvelles fractures et/ou une efficacité dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique ne fait pas aujourd'hui l'objet d'un consensus et donc de recommandations.

Les indications octroyées dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de certains produits sont plus larges que le champ du remboursement par la collectivité (Indications Thérapeutiques Remboursables - ITR). Dans ce cadre, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie a décidé d'analyser les modalités de prescription de **trois biphosphonates** :

l'acide alendronique - Fosamax<sup>®</sup> 10 mg (sous forme d'alendronate),

l'acide étidronique - Didronel<sup>®</sup> 400 mg (sous forme d'étidronate),

l'acide risédronique - Actonel<sup>®</sup> 5 mg (sous forme de risédronate),

**et d'un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes**, le raloxifène commercialisé sous le nom d'Evista<sup>®</sup> 60 mg et Optruma<sup>®</sup> 60 mg. Ces médicaments doivent faire l'objet d'un suivi attentif, en particulier parce qu'ils ne sont pas remboursés dans la prévention de l'ostéoporose alors que certains d'entre eux bénéficient de l'indication AMM dans la prévention.

Cette étude comporte deux volets :

- un état des lieux de la consommation des spécialités utilisées dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose,
- une étude des prescriptions de : Didronel<sup>®</sup> 400 mg, Fosamax<sup>®</sup> 10 mg, Actonel<sup>®</sup> 5 mg, Evista<sup>®</sup> 60 mg et Optruma<sup>®</sup> 60 mg.

L'étude des prescriptions a porté sur huit régions volontaires : Aquitaine, Bourgogne, Bretagne, Corse, Franche-Comté, Haute Normandie, Ile de France et Nord-Pas-de-Calais.

Dans chaque région, un échantillon de prescriptions sur chaque produit a été réalisé (Evista<sup>®</sup> 60 mg et Optruma<sup>®</sup> 60 mg ont été rassemblés dans un même échantillon) et des questionnaires ont été envoyés aux prescripteurs.

7 209 questionnaires ont été exploités : 1648 Fosamax<sup>®</sup> 10 mg, 2280 Didronel<sup>®</sup> 400 mg; 1654 Actonel<sup>®</sup> 5 mg et 1627 raloxifène.

L'analyse de la consommation des biphosphonates et du raloxifène à partir des données du Régime Général de l'Assurance Maladie met en exergue que les dépenses n'ont cessé de progresser de façon importante depuis 2000 : le montant présenté au remboursement est ainsi passé d'environ 40 M€ en 2000 à près de 150 M€ en 2003.

Cette progression est essentiellement liée à l'introduction de nouvelles molécules en 2001 et à la commercialisation de nouveaux dosages améliorant les conditions d'administration des traitements existants en 2002 et 2003.

En parallèle, le marché des traitements hormonaux substitutifs remboursables dans la prévention de l'ostéoporose accuse une décroissance en 2003 (-14,2%). Cette décroissance est très certainement liée à la remise en question de leur rapport bénéfice/risque comme traitement systématique contre la perte osseuse. Cette actualité a sans doute participé à la croissance des prescriptions du raloxifène et des biphosphonates, même si ceux-ci ne devraient pas être pris en charge dans la prévention (indication hors champ de remboursement).

Cette étude montre qu'une grande part des prescriptions ne respectait pas les référentiels : selon les spécialités, les prescriptions hors AMM s'étendent de 3,1% [2,3 – 3,9] (raloxifène) à 57,5% [55,5 – 59,5] (étidronate) et le non-respect du champ des indications thérapeutiques remboursables (ITR) de 35,0% [32,7 – 37,3] (alendronate) à 57,5% [55,5 – 59,5] (étidronate). L'évaluation des dépenses indues pour l'Assurance Maladie en 2003 a été effectuée : 43 millions d'euros sur 108 millions d'euros de montants remboursés étaient indus eu égard aux indications remboursables des produits étudiés pour le seul régime général *stricto sensu* ; néanmoins, une partie peut être considérée comme médicalement justifiée au regard de l'AMM.

Les médecins sont tenus de signaler sur l'ordonnance le caractère non remboursable des produits lorsqu'ils prescrivent une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement (article L 162-4 du code sécurité sociale). Cette étude de l'Assurance Maladie mesure le non-respect de cette disposition.

L'Assurance Maladie ne dispose aujourd'hui que de moyens incitatifs pour informer les prescripteurs de cette obligation. Ainsi, une démarche d'information individuelle des médecins généralistes, rhumatologues et gynécologues libéraux sera entreprise à leur cabinet afin de les informer et de développer l'utilisation de la mention « non remboursable » sur les ordonnances. Cette simple mention représente un enjeu financier important pour la collectivité qui, pour les seuls médicaments étudiés ici, représente 43 M€ en 2003 pour le régime général *stricto sensu*.

Une information générale à destination des assurés sera entreprise pour les sensibiliser aux règles de prise en charge par la collectivité.

Par l'intermédiaire de ses représentants, cette étude sera portée à la connaissance de la Commission de la Transparence (qui évalue l'apport des médicaments dans chaque indication thérapeutique) et du Comité Economique des Produits de Santé (qui fixe le prix des médicaments) pour envisager des solutions appropriées à ces médicaments. En effet, il semble indispensable de réévaluer les conditions de prise en charge par la collectivité et les prix de ces médicaments. Dans les conditions réglementaires actuelles une grande part de ces produits ne devraient pas être prise en charge par l'assurance maladie: les professionnels de santé doivent respecter ces conditions restrictives et il appartient à l'assurance maladie de le vérifier. De manière complémentaire, l'assurance maladie incitera fortement à une réévaluation médicale et économique de ces produits à la lumière des résultats de cette étude.

Même si ces actions sont nécessaires, on peut légitimement s'interroger sur l'impact des seules actions incitatives de l'Assurance Maladie.

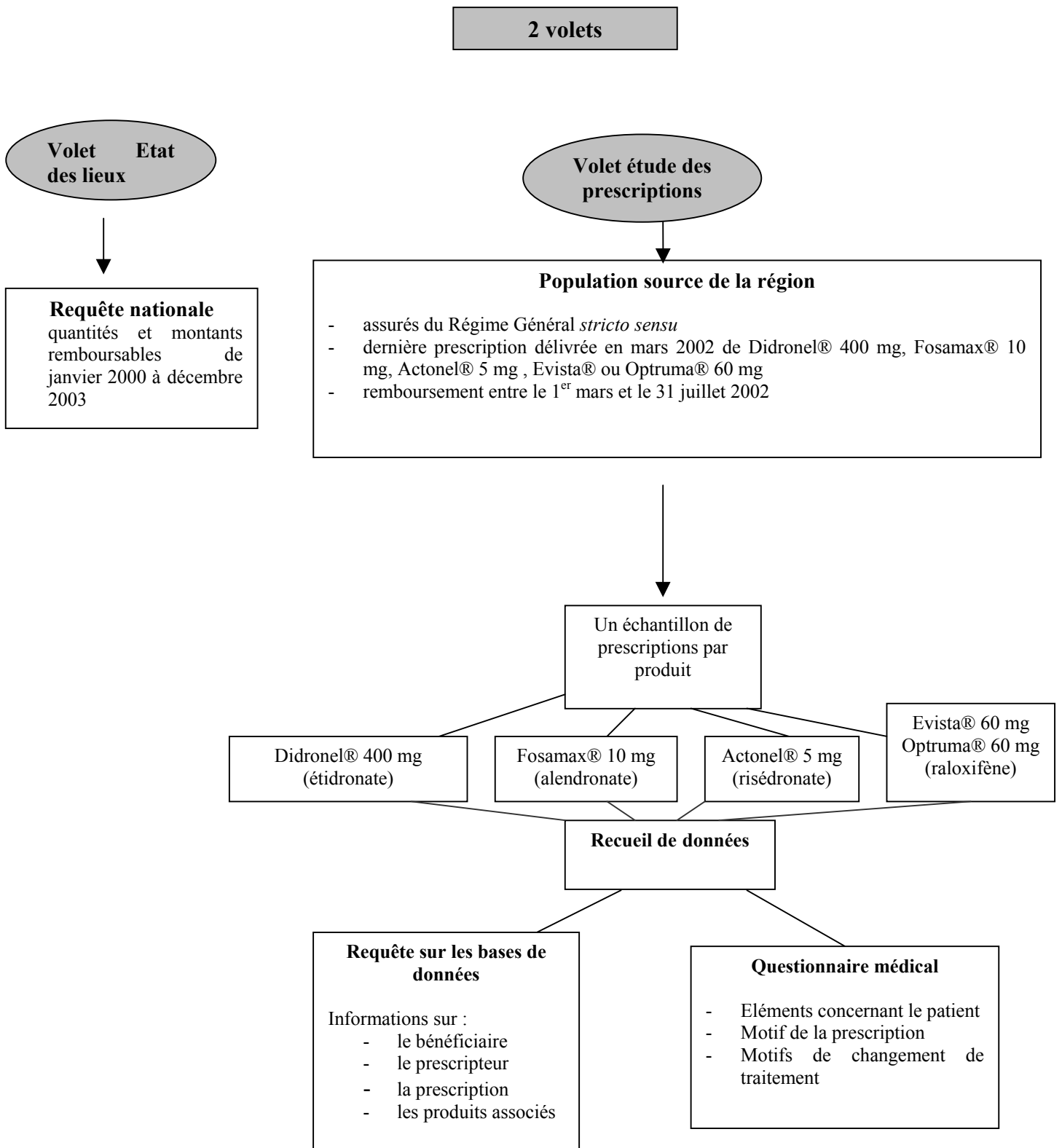
Au vu du déséquilibre des comptes de l'Assurance Maladie, les montants financiers en jeu incitent à mettre en place rapidement un système opérationnel et gradué d'interventions permettant le respect de l'AMM et des ITR avec :

- la mise en place d'actions incitatives auprès des professions de santé et des assurés,
- la création d'un dispositif réglementaire de sanctions pour non-respect de l'AMM et des ITR.

A défaut de modifier réellement les habitudes de prescription et sans moyens d'actions complémentaires donnés à l'assurance maladie, les pouvoirs publics devront s'interroger sur l'existence même de restriction de prise en charge par rapport à l'AMM.

Les constats effectués sur les produits étudiés posent la question de l'élargissement éventuel du champ des indications remboursables dans le cadre de l'AMM qui devra s'accompagner d'une baisse des prix de ces médicaments permettant la maîtrise de l'évolution des dépenses de cette classe thérapeutique.

## SCHEMA RECAPITULATIF



## 1 CONTEXTE DE L'ETUDE ET OBJECTIFS

### 1.1 Contexte et enjeux

#### La pathologie

L'ostéoporose est définie comme une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations de la micro architecture du tissu osseux, conduisant à une fragilité osseuse accrue et à une augmentation du risque fracturaire<sup>1</sup>.

L'ANAES a élaboré en 2001 des recommandations de bonnes pratiques professionnelles de l'utilisation de la densitométrie pour le diagnostic de l'ostéoporose.

L'ostéodensitométrie est la référence pour le diagnostic de l'ostéoporose avant l'apparition de fracture. Cet examen n'est à ce jour pas pris en charge par l'assurance maladie.

La gravité de l'ostéoporose est liée à la survenue de fractures. La plupart des os du squelette peuvent être le siège de fractures, les plus fréquentes étant les tassements vertébraux, les fractures des poignets et celles de l'extrémité du col du fémur<sup>2</sup>.

Les sujets âgés sont particulièrement concernés puisque la perte de la masse osseuse est continue au cours du vieillissement.

Les fractures touchent plus les femmes que les hommes, la perte de la masse osseuse étant accélérée au moment de la ménopause.

Les conséquences de ces fractures sont variables<sup>1,2</sup>.

- pour les tassements vertébraux : douleurs rachidiennes, déformations et infirmités sont observées avec une diminution de la qualité de vie. La survenue brutale d'un épisode fracturaire peut nécessiter une hospitalisation mais en moyenne une fracture sur deux reste asymptomatique ; ainsi l'ostéoporose vertébrale a une morbidité faible.
- pour les fractures de l'extrémité du col du fémur : douleurs, handicap fonctionnel voire mise en institution avec dépendance ou surmortalité. La mortalité pour fractures de l'extrémité du col du fémur est élevée et touche environ le quart des patientes dans la première année. Seulement 50% des malades reprennent une vie normale.
- les séquelles cliniques de la fracture du poignet dite de Pouteau Colles sont beaucoup plus modestes, mais cette fracture doit attirer l'attention sur l'ostéoporose.

L'ostéoporose constitue un problème de santé publique du fait du vieillissement de la population et des répercussions des fractures sur la qualité de vie.

La place dans la stratégie thérapeutique de chacune des classes pharmacologiques reconnues pour avoir une action dans la prévention de la perte osseuse ou de la survenue de nouvelles fractures et/ou une efficacité dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique ne fait pas aujourd'hui l'objet d'un consensus et donc de recommandations.

<sup>1</sup> Source : Expertise collective INSERM. Ostéoporose. Stratégies de prévention et de traitement. Les éditions INSERM, 1996

<sup>2</sup> Baudoin C. Epidémiologie présente et future des ostéoporoses. Rev Prat 1995 ; 45 : 1089-95.

## Les enjeux

### **La prévalence de l'ostéoporose devrait s'accroître au cours des prochaines années, compte tenu du vieillissement de la population.**

Indépendamment de l'allongement de l'espérance de vie, l'incidence de l'ostéoporose augmente régulièrement dans les pays industrialisés<sup>1</sup>. Une étude IMS<sup>3</sup> de 1996 prévoyait un doublement du marché des traitements de l'ostéoporose aux Etats Unis et en Europe dans les dix ans. Une étude de Decision Resources<sup>4</sup> de 1999 estimait une progression moyenne annuelle de 13% du marché des traitements de l'ostéoporose (passant de 2,8 milliards \$ en 1999 à 98,3 milliards \$ en 2009).

Les enjeux financiers s'accroîtront et il est important de pouvoir vérifier le bon usage des produits disponibles, à savoir les biphosphonates [Didronel<sup>®</sup> 400 mg (acide étidronique), Fosamax<sup>®</sup> 5 mg, 10 mg et 70 mg (acide alendronique), Actonel<sup>®</sup> 5 mg et 35 mg (acide risédronique)] et un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes [le raloxifène commercialisé sous le nom d'Evista<sup>®</sup> 60 mg et Optruma<sup>®</sup> 60 mg].

Certains produits sont indiqués en prévention primaire : calcium, vitamine D, estrogènes (généralement associés à un progestatif), Actonel<sup>®</sup> 5 mg, Fosamax<sup>®</sup> 5 mg (non remboursable), Evista<sup>®</sup> 60mg, Optruma<sup>®</sup> 60mg.

Au stade de la prévention secondaire ou traitement de l'ostéoporose fracturaire, le but du traitement est de limiter la survenue de nouvelles fractures. L'arsenal thérapeutique est constitué de biphosphonates (Didronel<sup>®</sup> 400 mg, Fosamax<sup>®</sup> 10 mg et 70 mg, Actonel<sup>®</sup> 5 mg et 35 mg) et du raloxifène. Les calcitonines sont indiquées dans le traitement du syndrome fracturaire au cours du tassement vertébral ostéoporotique aigu, récent, douloureux mais leur intérêt en termes de santé publique est limité dans cette indication.

Didronel<sup>®</sup> 400 mg et Actonel<sup>®</sup> 5 mg possèdent une indication supplémentaire dans la prévention de l'ostéoporose dans le cadre d'une corticothérapie (chez la femme ménopausée pour Actonel<sup>®</sup> 5 mg).

Didronel<sup>®</sup> 400 mg et Fosamax<sup>®</sup> 10 mg sont inscrits sur les listes des produits remboursables aux assurés sociaux respectivement depuis 1991 et 1997. Actonel<sup>®</sup> 5 mg, Evista<sup>®</sup> 60 mg et Optruma<sup>®</sup> 60 mg ont été inscrits en 2001.

De ce fait, les indications thérapeutiques figurant dans l'AMM, qui par ailleurs traduisent exactement les données des essais cliniques fournis pour l'obtention de l'AMM, diffèrent au fil du temps et les subtilités des différents libellés est difficile pour la pratique du médecin.

De plus, les indications AMM de ces produits sont plus larges que le champ du remboursement (sauf pour Didronel<sup>®</sup> 400mg). Par exemple, la prévention primaire n'entre pas dans le périmètre de prise en charge et le médecin se doit de mentionner non remboursable (NR) sur l'ordonnance pour cette indication. **A défaut, cela entraîne des dépenses indues pour l'Assurance Maladie.**

<sup>(1)</sup>

<sup>3</sup> Droit et pharmacie international, septembre 1998, pages 6-7, Les marchés européen et américain de l'ostéoporose

<sup>4</sup> Droit et pharmacie international, janvier 2001, page 7, Le marché des produits contre l'ostéoporose

Les conditions de prise en charge étant restrictives par rapport à l'AMM (Tableau 1) pour des raisons essentiellement économiques (la Commission de la Transparence avait donné un avis favorable à la prise en charge de la prévention sous certaines conditions), **l'Assurance Maladie a décidé d'analyser la prescription de trois biphosphonates :**

Didronel<sup>®</sup> 400 mg (acide étidronique),

Fosamax<sup>®</sup> 10 mg (acide alendronique),

Actonel<sup>®</sup> 5 mg (acide risédronique),

**et d'un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, le raloxifène commercialisé sous le nom d'Evista<sup>®</sup> 60 mg et Optruma<sup>®</sup> 60 mg.**

**Tableau 1 : Indications AMM et indications thérapeutiques remboursables**

	<b>Didronel<sup>®</sup> 400 mg</b>	<b>Fosamax<sup>®</sup> 10 mg</b>	<b>Actonel<sup>®</sup> 5mg</b>	<b>Evista<sup>®</sup> 60mg Optruma<sup>®</sup> 60 mg</b>
<b>Indications AMM</b>	<p>-Traitement curatif de l'ostéoporose post ménopausique, avec au moins un tassement vertébral.</p> <p>-Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose &gt; à 7,5 mg/jour d'équivalent-prednisone.</p>	<p>- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Fosamax<sup>®</sup> réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.</p> <p>- Traitement de l'ostéoporose masculine</p>	<p>- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, pour réduire le risque de fractures vertébrales.</p> <p>- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche</p> <p>- Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose</p> <p>- Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois) par voie générale à des doses &gt;= à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone</p>	<p>- Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.</p> <p>Lors de la décision du choix d'Evista<sup>®</sup> / Optruma<sup>®</sup> 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.</p>
<b>Indications thérapeutiques remboursables</b>	Idem aux indications AMM	<p>- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique</p> <p>- Prise en charge pour les hommes en mars 2001 à titre dérogatoire sous conditions : première prescription réservée aux spécialistes (rhumatologue ou interniste), après un bilan étiologique</p>	<p>- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique</p> <p>- Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à trois mois) par voie générale à des doses &gt;= à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone</p>	Traitement de l'ostéoporose post ménopausique avérée, avec au moins une fracture ostéoporotique

## 1.2 Objectifs

L'objectif principal de l'étude est d'analyser les modalités de prescription des principales spécialités indiquées dans le traitement de l'ostéoporose (biphosphonates et raloxifène).

Les objectifs opérationnels sont de :

- **Mesurer la montée en charge des produits nouvellement commercialisés : Actonel<sup>®</sup> 5 mg, Evista<sup>®</sup> 60 mg, Optruma<sup>®</sup> 60 mg** et la place relative des différentes spécialités indiquées dans le traitement et/ou la prévention de l'ostéoporose (autres biphosphonates comme Didronel<sup>®</sup> 400 mg et Fosamax<sup>®</sup> 10 mg, Traitements Hormonaux Substitutifs),
- **Evaluer le respect des indications thérapeutiques de l'AMM et le respect des conditions de prise en charge par l'Assurance maladie** de Didronel<sup>®</sup> 400 mg, Fosamax<sup>®</sup> 10 mg, Actonel<sup>®</sup> 5 mg, Evista<sup>®</sup> 60 mg et Optruma<sup>®</sup> 60 mg dans le but de promouvoir le bon usage de ces spécialités,
- **Connaître les classes de médicaments prescrites en association à ces spécialités.**

## 2 MATERIEL ET METHODE

Cette étude comporte deux volets :

- un état des lieux de la consommation des spécialités utilisées dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose,
- une étude des prescriptions de : Didronel<sup>®</sup> 400 mg, Fosamax<sup>®</sup> 10 mg, Actonel<sup>®</sup> 5 mg, Evista<sup>®</sup> 60 mg et Optruma<sup>®</sup> 60 mg.

Le volet étude des prescriptions porte sur huit régions volontaires : Aquitaine, Bourgogne, Bretagne, Corse, Franche-Comté, Haute Normandie, Ile de France et Nord-Pas-de-Calais.

### 2.1 Etat des lieux de la consommation

Depuis 1997, grâce au codage des médicaments, le régime général d'Assurance Maladie dispose d'informations sur les prescriptions remboursées des spécialités pharmaceutiques. Ces données, répertoriées dans les bases de l'Assurance Maladie, sont issues du remboursement des médicaments prescrits par un médecin libéral ou par un praticien hospitalier et délivrés en officine de ville.

L'état des lieux a été réalisé au niveau national à partir des bases de données de l'Assurance Maladie<sup>5</sup>.

L'état des lieux a porté sur les spécialités remboursables ayant des indications dans le traitement et/ou la prévention de l'ostéoporose. Outre les produits de l'étude des prescriptions (Didronel<sup>®</sup> 400mg, Fosamax<sup>®</sup> 10mg, Actonel<sup>®</sup> 5mg, Evista<sup>®</sup> 60mg, Optruma<sup>®</sup> 60mg), les

<sup>5</sup> Enquête GET, ERASME V0.

Traitements Hormonaux Substitutifs (THS), le calcium, la vitamine D et les calcitonines ont été analysés ainsi que Fosamax<sup>®</sup> 70 mg et Actonel<sup>®</sup> 35 mg commercialisés en 2002 et 2003 (Annexe 1).

Pour ces spécialités, l'ensemble des délivrances en volumes (nombre de boîtes) et en montants (remboursables / remboursés) a été comptabilisé pour les patients du régime général *stricto sensu*<sup>6</sup> en France métropolitaine.

L'analyse a porté sur la période janvier 2000 – décembre 2003. Les données présentées ont été comptabilisées à la date du remboursement.

## 2.2 Etude des prescriptions

### 2.2.1 Population source

La population source est constituée par l'ensemble des prescriptions de Didronel<sup>®</sup> 400 mg, Fosamax<sup>®</sup> 10 mg, Actonel<sup>®</sup> 5 mg, Evista<sup>®</sup> 60 mg, Optruma<sup>®</sup> 60 mg délivrées au mois de mars 2002 dont le remboursement a été constaté entre le 1<sup>er</sup> mars et le 31 juillet 2002 pour les assurés du Régime Général *stricto sensu* dans les huit régions participant à l'enquête.

Les prescriptions pour lesquelles le prescripteur exerçait hors de la région concernée ont été exclues.

De plus, dans le cas où un patient a eu plusieurs prescriptions remboursées de raloxifène ou de biphosphonate au mois de mars 2002, seule la dernière prescription remboursée sur ce mois a été prise en compte pour définir la population source.

### 2.2.2 Echantillonnage

Un échantillon a été constitué pour chaque spécialité de manière aléatoire dans chacune des régions de l'étude, grâce à une requête informatique portant sur les lignes de facturation.

Evista<sup>®</sup> 60 mg et Optruma<sup>®</sup> 60 mg (même molécule) ont été regroupés dans un même échantillon statistique.

Des tailles minimales d'échantillons ont été déterminées pour chaque spécialité et chaque région afin d'obtenir une précision des taux de non-respect de l'AMM de  $\pm 5$  points avec un risque  $\alpha$  à 5%.

Pour calculer les tailles minimales, chaque région a tenu compte des taux de réponse aux questionnaires observés sur les études antérieures.

Quatre échantillons de prescriptions ont été ainsi constitués dans chaque région :

- Didronel<sup>®</sup> 400 mg,
- Fosamax<sup>®</sup> 10 mg,
- Actonel<sup>®</sup> 5 mg,
- Evista<sup>®</sup> 60 mg / Optruma<sup>®</sup> 60 mg.

<sup>6</sup> Hors sections locales mutualistes

La répartition des individus statistiques entre les caisses primaires d'une même région s'est opérée en appliquant un taux de sondage identique d'un site à l'autre.

L'unité statistique est la prescription remboursée. En pratique, cette unité statistique est liée au patient. Ainsi nous parlerons, selon le cas, de prescription ou de patient.

### **2.2.3 Recueil des informations**

#### ***Mode de recueil des informations***

Le recueil des informations nécessaires à l'analyse des prescriptions remboursées a été réalisé par requêtes informatiques sur les bases de données du Régime Général et par l'envoi d'un questionnaire médical.

Le questionnaire médical (accompagné d'une enveloppe affranchie pour le retour) a été envoyé par courrier aux prescripteurs concernés<sup>7</sup> avec une lettre d'accompagnement expliquant l'objectif de l'enquête.

En cas de non-réponse dans un délai de 15 jours, une relance téléphonique a été réalisée auprès des prescripteurs, par les services médicaux.

Compte tenu de la sélection d'un échantillon de prescriptions, un médecin pouvait être destinataire de plusieurs questionnaires concernant un ou plusieurs produits de l'étude.

#### ***Nature des informations recueillies***

Les informations recueillies par requête<sup>8</sup> sur les bases de données étaient de plusieurs types :

##### **Informations sur le bénéficiaire**

Année de naissance, sexe, types d'exonération, CMU

##### **Informations sur le prescripteur**

Spécialité, année de naissance, sexe, secteur conventionnel

##### **Informations sur la spécialité délivrée**

Date de la dernière prescription, date de la dernière délivrance, nombre de boîtes délivrées (dernière délivrance), date de la première délivrance pour les spécialités Actonel<sup>®</sup> 5 mg, Evista<sup>®</sup> 60 mg et Optruma<sup>®</sup> 60 mg, nombre de délivrances de la spécialité sur un an.

##### **Informations sur les produits associés (Annexe 1)**

Co-prescriptions sur la dernière ordonnance de : THS, Vitamine D, Calcium, Association de Calcium avec vitamine D

<sup>7</sup> Les bases de données ne permettent pas d'identifier les prescripteurs hospitaliers de façon individuelle (n° d'établissement). Dans ce cas, un contact téléphonique avec le patient ou un retour à l'ordonnance a été réalisé pour recueillir les coordonnées du prescripteur hospitalier.

<sup>8</sup> Il faut noter que les requêtes réalisées ont porté sur l'ensemble des délivrances de l'échantillon et pas uniquement sur les délivrances pour lesquelles le prescripteur interrogé a retourné le questionnaire.

Les informations recueillies par questionnaire (Annexe 2) concernaient le prescripteur à l'origine du traitement, le contexte médical de la prescription (facteurs de risque...), le motif de la prescription, l'existence d'un examen ostéodensitométrique, l'ancienneté du traitement et éventuellement le traitement antérieur ainsi que les motifs de substitution.

### ***Traitement et remontée de l'information***

#### **Les questionnaires ont été retranscrits sur une grille de saisie informatique anonymisée.**

La saisie des données anonymisées a été réalisée selon les régions, soit par chaque Echelon Local du Service Médical du Régime Général, soit de façon centralisée sous la responsabilité du chef de projet régional.

Une fois agrégées, les données ont été transmises à la CNAMTS par les chefs de projets régionaux sous format Excel.

C'est au niveau national que l'analyse a été effectuée, un retour d'informations concernant chaque région étant par ailleurs prévu.

#### **2.2.4 Information préalable**

Le lancement de cette étude a été annoncé aux professionnels (URML, instances conventionnelles et Conseil départemental de l'Ordre des médecins) 15 jours avant la diffusion des questionnaires.

La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a donné un avis favorable à la réalisation de cette étude.

#### **2.2.5 Documentation et référentiels**

Les référentiels utilisés sont :

- Indications thérapeutiques octroyées par l'AMM,
- Avis de la Commission de la Transparence publiés sur le site internet de l'AFSSAPS<sup>9</sup> (<http://afssaps.sante.fr>),
- Arrêtés d'inscription sur la liste des médicaments remboursables parus au Journal officiel.

#### **2.2.6 Analyse de données**

Les données ont été exploitées à l'aide des logiciels ACCESS® et SPSS®.

Des intervalles de confiance, au risque de 5%, ont été calculés pour certains indicateurs. L'analyse statistique comporte des tests de comparaisons de moyenne et de pourcentage. Les différences ont été jugées significatives au risque 5% dans les cas où  $p < 0,05$ .

---

<sup>9</sup> Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

### **Critères d'interprétation des données du questionnaire :**

Les données du questionnaire ont été analysées au regard des référentiels en vigueur au moment de l'étude (mars 2002).

Pour chaque produit, l'analyse des prescriptions est présentée sous forme d'arbre de décision. Cet arbre de décision est la base utilisée pour le calcul des différents pourcentages liés au respect des référentiels.

- 6 motifs de prescription étaient proposés dans le questionnaire : prévention, ostéoporose non fracturaire, ostéoporose fracturaire, fracture non liée à l'ostéoporose, corticothérapie contemporaine de durée supérieure à trois mois et autres.

Concernant l'analyse des motifs de prescription au regard des référentiels, les recommandations de l'ANAES qui indiquent que l'ostéodensitométrie est la référence pour le diagnostic de l'ostéoporose avant l'apparition de fracture ont servi de base d'analyse. Une ostéoporose non fracturaire a été considérée comme établie si une ostéodensitométrie avait été réalisée et si les résultats mentionnaient un T-score inférieur à -2,5.

- Pour le motif de substitution lié à un effet indésirable, la nature de cet effet a été demandé au médecin.  
Ces effets indésirables ont été regroupés en sept catégories homogènes :
  - troubles digestifs : nausée, vomissement, constipation, diarrhée, brûlures gastriques, reflux gastro-oesophagien, gastralgies
  - pathologie utérine : métrorragie, polype de l'endomètre, fibrome
  - céphalées : cette notion englobe aussi la migraine
  - problèmes mammaires : mastodynie, mastose, dystrophie mammaire, kystes mammaires
  - problèmes cutanés : allergie, rougeur, eczéma, prurit, éruption cutanée
  - intolérance : recoupe les notions de traitement mal supporté
  - problème de circulation sanguine : phlébite, bouffées de chaleur, insuffisance veineuse
- Concernant les résultats de l'ostéodensitométrie, le T-score du rachis et de l'extrémité supérieure du fémur était demandé. Dans le cas où les deux T score ont été renseignés, le plus petit a été retenu. Les T-scores ont été classés en trois catégories : entre 0 et -1 non inclus ; entre -1 et -2,5 inclus et inférieur à -2,5.
- Les principaux facteurs de risque ont été relevés : ménopause précoce, indice de masse corporelle faible, antécédent personnel de fracture liée à un traumatisme mineur, antécédent maternel de fracture ostéoporotique, immobilisation prolongée et/ou inactivité, tabagisme, abus d'alcool et corticothérapie supérieure à 3 mois non contemporaine.

### 3 RESULTATS

Ce chapitre comprend deux parties.

La première partie concerne l'état des lieux de la consommation. Elle reprend les données nationales des montants remboursables et remboursés et le dénombrement des boîtes des différentes spécialités étudiées.

La deuxième partie concerne l'étude des prescriptions. Elle présente les populations concernées par l'enquête, les motifs, le contexte et l'analyse des prescriptions au regard de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et des Indications Thérapeutiques Remboursables (ITR). L'analyse sur les co-prescriptions a été intégrée dans cette partie.

#### 3.1 Etat des lieux de la consommation

Les résultats de l'état des lieux de la consommation sont présentés par "type de spécialité":

- les biphosphonates (Didronel<sup>®</sup> 400 mg, Fosamax<sup>®</sup> 10 mg et 70 mg<sup>10</sup>, Actonel<sup>®</sup> 5 mg et 35 mg<sup>10</sup>), et le raloxifène (Evista<sup>®</sup> 60 mg, Optruma<sup>®</sup> 60 mg) ;
- les calcitonines ;
- les traitements hormonaux substitutifs ;
- les traitements adjuvants : calcium, vitamine D, associations calcium/vitamine D.

##### 3.1.1 Montants remboursables

###### Biphosphonates et raloxifène

Entre 2000 et 2003, le montant présenté au remboursement pour les patients du régime général *stricto sensu* a été multiplié par près de 4 passant de 40 à 149,5 M€.

Sur la période 2001-2002, cette très forte progression résultait de l'admission au remboursement de nouvelles spécialités, Actonel<sup>®</sup> 5 mg en février 2001, Evista<sup>®</sup> 60 mg (préalablement commercialisé en non remboursable) et Optruma<sup>®</sup> 60 mg en mai 2001 dont les montées en charge ont été très rapides : Actonel<sup>®</sup> 5 mg réalisait dès 2001 9,5 M€ pour atteindre 31,3 M€ en 2002, le raloxifène (Evista<sup>®</sup> / Optruma<sup>®</sup>) passant de 3 M€ en 2001 à 21,9 M€ en 2002 (Tableau 2).

En 2003, la commercialisation de dosages de biphosphonates permettant une prise hebdomadaire, Fosamax<sup>®</sup> 70 mg en octobre 2002 et Actonel<sup>®</sup> 35 mg en avril 2003 a accentué cette tendance.

Fosamax<sup>®</sup> 70 mg réalisait 57,8 M€ en 2003, devenant ainsi la première spécialité en montant remboursable, Actonel<sup>®</sup> 35 mg atteignant 21,7M€ dès sa première année de commercialisation.

<sup>10</sup> Fosamax<sup>®</sup> 10 mg et Fosamax<sup>®</sup> 70 mg (commercialisé en 2002) ont le même champ de prise en charge, une boîte de 28 comprimés à 10 mg équivaut à une boîte de 4 comprimés à 70 mg (amélioration en terme de tolérance en raison d'une prise hebdomadaire au lieu d'une prise journalière pour le 10 mg). Actonel<sup>®</sup> 35 mg est sur le marché en boîte de 4 comprimés depuis avril 2003 avec le même champ de prise en charge qu'Actonel<sup>®</sup> 5 mg en boîte de 28 comprimés et une posologie hebdomadaire d'un comprimé.

Sur cette même année, on observe, une diminution corrélative de Fosamax<sup>®</sup> 10 mg et Actonel<sup>®</sup> 5 mg (prise journalière) au profit des dosages hebdomadaires. Mais la progression globale de ces spécialités tous dosages était très importante : tous dosages confondus, Fosamax<sup>®</sup> a progressé de 115% et Actonel<sup>®</sup> de 32,7% en montants remboursables.

Parallèlement, Didronel<sup>®</sup> 400 mg [biphosphonate le plus anciennement commercialisé (1991)] a accusé un certain recul, cette diminution étant surtout marquée depuis 2002.

**Tableau 2 : Montants remboursables en millions d'euros des spécialités sur la période 2000-2003 pour le régime général *stricto sensu***

Spécialités	2 000	2 001	Evolution 2001 / 2000	2 002	Evolution 2002 / 2001	2003	Evolution 2003 / 2002
Didronel <sup>®</sup> 400 mg	16,49	15,90	-3,6%	12,30	-22,6%	8,05	-34,6%
Etidronate Merck <sup>®</sup> 400 mg						0,14	
Fosamax <sup>®</sup> 10 mg	23,47	27,23	16,1%	27,23	0,0%	8,13	-70,2%
Fosamax <sup>®</sup> 70 mg	-	-		3,36		57,76	1620,9%
<i>Fosamax<sup>®</sup> 10 et 70 mg</i>	<i>23,47</i>	<i>27,23</i>	<i>16,1%</i>	<i>30,59</i>	<i>12,3%</i>	<i>65,89</i>	<i>115,4%</i>
Actonel <sup>®</sup> 5 mg	-	9,54		31,30	228,2%	19,81	-36,7%
Actonel <sup>®</sup> 35 mg						21,72	
<i>Actonel<sup>®</sup> 5 et 35 mg</i>		<i>9,54</i>		<i>31,30</i>	<i>228,2%</i>	<i>41,53</i>	<i>32,7%</i>
Evista <sup>®</sup> 60 mg	-	2,51		15,33	511,5%	23,81	55,3%
Optruma <sup>®</sup> 60 mg	-	0,50		6,57	1218,6%	10,08	53,3%
<b>TOTAL</b>	<b>39,96</b>	<b>55,68</b>	<b>39,3%</b>	<b>96,10</b>	<b>72,6%</b>	<b>149,49</b>	<b>55,6%</b>

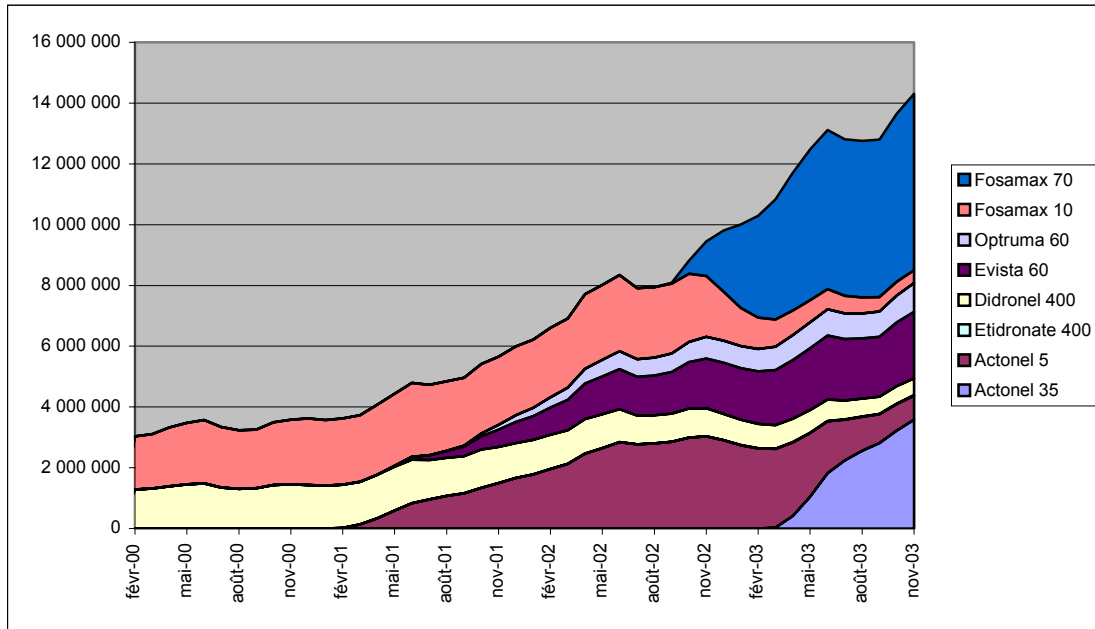
Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

La figure 1 illustre la progression du montant remboursable total en distinguant les spécialités. On observe les deux phases évoquées précédemment :

- alors que le marché était relativement stable, la commercialisation et la montée en charge rapide des nouvelles spécialités (Actonel<sup>®</sup> 5 mg, Evista<sup>®</sup> 60 mg et Optruma<sup>®</sup> 60 mg) ont relancé le marché dès le mois de mars 2001.
- cette progression a été amplifiée par la mise sur le marché des dosages hebdomadaires de Fosamax<sup>®</sup> et Actonel<sup>®</sup> à partir de novembre 2002.

**Figure 1 : Evolution des montants remboursables en euros des spécialités entre 2000 et 2003 pour le régime général *stricto sensu***

*Corrigé du nombre de jours ouvrés - moyenne mobile d'ordre 3*



Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

La montée en charge rapide d'Actonel<sup>®</sup> 5 mg, Evista<sup>®</sup> 60 mg, Optruma<sup>®</sup> 60 mg et des biphosphonates en prise hebdomadaire a complètement changé la structure des montants remboursables des spécialités prises en charge dans le traitement de l'ostéoporose entre 2000 et 2003 (Figure 2).

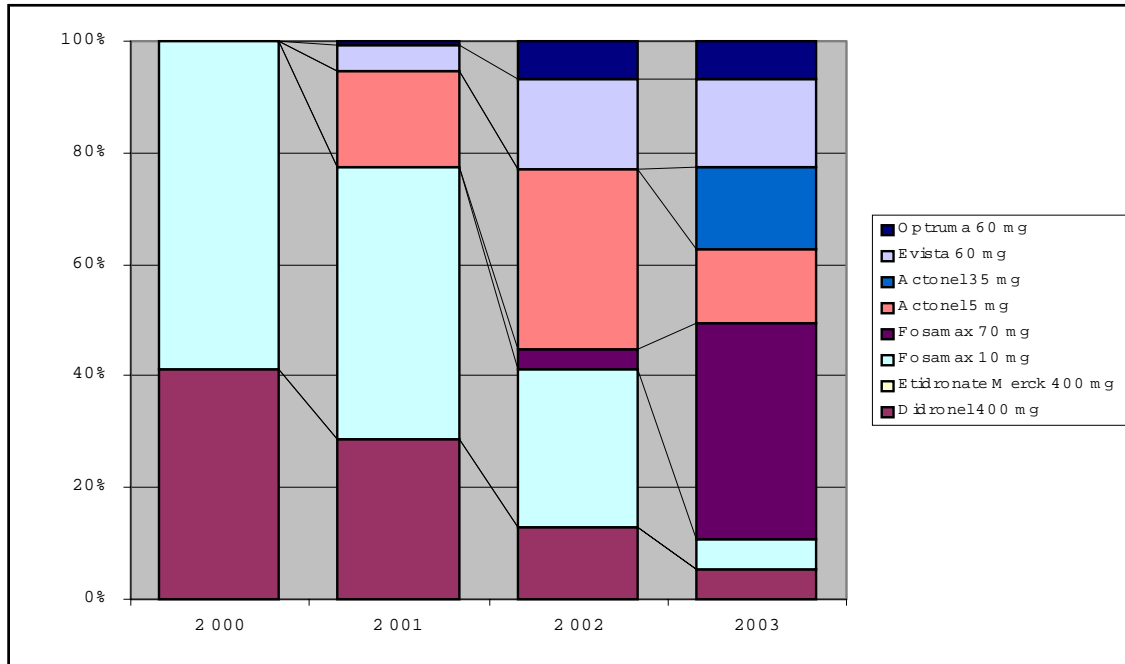
En 2000, Fosamax<sup>®</sup> 10 mg (seul dosage remboursable) représentait 59% des montants remboursables et Didronel<sup>®</sup> 400mg 41%.

A fin 2003, Fosamax<sup>®</sup> représentait 44,0% du marché (il doit son maintien au lancement du dosage à 70 mg) suivi d'Actonel<sup>®</sup> (27,8%), d'Evista<sup>®</sup> et Optruma<sup>®</sup> (22,7%). Didronel<sup>®</sup> 400 mg ne représentait plus que 4,5% du marché.

A noter qu'un générique de Didronel<sup>®</sup> 400 mg, Etidronate Merck<sup>®</sup> 400 mg, a été commercialisé en janvier 2003. Sa délivrance est restée confidentielle car en 2003, il représentait 0,1% du marché global et 1,7% du marché Etidronate 400 mg<sup>11</sup>.

<sup>11</sup> Si la totalité des boîtes de Didronel<sup>®</sup> 400mg vendues en 2003 avaient été substituées par le générique, cela aurait occasionné une économie estimée à 1,3 M€ pour le régime général.

**Figure 2 : Part de marché relative des montants remboursables des spécialités entre 2000 et 2003 pour le régime général *stricto sensu***



Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

## Calcitonine

Il nous a paru intéressant d'analyser le marché des spécialités à base de calcitonine injectable dont les indications sont plus larges que l'ostéoporose et qui ne sont plus aujourd'hui recommandées comme traitement au long cours de l'ostéoporose mais qui ont fait partie des stratégies thérapeutiques. Le montant remboursable a diminué, passant de 16,3 M€ en 2000 à 13,3 M€ en 2003 (-18,2 %), cette baisse étant surtout marquée en 2003 (-11,9%).

## Traitement hormonal substitutif (THS)

Jusqu'en 2003, le THS a été recommandé pour la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées en raison de son action bénéfique contre la perte de la masse osseuse. Des études récentes (étude américaine Women's Health Initiative - WHI, étude britannique Million Women Study - MWS) ont remis en cause leur rapport bénéfice/risque. Compte tenu des mises au point sur le THS diffusées par l'AFSSAPS en 2003<sup>12</sup>, le traitement par THS est désormais réservé à certaines situations cliniques précises.

En 2002, le montant remboursable des THS s'élevait à près de 100 M€ en progression de 9,0% par rapport à 2000 (Tableau 3). Cette évolution résultait de deux mouvements contraires : une forte augmentation des associations fixes estrogènes-progestatifs (+ 43,7% en 2002 par rapport à 2000) et une diminution des estrogènes seuls (- 4,5% en 2002 par rapport à 2000).

<sup>12</sup> <http://afssaps.sante.fr> : Mise au point sur le THS (déc. 2003)

En 2003, la tendance s'est inversée et le montant remboursable des THS a diminué de 14,2% (Figure 3).

L'estrogène est souvent associé à un progestatif dans le traitement substitutif de la ménopause. L'évolution de leur marché était similaire : stable en 2001, en diminution en 2002 et 2003 au profit comme nous l'avons vu des associations fixes.

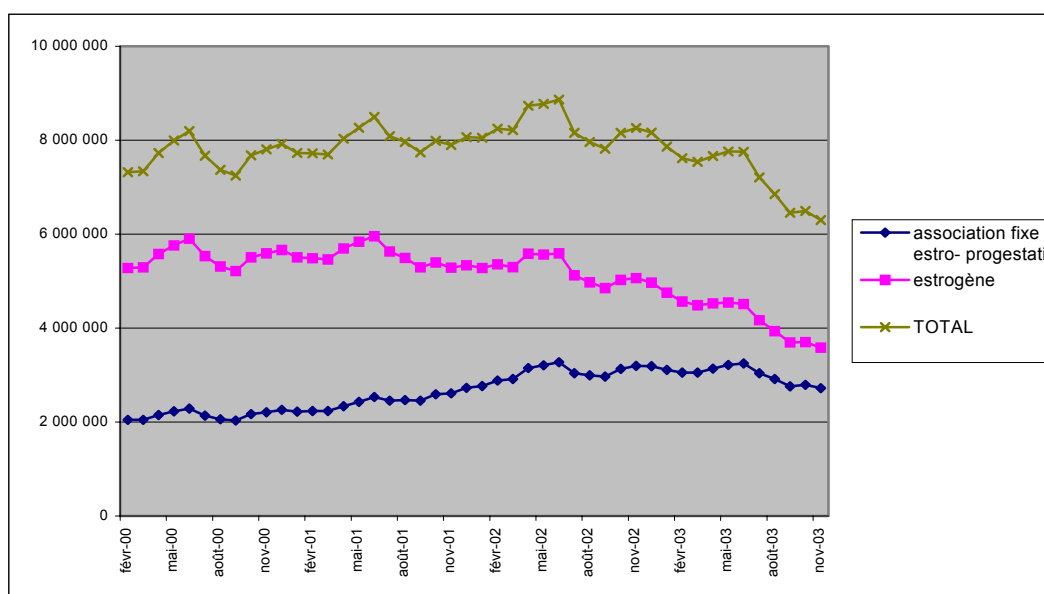
**Tableau 3 : Montants remboursables en millions d'euros des THS et des progestatifs pour le régime général *stricto sensu***

	2 000	2 001	2 002	Evolution 2002/2000	2003	Evolution 2003/2002
Association fixe estrogène progestatif	25,60	29,20	36,79	43,7%	35,65	-3,1%
Estrogène	65,78	66,24	62,79	-4,5%	49,80	-20,7%
TOTAL	91,38	95,44	99,58	9,0%	85,45	-14,2%
Progestatif	159,87	158,85	151,31	-5,4%	127,71	-15,6%

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

**Figure 3 : Evolution des montants remboursables en euros des THS entre 2000 et 2003 pour le régime général *stricto sensu***

*Corrigé du nombre de jours ouvrés - moyenne mobile d'ordre 3*



Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

## Calcium, vitamine D

Le calcium et la vitamine D sont des traitements d'appoint de l'ostéoporose.

Les montants remboursables du calcium et de la vitamine D ont diminué entre 2000 et 2003, passant de 91,8M€ à 86,2 M€ (-6,1%) (Tableau 4).

Cette diminution est liée aux baisses de prix des spécialités à base de calcium et calcium-vitamine D en 2002. La vitamine D, non concernée par les baisses de prix, a continué sa progression.

**Tableau 4 : Montants remboursables en M€ de calcium et vitamine D pour le régime général *stricto sensu***

	2 000	2 001	2 002	2003	Evolution 2003/2000
Calcium seul	19,62	17,30	15,40	12,77	-34,9%
Calcium vitamine D associés	55,72	56,57	57,28	56,10	0,7%
Vitamine D seule	16,42	16,57	16,76	17,36	5,7%
<b>TOTAL</b>	<b>91,76</b>	<b>90,43</b>	<b>89,44</b>	<b>86,19</b>	<b>-6,1%</b>

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### **Taux moyen de remboursement**

Le taux moyen de remboursement des spécialités analysées était stable sur la période 2000-2003. En 2003, pour les biphosphonates et le raloxifène, ce taux variait de 69,6% (raloxifène) à 74,6% (Actonel® 5 mg).

Sur la période 2000-2002, on note que les calcitonines ont un taux moyen de remboursement supérieur aux biphosphonates et raloxifène, ce qui n'est pas surprenant au vu de leurs autres indications (la maladie de Paget, les algodystrophies...). En 2003, le taux de prise en charge est passé de 65% à 35%, ces spécialités ayant un service médical rendu faible, entraînant une baisse du taux moyen de remboursement à 62,1%.

Pour les THS, le taux moyen de remboursement était de 67% en 2003.

Pour la vitamine D, le calcium et les associations fixes, il était respectivement de 69,6%, 75,4% et 73,2% en 2003 (Tableau 5).

**Tableau 5 : Montants remboursés en M€ et taux moyen de remboursement pour le régime général *stricto sensu***

	2 000	Taux moyen remb. %	2 001	Taux moyen remb. %	2 002	Taux moyen remb. %	2003	Taux moyen remb. %
Didronel® 400 mg	12,14	73,6	11,70	73,6	9,06	73,6	5,93	73,6
Etidronate Merck® 400 mg							0,10	72,6
Fosamax® 10 mg / 70 mg	17,05	72,7	19,80	72,7	22,34	73,0	48,19	73,1
Actonel® 5 mg / 35 mg	-		7,13	74,8	23,37	74,6	30,97	74,6
Evista® / Optruma® 60 mg	-		2,10	69,7	15,38	70,2	23,59	69,6
Calcitonine	12,42	76,1	11,89	76,1	11,51	76,0	8,29	62,1
Association fixe estr-prog	17,17	67,0	19,56	67,0	24,65	67,0	23,90	67,0
Estrogène	44,28	67,3	44,60	67,3	42,27	67,3	33,51	67,3
Progestatif	106,96	66,9	106,28	66,9	101,26	66,9	85,23	66,7
Calcium vitamine D associés	40,63	72,9	41,28	73,0	41,90	73,1	41,04	73,2
Calcium seul	14,72	75,0	12,99	75,1	11,58	75,2	9,63	75,4
Vitamine D seule	10,69	65,1	11,35	68,5	11,61	69,2	12,09	69,6

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

En 2003, le taux moyen de remboursement des biphosphonates et du raloxifène était de 72,8% (ces médicaments sont pris en charge par l'assurance maladie au taux de 65%). Ce taux moyen était légèrement inférieur au taux moyen observé pour l'ensemble des produits pris en charge à 65% par le régime général *stricto sensu* à savoir 73,6% (source MEDIC'AM 2003).

### 3.1.2 Quantités

#### Biphosphonates, raloxifène

L'évolution du nombre de boîtes est semblable à celle des montants remboursables : le nombre de boîtes présentées au remboursement a triplé entre 2000 et 2003, passant de 1,4 million à 4,2 millions.

Comme pour les montants remboursables, cette progression était due à la montée en charge rapide des nouvelles spécialités prises en charge en 2001 et des nouveaux dosages en 2002 et 2003.

Seul Didronel® 400 mg a diminué sur la période, passant de 737 000 à 360 046 boîtes, soit une baisse de 51,2%. Cette baisse est surtout sensible à partir de 2002.

En 2002, Actonel® 5 mg devançait les autres spécialités en nombre de boîtes présentées au remboursement. En 2003, Fosamax® (grâce au lancement du dosage 70 mg) reprenait la première place (Tableau 6).

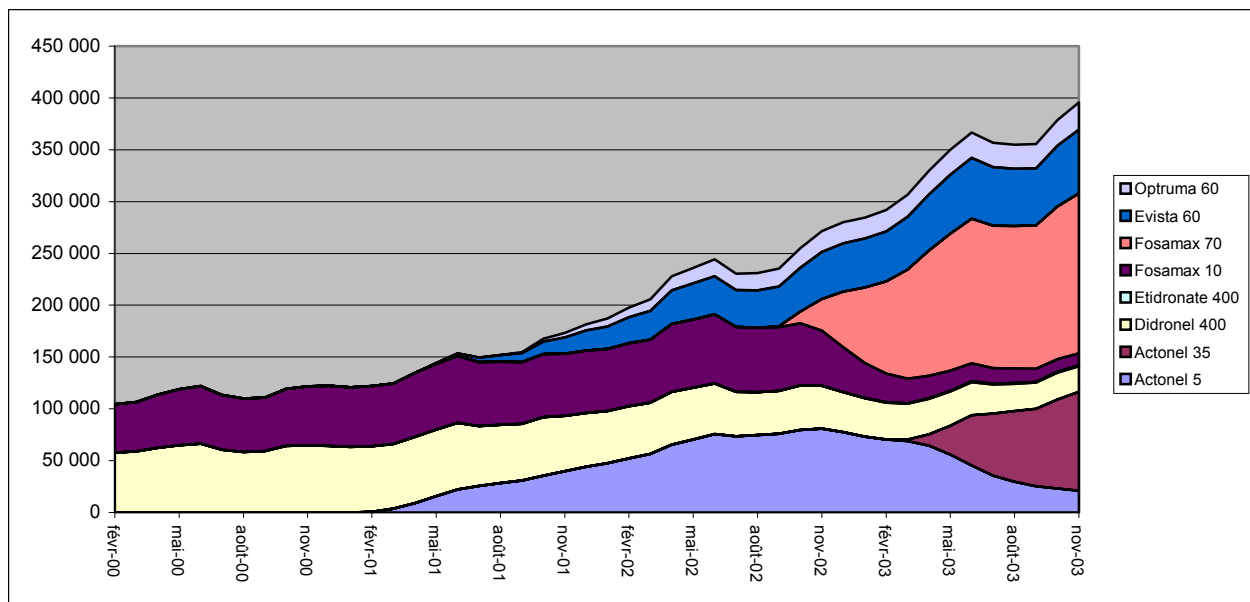
**Tableau 6 : Nombre de boîtes présentées au remboursement des spécialités pour le régime général *stricto sensu***

Spécialités	2 000	2 001	Evolution 2001/2000	2 002	Evolution 2002/2001	2003	Evolution 2003/2002
Didronel® 400 mg	737 349	710 598	-3,6%	550 220	-22,6%	360 046	-34,6%
Etidronate Merck® 400 mg						7 782	
Fosamax® 10 mg	625 782	725 517	15,9%	725 683	0,0%	216 581	-70,2%
Fosamax® 70 mg	-	-		89 374		1 538 994	1622,0%
<i>Fosamax 10 et 70 mg</i>		725 517		815 057	12,3%	1 755 575	115,4%
Actonel® 5 mg	-	254 075		833 678	228,1%	527 780	-36,7%
Actonel® 35 mg						578 848	
<i>Actonel 5 et 35 mg</i>				833 678		1 106 628	32,7%
Evista® 60 mg	-	69 919		427 726	511,7%	666 083	55,7%
Optruma® 60 mg	-	13 948		183 698	1217,0%	281 868	53,4%
<b>TOTAL</b>	<b>1 363 131</b>	<b>1 774 057</b>	<b>30,1%</b>	<b>2 810 380</b>	<b>58,4%</b>	<b>4 177 982</b>	<b>48,7%</b>

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

**Figure 4: Evolution du nombre de boîtes présentées au remboursement des spécialités entre 2000 et 2003 pour le régime général *stricto sensu***

*Corrigé du nombre de jours ouvrés - moyenne mobile d'ordre 3*



Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### En nombre de traitements annuels

L'analyse en nombre de traitements annuels (à la posologie AMM et avec l'hypothèse que l'observance est correcte) a montré une augmentation du nombre de traitements annuels total plus modérée que le nombre de boîtes : 11,6% en 2001, 20% en 2002 et 23,6% en 2003.

Sur l'ensemble de la période, l'augmentation du nombre de traitements annuels était de 66%.

Cette augmentation moindre du nombre de traitements annuels par rapport aux nombres de boîtes s'explique par la posologie "particulière" de Didronel<sup>®</sup> qui nécessite 4 boîtes par an pour un traitement annuel alors que les autres spécialités nécessitent 13 boîtes par an. L'évolution de Didronel<sup>®</sup> en nombre de boîtes impacte donc plus fortement le nombre de traitement annuel que les autres spécialités.

Ainsi, contrairement au nombre de boîtes, on observe que Didronel<sup>®</sup> 400 mg, malgré une diminution importante, devançait largement sur la période 2000 - 2002 les autres produits en nombre de traitements annuels. En 2003, Fosamax<sup>®</sup> devenait la première spécialité en nombre de traitements annuels (35%), mais Didronel<sup>®</sup> 400 mg (23,4%) devançait toujours Actonel<sup>®</sup> 5 mg (22,1%) (Tableau 7). Evista<sup>®</sup> / Optruma<sup>®</sup> représentaient 18,9% de ce marché.

**Tableau 7 : Nombre de traitements annuels par produit sur la période 2000 -2003 pour le régime général *stricto sensu***

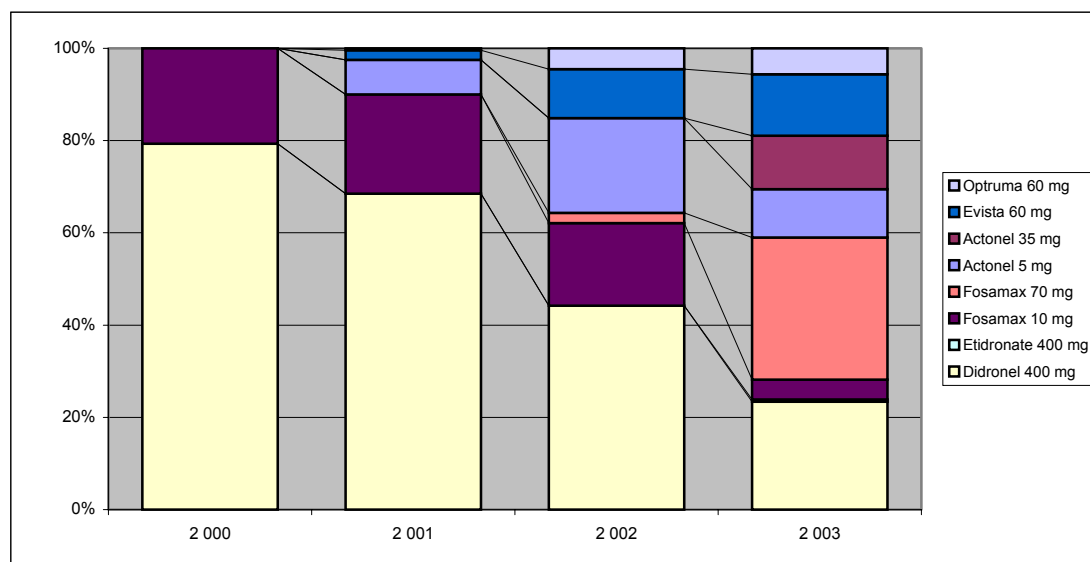
Spécialités	2 000	2 001	Evolution 2001/2000	2 002	Evolution 2002/2001	2003	Evolution 2003/2002
Didronel <sup>®</sup> 400 mg	184 337	177 650	-3,6%	137 555	-22,6%	90 012	-34,6%
Etidronate Merck <sup>®</sup> 400 mg						1 945	
Fosamax <sup>®</sup> 10 mg	48 137	55 809		55 822	0,0%	16 660	-70,2%
Fosamax <sup>®</sup> 70 mg	-	-		6 875		118 384	1622,0%
<i>Fosamax<sup>®</sup> 10 et 70 mg</i>		55 809		62 697	12,3%	135 044	115,4%
Actonel <sup>®</sup> 5 mg	-	19 544		64 129	228,1%	40 598	-36,7%
Actonel <sup>®</sup> 35 mg						44 527	
<i>Actonel<sup>®</sup> 5 et 35 mg</i>						85 125	32,7%
Evista <sup>®</sup> 60 mg	-	5 378		32 902	511,7%	51 237	55,7%
Opruma <sup>®</sup> 60 mg	-	1 073		14 131	1217,0%	21 682	53,4%
<b>TOTAL</b>	<b>232 474</b>	<b>259 454</b>	<b>11,6%</b>	<b>311 414</b>	<b>20,0%</b>	<b>385 046</b>	<b>23,6%</b>

Posologie Evista<sup>®</sup> 60 mg, Opruma<sup>®</sup> 60 mg, Fosamax<sup>®</sup> 10 mg, Actonel<sup>®</sup> 5 mg : 1 cpr/jour : 13 boîtes par an

Posologie Didronel<sup>®</sup> 400 mg : 1 cpr/jour pendant 14 jours suivi de 1 g de calcium pendant deux mois et demi : 4 boîtes par an

Posologie Fosamax<sup>®</sup> 70 mg, Actonel<sup>®</sup> 35 mg : 1 cpr/semaine : 13 boîtes par an

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

**Figure 5 : Part de marché relative en nombre de traitements annuels des spécialités entre 2000 -2003 pour le régime général *stricto sensu***

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

## Calcitonines

Le nombre de boîtes de calcitonine a diminué de 14,7% sur la période 2000-2003, passant de 1,1 millions à 939 500 boîtes par an, avec une baisse plus marquée en 2003 (-9,0%). Ces résultats sont analogues à ceux des montants remboursables.

## Traitement hormonal substitutif

Le constat est semblable à celui fait pour les montants remboursables : augmentation sur la période 2000–2002, avec une progression importante des associations fixes estrogènes-progestatifs, alors que les estrogènes seuls ont diminué légèrement, puis diminution des deux catégories en 2003 (-14,7%).

**Tableau 8 : Nombre de boîtes présentées au remboursement des THS et des progestatifs pour le régime général *stricto sensu***

	2 000	2 001	2 002	Evolution 2002/2000	2003	Evolution 2003/2002
Association fixe estr-prog	3 234 530	3 668 998	4 540 564	40,4%	4 400 538	-3,1%
Estrogène	11 244 201	11 493 315	11 042 956	-1,8%	8 886 463	-19,5%
TOTAL	14 478 731	15 162 313	15 583 520	7,6%	13 287 001	-14,7%
Progestatif	30 862 906	30 757 829	29 145 738	-5,6%	24 274 015	-16,7%

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

## Calcium, vitamine D

Le nombre de boîtes de calcium et de vitamine D seuls ou associés est resté stable entre 2000 et 2003. Le calcium seul a diminué sur la période, la vitamine D a diminué en 2001 et le calcium vitamine D associés a progressé sur la période.

**Tableau 9 : Nombre de boîtes présentées au remboursement de calcium et vitamine D pour le régime général *stricto sensu***

	2 000	2 001	Evolution 2001/2000	2 002	Evolution 2002/2001	2003	Evolution 2003/2002
Calcium seul	2 946 202	2 757 076	-6,4%	2 615 418	-5,1%	2 364 823	-9,6%
Calcium vitamine D associés	5 085 811	5 445 031	7,1%	5 758 125	5,8%	5 979 489	3,8%
Vitamine D seule	5 945 661	5 184 594	-12,8%	5 188 680	0,1%	5 434 740	4,7%
TOTAL	13 977 674	13 386 701	-4,2%	13 562 222	1,3%	13 779 052	1,6%

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

En conclusion, on observe que le nombre de traitement annuel des biphosphonates et du raloxifène a augmenté de 66% entre 2000 et 2003 et que les montants remboursables ont augmenté de 274%. On peut s'interroger sur la disparité de ces deux évolutions : est-ce justifié en terme d'efficience des dépenses affectées par la collectivité ?

L'enquête médicale sur les prescriptions de ces produits va nous permettre d'étayer cette problématique.

### 3.2 Etude des prescriptions de Fosamax<sup>®</sup> 10 mg, Didronel<sup>®</sup> 400 mg, Actonel<sup>®</sup> 5 mg, Evista<sup>®</sup> 60 mg, Optruma<sup>®</sup> 60 mg

#### 3.2.1 Bilan du déroulement de l'enquête médicale

##### Taux de réponse

Sur les 10 526 questionnaires envoyés, 7 307 ont été retournés par les médecins, soit un taux de réponse de 69,4 %.

Le taux de réponse variait selon les régions ayant participé à l'enquête de 57% en Haute Normandie à 82,9% en Bretagne (Tableau 10).

**Tableau 10 : Taux de réponse aux questionnaires par région**

Région	Population source	Envoyés	Reçus	Taux de réponse	Reçus avant relance (< 15 jours)	Taux de réponse à 15 jours
Aquitaine	7 523	1350	904	67,0%	645	47,8%
Bourgogne	4 633	946	772	81,6%	471	49,8%
Bretagne	10 334	1290	1069	82,9%	591	45,8%
Corse	1 284	756	498	65,9%	304	40,2%
Franche-Comté	3 766	919	695	75,6%	502	54,6%
Haute Normandie	5 210	1803	1027	57,0%	615	34,1%
Ile de France	32 373	1585	1092	68,9%	581	36,7%
Nord Pas de Calais	11 024	1877	1250	66,6%	796	41,4%
Total	76 147	10 526	7 307	69,4%	4505	42,6%

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Le taux de réponse selon les produits variait de 68% pour Fosamax<sup>®</sup> 10 mg à 70,4% pour le raloxifène (différence non significative).

##### Nombre de questionnaires envoyés et nombre de prescripteurs interrogés

L'unité statistique étant la prescription remboursée d'un médicament de l'étude, un même prescripteur pouvait être destinataire de plusieurs questionnaires concernant différents patients.

Ainsi, dans plus de 30% des cas, plusieurs questionnaires ont été envoyés à un même prescripteur (Tableau 11).

**Tableau 11 : Répartition des prescripteurs selon le nombre de questionnaires envoyés**

Nombre de questionnaires envoyés par prescripteur	Fréquence	%
1	4 571	69,6
2	1 197	18,2
3	428	6,5
4	161	2,5
5	85	1,3
6-10	102	1,6
11 et +	21	0,3
Total	6 565	100%

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Le nombre de questionnaires varie selon la spécialité du prescripteur. Pour les médecins libéraux, il est en moyenne de 1,49 pour les omnipraticiens, 1,66 pour les gynécologues et 2,62 pour les rhumatologues. Pour les médecins hospitaliers, le nombre moyen de questionnaires est de 2,05.

Au total, 6 565 prescripteurs ont été interrogés et 4 537 ont renvoyé l'ensemble de leurs questionnaires, soit 69,1%. 1 836 n'ont renvoyé aucun questionnaire, soit 28%.

Parmi les prescripteurs ayant reçu plusieurs questionnaires, 192 n'en ont renvoyé qu'une partie, soit 2,9% de l'ensemble des prescripteurs interrogés.

### **La population des répondants et des non répondants**

Le taux de non-réponse observé (30,6%) a conduit à étudier l'existence d'un biais de non-réponse en comparant la population des répondants et des non répondants selon les principales variables (caractéristiques du médecin, région et nombre de questionnaires envoyés).

L'analyse montre des taux de non-réponse différents selon les régions, le mode d'exercice, la spécialité du prescripteur (pour les médecins libéraux), la classe d'âge et le secteur d'exercice (Tableau 12).

La non-réponse n'est donc pas répartie de manière homogène dans l'ensemble de la population.

Une analyse basée sur la segmentation des questionnaires selon la réponse ou la non-réponse du médecin nous donne les mêmes résultats que l'analyse descriptive.

On retrouve comme variable discriminante dans l'ordre décroissant, la région, la spécialité et le mode d'exercice, et selon les régions, la classe d'âge et le nombre de questionnaires envoyés.

Ainsi, au total, on observe une plus grande proportion de non-réponse :

- dans les régions Haute Normandie, Corse, Nord Pas de Calais,
- chez les praticiens hospitaliers,
- chez les omnipraticiens, parmi les médecins libéraux,

### **Nombre de questionnaires exploitables**

Sur les 7 307 questionnaires retournés par les médecins, 98 étaient inexploitables (questionnaires incomplets) et ont été exclus.

L'étude a donc porté sur 7 209 questionnaires.

### **Redressement**

Le redressement est justifié d'une part du fait de la constitution des échantillons (stratification par région pour chaque produit) et d'autre part à cause de l'existence d'un biais lié à la non-réponse.

Ces deux éléments affectent la structure de la population enquêtée, les échantillons n'étant plus représentatifs de la population source.

Le redressement consiste à réaffecter à chacun des répondants un poids, de manière à reproduire sur l'échantillon des répondants la structure de la population source.

Pour chaque produit, l'échantillon a été redressé à partir des variables régions, mode d'exercice et spécialité du prescripteur. Les variables âge du prescripteur et secteur d'exercice n'ont pas été intégrées pour le redressement, les différences étant minimales.

**Tableau 12 : Analyse de la population des répondants et des non répondants**

	Répondant	Non répondant	Statistique du Khi deux	P
<b>Mode d'exercice* (n=10 413)</b>			40,26	<0,001
Libéral (n=10060)	69,6%	30,4%		
Hospitalier (n=353)	54,1%	45,9%		
<b>Caractéristiques médecins libéraux ** (n=10 060)</b>			56,95	<0,001
<b>Spécialité</b>				
Généraliste (n=8008)	68,7%	31,3%		
Gynécologue (n=700)	78,1%	21,9%		
Rhumatologue (n= 1172)	75,2%	24,9%		
Autres (n= 180)	57,2%	42,8%		
<b>Secteur d'exercice</b>			7,44	<0,05
Secteur 1 (n=8550)	69,4%	30,6%		
Secteur 2 (n=1493)	70,7%	29,3%		
Non conventionné (n =17)	41,2%	58,8%		
<b>Sexe</b>			0,29	NS
Homme (n=7854)	69,8%	30,2%		
Femme (n=2206)	70,4%	29,6%		
<b>Age</b>			12,72	<0,05
=< 40 ans (n=1386)	66,8%	33,2%		
41-45 ans (n=2021)	70,0%	30,0%		
46-50 ans (n=2346)	69,3%	30,7%		
51-55 ans (n=2728)	71,7%	28,3%		
56 ans et + (n=1579)	68,1%	31,9%		
<b>Régions</b>			342,11	<0,001
Aquitaine	67,0%	33,0%		
Bourgogne	81,6%	18,4%		
Bretagne	82,9%	17,1%		
Corse	65,9%	34,1%		
Franche comté	75,6%	24,4%		
Haute Normandie	57,0%	43,0%		
Ile de France	68,9%	31,1%		
Nord pas de calais	66,6%	33,4%		
<b>Nombre de questionnaires envoyés par prescripteur (n=6373)***</b>			3,91	NS
1 (n=4571)	71,4%	28,6%		
2 - 5 (n=1711)	71,0%	29,0%		
6 - 10 (n=75)	66,7%	33,3%		
11 et + (n=14)	50,0%	50,0%		

\*L'analyse porte sur 10 413 délivrances, les données sur les caractéristiques du médecin n'étant pas disponibles pour un échelon du Nord Pas de Calais.

\*\*L'âge, le sexe et la spécialité ne sont pas connus pour les prescripteurs hospitaliers.

\*\*\*Calculé uniquement pour les prescripteurs ayant répondu ou pas répondu à l'ensemble de leur questionnaire

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### 3.2.2 Prescriptions de FOSAMAX® 10 mg

L'échantillon étudié comporte 1 648 prescriptions remboursées<sup>13</sup> de Fosamax® 10 mg, délivrées en officine de ville au cours du mois de mars 2002, dans les 8 régions de l'étude.

#### 3.2.2.1 Caractéristiques des prescripteurs

Sur 1 648 prescriptions, 93,8% étaient issues de médecins libéraux (réparties entre 81,3% d'omnipraticiens, 15% de rhumatologues et 1,8% de gynécologues) et 5,4% de médecins hospitaliers (Tableau 13).

Pour les médecins libéraux (n=1 546), 82,5% des prescriptions ont été réalisées par des médecins hommes et 80,2% par des médecins conventionnés en secteur 1. La moyenne d'âge était de  $49,0 \pm 0,4$  ans.

Pour 68,2% des prescriptions, les prescripteurs interrogés ont déclaré avoir initié le traitement par Fosamax® 10 mg : 67,4% pour les médecins libéraux et 82,0% pour les médecins hospitaliers.

Pour les médecins libéraux, les rhumatologues interrogés avaient plus souvent initié le traitement par Fosamax® 10 mg que les autres praticiens (90,9%).

**Tableau 13 : Origine des prescriptions de Fosamax® 10 mg**

Mode d'exercice médecin interrogé	Nb de prescriptions	%	Taux Prescripteurs initiaux/interrogés
Libéral	1546	93,8	67,4%
Hospitalier	89	5,4	82,0%
Inconnu	13	0,8	61,5%
Total	1648	100	68,2%
<b>Médecins libéraux interrogés (n=1546)</b>			
<b>Spécialité</b>			
Omnipraticien	1257	81,3	63,5%
Rhumatologue	232	15,0	90,9%
Gynécologue	28	1,8	60,7%
Autre	29	1,9	58,6%
<b>Secteur d'exercice</b>			
1	1241	80,3	65,0%
2	298	19,3	78,2%
Non conventionné	7	0,4	100%
<b>Sexe</b>			
Homme	1275	82,5	68,9%
Femme	271	17,5	60,4%

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Les prescripteurs ayant initié le traitement par Fosamax® 10 mg, tous modes d'exercices confondus (libéral et hospitalier), étaient dans 53,4% des cas des omnipraticiens, 38,7% des rhumatologues et 2,3% des gynécologues.

Dans 84,5% des cas, les traitements ont été initiés en libéral contre 12,8% à l'hôpital.

Parmi les prescripteurs hospitaliers, environ trois quart d'entre eux étaient des rhumatologues.

<sup>13</sup> Chaque prescription de Fosamax® a fait l'objet de l'envoi d'un questionnaire au médecin, ainsi le médecin a pu être destinataire de plusieurs questionnaires.

**Tableau 14 : Caractéristiques des prescripteurs ayant initié les traitements par Fosamax® 10 mg**

Spécialité	Mode d'exercice							
	Libéral		Hospitalier		Inconnu		Total	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Omnipraticien	868	52,6	12	0,7	1	0,1	881	53,4
Rhumatologue	468	28,4	161	9,8	8	0,5	637	38,7
Gynécologue	28	1,7	10	0,6			38	2,3
Autre	29	1,8	28	1,7			57	3,5
Inconnu					35	2,1	35	2,1
Total	1393	84,5	211	12,8	44	2,7	1648	100

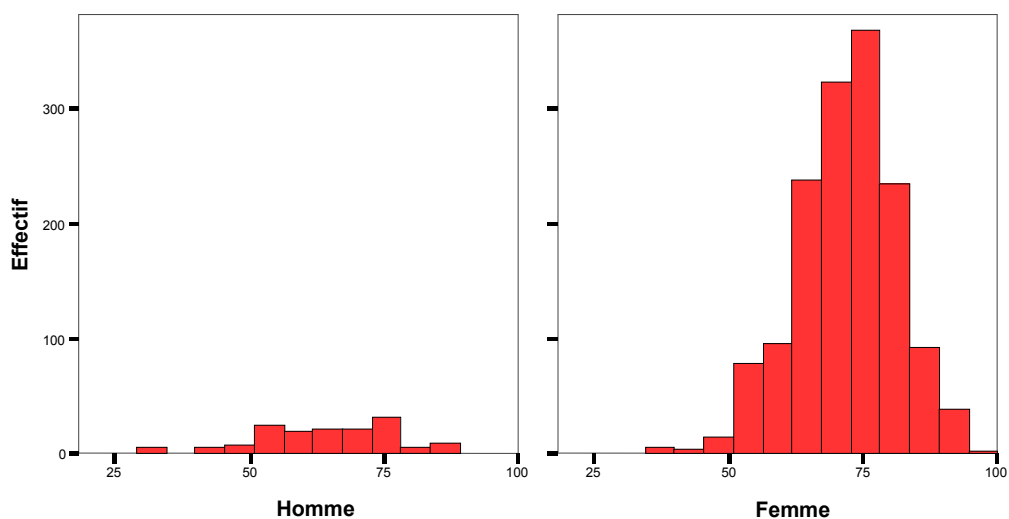
Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### 3.2.2.2 Caractéristiques des patients

La population ayant eu une prescription de Fosamax® 10 mg était essentiellement féminine : 1 494 femmes (90,7%) et 154 hommes (9,3%).

L'âge moyen des patients était de  $71,2 \pm 0,5$  ans, les femmes étant significativement ( $p < 0,001$ ) plus âgées que les hommes ( $71,9 \pm 0,5$  ans contre  $64,1 \pm 2,1$  ans)

**Figure 6 : Répartition des prescriptions de Fosamax 10 mg selon le sexe et la classe d'âge des patients**



Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Parmi les femmes ayant eu une prescription de Fosamax® 10 mg, 98,7% étaient ménopausées au moment de la prescription et 10,0% avaient eu une ménopause précoce ; 8,7% des femmes présentaient un antécédent de cancer du sein et 2,1% un antécédent de cancer de l'utérus (contre indications au THS).

Parmi l'ensemble des patients, 33,2% bénéficiaient d'une exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD<sup>14</sup>, 15,7% d'une autre exonération<sup>15</sup> et 2,2% d'une pension d'invalidité. Ces proportions étaient significativement plus importantes pour les hommes que pour les femmes (Tableau 15).

A contrario, 56,8% des patients ne bénéficiaient ni d'une exonération ni d'une pension d'invalidité et cette proportion était significativement plus importante chez les femmes (58,2% contre 43,1%). Par ailleurs, 2% de l'ensemble des patients bénéficiaient de la CMU.

**Tableau 15 : Caractéristiques des patients ayant eu une prescription de Fosamax® 10 mg (n=1648)**

	Patients concernés	%	P**
<b>Classe d'âge</b>			
- de 50 ans	34	2,1	
50-59 ans	176	10,7	
60-69 ans	438	26,6	
70-79 ans	671	40,7	
80 ans et +	329	20,0	
<b>Sexe</b>			
H	154	9,3	
F	1494	90,7	
<b>Ménopause*</b>	1475	98,7	
<b>Ménopause précoce*</b>	150	10,0	
<b>Antécédent cancer sein*</b>	130	8,7	
<b>Antécédent cancer utérus*</b>	34	2,1	
<b>ALD</b>	547	33,2	<0,001
H	71	46,1	
F	476	31,9	
<b>Autres exonérations</b>	259	15,7	<0,01
H	38	24,7	
F	221	14,8	
<b>Invalidité</b>	37	2,2	<0,001
H	12	7,8	
F	25	1,7	
<b>Sans ALD /autres exo / inval</b>	936	56,8	<0,001
H	66	43,1	
F	870	58,2	
<b>CMU</b>	33	2,0	NS
H	4	2,6	
F	29	1,9	

\* pourcentage calculé sur l'effectif des femmes (n=1494)

\*\* p : significativité du chi 2 de comparaison de la proportion des hommes et des femmes ; NS non significatif

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

<sup>14</sup> Patient bénéficiant d'une exonération du ticket modérateur au titre d'une des 30 Affections de Longue Durée de la liste ; dans le cas présent, nous ne savons pas si les patients ont été pris en charge à 100% pour ce produit.

<sup>15</sup> Patient bénéficiant d'une exonération du ticket modérateur pour d'autres motifs qu'une ALD 30 : affection hors liste, polyopathie invalidante ou pension militaire ; dans le cas présent, nous ne savons pas si les patients ont été pris en charge à 100% pour ce produit.

Les principaux facteurs de risque d'ostéoporose pouvant justifier un traitement préventif ont été relevés (cf page 15).

Le nombre moyen de facteurs de risque était de  $1,48 \pm 0,1$  pour l'ensemble des patients et 80,7% des patients présentaient au moins un facteur de risque. **A contrario, près de 1 patient sur 5 n'avait aucun facteur de risque.**

Le facteur de risque le plus fréquemment rencontré était un antécédent personnel de fracture liée à un traumatisme mineur (47,4% chez les femmes et 43,5% chez les hommes).

**Tableau 16 : Fréquence des facteurs de risque pour les patients ayant eu une prescription de Fosamax<sup>®</sup> 10<sup>o</sup>mg**

	Homme		Femme		Ensemble		P*
Patients concernés par au moins un facteur de risque	76,0%		81,2%		80,7%		NS
Nombre moyen de facteurs de risque	1,45		1,49		1,48		NS

Facteurs de risque	Homme		Femme		Ensemble		P*
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	
Antécédent personnel de fracture liée à un traumatisme mineur	67	43,5	708	47,4	775	47,0	NS
Immobilisation prolongée et/ou inactivité	45	29,2	330	22,1	375	22,7	<0,05
Antécédent maternel de fracture ostéoporotique	18	11,7	343	23,0	361	21,9	<0,01
IMC faible	13	8,4	292	19,5	305	18,5	<0,01
Corticothérapie sup. à 3 mois non contemporaine	21	13,6	200	13,4	221	13,4	NS
Ménopause précoce			150	10,0	150	9,1	NC
Tabagisme	28	18,2	109	7,3	137	8,3	<0,001
Abus d'alcool	27	17,5	58	3,9	85	5,2	<0,001
Autres	3	1,9	35	2,3	38	2,3	NS

\* p : pour les proportions : significativité du chi 2 de comparaison de la proportion des hommes et des femmes ;

\* p : pour le nombre moyen de facteurs de risque : significativité de l'analyse de la variance

NS : non significatif ; NC non calculé

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### 3.2.2.3 Prescription et traitement

Seul le motif principal de la prescription de Fosamax<sup>®</sup> 10 mg déclaré dans le questionnaire par le médecin interrogé sur sa prescription de mars 2002 a été relevé.

Ce motif était dans 68,0% des cas une ostéoporose fracturaire avec le plus souvent une localisation au niveau des vertèbres puis du poignet et du col du fémur (Tableau 17).

Dans 20,3% des cas le motif de la prescription était une ostéoporose non fracturaire et dans 8,4% le médecin a prescrit en prévention. Dans les deux cas, l'objectif est de prévenir la fracture : prévention des fractures ostéoporotiques chez des patients ayant un capital osseux diminué ou prévention proprement dite de l'ostéoporose (maintien du capital osseux).

Dans 2,6% des cas, les prescriptions étaient motivées par une corticothérapie contemporaine de durée supérieure à 3 mois.

**Tableau 17 : Répartition des motifs de prescription de Fosamax® 10 mg**

Motif de prescription	Homme		Femme		Ensemble	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Prévention	15	9,8	124	8,3	139	8,4
Ostéoporose non fracturaire	23	14,9	312	20,9	335	20,3
Ostéoporose fracturaire*	106	68,8	1014	67,9	1120	68,0
<i>Vertèbre</i>	77	50,0	716	47,9	793	48,1
<i>Poignet</i>	10	6,5	230	15,4	240	14,6
<i>Col du fémur</i>	7	4,5	112	7,5	119	7,2
<i>Côte</i>	12	7,8	62	4,1	74	4,5
<i>Humérus</i>	6	3,9	64	4,3	70	4,2
<i>Autres localisations</i>	17	11,0	111	7,4	128	7,8
Fracture non liée à l'ostéoporose	1	0,7	7	0,5	8	0,5
Corticothérapie contemporaine de durée sup. à 3 mois	6	3,9	37	2,5	43	2,6
Autres	3	1,9	0	0,0	3	0,2
Total	154	100	1494	100	1648	100

\* Les patients pouvaient présenter plusieurs fractures ostéoporotiques

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Les patients traités en prévention, ostéoporose non fracturaire ou corticothérapie contemporaine de durée supérieure à 3 mois étaient plus jeunes que les patients traités pour ostéoporose fracturaire (Annexe 4).

De plus, les patients traités en prévention ( $1,28 \pm 0,2$ ) et pour une ostéoporose non fracturaire ( $1,08 \pm 0,1$ ) présentaient moins de facteurs de risque que les patients traités pour ostéoporose fracturaire ( $1,63 \pm 0,1$ ) ou pour une corticothérapie contemporaine de durée supérieure à 3 mois ( $1,68 \pm 0,3$ ).

Le facteur de risque d'ostéoporose le plus fréquent pour les patients traités en prévention et pour ostéoporose non fracturaire était un antécédent maternel de fracture ostéoporotique (26,2% des patients) ; les patients traités pour une ostéoporose fracturaire avaient un antécédent personnel de fracture lié à un traumatisme mineur dans 62,7% des cas.

### **Ostéodensitométrie**

Une ostéodensitométrie a été réalisée, au moins une fois, dans 54,1% des cas (n=891), la proportion d'hommes étant plus importante que celle des femmes (59,1% contre 53,5%). L'analyse des données renseignées a montré que dans 39,3% des cas le médecin n'a pas fourni les résultats de l'examen (Tableau 18).

**Tableau 18 : Résultats de l'ostéodensitométrie selon la valeur du T score du rachis ou de l'extrémité supérieure du fémur**

T-score	Nb	%	% sur les T score renseignés
Entre 0 et -1	2	0,2	0,4
Entre -1 et -2,5	124	13,9	22,9
< -2,5	415	46,6	76,7
Non renseigné	350	39,3	
Total	891	100,0	

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Le recours à l'ostéodensitométrie variait selon les caractéristiques des patients (la proportion de patients ayant bénéficié d'une ostéodensitométrie diminuait avec l'âge) et le motif de prescription<sup>16</sup> (Tableau 19).

Les patients traités en prévention ou pour une ostéoporose non fracturaire avaient plus souvent bénéficié d'une ostéodensitométrie que les autres. Ce constat est à rapprocher des caractéristiques des patients, les patients traités en prévention étant significativement plus jeunes.

**Tableau 19 : Analyse du recours à un examen ostéodensitométrique pour les patients sous Fosamax<sup>®</sup> 10<sup>mg</sup>**

	Patients ayant eu une ostéodensitométrie		P*
	Nb	%	
<b>Sexe patient</b>			<0,01
Homme	91	59,1	
Femme	800	53,5	
Ensemble	891	54,1	
<b>Age</b>			<0,001
- 50 ans	28	80,0	
50-59 ans	133	76,0	
60-69 ans	322	73,5	
70-79 ans	331	49,3	
80 et +	77	23,4	
<b>Facteurs de risque</b>			NC
Ménopause précoce	93	62,0	
IMC faible	174	57,0	
Antécédent maternel de fracture ostéoporotique	218	60,4	
Abus d'alcool	32	37,6	
Tabagisme	75	54,7	
Immobilisation prolongée	119	31,7	
Corticothérapie non contemporaine de durée sup à 3 mois	109	49,3	
Antécédent personnel de fracture liée à un traumatisme mineur	398	51,4	
<b>Motif de prescription</b>			<0,001
Prévention	82	59,0	
Ostéoporose non fracturaire	257	76,7	
Ostéoporose fracturaire	527	47,1	
Fracture non liée à l'ostéoporose	5	62,5	
Corticothérapie contemporaine de durée sup à 3 mois	20	46,5	

\* p : significativité du chi 2 de comparaison de la répartition globale

NC : non calculé ; les facteurs de risque sont indépendants

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

<sup>16</sup> Le motif de prescription n'est pas ici un facteur explicatif du recours à un examen ostéodensitométrique puisque le résultat de l'examen influe sur le motif lui-même, mais il permet de mesurer le recours à cet examen en fonction des motifs de prescription.

## Respect des Référentiels

Les prescriptions de Fosamax<sup>®</sup> 10 mg ont été analysées au regard de l'Autorisation de Mise sur le Marché et des indications thérapeutiques remboursables en vigueur au moment de l'étude.

### Indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

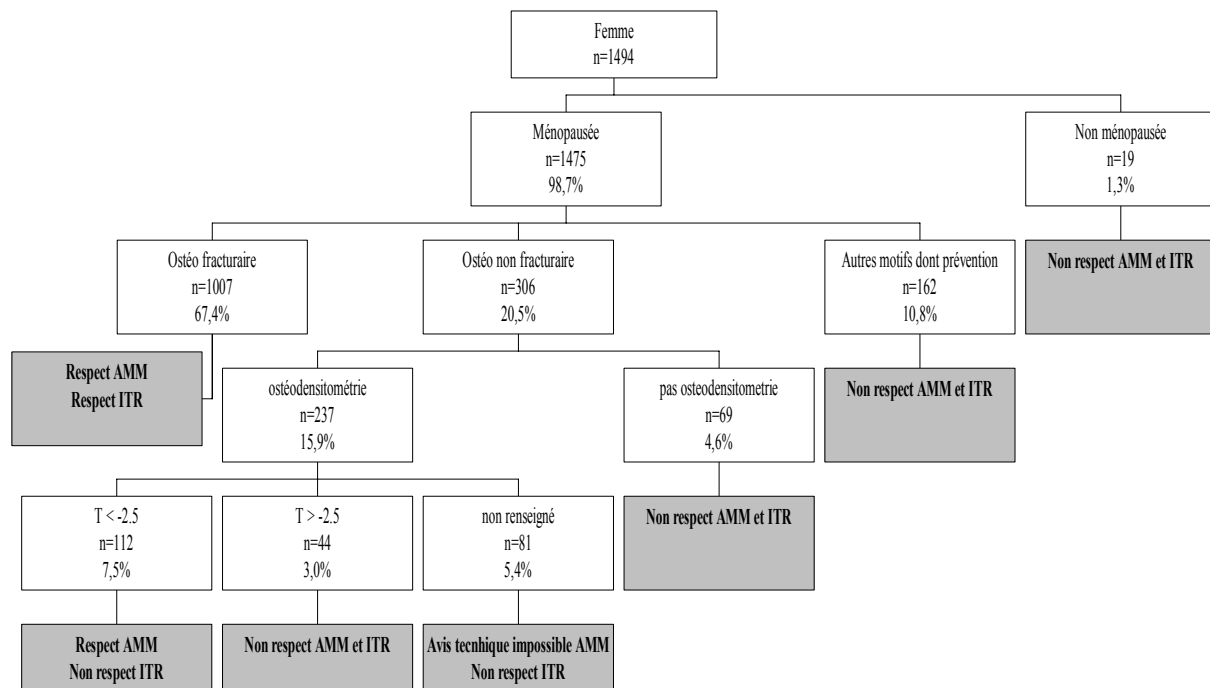
- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Fosamax<sup>®</sup> réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche (6 juin 1996)
- Traitement de l'ostéoporose masculine (9 janvier 2002)

### Indications Thérapeutiques Remboursables (ITR)

- Traitement de l'ostéoporose post ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique (24 mai 1997)
- Prise en charge pour le traitement de l'ostéoporose masculine à titre dérogatoire<sup>17</sup> dès mars 2001 avec une première prescription réservée aux spécialistes (rhumatologue ou interniste), après un bilan étiologique

Les figures 7 et 8 présentent les arbres de décision construits pour analyser les prescriptions de Fosamax<sup>®</sup> 10 mg au regard des référentiels.

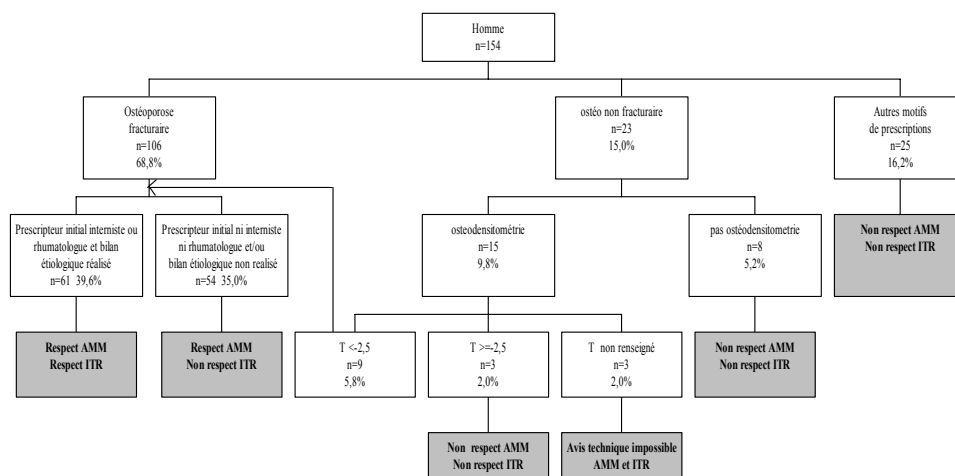
**Figure 7 : Arbre de décision concernant le respect des référentiels pour les prescriptions de Fosamax<sup>®</sup> 10<sup>o</sup>mg chez la femme**



Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

<sup>17</sup> L'extension des indications thérapeutiques a été octroyée en janvier 2002 sans initiation de traitement obligatoire par un spécialiste. La prise en charge du traitement de l'ostéoporose masculine a été publiée au Journal Officiel du 15 octobre 2002

**Figure 8 : Arbre de décision concernant le respect des référentiels pour les prescriptions de Fosamax<sup>®</sup> 10<sup>o</sup>mg chez l'homme**



Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Tous patients confondus, 74,9% [72,8 - 77,0] des prescriptions de Fosamax<sup>®</sup> 10 mg respectaient les indications de l'AMM et 20,0% [18,1 - 21,9] étaient hors indications de l'AMM (Tableau 20).

Le non-respect d'AMM était plus important lorsque la prescription initiale émanait d'un gynécologue (42,1%), mais leur représentativité est faible (2,3% des prescripteurs). Pour les omnipraticiens et les rhumatologues, ce taux s'élevait respectivement à 19,9% et 17,4%. Parmi les prescripteurs actuels, 20,2% des omnipraticiens, 35,7% des gynécologues et 14,2% des rhumatologues interrogés ont déclaré avoir prescrit dans une indication hors AMM.

**Tableau 20 : Répartition des prescriptions de Fosamax<sup>®</sup> 10 mg selon l'AMM**

	AMM			p*
	Respect %	Non-respect %	Avis technique impossible %	
<b>Sexe</b>				NS
Homme (n= 154)	74,6	23,4	2,0	
Femme (n=1494)	74,9	19,7	5,4	
Ensemble (n= 1648)	74,9	20,0	5,1	
<b>Spécialités prescripteur actuel</b>				<0,001
Omnipraticiens (n= 1257)	73,7	20,2	6,1	
Rhumatologues (n= 232)	84,9	14,2	0,9	
Gynécologues (n= 28)	57,1	35,7	7,1	
Autres (n= 29)	58,6	41,4		
Hospitaliers (n= 89)	74,2	24,7	1,1	
<b>Spécialités prescripteur initial</b>				<0,001
Omnipraticiens (n= 881)	74,3	19,9	5,8	
Rhumatologues (n= 637)	78,2	17,4	4,4	
Gynécologues (n= 38)	50,0	42,1	7,9	
Autres (n= 57)	57,8	40,4	1,8	

\* p : significativité du chi 2 de comparaison de la répartition globale

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

L'analyse des motifs et des conditions de prescriptions conduit à considérer que 64,8% [62,5 - 67,1] des prescriptions respectaient les indications thérapeutiques remboursables et à l'inverse 35,0 % [32,7 - 37,3] ne les respectaient pas.

Pour les hommes, 58,4% des prescriptions ne les respectaient pas contre 32,6% pour les femmes.

Parallèlement au non-respect de l'AMM, les gynécologues étaient proportionnellement plus nombreux à prescrire hors ITR que les omnipraticiens et les rhumatologues (Tableau 21).

**Tableau 21 : Répartition des prescriptions de Fosamax® 10 mg selon les ITR**

	Indications thérapeutiques remboursables			P*
	Respect %	Non-respect %	Avis technique impossible %	
<b>Sexe</b>				<0,001
Homme (n=154)	39,6	58,4	2,0	
Femme (n=1494)	67,4	32,6		
Ensemble (n=1648)	64,8	35,0	0,2	
<b>Spécialités prescripteur actuel</b>				<0,001
Omnipraticiens (n= 1257)	66,4	33,4	0,2	
Rhumatologues (n= 232)	70,2	29,8		
Gynécologues (n= 28)	28,6	71,4		
Autres (n= 29)	24,1	79,3		
Hospitaliers (n=89)	49,4	50,6		
<b>Spécialités prescripteur initial</b>				<0,001
Omnipraticiens (n= 881)	66,2	33,8		
Rhumatologues (n= 637)	68,1	31,4	0,5	
Gynécologues (n= 38)	28,9	71,1		
Autres (n= 57)	29,8	70,2		

\* p : significativité du chi 2 de comparaison de la répartition globale

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

## Dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* de l'assurance maladie

L'étude a montré, pour les prescriptions de Fosamax<sup>®</sup> 10 mg, des taux de non-respect de 20,0% [18,1 - 21,9] pour l'AMM et de 35,0% [32,7 - 37,3] pour les ITR. En considérant ces taux constants pour l'année 2002 et 2003 en France métropolitaine, les dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* s'élevaient à 7 millions d'euros en 2002 et à 2,1 millions d'euros en 2003.

Cette diminution est liée à une perte de part de marché compte tenu des transferts de prescriptions vers le dosage 70 mg commercialisé à fin 2002.

Si l'on extrapole les taux de non-respect à Fosamax<sup>®</sup> 70 mg, (en faisant l'hypothèse que les modalités de prescription sont semblables pour Fosamax<sup>®</sup> 10 mg et Fosamax<sup>®</sup> 70 mg), les dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* s'élevaient à 0,9 million d'euros en 2002 et 14,8 millions d'euros en 2003 pour ce nouveau dosage.

Au total, les dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* en raison de prescriptions au delà des conditions de prise en charge s'élevaient à 7,8 millions d'euros en 2002 et 16,9 millions d'euros en 2003, pour Fosamax<sup>®</sup> tous dosages (Tableau 22), dont 7,2 médicalement justifiés (AMM mais hors ITR).

**Tableau 22 : Montants remboursés de Fosamax<sup>®</sup> 10 mg et 70 mg et dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* en euros**

	2002	2003
<b>Montants remboursés</b>		
Fosamax <sup>®</sup> 10 mg	19 877 186	6 011 480
Fosamax <sup>®</sup> 70 mg	2 461 526	42 175 810
Total	22 338 712	48 187 290
<b>Dépenses indues* - prescriptions hors AMM</b>		
Fosamax <sup>®</sup> 10 mg	3 975 437	1 202 296
Fosamax <sup>®</sup> 70 mg	492 305	8 435 162
Total	4 467 742	9 637 458
<b>Dépenses indues* - prescriptions hors ITR</b>		
Fosamax <sup>®</sup> 10 mg	6 957 015	2 104 018
Fosamax <sup>®</sup> 70 mg	861 534	14 761 534
Total	7 818 549	16 865 552

Le champ hors ITR inclut de fait le champ hors AMM : les dépenses indues ne sont pas cumulatives

\*Calcul des dépenses indues : montants remboursés \* taux de non-respect du référentiel

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

## **Modalités de prescription**

### **Posologie**

La posologie prescrite de Fosamax<sup>®</sup> 10 mg était de 1 comprimé par jour pour l'ensemble des patients, quel que soit le motif de prescription.

### **Durée moyenne du traitement**

La durée moyenne du traitement de la population étudiée était au mois de mars 2002 de 20,9 ± 0,9 mois pour les femmes et 13,2 ± 2,8 mois pour les hommes. On rappelle que Fosamax<sup>®</sup> 10 mg a été commercialisé en 1997.

### **Existence d'un traitement antérieur**

Dans 49,8% des cas (n=821), le traitement par Fosamax<sup>®</sup> 10 mg s'était substitué à un autre traitement, plus souvent pour les femmes que pour les hommes : 51,2% (n=765) contre 36,4% (n=56) ; p<0,001.

### **Motifs de la substitution et nature du traitement antérieur**

Le motif de substitution évoqué par le médecin était dans la plupart des cas une efficacité supposée supérieure (75,0%) du Fosamax<sup>®</sup> 10 mg. Les autres raisons majoritairement citées étaient un mode d'administration moins contraignant (12,2%) puis la survenue d'effets indésirables (9,5%) (Tableau 23).

**Tableau 23 : Répartition des motifs de substitution du traitement antérieur par Fosamax<sup>®</sup> 10 mg (n=821)**

Motifs de substitution*	Homme (n= 56)		Femme (n=765)		Ensemble (n=821)	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Efficacité supposée supérieure	39	69,6	577	75,4	616	75,0
Mode d'administration moins contraignant	4	7,1	96	12,5	100	12,2
Survenue d'effet indésirable	4	7,1	74	9,7	78	9,5
Mauvaise observance	5	8,9	55	7,2	60	7,3
Nouveauté	3	5,4	28	3,7	31	3,8
Autres	3	5,4	14	1,8	17	2,1
Ne sait pas	2	3,6	33	4,3	35	4,3

\* le médecin a pu cocher plusieurs motifs de substitution

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Pour les motifs "autres", 7 cas sur 17 concernaient l'arrêt du traitement par un THS en raison du risque ou de la survenue de cancer du sein, de phlébite.

Sur les 78 effets indésirables ayant motivé l'arrêt du traitement, plus de la moitié étaient des troubles digestifs (34,1%), des intolérances (12,3%) et des problèmes mammaires (11,8%). Les autres effets indésirables (pathologies utérines, céphalées, problèmes circulations sanguines, problèmes cutanés, prise de poids) représentaient chacun moins de 10%.

Dans 28 cas sur 78, le produit substitué était Didronel<sup>®</sup> 400 mg et dans 21 cas calcium-vitamine D.

Les spécialités substituées<sup>18</sup> étaient essentiellement Didronel<sup>®</sup> 400 mg (46,8%) et l'association calcium-vitamine D (34,2%) (Tableau 24), avec comme principal motif de substitution une efficacité supposée supérieure du Fosamax<sup>®</sup>, respectivement dans 79,4% des cas (n=305) et 77,6% (n=218).

**Tableau 24 : Répartition des médicaments substitués pour les patients sous Fosamax<sup>®</sup> 10 mg (n=821)**

Médicaments remplacés*	Homme		Femme		Ensemble	
	Nb (n=56)	%	Nb (n=765)	%	Nb (n= 821)	%
Didronel <sup>®</sup> 400 mg	29	51,8	355	46,4	384	46,8
Calcium + vitamine D	19	33,9	262	34,2	281	34,2
Estrogène + progestatif			87	11,4	87	10,6
Calcium	6	10,7	44	5,8	50	6,1
Estrogène			39	5,1	39	4,8
Vitamine D	1	1,8	8	1,0	9	1,1
Actonel <sup>®</sup> 5 mg	1	1,8	9	1,2	10	1,2
Evista <sup>®</sup> 60 mg			4	0,5	4	0,5
Progestatifs			2	0,3	2	0,2
Optruma <sup>®</sup> 60 mg			1	0,1	1	0,1
Autres	4	7,1	26	3,4	30	3,7
Dont calcitonines			6	0,8	6	0,7
Ne sait pas			4	0,5	4	0,5

\* Fosamax<sup>®</sup> 10 mg a pu se substituer à des associations médicamenteuses

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### 3.2.2.4 Co-prescriptions

Nous avons recherché les co-prescriptions faites avec Fosamax<sup>®</sup> 10 mg sur une même ordonnance (Annexe 1).

Parmi l'ensemble des patients, 44,2% (n=728) ont eu une co-prescription avec Fosamax<sup>®</sup> 10 mg, la plus fréquente était l'association calcium-vitamine D (72,9%). On retrouvait une co-prescription de calcium dans 90,2% des cas (n=657) et d'estrogènes dans 13,3% des cas (n=97) (Tableau 25).

**Tableau 25 : Répartition des co-prescriptions avec Fosamax<sup>®</sup> 10 mg (n=728)**

Types de produits	Co-prescriptions	
	Nb	%
Calcium + vitamine D	531	72,9
Calcium	79	10,9
Estrogène + progestatif	40	5,5
Calcium + vitamine D + estrogène + progestatif	25	3,4
Vitamine D	13	1,8
Estrogène	13	1,8
Calcium + vitamine D + estrogène	13	1,8
Progestatif	5	0,7
Calcium + estrogène + progestatif	5	0,7
Calcium + vitamine D + progestatif	3	0,4
Calcium + estrogène	1	0,1

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

<sup>18</sup> Dans certains cas, Fosamax<sup>®</sup> 10 mg s'est ajouté et ne s'est pas substitué à l'ancienne spécialité. Compte tenu de la méthodologie retenue, nous n'avons pas pu le quantifier

### 3.2.3 Prescriptions de DIDRONEL® 400 mg

L'échantillon étudié comporte 2 280 prescriptions remboursées<sup>19</sup> de Didronel® 400 mg, délivrées en officine de ville au cours du mois de mars 2002, dans les 8 régions de l'étude.

#### 3.2.3.1 Caractéristiques des prescripteurs

Sur 2 280 prescriptions, 93,9% étaient issues de médecins libéraux (réparties entre 79,2% d'omnipraticiens, 13,1% de rhumatologues et 4,7% de gynécologues) et 5,4% de médecins hospitaliers (Tableau 26).

Pour les médecins libéraux (n=2140), 76,0% des prescriptions ont été réalisées par des médecins hommes et 77,5% par des médecins conventionnés en secteur 1. La moyenne d'âge était de  $49,7 \pm 0,3$  ans.

Pour 68,2% des prescriptions, les prescripteurs interrogés ont déclaré avoir initié le traitement par Didronel® 400 mg.

Pour les médecins libéraux, les rhumatologues interrogés avaient plus souvent initié le traitement par Didronel® 400 mg que les autres praticiens (90,0%).

**Tableau 26 : Origine des prescriptions de Didronel® 400 mg**

Mode d'exercice médecin interrogé	Nb de prescriptions	%	Taux Prescripteurs initiaux/ interrogés
Libéral	2140	93,9	68,0%
Hospitalier	123	5,4	69,9%
Inconnu	17	0,7	75,0%
Total	2280	100	68,2%
<b>Médecins libéraux interrogés (n=2140)</b>			
<b>Spécialité</b>			
Omnipraticien	1694	79,2	63,1%
Rhumatologue	280	13,1	90,0%
Gynécologue	101	4,7	81,2%
Autres	65	3,0	80,0%
<b>Secteur d'exercice</b>			
1	1659	77,5	63,9%
2	474	22,2	82,1%
Non conventionné	7	0,3	100%
<b>Sexe</b>			
Homme	1627	76,0	69,2%
Femme	513	24,0	64,5%

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Les prescripteurs tous modes d'exercices confondus (libéral et hospitalier) ayant initié le traitement par Didronel® 400 mg étaient dans 52,9% des cas des omnipraticiens, 32,1% des rhumatologues et 5,3% des gynécologues. Dans 85,0% des cas, les traitements ont été initiés en libéral contre 11,0% à l'hôpital (Tableau 27).

<sup>19</sup> Chaque prescription de Didronel® a fait l'objet de l'envoi d'un questionnaire au médecin, ainsi le médecin a pu être destinataire de plusieurs questionnaires

**Tableau 27 : Caractéristiques des prescripteurs ayant initié les traitements par Didronel® 400 mg**

Spécialité	Mode d'exercice							
	Libéral		Hospitalier		Inconnu		Total	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Omnipraticien	1194	52,3	11	0,5	2	0,1	1207	52,9
Rhumatologue	568	24,9	158	6,9	6	0,3	732	32,1
Gynécologue	111	4,9	4	0,2	5	0,2	120	5,3
Autres	66	2,9	77	3,4	2	0,1	145	6,4
Inconnu					76	3,3	76	3,3
Total	1939	85,0	250	11,0	91	4,0	2280	100

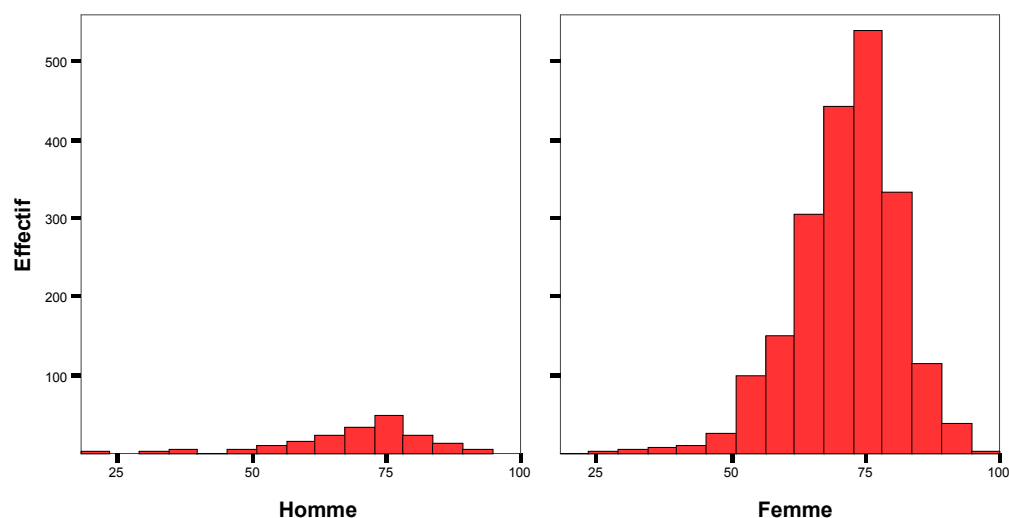
Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### 3.2.3.2 Caractéristiques des patients

La population ayant eu une prescription de Didronel® 400 mg était essentiellement féminine : 2084 femmes (91,4%) et 196 hommes (8,6%).

L'âge moyen des patients était de  $71,2 \pm 0,4$  ans, les femmes étant significativement ( $p < 0,01$ ) plus âgées que les hommes ( $71,4 \pm 0,4$  ans contre  $68,8 \pm 2$  ans).

**Figure 9 : Répartition des prescriptions de Didronel® 400 mg selon le sexe et la classe d'âge des patients**



Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Parmi les femmes ayant eu une prescription de Didronel® 400 mg, 97,8% étaient ménopausées au moment de la prescription et 9,6% avaient eu une ménopause précoce. 8,4% des femmes présentaient un antécédent de cancer du sein et 2,1% un antécédent de cancer de l'utérus (contre indications au THS).

Parmi l'ensemble des patients, 38,8% bénéficiaient d'une exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD<sup>20</sup>, 13,0% d'une autre exonération<sup>21</sup> et 2,6% d'une pension d'invalidité. Les proportions d'ALD et de pension d'invalidité étaient significativement plus importantes pour les hommes que pour les femmes (Tableau 28).

A contrario, 53,3% des patients ne bénéficiaient ni d'une exonération ni d'une pension d'invalidité et cette proportion était significativement plus importante pour les femmes (55,0 % contre 34,5%). De plus, 1,3% de l'ensemble des patients bénéficiaient de la CMU.

**Tableau 28 : Caractéristiques des patients ayant eu une prescription de Didronel® 400 mg (n=2280)**

	Patients concernés	%	P**
<b>Classe d'âge</b>			
- de 50 ans	61	2,7	
50-59 ans	232	10,2	
60-69 ans	548	24,0	
70-79 ans	985	43,2	
80 ans et +	454	19,9	
<b>Sexe</b>			
H	196	8,6	
F	2084	91,4	
<b>Ménopause*</b>	2039	97,8	
<b>Ménopause précoce*</b>	201	9,6	
<b>Antécédent cancer utérus*</b>	44	2,1	
<b>Antécédent cancer sein*</b>	176	8,4	
<b>ALD</b>	885	38,8	<0,001
H	115	58,4	
F	770	36,9	
<b>Autres exonérations</b>	296	13,0	NS
H	34	17,3	
F	262	12,6	
<b>Invalidité</b>	60	2,6	<0,01
H	11	5,6	
F	49	2,4	
<b>Sans ALD /autres exo / inval</b>	1215	53,3	<0,001
H	68	34,5	
F	1147	55,0	
<b>CMU</b>	30	1,3	NS
H	3	1,5	
F	27	1,3	

\* pourcentage calculé sur l'effectif des femmes (n=2084)

\*\* p : significativité du Chi 2 de comparaison de la proportion des hommes et des femmes ; NS non significatif

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

<sup>20</sup> Patient bénéficiant d'une exonération du ticket modérateur au titre d'une des 30 Affections de Longue Durée de la liste ; dans le cas présent, nous ne savons pas si les patients ont été pris en charge à 100% pour ce produit.

<sup>21</sup> Patient bénéficiant d'une exonération du ticket modérateur pour d'autres motifs qu'une ALD 30 : affection hors liste, polyopathie invalidante ou pension militaire ; dans le cas présent, nous ne savons pas si les patients ont été pris en charge à 100% pour ce produit.

Les principaux facteurs de risque d'ostéoporose pouvant justifier un traitement préventif ont été relevés (cf page 15).

Dans 72,2% des cas, les patients présentaient au moins un facteur de risque, cette proportion étant significativement supérieure pour les hommes (84,7% contre 71,1%) et **près de 3 patients sur 10 n'avaient aucun facteur de risque.**

Le nombre moyen de facteur de risque était significativement plus élevé pour les hommes :  $1,59 \pm 0,2$  contre  $1,23 \pm 0,1$  (Tableau 29).

La fréquence des facteurs de risque différait selon le sexe : pour les femmes, le facteur de risque le plus fréquent était un antécédent personnel de fracture liée à un traumatisme mineur (32,4%). Pour les hommes, le facteur le plus fréquent était une corticothérapie supérieure à 3 mois non contemporaine (38,8%).

**Tableau 29 : Fréquence des facteurs de risque pour les patients ayant eu une prescription de Didronel<sup>®</sup> 400 mg**

	Homme		Femme		Ensemble		P*
Patients concernés par au moins un facteur de risque	84,7%		71,1%		72,2%		<0,001
Nombre moyen de facteurs de risque	1,59		1,23		1,26		<0,001

Facteurs de risque	Homme		Femme		Ensemble		P*
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	
Antécédent personnel de fracture liée à un traumatisme mineur	55	28,1	676	32,4	731	32,1	NS
Corticothérapie supérieure à 3 mois non contemporaine	76	38,8	349	16,7	425	18,6	<0,001
Immobilisation prolongée et/ou inactivité	41	20,9	356	17,1	397	17,4	NS
Antécédent maternel de fracture ostéoporotique	9	4,6	375	18,0	384	16,8	<0,001
IMC faible	28	14,3	351	16,8	379	16,6	NS
Ménopause précoce			201	9,6	201	8,8	NC
Tabagisme	44	22,4	146	7,0	190	8,3	<0,001
Abus d'alcool	44	22,4	57	2,7	101	4,4	<0,001
Autres	15	7,7	49	2,4	64	2,8	<0,01

\* p : pour les proportions : significativité du chi 2 de comparaison de la proportion des hommes et des femmes ;

\* p : pour le nombre moyen de facteurs de risque : significativité de l'analyse de la variance

NS non significatif ; NC non calculé

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### 3.2.3.3 Prescription et traitement

Seul le motif principal de la prescription de Didronel<sup>®</sup> 400 mg déclaré dans le questionnaire, par le médecin interrogé sur sa prescription de mars 2002, a été relevé.

Ce motif était dans 44,0% des cas une ostéoporose fracturaire avec le plus souvent une localisation au niveau des vertèbres puis du poignet (Tableau 30).

Dans 28,3% des cas le motif de la prescription était une ostéoporose non fracturaire et dans 12,9% le médecin a prescrit en prévention. Dans les deux cas, l'objectif est de prévenir la fracture : prévention des fractures ostéoporotiques chez des patients ayant un capital osseux diminué ou prévention proprement dite de l'ostéoporose (maintien du capital osseux).

Pour 13,0% des cas, les prescriptions étaient motivées par une corticothérapie contemporaine de durée supérieure à 3 mois.

**Tableau 30 : Répartition des motifs de prescription de Didronel® 400 mg**

Motifs de prescription	Homme		Femme		Ensemble	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Prévention	12	6,1	283	13,6	295	12,9
Ostéoporose non fracturaire	31	15,8	615	29,5	646	28,3
Ostéoporose fracturaire*	70	35,7	933	44,8	1003	44,0
<i>Vertèbre</i>	67	34,2	675	32,4	742	32,5
<i>Poignet</i>	2	1,0	206	9,9	208	9,1
<i>Humérus</i>			55	2,6	55	2,4
<i>Col du fémur</i>	3	1,5	97	4,7	100	4,4
<i>Côte</i>	4	2,0	68	3,3	72	3,2
<i>Autres localisations</i>	2	1,0	120	5,8	122	5,4
Fracture non liée à l'ostéoporose	1	0,5	17	0,8	18	0,8
Corticothérapie contemporaine de durée sup. à 3 mois	65	33,2	231	11,1	296	13,0
Autres	17	8,7	5	0,2	22	1,0
<b>Total</b>	<b>196</b>	<b>100</b>	<b>2084</b>	<b>100</b>	<b>2280</b>	<b>100</b>

\* Les patients pouvaient présenter plusieurs fractures ostéoporotiques

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Les motifs de prescriptions variaient selon les caractéristiques des patients : l'ostéoporose fracturaire était plus fréquente chez les femmes et la corticothérapie contemporaine de durée supérieure à 3 mois plus fréquente chez les hommes.

De plus, les patients traités en prévention et pour corticothérapie contemporaine de durée supérieure à 3 mois étaient significativement plus jeunes que les patients traités pour ostéoporose fracturaire (Annexe 4).

### Ostéodensitométrie

Une ostéodensitométrie a été réalisée, au moins une fois, dans 52,6% des cas (n=1199), la proportion de femmes étant plus importante que celle des hommes (54,5% contre 32,7%).

L'analyse des données renseignées a montré que dans 41,2% des cas, le médecin n'a pas fourni les résultats de l'examen (Tableau 31).

**Tableau 31 : Résultats de l'ostéodensitométrie selon la valeur du T score du rachis ou de l'extrémité supérieure du fémur**

T-score	Nb	%	% sur les T score renseignés
[ 0 et -1 [	19	1,6	2,7%
[ -1 et -2,5 ]	193	16,1	27,4%
< -2,5	493	41,1	69,9%
Non renseigné	494	41,2	
<b>Total</b>	<b>1199</b>	<b>100,0</b>	

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Le recours à l'ostéodensitométrie variait selon les caractéristiques des patients (la proportion de patients ayant bénéficié d'une ostéodensitométrie diminuait avec l'âge) et selon le motif de prescription<sup>22</sup> (Tableau 32).

Les patients traités en prévention ou pour une ostéoporose non fracturaire avaient plus souvent bénéficié d'une ostéodensitométrie que les autres. Ce constat est à rapprocher des caractéristiques des patients, les patients traités en prévention étant significativement plus jeunes.

**Tableau 32 : Analyse du recours à un examen ostéodensitométrique pour les patients sous Didronel<sup>®</sup> 400<sup>o</sup>mg**

	Patients ayant eu une ostéodensitométrie		P*
	Nb	%	
<b>Sexe patient</b>			<0,001
Homme	64	32,7	
Femme	1135	54,5	
Ensemble	1199	52,6	
<b>Age</b>			<0,001
- 50 ans	25	41,0	
50-59 ans	152	65,5	
60-69 ans	354	64,6	
70-79 ans	534	54,2	
80 et +	134	29,5	
<b>Facteurs de risque</b>			NC
Ménopause précoce	131	65,2	
IMC faible	201	53,0	
Antécédent maternel de fracture ostéoporotique	234	60,9	
Abus d'alcool	35	34,6	
Tabagisme	104	54,7	
Immobilisation prolongée	154	38,8	
Corticothérapie non contemporaine de durée sup. à 3 mois	173	40,7	
Antécédent personnel de fracture liée à un traumatisme mineur	353	48,3	
<b>Motif de prescription</b>			<0,001
Prévention	162	54,9	
Ostéoporose non fracturaire	482	74,6	
Ostéoporose fracturaire	460	45,9	
Fracture non liée à l'ostéoporose	3	16,7	
Corticothérapie contemporaine de durée sup à 3 mois	89	30,1	

\* p : significativité du Chi 2 de comparaison de la répartition globale

NC : non calculé ; les facteurs de risque sont indépendants

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

<sup>22</sup> Le motif de prescription n'est pas ici un facteur explicatif du recours à un examen ostéodensitométrique puisque le résultat de l'examen influe sur le motif lui-même, mais il permet de mesurer le recours à cet examen en fonction des motifs de prescription.

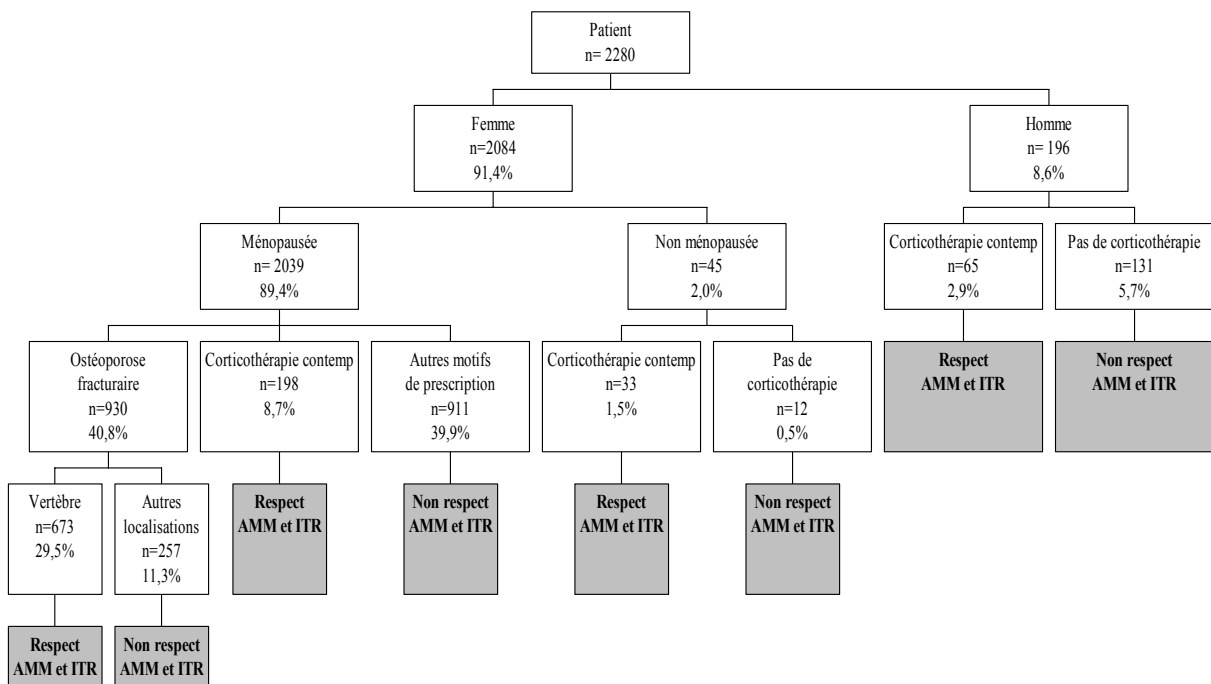
## Respect des Référentiels

Les prescriptions de Didronel® 400 mg ont été analysées au regard des indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (identiques aux indications thérapeutiques remboursables (ITR)) en vigueur au moment de l'étude :

- Traitement curatif de l'ostéoporose postménopausique, avec au moins un tassement vertébral
- Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent prédnisone.

La figure 10 présente l'arbre de décision construit pour analyser les prescriptions de Didronel® 400 mg au regard des référentiels.

**Figure 10 : Arbre de décision concernant le respect des référentiels pour les prescriptions de Didronel® 400 mg**



Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des bisphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Tous patients confondus, 42,5% [40,5 - 44,5] des prescriptions de Didronel® 400 mg respectaient les indications de l'AMM et 57,5% [55,5 - 59,5] étaient hors indications de l'AMM. La proportion de non-respect de l'AMM était plus importante chez les hommes que chez les femmes (66,8% contre 56,6%).

La proportion de non-respect variait selon la spécialité du prescripteur initial : 91,2% des prescriptions initiées par un gynécologue étaient hors AMM, 55,7% pour les omnipraticiens et 50,3% pour les rhumatologues.

Les proportions de non-respect de l'AMM variaient dans le même sens lorsque que l'on regarde la spécialité du prescripteur interrogé (Tableau 33).

**Tableau 33 : Répartition des prescriptions de Didronel® 400 mg selon l'AMM / ITR**

	AMM/ITR		P*
	Respect %	Non-respect %	
<b>Sexe</b>			<0,01
Homme (n= 196)	33,2	66,8	
Femme (n=2084)	43,4	56,6	
Ensemble (n= 2280)	42,5	57,5	
<b>Spécialités du prescripteur actuel</b>			<0,001
Omnipraticiens (n= 1694)	42,6	57,4	
Rhumatologues (n= 280)	46,1	53,9	
Gynécologues (n= 101)	10,9	89,1	
Autres (n= 65)	52,3	47,7	
Hospitaliers (n= 123)	50,4	49,6	
<b>Spécialités du prescripteur initial</b>			<0,001
Omnipraticiens (n= 1207)	41,9	58,1	
Rhumatologues (n= 732)	47,0	53,0	
Gynécologues (n= 120)	8,4	91,6	
Autres (n= 145)	54,1	45,9	

\* p : significativité du Chi 2 de comparaison de la répartition globale

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### Dépenses indues pour le régime général de l'assurance maladie

L'étude a montré un taux de non-respect de l'AMM et des ITR de 57,5% [55,5 - 59,5] pour les prescriptions de Didronel® 400 mg. En considérant ce taux constant en France métropolitaine, les dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* s'élevaient à 5,2 millions d'euros en 2002 et 3,4 millions d'euros en 2003 (Tableau 34).

**Tableau 34 : Montants remboursés de Didronel® 400 mg et dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* en euros**

	2002	2003
Montants remboursés	9 062 565	5 925 843
Dépenses indues* - prescriptions hors AMM hors ITR	5 210 975	3 407 360

\*Calcul des dépenses indues : montants remboursés \* taux de non-respect du référentiel

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

## **Modalités de prescription**

### **Posologie**

Dans 95,5 % des cas, la posologie prescrite sur un cycle de 3 mois, était de 1 comprimé par jour de Didronel<sup>®</sup> 400 mg pendant 14 jours suivi de prise de calcium pendant 2 mois et demi, conformément à l'AMM.

### **Durée moyenne du traitement**

La durée moyenne du traitement de la population étudiée était au mois de mars 2002 de 35,3 ± 1,5 mois pour les femmes et 28,8 ± 4,0 mois pour les hommes. On rappelle que Didronel<sup>®</sup> 400 mg a été commercialisé en 1991.

La rubrique posologie de l'AMM mentionne "Les données d'efficacité dans l'ostéoporose post-ménopausique sont fondées sur des études à 3 ans".

### **Existence d'un traitement antérieur**

Dans 36,4% des cas (n=830), le traitement par Didronel<sup>®</sup> 400 mg s'était substitué à un autre traitement, plus souvent pour les femmes que pour les hommes: 37,8 % (n=787) contre 21,9% (n=43) ; p<0,001.

### **Motif de la substitution et nature du traitement antérieur**

Le motif de substitution évoqué par le médecin était dans la plupart des cas une efficacité supposée supérieure (54,7%) du Didronel<sup>®</sup> 400 mg et la survenue d'effet indésirable (21,4%) (Tableau 35).

**Tableau 35 : Répartition des motifs de substitution du traitement antérieur par Didronel<sup>®</sup> 400 mg (n=830)**

Motifs de substitution*	Homme (n=43)		Femme (n=787)		Ensemble (n=830)	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Efficacité supposée supérieure	28	65,1	426	54,1	454	54,7
Survenue d'effet indésirable	4	9,3	174	22,1	178	21,4
Mauvaise observance			33	4,2	33	4,0
Mode d'administration moins contraignant	2	4,7	29	3,7	31	3,7
Nouveauté			10	1,3	10	1,2
Autres	1	2,3	50	6,4	51	6,1
Ne sait pas	5	11,6	80	10,2	85	10,2

\* le médecin a pu cocher plusieurs motifs de substitution

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Sur les 178 effets indésirables ayant motivé l'arrêt du traitement, près de la moitié étaient des troubles digestifs (49,9%). On retrouve ensuite les problèmes mammaires (7,4%) et les intolérances (6,5%). Les autres effets indésirables (pathologie utérine, problèmes cutanés, problèmes circulation sanguine, céphalées et prise de poids) représentaient chacun moins de 5%.

Dans 75 cas sur 178, le produit substitué était Fosamax<sup>®</sup> 10 mg.

Les traitements antérieurs<sup>23</sup> au Didronel<sup>®</sup> 400 mg cités étaient principalement l'association calcium - vitamine D (57,1%), les estrogènes et progestatifs (17,0%), le calcium (10,4%) et Fosamax<sup>®</sup> 10 mg (10,1%) (Tableau 36).

Le motif principal de substitution de l'association calcium - vitamine D et des estrogènes et progestatifs était une efficacité supposée supérieure du Didronel<sup>®</sup> 400 mg, respectivement dans 68,1% des cas (n=323) et 35,5% (n=50).

Pour Fosamax<sup>®</sup> 10 mg, le motif principal était la survenue d'effets indésirables (88,7% ; n=75).

**Tableau 36 : Répartition des médicaments substitués pour les patients sous Didronel<sup>®</sup> 400 mg (n=830)**

Médicaments remplacés*	Homme		Femme		Ensemble	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Calcium + vitamine D	30	69,8	444	56,4	474	57,1
Estrogènes + progestatifs	1	2,3	140	17,8	141	17,0
Calcium	5	11,6	81	10,3	86	10,4
Fosamax <sup>®</sup> 10 mg	3	7,0	81	10,3	84	10,1
Estrogène			61	7,8	61	7,3
Actonel <sup>®</sup> 5 mg	1	2,3	31	3,9	32	3,9
Vitamine D	1	2,3	25	3,2	26	3,1
Progestatifs			4	0,5	4	0,5
Evista <sup>®</sup> 60 mg			1	0,1	1	0,1
Autres	6	14,0	70	8,9	76	9,2
Dont calcitonines	3		18	2,3	21	2,5
Ne sait pas			15	1,9	15	1,8

\* Didronel<sup>®</sup> 400 mg a pu se substituer à plusieurs médicaments

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### 3.2.3.4 Co-prescriptions

Nous avons recherché les co-prescriptions faites avec Didronel<sup>®</sup> 400 mg sur une même ordonnance (Annexe 1).

Dans 76,5 % des cas, les patients (n= 1 745) ont reçu une co-prescription avec Didronel<sup>®</sup> 400 mg, la plus fréquente étant l'association calcium et vitamine D (77,9%). On retrouvait une co-prescription de calcium dans 97,4% des cas (n= 1700) et d'estrogènes dans 7,7% des cas (n=135) (Tableau 37).

<sup>23</sup> Dans certains cas, Didronel<sup>®</sup> 400 mg s'est ajouté et ne s'est pas substitué à l'ancienne spécialité. Compte tenu de la méthodologie retenue, nous ne pouvons pas le quantifier.

**Tableau 37 : Répartition des co-prescriptions avec Didronel® 400 mg (n=1 745)**

Types de produits	Co-prescriptions	
	Nb	%
calcium + vitamine D	1360	77,9
calcium	210	12,0
calcium + vitamine D + estrogène + progestatif	74	4,2
calcium + vitamine D + estrogène	28	1,6
vitamine D	17	1,0
estrogène + progestatif	7	0,4
Calcium + vitamine D + progestatif	13	0,7
Estrogène	14	0,8
calcium + estrogène + progestatif	7	0,4
Progestatif	6	0,3
calcium + estrogène	4	0,2
calcium + progestatif	4	0,2
vitamine D + estrogène	1	0,1

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### 3.2.4 Prescriptions d'ACTONEL® 5 mg

L'échantillon étudié comporte 1 654 prescriptions remboursées<sup>24</sup> d'Actonel® 5 mg, délivrées en officine de ville au cours du mois de mars 2002, dans les 8 régions de l'étude.

#### 3.2.4.1 Caractéristiques des prescripteurs

Sur les 1654 prescriptions, 90,6 % étaient issues de médecins libéraux (réparties entre 71,3 % d'omnipraticiens, 25,4 % de rhumatologues et 1,4 % de gynécologues) et 8,6 % de médecins hospitaliers (Tableau 38).

Pour les médecins libéraux (n=1499), 80,6 % des prescriptions émanaient de médecins hommes et 74,1% de médecins conventionnés en secteur 1. La moyenne d'âge était de 49,1 ± 0,4 ans.

Pour 78,2 % des prescriptions, les prescripteurs interrogés ont déclaré avoir initié le traitement par Actonel® 5 mg : 77,3 % pour les médecins libéraux et 88,7 % pour les médecins hospitaliers.

Parmi les médecins libéraux, les rhumatologues ont plus souvent initié la prescription que les autres spécialistes (95 %).

**Tableau 38 : Origine des prescriptions d'Actonel® 5 mg**

Mode d'exercice médecin interrogé	Nb de prescriptions	%	Taux Prescripteurs initiaux/interrogés
Libéral	1499	90,6	77,3
Hospitalier	142	8,6	88,7
Inconnu	13	0,8	61,5
<b>Total</b>	<b>1654</b>	<b>100</b>	<b>78,2</b>
<b>Médecins libéraux interrogés (n=1499)</b>			
<b>Spécialités</b>			
Omnipraticien	1069	71,3	72,0
Rhumatologue	381	25,4	95,0
Gynécologue	21	1,4	47,6
Autres	28	1,9	64,3
<b>Secteur d'exercice</b>			
1	1111	74,1	73,3
2	388	25,9	88,9
<b>Sexe</b>			
Homme	1208	80,6	76,7
Femme	291	19,4	80,1

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Les prescripteurs ayant initié le traitement par Actonel® 5 mg, tous modes d'exercices confondus (libéral et hospitalier), étaient dans 48,7% des cas des omnipraticiens, 42,5% des rhumatologues et 2,4% des gynécologues. Dans 83,2% des cas, les traitements ont été initiés en libéral contre 15,4% à l'hôpital (Tableau 39).

<sup>24</sup>Chaque prescription d'Actonel® a fait l'objet de l'envoi d'un questionnaire au médecin, ainsi le médecin a pu être destinataire de plusieurs questionnaires.

**Tableau 39 : Caractéristiques des prescripteurs ayant initié les traitements par Actonel® 5 mg**

Spécialité	Mode d'exercice							
	Libéral		Hospitalier		Inconnu		Total	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Omnipraticien	795	48,1	7	0,4	3	0,2	805	48,7
Rhumatologue	526	31,8	171	10,3	6	0,4	703	42,5
Gynécologue	33	2,0	6	0,4			39	2,4
Autres	21	1,3	72	4,3			93	5,6
Inconnu					14	0,8	14	0,8
Total	1375	83,2	256	15,4	23	1,4	1654	100

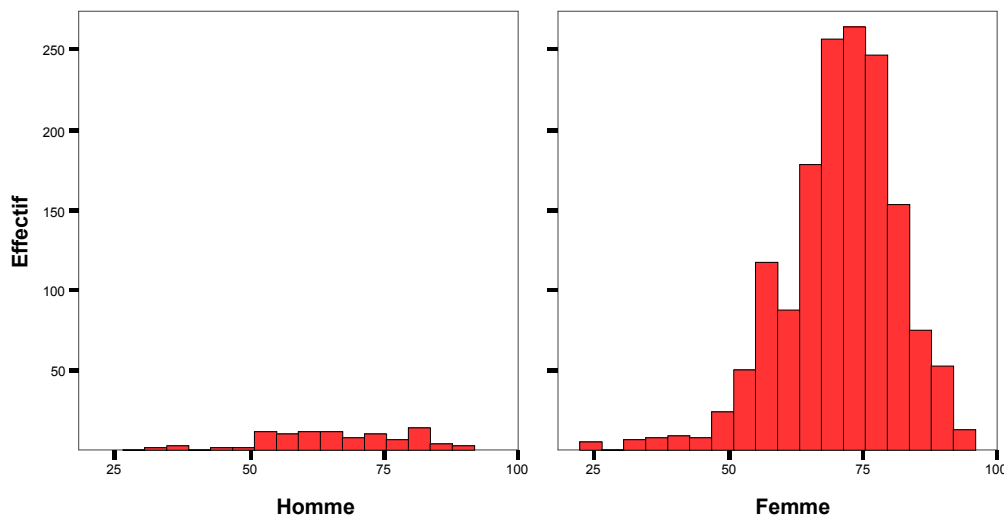
Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### 3.2.4.2 Caractéristiques des patients

La population ayant eu une prescription d'Actonel® 5 mg était essentiellement féminine : 1555 femmes (94,0%) et 99 hommes (6,0%).

L'âge moyen des patients était de  $70,5 \pm 0,5$  ans, les femmes étant significativement plus âgées que les hommes ( $70,8 \pm 0,5$  ans contre  $66,0 \pm 2,7$ ).

**Figure 11 : Répartition des prescriptions d'Actonel® 5 mg selon le sexe et la classe d'âge des patients**



Parmi les femmes ayant eu une prescription d'Actonel® 5 mg, 97,1% étaient ménopausées au moment de la prescription, 12,4% avaient eu une ménopause précoce. 7,5% des femmes présentaient un antécédent de cancer du sein et 2,4% un antécédent de cancer de l'utérus (contre indications au THS).

Parmi l'ensemble des patients, 38,3% bénéficiaient d'une exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD<sup>25</sup>, 17,3% d'une autre exonération<sup>26</sup> et 2,5% d'une pension d'invalidité. Les proportions d'ALD et autre exonération étaient significativement plus importantes pour les hommes que pour les femmes (Tableau 40).

A contrario, 52,4% des patients ne bénéficiaient ni d'une exonération ni d'une pension d'invalidité et cette proportion était significativement plus importante pour les femmes (54,3% contre 21,2%). Par ailleurs, 1,6% des femmes bénéficiaient de la CMU.

**Tableau 40 : Caractéristiques des patients ayant eu une prescription d'Actonel® 5 mg (n=1654)**

	Patients concernés	%	P**
<b>Classe d'âge</b>			
- de 50 ans	60	3,6	
50-59 ans	198	12,0	
60-69 ans	391	23,6	
70-79 ans	689	41,7	
80 ans et +	316	19,1	
<b>Sexe</b>			
H	99	6,0	
F	1555	94,0	
<b>Ménopause*</b>	1510	97,1	
<b>Ménopause précoce*</b>	193	12,4	
<b>Antécédent cancer utérus*</b>	37	2,4	
<b>Antécédent cancer sein*</b>	116	7,5	
<b>ALD</b>	634	38,3	<0,001
H	65	65,7	
F	569	36,6	
<b>Autres exonérations</b>	286	17,3	<0,01
H	27	27,3	
F	259	16,7	
<b>Invalidité</b>	42	2,5	NS
H	5	5,1	
F	37	2,4	
<b>Sans ALD /autres exo / inval</b>	866	52,4	<0,001
H	21	21,2	
F	845	54,3	
<b>CMU</b>	26	1,6	NC
H	0	0	
F	26	1,7	

\* pourcentage calculé sur l'effectif des femmes (n=1555)

\*\*p : significativité du Chi 2 de comparaison de la proportion d'hommes et de femmes ; NS non significatif ; NC non calculé

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

<sup>25</sup> Patient bénéficiant d'une exonération du ticket modérateur au titre d'une des 30 Affections de Longue Durée de la liste ; dans le cas présent, nous ne savons pas si les patients ont été pris en charge à 100% pour ce produit.

<sup>26</sup> Patient bénéficiant d'une exonération du ticket modérateur pour d'autres motifs qu'une ALD 30 : affection hors liste, polypathologie invalidante ou pension militaire ; dans le cas présent, nous ne savons pas si les patients ont été pris en charge à 100% pour ce produit.

Les principaux facteurs de risque d'ostéoporose pouvant justifier un traitement préventif ont été relevés (cf page 15).

Parmi tous les patients, 81,1% avaient au moins un facteur de risque. **A contrario, près de 1 patient sur 5 n'avait aucun facteur de risque.** Le nombre moyen de facteurs de risque était significativement plus élevé pour les hommes :  $1,98 \pm 0,3$  contre  $1,57 \pm 0,1$  (Tableau 41).

Le facteur de risque le plus fréquent était un antécédent personnel de fracture liée à un traumatisme mineur (43,8%).

**Tableau 41 : Fréquence des facteurs de risque pour les patients ayant eu une prescription d'Actonel® 5 mg**

	Homme		Femme		Ensemble		P*
Patients concernés par au moins un facteur de risque	86,9%		80,7%		81,1%		NS
Nombre moyen de facteurs de risque	1,98		1,57		1,59		<0,01

Facteurs de risque	Homme		Femme		Ensemble		P*
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	
Antécédent personnel de fracture liée à un traumatisme mineur	49	49,5	676	43,5	725	43,8	NS
Immobilisation prolongée et/ou inactivité	34	34,3	329	21,2	363	21,9	<0,01
Antécédent maternel de fracture ostéoporotique	14	14,1	365	23,5	379	22,9	<0,05
Corticothérapie sup. à 3 mois non contemporaine	47	47,5	318	20,5	365	22,1	<0,001
IMC faible	9	9,1	330	21,2	339	20,5	<0,01
			193	12,4	193	11,7	NC
Tabagisme	25	25,3	122	7,8	147	8,9	<0,001
Abus d'alcool	17	17,2	48	3,1	65	3,9	<0,001
Autres			61	3,9	61	3,7	NC

\* p : pour les proportions : significativité du chi 2 de comparaison de la proportion des hommes et des femmes ;

\* p : pour le nombre moyen de facteurs de risque : significativité de l'analyse de la variance

NS : non significatif ; NC non calculé

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### 3.2.4.3 Prescription et traitement

Seul le motif principal de la prescription d'Actonel® 5 mg déclaré dans le questionnaire, par le médecin interrogé sur sa prescription de mars 2002, a été relevé.

Ce motif était dans 60,5% des cas une ostéoporose fracturaire, avec le plus souvent une localisation au niveau des vertèbres puis du poignet (Tableau 42).

Dans 21,3% des cas, le motif de la prescription était une ostéoporose non fracturaire et dans 7,4% des cas le médecin prescrit en prévention. Dans les deux cas, l'objectif est de prévenir la fracture : prévention des fractures ostéoporotiques chez des patients ayant un capital osseux diminué ou prévention proprement dite de l'ostéoporose (maintien du capital osseux).

Dans 10,2% des cas, la prescription était motivée par une corticothérapie contemporaine de durée supérieure à 3 mois.

**Tableau 42 : Répartition des motifs de prescription d'Actonel® 5 mg**

Motifs de prescription	Homme		Femme		Ensemble	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Prévention	4	4,0	118	7,6	122	7,4
Ostéoporose non fracturaire	15	15,2	338	21,7	353	21,3
Ostéoporose fracturaire*	61	61,6	939	60,4	1000	60,5
<i>Vertèbre</i>	55	52,9	694	44,8	749	45,3
<i>Poignet</i>	4	3,8	212	13,7	216	13,1
<i>Humérus</i>	1	1,0	40	2,6	41	2,5
<i>Col du fémur</i>	6	5,8	96	6,2	102	6,2
<i>Côte</i>	9	8,7	73	4,7	82	5,0
<i>Autres localisations</i>	7	0,7	131	8,4	138	8,3
Fracture non liée à l'ostéoporose	2	2,0	7	0,5	9	0,5
Corticothérapie contemporaine de durée sup. à 3 mois	17	17,2	152	9,8	169	10,2
Autres			1	0,1	1	0,1
<b>Total</b>	<b>99</b>	<b>100</b>	<b>1555</b>	<b>100</b>	<b>1654</b>	<b>100</b>

\* Les patients pouvaient présenter plusieurs fractures ostéoporotiques

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

On observe que les patients traités pour une ostéoporose fracturaire étaient plus âgés que les autres (Annexe 4).

### **Ostéodensitométrie**

Une ostéodensitométrie a été réalisée, au moins une fois, dans 56,2% des cas (n=929).

L'analyse des données renseignées a montré que dans 34,3% des cas le médecin n'a pas fourni les résultats de l'examen (Tableau 43).

**Tableau 43 : Résultats de l'ostéodensitométrie selon la valeur du T score du rachis ou de l'extrémité supérieure du fémur**

T-score	Nb	%	% sur les T score renseignés
[ 0 et -1[	11	1,1	1,7
[ -1 et -2,5 ]	99	10,6	16,2
< -2,5	501	54,0	82,1
Non renseigné	318	34,3	
<b>Total</b>	<b>929</b>	<b>100</b>	

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Le recours à l'ostéodensitométrie variait selon les caractéristiques des patients (la proportion de patients ayant bénéficié d'une ostéodensitométrie diminuait avec l'âge) et selon le motif de prescription<sup>27</sup> (Tableau 44).

Les patients traités en prévention ou pour une ostéoporose non fracturaire avaient plus souvent bénéficié d'une ostéodensitométrie que les autres. Ce constat est à rapprocher des caractéristiques des patients, les patients traités en prévention étant significativement plus jeunes.

**Tableau 44 : Analyse du recours à un examen ostéodensitométrique pour les patients sous Actonel® 5 mg**

	Patients ayant eu une ostéodensitométrie		P*
	Nb	%	
<b>Sexe patient</b>			NS
Homme	47	47,5	
Femme	882	56,7	
Ensemble	929	56,2	
<b>Age</b>			<0,001
- 50 ans	34	56,7	
50-59 ans	141	71,2	
60-69 ans	259	66,2	
70-79 ans	380	55,2	
80 et +	115	36,4	
<b>Facteurs de risque</b>			NC
Ménopause précoce	134	69,4	
IMC faible	223	65,8	
Antécédent maternel de fracture ostéoporotique	251	66,2	
Abus d'alcool	24	36,9	
Tabagisme	82	55,8	
Immobilisation prolongée	166	45,7	
Corticothérapie non contemporaine de durée sup à 3 mois	175	47,9	
Antécédent personnel de fracture liée à un traumatisme mineur	411	56,7	
<b>Motif de prescription</b>			<0,001
Prévention	74	60,7	
Ostéoporose non fracturaire	274	77,6	
Ostéoporose fracturaire	522	52,2	
Fracture non liée à l'ostéoporose	5	55,6	
Corticothérapie contemporaine de durée sup à 3 mois	54	32,0	

\* p : significativité du Chi 2 de comparaison de la répartition globale

NC : non calculé ; les facteurs de risque sont indépendants

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

<sup>27</sup> Le motif de prescription n'est pas ici un facteur explicatif du recours à un examen ostéodensitométrique puisque le résultat de l'examen influe sur le motif lui-même, mais il permet de mesurer le recours à cet examen en fonction des motifs de prescription

## Respect des Référentiels

Les prescriptions d'Actonel® 5 mg ont été analysées au regard de l'Autorisation de Mise sur le Marché et des indications thérapeutiques remboursables en vigueur au moment de l'étude.

### Indications de l'AMM :

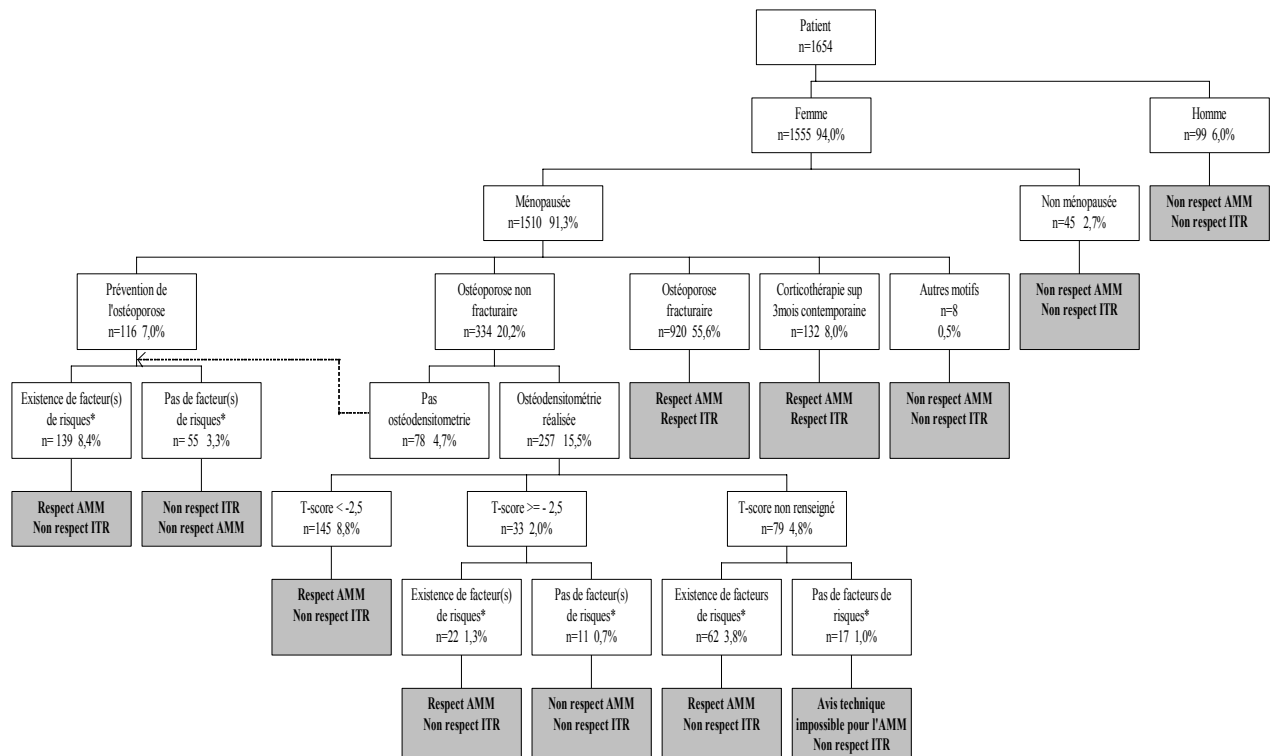
- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, pour réduire le risque de fractures vertébrales
- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche
- Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose
- Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois) par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone

### Indications Thérapeutiques Remboursables :

- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique.
- Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois) par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.

La figure 12 présente l'arbre de décision construit pour analyser les prescriptions d'Actonel® 5 mg au regard des référentiels.

**Figure 12 : Arbre de décision concernant le respect des référentiels pour les prescriptions d'Actonel® 5 mg**



\* Facteurs de risque : (cf page 15)

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

85,9 % [84,2 - 87,6] des prescriptions d'Actonel® 5 mg respectaient l'AMM et 13,1 % [11,5 - 14,7] ne les respectaient pas (Tableau 45).

Le taux de non-respect était de 7,6% pour les femmes et 100% pour les hommes.

Pour les prescripteurs interrogés, la proportion de prescriptions hors AMM était plus élevée pour les praticiens hospitaliers.

**Tableau 45 : Répartition des prescriptions d'Actonel® 5 mg selon l'AMM**

	AMM			P*
	Respect %	Non respect %	Avis technique impossible %	
<b>Sexe</b>				<0,001
Homme (n= 99)		100,0		
Femme (n=1555)	91,4	7,6	1,0	
Ensemble (n= 1654)	85,9	13,1	1,0	
<b>Spécialité du prescripteur actuel</b>				<0,05
Omnipraticien (n= 1069)	85,3	13,3	1,4	
Rhumatologue (n= 381)	87,7	12,3		
Gynécologue (n= 21)	95,2		4,8	
Autre (n= 28)	89,3	10,7		
Hospitaliers (n= 69)	82,4	17,5		
<b>Spécialité du prescripteur initial</b>				NS
Omnipraticien (n= 805)	86,6	12,3	1,1	
Rhumatologue (n= 703)	85,3	13,8	0,9	
Gynécologue (n= 39)	87,2	10,3	2,5	
Autre (n= 93)	81,7	18,3		

\* p : significativité du Chi 2 de comparaison de la répartition globale ; NS non significatif

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Dans 63,6 % [61,3 - 65,9] des cas, les prescriptions respectaient les ITR et 36,4 % [34,1 - 38,7] ne les respectaient pas (Tableau 46).

**Tableau 46 : Répartition des prescriptions d'Actonel® 5 mg selon les ITR**

	ITR		P*
	Respect %	Non-respect %	
<b>Sexe</b>			<0,001
Homme (n=99)		100,0	
Femme (n=1555)	67,7	32,3	
Ensemble (n=1654)	63,6	36,4	
<b>Spécialités prescripteur actuel</b>			<0,05
Omnipraticiens (n= 1069)	61,0	39,0	
Rhumatologues (n= 381)	67,5	32,5	
Gynécologues (n= 21)	61,9	38,1	
Autres (n= 28)	82,1	17,9	
Hospitaliers (n=69)	69,0	31,0	
<b>Spécialités prescripteur initial</b>			<0,05
Omnipraticiens (n= 805)	60,1	39,9	
Rhumatologues (n= 703)	66,7	33,3	
Gynécologues (n= 39)	56,4	43,6	
Autres (n= 93)	71,0	29,0	

\* p : significativité du Chi 2 de comparaison de la répartition globale

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

## Dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* de l'assurance maladie

L'étude a montré, pour les prescriptions d'Actonel<sup>®</sup> 5 mg, des taux de non-respect de 13,1% [11,5 - 14,7] pour l'AMM et 36,4% [34,1 - 38,7] pour les ITR. En considérant ces taux constants pour l'année 2002 et 2003 en France métropolitaine, les dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* s'élevaient à 8,5 millions d'euros en 2002 et 5,4 millions d'euros en 2003.

Cette diminution est liée à une perte de part de marché compte tenu des transferts de prescription vers le dosage 35 mg commercialisé début 2003.

Si l'on extrapole les taux de non-respect à Actonel<sup>®</sup> 35 mg, (en faisant l'hypothèse que les modalités de prescription sont semblables pour Actonel<sup>®</sup> 5 mg et Actonel<sup>®</sup> 35 mg), les dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* s'élevaient à 5,9 millions d'euros en 2003 pour ce nouveau dosage.

Au total, les dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* en raison de prescriptions au delà des conditions de prise en charge s'élevaient à 8,5 millions d'euros en 2002 et 11,3 millions d'euros en 2003, pour Actonel<sup>®</sup> tous dosages (Tableau 47), dont 7,2 médicalement justifiés (AMM mais hors ITR).

**Tableau 47 : Montants remboursés d'Actonel<sup>®</sup> 5 mg et 35 mg et dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* en euros**

	2002	2003
<b>Montants remboursés</b>		
Actonel <sup>®</sup> 5 mg	23 368 186	14 891 314
Actonel <sup>®</sup> 35 mg	-	16 081 295
Total	23 368 186	30 972 609
<b>Dépenses indues* - prescriptions hors AMM</b>		
Actonel <sup>®</sup> 5 mg	3 061 232	1 950 762
Actonel <sup>®</sup> 35 mg	-	2 106 650
Total	3 061 232	4 057 412
<b>Dépenses indues* - prescriptions hors ITR</b>		
Actonel <sup>®</sup> 5 mg	8 506 020	5 420 438
Actonel <sup>®</sup> 35 mg	-	5 853 591
Total	8 506 020	11 274 030

Le champ hors ITR inclut le champ hors AMM : les dépenses indues ne sont pas cumulatives

\*Calcul des dépenses indues : montants remboursés \* taux de non-respect du référentiel

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

## **Modalités de prescription**

### **Posologie**

Pour 99,7% des patients, la posologie était de 1 comprimé par jour.

### **Durée moyenne du traitement**

La durée moyenne du traitement de la population étudiée était au mois de mars 2002 de  $4,0 \pm 0,2$  mois pour les femmes et  $4,9 \pm 0,9$  mois pour les hommes. Actonel<sup>®</sup> 5 mg a été commercialisé en mars 2001.

### **Existence d'un traitement antérieur**

Dans 66,7% des cas (n=1104), le traitement par Actonel<sup>®</sup> 5 mg s'était substitué à un autre traitement, notamment pour 67,1% (n=1044) des femmes et 60,6 % (n=60) des hommes.

### **Motif de la substitution et nature du traitement antérieur**

Le motif de substitution évoqué par le médecin était dans la plupart des cas une efficacité supposée supérieure (70,6%) d'Actonel<sup>®</sup> 5 mg et un mode d'administration moins contraignant (19,7%) (Tableau 48).

**Tableau 48 : Répartition des motifs de substitution du traitement antérieur par Actonel<sup>®</sup> 5 mg (n=1104)**

<b>Motifs de substitution*</b>	<b>Homme (n= 60)</b>		<b>Femme (n=1044)</b>		<b>Ensemble (n=1104)</b>	
	<b>Nb</b>	<b>%</b>	<b>Nb</b>	<b>%</b>	<b>Nb</b>	<b>%</b>
Efficacité supposée supérieure	47	78,3	732	70,1	779	70,6
Mode d'administration moins contraignant	18	30,0	199	19,1	217	19,7
Survenue d'effet indésirable	9	15,0	156	14,9	165	14,9
Mauvaise observance	8	13,3	86	8,2	94	8,5
Nouveauté	1	1,7	17	1,6	18	1,6
Autres			45	4,3	45	4,1
Ne sait pas	4	6,7	35	3,4	39	3,5

\* le médecin a pu cocher plusieurs motifs de substitution

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Sur les 165 effets indésirables cités comme ayant motivé l'arrêt du traitement, 53,3% étaient des troubles digestifs et 10,6% une intolérance. Les autres effets indésirables étaient des problèmes mammaires (6%), prise de poids (2,2%) des problèmes cutanés (2,1%) et des problèmes de circulation sanguine (1,6%).

Dans 95 cas sur 165, le produit substitué était Fosamax<sup>®</sup> 10 mg.

Les spécialités substituées<sup>28</sup> étaient Didronel<sup>®</sup> 400 mg dans 51,1% des cas, l'association calcium-vitamine D dans 27,1% et Fosamax<sup>®</sup> 10 mg dans 17,5% (Tableau 49).

Pour Didronel<sup>®</sup> 400 mg et calcium-vitamine D, le motif de substitution principal était une efficacité supposée supérieure d'Actonel<sup>®</sup> 5 mg, respectivement dans 81,0% des cas (n=457) et 71,9% (n=215). Pour Fosamax<sup>®</sup> 10 mg, dans 49,7% des cas (n=96), le motif principal était la survenue d'effet indésirable.

**Tableau 49 : Répartition des médicaments substitués pour les patients sous Actonel<sup>®</sup> 5 mg (n=1104)**

Médicaments remplacés *	Homme		Femme		Ensemble	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Didronel <sup>®</sup> 400 mg	38	63,3	526	50,4	564	51,1
Calcium + vitamine D	15	25,0	284	27,2	299	27,1
Fosamax <sup>®</sup> 10 mg	12	20,0	181	17,3	193	17,5
Estrogène + progestatif			91	8,7	91	8,2
Calcium	1	1,7	38	3,6	39	3,5
Estrogène			41	3,9	41	3,7
Evista <sup>®</sup> 60 mg			26	2,5	26	2,4
Optruma <sup>®</sup> 60 mg			8	0,8	8	0,7
Vitamine D			5	0,5	5	0,5
Autres	2	3,3	21	2,0	23	2,1
Dont calcitonines	2	3,3	5	,05	7	0,6
Ne sait pas			7	0,7	7	0,6

\* Actonel<sup>®</sup> 5 mg a pu se substituer à plusieurs médicaments; la somme des pourcentages est supérieure à 100

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### 3.2.4.4 Co-prescriptions

Nous avons recherché les co-prescriptions avec Actonel<sup>®</sup> 5 mg sur la même ordonnance (Annexe 1).

Dans 48,3% des cas (n= 799), les patients ont eu une co-prescription avec Actonel<sup>®</sup> 5 mg, la plus fréquente étant l'association calcium-vitamine D (79,8%). On retrouvait du calcium en co-prescription dans 91,1% des cas (n= 728) et des estrogènes dans 8,4% (n=67) (Tableau 50).

**Tableau 50 : Répartition des co-prescriptions avec Actonel<sup>®</sup> 5 mg (n=799)**

Types de produit	Co-prescriptions	
	Nb	%
Calcium + Vitamine D	638	79,8
Calcium	62	7,8
Estrogène + progestatif	33	4,1
Vitamine D	21	2,6
Vitamine D + calcium + estrogène + progestatif	15	1,9
Vitamine D + calcium + estrogène	9	1,1
Estrogène	9	1,1
Progestatif	8	1,0
Vitamine D + calcium + progestatif	2	0,3
Calcium + progestatif	1	0,1
Calcium + Estro + progestatifs	1	0,1

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

<sup>28</sup> Dans certains cas, Actonel<sup>®</sup> 5 mg s'est ajouté et ne s'est pas substitué à l'ancienne spécialité. Compte tenu de la méthodologie retenue, nous n'avons pas pu le quantifier

### 3.2.5 Prescriptions d'EVISTA® 60 mg et d'OPTRUMA® 60 mg (DCI : raloxifène)

L'échantillon étudié comporte 1 627 prescriptions remboursées<sup>29</sup> d'Evista® 60 mg ou Optruma® 60 mg<sup>30</sup> délivrées en officine de ville au cours du mois de mars 2002, sur les 8 régions de l'étude.

#### 3.2.5.1 Caractéristiques des prescripteurs

Sur 1 627 prescriptions, 94,4 % étaient issues de médecins libéraux (réparties entre 66,1 % d'omnipraticiens, 27,5 % de gynécologues, 4,3 % de rhumatologues) et 4,4% de médecins hospitaliers (Tableau 51).

Pour les médecins libéraux (n=1536), 64,3% des prescriptions ont été réalisées par des médecins hommes et 72,2% par des médecins conventionnés en secteur 1. La moyenne d'âge était de  $49,7 \pm 0,4$  ans.

Pour 86,5% des prescriptions, les prescripteurs interrogés ont déclaré avoir initié le traitement par raloxifène.

**Tableau 51 : Origine des prescriptions de raloxifène**

Mode d'exercice médecin interrogé	Nb de prescriptions	%	Taux Prescripteurs initiaux/interrogés
Libéral	1536	94,4	86,7
Hospitalier	72	4,4	83,3
Inconnu	19	1,2	84,2
Total	1627	100	86,5
<b>Médecins libéraux interrogés (n=1536)</b>			
<b>Spécialité</b>			
Omnipraticien	1016	66,1	84,4
Rhumatologue	65	4,3	98,5
Gynécologue	423	27,5	90,5
Autres	32	2,1	84,3
<b>Secteur d'exercice</b>			
1	1110	72,2	85,8
2	426	27,8	89,2
<b>Sexe</b>			
Homme	987	64,3	86,5
Femme	549	35,7	87,2

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Les prescripteurs ayant initié le traitement par du raloxifène, tous modes d'exercices confondus, étaient pour 54,1 % des prescriptions des omnipraticiens et 30,6 % des gynécologues.

Par ailleurs, 92,6% des traitements ont été initiés en secteur libéral (Tableau 52).

<sup>29</sup> Chaque prescription de raloxifène a fait l'objet de l'envoi d'un questionnaire au médecin, ainsi le médecin a pu être destinataire de plusieurs questionnaires.

<sup>30</sup> Evista® et Optruma® (DCI : raloxifène) étant commercialisés en co-marketing. La DCI raloxifène employée dans le rapport intègre les données d'Evista® et Optruma®.

**Tableau 52 : Caractéristiques des prescripteurs ayant initié les traitements par raloxifène**

Spécialités	Mode d'exercice							
	Libéral		Hospitalier		Inconnu		Total	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Omnipraticien	877	53,9	3	0,2			880	54,1
Rhumatologue	128	7,9	59	3,6	2	0,1	189	11,6
Gynécologue	471	28,9	24	1,5	3	0,2	498	30,6
Autres	30	1,8	6	0,4			36	2,2
Inconnu					24	1,5	24	1,5
<b>Total</b>	<b>1506</b>	<b>92,6</b>	<b>92</b>	<b>5,6</b>	<b>29</b>	<b>1,8</b>	<b>1627</b>	<b>100</b>

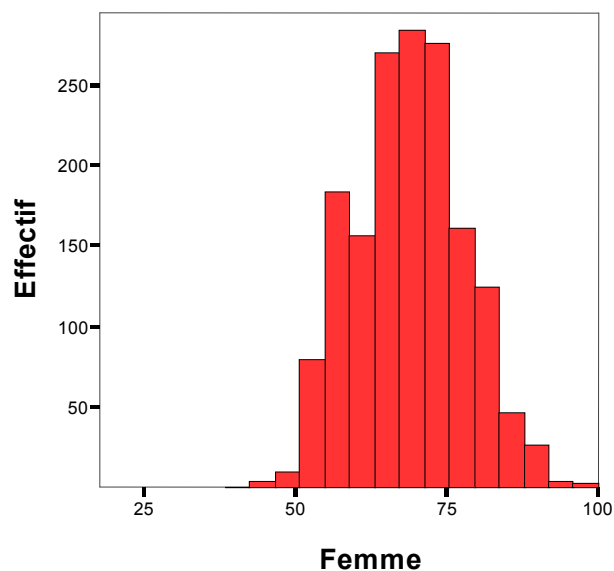
Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### 3.2.5.2 Caractéristiques des patients

La population était presque exclusivement féminine (99,9%). La moyenne d'âge des patients était de  $68,9 \pm 0,4$  ans.

Une forte proportion (99,9%) de femmes étaient ménopausées (13,0% des femmes avaient eu une ménopause précoce). 4,9% des femmes présentaient un antécédent de cancer du sein et 2,1% un antécédent de cancer de l'utérus (contre indications au THS).

**Figure 13 : Répartition des prescriptions de raloxifène pour les femmes selon la classe d'âge**



Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Parmi l'ensemble des patients, 22,6% bénéficiaient d'une exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD<sup>31</sup>, 11,5% d'une autre exonération<sup>32</sup> et 2,2% d'une pension d'invalidité. A contrario, 69,3% des patients ne bénéficiaient ni d'une exonération ni d'une pension d'invalidité. 2,5% de l'ensemble des patients bénéficiaient de la CMU (Tableau 53).

**Tableau 53 : Caractéristiques des patients ayant eu une prescription de raloxifène (n=1627)**

	Patients concernés	%
<b>Classe d'âge</b>		
- de 50 ans	9	0,5
50-59 ans	269	16,5
60-69 ans	554	34,1
70-79 ans	592	36,4
80 ans et +	203	12,5
<b>Sexe</b>		
H	1	0,1
F	1626	99,9
<b>Ménopause*</b>	1624	99,9
<b>Ménopause précoce*</b>	211	13,0
<b>Antécédent cancer utérus*</b>	34	2,1
<b>Antécédent cancer sein*</b>	80	4,9
<b>ALD</b>	367	22,6
<b>Autres exonérations</b>	186**	11,5
<b>Invalidité</b>	37**	2,2
<b>Sans ALD /autres exo / inval</b>	1128	69,3
<b>CMU</b>	41	2,5

\* pourcentage calculé sur l'effectif des femmes (n=1626)

\*\* dont patient homme

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

<sup>31</sup> Patient bénéficiant d'une exonération du ticket modérateur au titre d'une des 30 Affections de Longue Durée de la liste ; dans le cas présent, nous ne savons pas si les patients ont été pris en charge à 100% pour ce produit.

<sup>32</sup> Patient bénéficiant d'une exonération du ticket modérateur pour d'autres motifs qu'une ALD 30 : affection hors liste, polyopathie invalidante ou pension militaire ; dans le cas présent, nous ne savons pas si les patients ont été pris en charge à 100% pour ce produit.

Les principaux facteurs de risque d'ostéoporose pouvant justifier un traitement préventif ont été relevés (cf page 15).

Parmi l'ensemble des patients, 77,0% avaient au moins un facteur de risque. **A contrario, plus de 1 patient sur 5 n'avait aucun facteur de risque.** Le nombre moyen de facteurs de risque était de  $1,52 \pm 0,1$  pour l'ensemble des patients.

Le facteur de risque le plus fréquent était l'antécédent personnel de fracture liée à un traumatisme mineur (44,0 %) (Tableau 54).

**Tableau 54 : Fréquence des facteurs de risque pour les patients ayant eu une prescription de raloxifène**

Facteurs de risque	Patients	
	Nb	%
Antécédent personnel de fracture liée à un traumatisme mineur	715	44,0
Antécédent maternel de fracture ostéoporotique	488	30,0
Immobilisation prolongée et/ou inactivité	345	21,2
IMC faible	311	19,1
Ménopause précoce*	211	13,0
Corticothérapie sup. à 3 mois non contemporaine	169**	10,4
Tabagisme	120	7,4
Abus d'alcool	60	3,7
Autres	50	3,1

\* pourcentage calculé sur l'effectif des femmes (n=1626)

\*\*dont patient homme

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### 3.2.5.3 Prescription et traitement

Seul le motif principal de la prescription de raloxifène déclaré dans le questionnaire, par le médecin interrogé sur sa prescription de mars 2002, a été relevé.

Ce motif était dans 51,9% des cas une ostéoporose fracturaire avec le plus souvent une localisation au niveau des vertèbres puis du poignet (Tableau 55).

Dans 28,0% des cas, le motif de la prescription était une ostéoporose non fracturaire et dans 17,0% des cas le médecin a prescrit en prévention. Dans les deux cas, l'objectif est de prévenir la fracture : prévention des fractures ostéoporotiques chez des patients ayant un capital osseux diminué ou prévention proprement dite de l'ostéoporose (maintien du capital osseux).

Dans 1,5% des cas, la prescription était motivée par une corticothérapie contemporaine de durée supérieure à 3 mois.

**Tableau 55 : Répartition des motifs de prescription du raloxifène**

Motifs de prescription	Patients	
	Nb	%
Prévention	277	17,0
Ostéoporose non fracturaire	456	28,0
Ostéoporose fracturaire*	845	51,9
<i>Vertèbre</i>	543	33,4
<i>Poignet</i>	245	15,0
<i>Humérus</i>	43	2,7
<i>Col du fémur</i>	72	4,5
<i>Côte</i>	65	4,0
<i>Autres localisations</i>	111	6,8
Fracture non liée à l'ostéoporose	17	1,0
Corticothérapie contemporaine de durée sup. à 3 mois	25**	1,5
Autres	7	0,4
<b>Total</b>	<b>1627</b>	<b>100</b>

\* Les patients pouvaient présenter plusieurs fractures ostéoporotiques

\*\* dont patient homme

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

On remarque que les patients traités pour ostéoporose fracturaire étaient plus âgés que les autres, notamment ceux traités en prévention (Annexe 4).

### **Ostéodensitométrie**

Une ostéodensitométrie a été réalisée, au moins une fois, dans 60,4% des cas (n=983).

L'analyse des données renseignées a montré que dans 39,8% des cas le médecin n'a pas fourni les résultats de l'examen (Tableau 56).

**Tableau 56 : Résultats de l'ostéodensitométrie selon la valeur du T score du rachis ou de l'extrémité supérieure du fémur**

T-score	Nb	%	% sur les T score renseignés
[ 0 et -1[	18	1,8	3,0
[ -1 et -2,5 ]	192	19,5	32,4
< -2,5	382	38,9	64,6
Non renseigné	391	39,8	
<b>Total</b>	<b>983</b>	<b>100</b>	

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Le recours à l'ostéodensitométrie variait selon les caractéristiques des patients (la proportion de patients ayant bénéficié d'une ostéodensitométrie diminuait avec l'âge), selon le motif de prescription<sup>33</sup> (Tableau 57).

Les patients traités en prévention ou pour une ostéoporose non fracturaire avaient plus souvent bénéficié d'une ostéodensitométrie que les autres. Ce constat est à rapprocher des caractéristiques des patients, les patients traités en prévention étant significativement plus jeunes.

**Tableau 57 : Analyse du recours à un examen ostéodensitométrique pour les patients sous raloxifène**

	Patient ayant eu une ostéodensitométrie		P*
	Nb	%	
<b>Patients</b>	983	60,4	
<b>Age</b>			<0,001
- 50 ans	6	66,7	
50-59 ans	174	66,7	
60-69 ans	398	71,8	
70-79 ans	335	56,6	
80 et +	70	34,5	
<b>Facteurs de risque</b>			NC
Ménopause précoce	130	61,6	
IMC faible	198	63,7	
Antécédent maternel de fracture ostéoporotique	306	62,7	
Abus d'alcool	15	25,0	
Tabagisme	65	54,2	
Immobilisation prolongée	141	40,9	
Corticothérapie non contemporaine de durée sup à 3 mois	94	55,6	
Antécédent personnel de fracture liée à un traumatisme mineur	375	52,4	
<b>Motif de prescription</b>			<0,001
Prévention	155	56,0	
Ostéoporose non fracturaire	367	80,5	
Ostéoporose fracturaire	434	51,4	
Fracture non liée à l'ostéoporose	8	47,1	
Corticothérapie contemporaine de durée sup à 3 mois	14	56,0	

\* p : significativité du Chi 2 de comparaison de la répartition globale

NC : non calculé ; les facteurs de risque sont indépendants

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

<sup>33</sup> Le motif de prescription n'est pas ici un facteur explicatif du recours à un examen ostéodensitométrique puisque le résultat de l'examen influe sur le motif lui même, mais il permet de mesurer le recours à cet examen en fonction des motifs de prescription.

## Respect des Référentiels

Les prescriptions de raloxifène ont été analysées au regard de l'Autorisation de Mise sur le Marché et des indications thérapeutiques remboursables en vigueur au moment de l'étude.

### Indications de l'AMM :

- Traitement et 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.

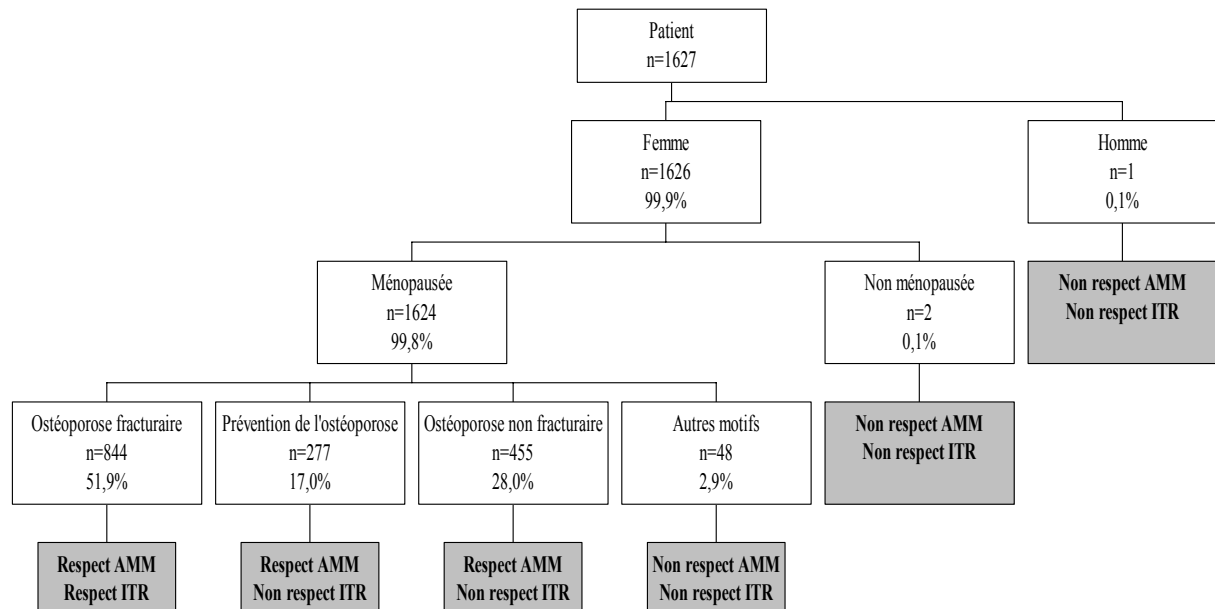
Lors de la décision du choix d'Evista<sup>®</sup> / Optruma<sup>®</sup> ou d'autres thérapeutiques, incluant les estrogènes pour une femme ménopausée, il conviendra de prendre en compte les symptômes de la ménopause, les effets sur l'utérus et le sein, et les risques et bénéfices cardio-vasculaires.

### Indication Thérapeutique Remboursable :

- Traitement de l'ostéoporose post ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique

La figure 14 présente l'arbre de décision construit pour analyser les prescriptions de raloxifène en fonction des référentiels.

Figure 14 : Arbre de décision concernant le respect des référentiels pour les prescriptions de raloxifène



Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Dans 96,9% [91,1 - 97,7] des cas, les prescriptions de raloxifène respectaient l'indication de l'AMM et 3,1% [2,3 - 3,9] étaient hors indications de l'AMM, ces proportions ne variant pas de manière significatives selon les produits et la spécialité des prescripteurs (Tableau 58).

**Tableau 58 : Répartition des prescriptions de raloxifène selon l'AMM**

	AMM		P*
	Respect %	Non-respect %	
<b>Sexe</b>			
Femme (n= 1626)	96,9	3,1	
<b>Produit</b>			
Evista® 60 mg (n= 1218)	97,0	3,0	NS
Optruma® 60 mg (n=409)	96,6	3,4	
<b>Spécialité prescripteur actuel</b>			
Omnipraticien (n= 1016)	97,0	3,0	NS
Rhumatologue (n= 65)	96,9	3,1	
Gynécologue (n= 423)	97,2	2,8	
Autres (n= 32)	87,5	12,5	
Hospitaliers (n= 72)	94,4	5,4	
<b>Spécialité prescripteur initial</b>			
Omnipraticien (n= 880)	97,2	2,8	NS
Rhumatologue (n= 189)	96,8	3,2	
Gynécologue (n= 498)	97,0	3,0	
Autres (n= 36)	88,9	11,1	

\* p : significativité du Chi 2 de comparaison de la répartition globale

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

L'analyse des motifs et des conditions de prescriptions conduit à considérer que 51,9% [49,5 - 54,3] des prescriptions respectaient les indications thérapeutiques remboursables et à l'inverse 48,1% [45,7 - 50,5] ne les respectaient pas.

La proportion de non-respect variait pour les produits, de 35,9% [31,2 - 40,6] pour Optruma® 60 mg à 52,2% [49,4 - 55] pour Evista® 60 mg.

La proportion de non-respect variait également selon la spécialité du prescripteur : pour les prescripteurs actuels, respectivement 38,9% et 50,8% pour les omnipraticiens et les rhumatologues contre 67,6% pour les gynécologues (Tableau 59).

**Tableau 59 : Répartition des prescriptions de raloxifène selon les ITR**

	ITR		P*
	Respect %	Non-respect %	
<b>Patients</b>			
Femme (n=1626)	51,9	48,1	
<b>Produit</b>			
Evista® 60 mg (n=1218)	47,8	52,2	<0,001
Optruma® 60 mg (n= 409)	64,1	35,9	
<b>Spécialité prescripteur actuel</b>			
Omnipraticien (n= 1016)	61,1	38,9	<0,001
Rhumatologue (n= 65)	49,2	50,8	
Gynécologue (n= 423)	32,4	67,6	
Autres (n= 32)	28,1	71,9	
Hospitaliers (n=72)	45,8	54,2	
<b>Spécialité prescripteur initial</b>			
Omnipraticien (n= 880)	63,1	36,9	<0,001
Rhumatologue (n= 189)	48,7	51,3	
Gynécologue (n= 498)	34,1	65,9	
Autres (n= 36)	36,1	63,9	

\* p : significativité du Chi 2 de comparaison de la répartition globale

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### Dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* de l'assurance maladie

L'étude a montré, pour les prescriptions de raloxifène, des taux de non-respect de 3,1% [2,3 - 3,9] pour l'AMM (3,0% pour Evista® 60 mg et 3,4% pour Optruma® 60 mg) et 48,1% [45,7 - 50,5] pour les ITR (52,2% pour Evista® 60 mg et 35,9% pour Optruma® 60 mg).

En considérant ces taux constants pour l'année 2002 et 2003 en France métropolitaine, les dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* s'élevaient à 7,3 millions d'euros en 2002 (5,6 pour Evista® et 1,7 Optruma®) et 11,2 millions d'euros en 2003 (8,6 pour Evista® et 2,5 Optruma®) (Tableau 60), dont 10,4 médicalement justifiés (AMM mais hors ITR).

**Tableau 60 : Montants remboursés de raloxifène et dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* en euros**

	2002	2003
<b>Montants remboursés</b>		
Evista® 60 mg	10 702 556	16 522 773
Optruma® 60 mg	4 676 922	7 070 594
Total	15 379 478	23 593 367
<b>Dépenses indues* - prescriptions hors AMM</b>		
Evista® 60 mg	321 077	495 683
Optruma® 60 mg	159 015	240 400
Total	480 092	736 083
<b>Dépenses indues* - prescriptions hors ITR</b>		
Evista® 60 mg	5 586 734	8 624 888
Optruma® 60 mg	1 679 015	2 538 343
Total	7 265 749	11 163 231

Le champ hors ITR inclut le champ hors AMM : les dépenses indues ne sont pas cumulatives

\*Calcul des dépenses indues : montants remboursés \* taux de non-respect du référentiel

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

## **Modalités de prescriptions**

### **Posologie**

Pour 99,9% des patients, la posologie prescrite était de 1 comprimé par jour.

### **Durée moyenne du traitement**

La durée moyenne du traitement de la population étudiée était au mois de mars 2002 de  $2,2 \pm 0,1$  mois pour l'ensemble des patients ( $2,3 \pm 0,2$  mois pour Evista<sup>®</sup> et  $1,9 \pm 0,2$  mois pour Optruma<sup>®</sup>).

Evista<sup>®</sup> 60 mg et Optruma<sup>®</sup> 60 mg ont été commercialisés respectivement en 1998 et 2001 mais admis au remboursement en mai 2001 et juillet 2001.

### **Existence d'un traitement antérieur**

Dans 74,6% des cas (n=1214), le traitement par raloxifène s'était substitué à un autre traitement (dont le patient homme).

### **Motifs de la substitution et nature du traitement antérieur**

Le motif de substitution évoqué par le médecin était essentiellement, une efficacité supposée supérieure du raloxifène (49,1%), la survenue d'effet indésirable (37,9%) et un mode d'administration moins contraignant (19,6%) (Tableau 61).

**Tableau 61 : Répartition des motifs de substitution du traitement antérieur par raloxifène (n=1214)**

<b>Motifs de substitution*</b>	<b>Patients concernés</b>	<b>%</b>
Efficacité supposée supérieure	596**	49,1
Survenue d'effet indésirable	460**	37,9
Mode d'administration moins contraignant	239	19,6
Mauvaise observance	184	15,2
Nouveauté	45	3,7
Autres	173	14,2
Ne sait pas	23	1,9

\* le médecin a pu cocher plusieurs motifs de substitution

\*\* dont patient homme

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

Parmi les motifs de substitution "autres", 138 cas sur 173 concernaient l'arrêt du traitement par un THS en raison de la durée du traitement, des risques ou de la survenue de cancer du sein ou de phlébite.

Sur les 460 effets indésirables ayant motivé l'arrêt du traitement, 34,3% des cas étaient des troubles digestifs, 27,2% des problèmes mammaires et 14,6% des pathologies utérines. Les autres effets indésirables représentaient chacun moins de 5% des cas.

Sur les 460 effets indésirables, 223 concernaient les estro-progestatifs, 107 l'association Calcium-vitamine D et 98 Fosamax<sup>®</sup> 10 mg.

Les spécialités substituées<sup>34</sup> étaient principalement des estro-progestatifs (35,3% des cas), l'association calcium-vitamine D (29,3%) et Didronel<sup>®</sup> 400 mg (23,1%) (Tableau 62).

Le motif de substitution principal des estro-progestatifs était 52,2% des cas (n=224) la survenue d'effets indésirables. Pour l'association calcium-vitamine D et Didronel<sup>®</sup> 400 mg, le motif était une efficacité supposée supérieure du raloxifène, respectivement dans 66,0% des cas (n=235) et 65,7% (n=184).

**Tableau 62 : Répartition des médicaments substitués pour les patients sous raloxifène (n=1214)**

Médicaments remplacés*	Patients	
	Nb	%
Estrogène + progestatif	429	35,3
Calcium + vitamine D	356**	29,3
Didronel <sup>®</sup> 400 mg	280	23,1
Fosamax <sup>®</sup> 10 mg	182	15,0
Estrogène	111	9,1
Actonel <sup>®</sup> 5 mg	51	4,2
Calcium	48	3,9
Vitamine D	19	1,5
Progestatif	4	0,3
Autres	31	2,6
<i>Dont calcitonines</i>	5	0,4
Ne sait pas	5	0,4

\* le raloxifène a pu se substituer à plusieurs médicaments

\*\* dont patient homme

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

### 3.2.5.4 Co-prescriptions

Nous avons recherché les co-prescriptions faites avec le raloxifène sur la même ordonnance. (annexe).

24,8% des patients (n=404) ont eu une co-prescription avec le raloxifène, la plus fréquente étant l'association calcium et vitamine D (80,0%). Au total, on retrouvait du calcium dans 93,6% (n=378) des co-prescriptions et des estrogènes dans 5,9% (n= 24) (Tableau 63).

**Tableau 63 : Répartition des co-prescriptions avec le raloxifène (n=404)**

Types de produits	Co-prescriptions	
	Nb	%
Calcium + Vitamine D	323	80,0
Calcium	42	10,4
Calcium + vitamine D + estrogène + progestatif	10	2,5
Vitamine D	9	2,2
Estro + progestatif	6	1,5
Progestatif	5	1,2
Estrogène	5	1,2
Calcium + vitamine D + estrogène	2	0,5
Calcium + vitamine D + progestatif	1	0,2
Vitamine D + estrogène	1	0,2

Source : CNAMTS - Etude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose. Juin 2004

<sup>34</sup> Dans certains cas, le raloxifène s'est ajouté et ne s'est pas substitué à l'ancienne spécialité. Compte tenu de la méthodologie retenue, nous n'avons pas pu le quantifier

## 4 DISCUSSION

La méthode utilisée pour analyser les modalités de prescription des biphosphonates et du raloxifène présente certaines limites et les résultats doivent être interprétés avec certaines précautions.

### Limites de l'étude

- Le recueil de données médicales à partir d'un questionnaire rempli par le prescripteur est déclaratif. Même s'il s'agit d'une pathologie au long cours, un questionnaire envoyé plusieurs mois après la prescription peut conduire à des déclarations erronées ou imprécises.

- Le taux de non-réponse observé dans cette étude est de 30,6%. Si la valeur de ce taux reste relativement faible pour une enquête par questionnaire, ce taux est variable selon les régions.

L'enquête médicale ayant été réalisée de manière indépendante par chaque région participante, il est difficile d'expliquer précisément ces différences inter-régionales. Elles peuvent en effet être liées aux conditions de mise en œuvre de l'enquête médicale, centralisée ou non, aux conditions de la relance téléphonique ou encore à l'état des relations conventionnelles avec les professionnels de santé de la région.

Toutefois, les taux de réponse régionaux observés sont conformes à ceux des enquêtes précédentes menées habituellement par l'Assurance Maladie dans ces régions.

De plus, la méthodologie retenue a permis de redresser les données en affectant un poids à chaque prescription afin de reproduire sur l'échantillon, la structure de la population source. Les résultats de cette enquête reposent sur l'hypothèse que les prescripteurs n'ayant pas répondu à l'enquête avaient le même comportement vis à vis des variables d'intérêt (respect AMM et ITR) que les prescripteurs répondants.

- L'étude a porté sur des patients du régime général *stricto sensu* de huit régions volontaires. Le fait de travailler sur huit régions et non sur l'ensemble des régions ne pose pas d'interrogation particulière, car les régions ayant participé ne se sont pas déclarées volontaires en fonction des modalités de prescription des produits dans leur région : il y avait donc indépendance entre le fait de se déclarer volontaire et la variable d'intérêt. Les huit régions volontaires représentaient au 31 décembre 2001 45% de la population du régime général *stricto sensu*.

Par contre, l'extrapolation des résultats aux patients relevant d'autres régimes n'est pas souhaitable. Les résultats concernent seul le régime général *stricto sensu*, qui représentait 71% de la population protégée au 31 décembre 2001.

- L'interprétation des motifs de prescription au regard des référentiels AMM s'est appuyée sur les recommandations de l'ANAES, qui indiquent que l'ostéodensitométrie est la référence pour le diagnostic de l'ostéoporose avant fracture. Ainsi, une ostéoporose a été considérée comme avérée, quand les résultats de l'ostéodensitométrie indiquaient un T score inférieur à -2,5.

Dans certains cas, l'examen avait été réalisé mais les résultats n'ont pas été fournis par le médecin. Ainsi, dans environ 5% des cas, nous n'avons pas pu nous prononcer sur le respect ou le non-respect de l'AMM (avis technique impossible). De ce fait, les taux de non-respect de l'AMM sont minorés et l'écart entre les taux de non-respect AMM et ITR sont majorés.

- La régulation conventionnelle instituée par l'accord sectoriel du 19 juillet 1999 entre le Comité Economique des Produits de Santé et le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (devenu en 2002 le LEEM, Les Entreprises du Médicament), reconduite en juin 2003 prévoit un système de remises quantitatives par classes thérapeutiques afin d'assurer pour partie le respect de l'ONDAM. Les taux d'évolution définis constituent des seuils au delà desquels les entreprises conventionnées savent que leurs ventes seront soumises à des remises. Les laboratoires concernés par la présente étude font partie des laboratoires ayant signé une convention avec le comité économique des produits de santé. Dans ce contexte, les reversements sur cette classe devraient être retirés des dépenses indues calculés. En outre, certains des produits de l'étude font l'objet de remises spécifiques qui seront payées par les entreprises en cas de non respect des clauses des conventions particulières de chaque produit concerné.

### Interprétation des résultats

L'étude réalisée par interrogation des bases de données et par enquête auprès des médecins prescripteurs des biphosphonates et du raloxifène dans l'ostéoporose a permis :

- de mesurer la montée en charge des produits,
- de décrire le profil des patients et des prescripteurs,
- de mieux connaître les traitements associés,
- d'évaluer le degré de respect de l'AMM et des ITR.

- L'analyse de la consommation des biphosphonates et du raloxifène à partir des données du Régime Général *stricto sensu* met en exergue que leur impact économique n'a cessé de progresser de façon importante depuis 2000. Cette progression est liée à l'introduction de nouvelles molécules en 2001 et à la commercialisation de nouveaux dosages améliorant les conditions d'administration de traitements existants en 2002 et 2003.

Le montant présenté au remboursement est ainsi passé de près de 40 M€ en 2000 à près de 150 M€ en 2003 et le montant remboursé de 29,2M€ à 108M€ sur la période (en 2003 le taux moyen de remboursement tous produits de l'étude confondus était 72,8 % - 69,6% pour le raloxifène à 74,6% pour le risédronate).

Seul le biphosphonate le plus anciennement commercialisé (1991), Didronel® 400 mg est en décroissance.

En 2003, la répartition du marché en valeur de ces différentes spécialités est la suivante : Fosamax® 44% (65,9M€), Actonel® 27,8% (41,5M€), Evista® et Optruma® 22,7% (33,9M€), Didronel® et son générique 5,5% (8,2M€)

L'étude du marché des traitements hormonaux substitutifs remboursables dans la prévention de l'ostéoporose montre une décroissance de ce marché en 2003 après une progression en 2001 et 2002. Cette décroissance est très certainement liée à la remise en question en 2003 de leur rapport bénéfice/risque dans le traitement systématique contre la perte osseuse chez les femmes ménopausées. Cette actualité a sans doute participé à la croissance observée des remboursements du raloxifène et des biphosphonates, même si ceux-ci ne devraient pas être pris en charge dans la prévention, afin de ne pas laisser sans traitement préventif des femmes ménopausées. A ce titre, si cette situation devait perdurer, se pose le problème de l'efficience (rapport coût/efficacité) aux prix actuels de ces produits.

L'évolution du nombre de boîtes des produits de l'étude suit la même progression que les montants remboursables passant de 1,4 million de boîtes en 2000 à 4,2 millions en 2003.

La part relative des spécialités est par contre très différente lorsque l'on s'intéresse au nombre de jours de traitement (ramenés en nombre de traitements annuels). En 2003, sur 385 045 traitements annuels, si Fosamax<sup>®</sup> restait le leader du marché 35% (135 044), Didronel<sup>®</sup> et son générique constituaient le second marché avec 91 957 traitements (23,9%) ; venaient ensuite Actonel<sup>®</sup> avec 22,1% (85 125) et Evista<sup>®</sup> - Optruma<sup>®</sup> 18,9% (72 919).

- Les médecins prescripteurs interrogés étaient dans moins de 10% des cas des médecins hospitaliers. Les omnipraticiens étaient fortement représentés avec des variations selon les produits (de 66,1% pour le raloxifène à 81,3 % pour Fosamax<sup>®</sup> 10 mg).

La proportion de gynécologues variait de façon importante : 1,4 % des prescriptions d'Actonel<sup>®</sup> 5 mg émanaient de gynécologues contre 27,5 % pour le raloxifène.

Les rhumatologues représentaient 4,3 % des prescriptions du raloxifène contre 25,4% pour Actonel<sup>®</sup> 5 mg.

La perception de ces produits est donc différente selon les médecins spécialistes avec une prédominance des biphosphonates chez le rhumatologue et du raloxifène chez le gynécologue, ce qui peut s'expliquer de façon assez logique compte tenu des profils pharmacologiques respectifs de ces molécules.

Environ 12 % des prescriptions de biphosphonates sont initiées à l'hôpital contre 5,6 % pour le raloxifène.

- La population traitée était majoritairement féminine pour les biphosphonates (moins de 10 % d'hommes), presque exclusivement féminine pour le raloxifène (1 homme a été traité par raloxifène dans notre échantillon).

Les patients traités par biphosphonates (71 ans) étaient en moyenne plus âgés que les patients traités par raloxifène (68,9 ans). De plus, les hommes bénéficiaient plus souvent d'une exonération du ticket modérateur que les femmes.

L'enquête auprès des prescripteurs a permis de préciser les modalités de traitement. Bien souvent, la prescription du produit étudié s'est faite en remplacement du traitement antérieur avec comme première motivation une efficacité attendue supérieure.

Pour les patients traités par Actonel<sup>®</sup> 5 mg ou par Fosamax<sup>®</sup> 10 mg, la substitution s'est faite le plus souvent au détriment du Didronel<sup>®</sup> 400 mg alors que pour ceux traités par raloxifène, la substitution s'était faite au détriment d'un traitement hormonal substitutif (estrogène ou estrogène progestatif associés).

- Les motifs de prescription et le champ de prise en charge

Cette enquête montre qu'une grande part des prescriptions ne respectaient pas les référentiels.

Les résultats sont proches de ceux d'autres études précédemment menées sur les prescriptions de Fosamax<sup>®</sup> 10 mg et Didronel<sup>®</sup> 400 mg (notamment en Bourgogne, étude dans laquelle 11,4 % et 30 % des prescriptions de Fosamax<sup>®</sup> 10 mg étaient respectivement hors AMM et hors ITR et 48,9 % des prescriptions de Didronel<sup>®</sup> 400 mg hors AMM<sup>35</sup>).

Les modalités de prescription et les conditions de prise en charge de ces molécules sont définies précisément. Mais il est assez complexe pour les prescripteurs de ne pas faire l'amalgame entre les différents biphosphonates dans la mesure où les indications

---

<sup>35</sup> Evaluation de l'indication thérapeutique ouvrant droit au remboursement : Fosamax<sup>®</sup> et Didronel<sup>®</sup> 400 mg URCAM Bourgogne juillet 1999

thérapeutiques varient d'un biphosphonate à l'autre. L'AMM de Didronel® précise qu'il faut au moins un tassement vertébral dans le traitement curatif de l'ostéoporose post ménopausique alors que l'AMM de Fosamax® ne donne aucune localisation spécifique. Par ailleurs, excepté pour Didronel® 400 mg, les indications thérapeutiques remboursables sont plus restrictives que celles de l'AMM.

La prévention de l'ostéoporose notamment a été exclue du champ de remboursement pour des raisons essentiellement économiques. Ainsi, le dosage 5 mg de Fosamax®, uniquement préconisé en prévention n'est pas inscrit sur les listes des médicaments remboursables.

Une part importante des prescriptions en dehors de ces référentiels, 3,1% [2,3 – 3,9] à 57,5% [55,5 – 59,5] pour l'AMM et surtout de 35,0% [32,7 – 37,3] à 57,5% [55,5 – 59,5] pour les ITR entraîne des dépenses indues pour l'assurance maladie évaluées à 43M€ en 2003 compte tenu des hypothèses retenues.

Le raloxifène qui bénéficie d'indications AMM moins restrictives dans la population cible présentait un taux de non-respect faible (3,1%) par rapport aux autres molécules. Par contre, cette molécule semble être privilégiée pour ces indications en prévention et se retrouve très fortement prescrite en dehors du champ du remboursement.

Les biphosphonates et le raloxifène semblent perçus par les prescripteurs comme une seule et même classe thérapeutique alors que les AMM sont différentes d'un produit à l'autre : ainsi, le Didronel qui ne possède aucune indication dans la prévention et qui pour le traitement de l'ostéoporose à la précision "avec au moins un tassement vertébral" se retrouve avec un taux de non-respect d'AMM supérieur à 50%. Avec l'indication "ostéoporose fracturaire" comme Fosamax® 10 mg, 11,3% des prescriptions de Didronel® 400 mg réintégreraient le champ des référentiels.

Il faut sans doute se poser la question de la nécessité de réviser les résumés des caractéristiques produits lors de la sortie de nouveaux produits, voire l'intérêt de faire un schéma commun qui faciliterait la pratique des prescripteurs.

Par ailleurs, le fait que des médicaments peuvent être pris en charge par la collectivité avec des conditions restrictives par rapport aux indications octroyées dans l'AMM ne semble pas être intégré par les prescripteurs .

L'Assurance Maladie doit donc être vigilante face au respect des référentiels AMM et ITR. Plusieurs constats peuvent être faits :

- La part des prescriptions hors AMM est importante ; les règles doivent donc être rappelées aux prescripteurs. A décharge, les subtilités des libellés d'AMM qui reflètent strictement les résultats des essais cliniques fournis par le laboratoire dans le dossier d'AMM sont "peu" réalistes au regard de la pratique courante.
- Les taux de non-respect de l'ITR variaient de 35,0 [32,7 – 37,3] à 57,5% [55,5 – 59,5] selon les produits, soit près de la moitié des prescriptions remboursées. Le prescripteur ne mentionne que rarement le caractère non remboursable d'un produit (études Assurance Maladie). L'Assurance Maladie ne dispose aujourd'hui que de moyens incitatifs pour faire respecter des conditions de prise en charge restrictives au regard de l'AMM. Des outils tels qu'un dispositif opérationnel de sanctions permettraient à l'Assurance Maladie d'exercer un contrôle plus important sur les prescriptions.

- Les résultats concernent des prescriptions du mois de mars 2002 ; l'AFSSAPS a depuis publié des recommandations sur les THS dans lesquelles ces derniers sont désormais réservés à certaines situations cliniques précises ; il est probable qu'on observe un transfert de patients sous THS vers les biphosphonates et le raloxifène pour des indications de prévention. En 2003, les données de remboursement montrent ainsi une forte diminution des THS. Ce phénomène pourrait accentuer les taux de non-respect de l'ITR pour 2003.

**Tableau 64 : Taux de non-respect des référentiels et dépenses indues pour le régime général *stricto sensu* de l'assurance maladie en millions d'euros**

	Taux de non-respect	Montant des dépenses indues millions d'euros	
		2002	2003
<b>Fosamax® 10 mg</b>			
prescription hors AMM	20,0%	4,5*	9,6
prescription hors ITR	35,0%	7,8*	16,9
<b>Didronel® 400 mg</b>			
prescription hors AMM et hors ITR	57,5%	5,2	3,4
<b>Actonel® 5 mg</b>			
Prescription hors AMM	13,1%	3,1**	4,1
Prescription hors ITR	36,4%	8,5**	11,3
<b>Raloxifène</b>			
Prescription hors AMM	3,1%	0,5	0,7
Prescription hors ITR	48,1%	7,3	11,2
<b>TOTAL</b>			
<b>Prescription hors AMM</b>		<b>13,3</b>	<b>17,8</b>
<b>Prescriptions Hors ITR</b>		<b>28,8</b>	<b>42,8</b>

\* montant des dépenses indues calculé à partir des montants remboursés de Fosamax® 10 mg et 70 mg

\*\* montant des dépenses indues calculé à partir des montants remboursés d'Actonel® 5 mg et 35 mg

Le champ du remboursement de ces spécialités est restrictif par rapport à l'AMM pour des raisons essentiellement économiques ; la réalité de la prescription a montré que 25 millions des 42,8 millions d'euros des dépenses indues en 2003 étaient liées à l'utilisation en prévention primaire ou secondaire. On peut donc s'interroger sur l'opportunité d'une renégociation des conditions de prise en charge - élargissement des indications remboursables et baisse des prix des médicaments - dans un objectif de santé publique.

## CONCLUSION

Cette étude apporte des éléments objectifs sur le respect des indications remboursables. Ces résultats confirment notamment la difficulté de faire respecter une prise en charge restrictive par rapport à l'AMM : les médecins, en partie faute d'informations, utilisent peu la mention « non remboursable » lorsqu'ils prescrivent dans ce champ. L'Assurance Maladie ne peut vérifier les conditions de remboursement de ces produits qu'*a posteriori* notamment grâce à des études *ad hoc* comme celle-ci.

Pour les biphosphonates étudiés et le raloxifène, cela conduit à des dépenses indues pour l'Assurance Maladie estimées à 43 millions d'euros en 2003.

L'Assurance Maladie alertera les pouvoirs publics sur les risques potentiels de dérive liée à la prescription de médicaments soumis à des conditions particulières de prise en charge par la collectivité. Elle attirera leur attention sur la difficulté de contrôler *a priori* et *a posteriori* le bien-fondé du remboursement et notamment sur l'absence de moyens dissuasifs.

Par ailleurs, à défaut d'avoir les moyens permettant de dépister *a priori* les demandes de remboursement qu'elle ne devrait pas prendre en charge, l'Assurance Maladie peut en revanche œuvrer pour rappeler le bon usage du médicament et sensibiliser les prescripteurs à l'impact financier des prescriptions hors référentiels par le biais d'informations ciblées délivrées au cabinet des médecins.

Par ailleurs, dans le cadre de ces actions sur le médicament, l'Assurance Maladie utilisera les moyens aujourd'hui à sa disposition pour sensibiliser les prescripteurs au bon usage des médicaments étudiés, mais aussi et surtout leur rappeler l'importance de la distinction AMM – ITR.

Ainsi, une démarche d'information individuelle des médecins généralistes, rhumatologues et gynécologues libéraux sera entreprise à leur cabinet afin de les informer et de développer l'utilisation de la mention « non remboursable » sur les ordonnances. Cette simple mention représente un enjeu financier important pour la collectivité qui, pour les seuls médicaments étudiés ici, représente près de 43 M€ en 2003 pour le régime général *stricto sensu*.

Une information générale à destination des assurés sera entreprise pour les sensibiliser aux règles de prise en charge par la collectivité.

De plus, cette étude sera portée par les représentants de l'Assurance Maladie siégeant à la Commission de la Transparence (qui évalue l'apport des médicaments dans chaque indication thérapeutique) et au Comité Economique des Produits de Santé (qui fixe le prix des médicaments) pour envisager des solutions appropriées à ces médicaments. En effet, il semble indispensable de réévaluer les conditions de prise en charge par la collectivité et les prix de ces médicaments.

## **ANNEXES**

## Annexe 1 : Médicaments utilisés pour l'état des lieux de la consommation et médicaments recherchés en co-prescriptions

**Tableau 1 : Médicaments utilisés pour l'état des lieux de la consommation et médicaments recherchés en co-prescriptions (identifiés par \*)**

Groupe	CIP	Nom du produit
Biphosphonate	3543623	ACTONEL 5MG CPR 28
Biphosphonate	3615771	ACTONEL 35MG CPR 4
Biphosphonate	3330620	DIDRONEL 400MG CPR 14
Biphosphonate	3406731	FOSAMAX 10MG CPR 28
Biphosphonate	3595637	FOSAMAX 70MG CPR 4
Biphosphonate	3583025	ETIDRONATE MERCK 400 MG CPR 14
Antiœstrogène modulateur sélectif récepteur aux œstrogènes	3484843	OPTRUMA 60MG CPR 28
Antiœstrogène modulateur sélectif récepteur aux œstrogènes	3482726	EVISTA 60MG CPR 28
Estrogène voie locale	3456568*	CLIMARA 0,05MG/24H DISP TRANDERM 4
Estrogène voie locale	3424019*	DELIDOSE 0,5MG/0,5G GEL 28/,5 G
Estrogène voie locale	3423994*	DELIDOSE 1MG/1G GEL 28/1 G
Estrogène voie locale	3409066*	DERMESTRIL 0,025MG/24H DISP TRANSD 8
Estrogène voie locale	3409043*	DERMESTRIL 0,05MG/24H DISP TRANSDERM 8
Estrogène voie locale	3409037*	DERMESTRIL 0,1MG/24H DISP TRANSDERM 8
Estrogène voie locale	3523939*	DERMESTRIL SEPTEM 0,025MG/24H DISPO 4
Estrogène voie locale	3523916*	DERMESTRIL SEPTEM 0,050MG/24H DISPO 4
Estrogène voie locale	3523951*	DERMESTRIL SEPTEM 0,075MG/24H DISPO 4
Estrogène voie locale	3297265*	ESTRADERM TTS 0,025MG/24H DISP TRANS 8
Estrogène voie locale	3297294*	ESTRADERM TTS 0,05MG/24H DISP TRANS 8
Estrogène voie locale	3297325*	ESTRADERM TTS 0,1MG/24H DISP TRANS 8
Estrogène voie locale	3540151*	ESTRADIOL G GAM 0,05MG/24H DISP TRAN 8
Estrogène voie locale	3540145*	ESTRADIOL G GAM 0,1MG/24H DISP TRANS 8
Estrogène voie locale	3391308*	ESTREVA 0,1% GEL TRANSDERMIQUE 1/50 G
Estrogène voie locale	3543528*	EVAFILM 0,050MG/24H DISP TRANSD 8
Estrogène voie locale	3543511*	EVAFILM 0,100MG/24H DISP TRANSD 8
Estrogène voie locale	3461078*	FEMSEPT 0,050MG/24H DISP TRANSDERM 4
Estrogène voie locale	3461061*	FEMSEPT 0,075MG/24H DISP TRANSDERM 4
Estrogène voie locale	3461055*	FEMSEPT 0,100MG/24H DISP TRANSDERM 4
Estrogène voie locale	3501346*	MENOREST 0,025MG/24H DISP TRANSDERM 8
Estrogène voie locale	3382479*	MENOREST 0,0375MG/24H DISP TRANSDERM 8
Estrogène voie locale	3382396*	MENOREST 0,05MG/24H DISP TRANSDERM 8
Estrogène voie locale	3382410*	MENOREST 0,075MG/24H DISP TRANSDERM 8
Estrogène voie locale	3382433*	MENOREST 0,1MG/24H DISP TRANSDERM 8
Estrogène voie locale	3381126*	OESCLIM 0,025MG/24H DISP TRANSDERM 8
Estrogène voie locale	3446682*	OESCLIM 0,0375MG/24H DISP TRANSDERM 8
Estrogène voie locale	3381184*	OESCLIM 0,050MG/24H DISP TRANSDERM 8
Estrogène voie locale	3446759*	OESCLIM 0,075MG/24H DISP TRANSDERM 8
Estrogène voie locale	3382924*	OESTRODOSE 0,75MG/1,25G GEL 1/80 G
Estrogène voie locale	3168929*	OESTROGEL 0,06% GEL 1/80 G
Estrogène voie locale	3409095*	THAIS 0,025MG/24H DISP TRANSDERM 8
Estrogène voie locale	3409089*	THAIS 0,050MG/24H DISP TRANSDERM 8
Estrogène voie locale	3409072*	THAIS 0,100MG/24H DISP TRANSDERM 8
Estrogène voie locale	3523974*	THAIS SEPT 0,025MG/24H DISP TRANSD 4
Estrogène voie locale	3523997*	THAIS SEPT 0,050MG/24H DISP TRANSD 4
Estrogène voie locale	3524011*	THAIS SEPT 0,075MG/24H DISP TRANSD 4
Estrogène voie locale	3585107	ESTRADIOL G GAM 37,5 MCG/24H DISP TRANS 8
Estrogène voie locale	3585136	ESTRADIOL G GAM 75 MCG/24H DISP TRANSD 8
Estrogène voie locale	3566506	ESTRAPATCH 60MCG/24H DISP TRANSD 4
Estrogène voie locale	3566512	ESTRAPATCH 40MCG/24H DISP TRANSD 4
Estrogène voie locale	3595465	ESTRAPATCH 80MCG/24H DISP 4

Estrogène voie orale	3396323*	ESTREVA 1,5MG CPR 28
Estrogène voie orale	3511675*	OROMONE 1MG CPR 28
Estrogène voie orale	3424367*	OROMONE 2MG CPR 28
Estrogène voie orale	3466667*	PROVAMES 1MG CPR 30
Estrogène voie orale	3373411*	PROVAMES 2MG CPR 25
Estrogène voie orale	3382634*	PHYSIOGINE 1MG CPR 30
Estrogène voie orale	3547934	PROVAMES 2 MG CPR 28
Progestatif	3131412*	PROGESTOGEL 1% LOC GEL TB80G BT 1
Progestatif	3393000*	GESTORAL 10MG CPR 14
Progestatif	3521828*	ESTIMA 100MG CAPSULE MOLLE GE 30
Progestatif	3567138*	ESTIMA 200MG CAPS MOL BT 15
Progestatif	3559251*	EVAPAUSE 100MG CAPSULE MOLLE GE 30
Progestatif	3580498*	PROGESTERONE BIOGARAN 100MG CAPS BT 30
Progestatif	3232751*	UTROGESTAN 100MG CAPSULE MOLLE 30
Progestatif	3483996*	UTROGESTAN 200MG CAPSULE MOLLE 15
Progestatif	3219294*	DUPHASTON 10MG CPR 10
Progestatif	3130861*	COLPRONE 5MG CPR 20
Progestatif	3266112*	LUTENYL 5MG CPR 10
Progestatif	3394330*	LUTERAN 10MG CPR 12
Progestatif	3063314*	LUTERAN 2MG CPR 10
Progestatif	3063320*	LUTERAN 5MG CPR 10
Progestatif	3249154*	SURGESTONE 0,125MG CPR 10
Progestatif	3249183*	SURGESTONE 0,25MG CPR 10
Progestatif	3313314*	SURGESTONE 0,5MG CPR 10
Progestatif	3364286*	SURGESTONE 0,5MG CPR 12
Progestatif	3086108*	PRIMOLUT-NOR 10MG CPR 30
Progestatif	3090765*	ORGAMETRIL 5MG CPR 30
Progestatif	3582505	PROGESTERONE BIOGARAN 200MG CAPS BT 15
Progestatif	3613720	PROGESTERONE GNR 100MG CAPS 30
Progestatif	3617899	PROGESTERONE MKG 100MG CAPS 30
Progestatif	3603733	PROGESTERONE TVC 100MG CAPS 30
Association fixe estr-prog	3487994*	ACTIVEVELLE CPR 28
Association fixe estr-prog	3314555*	KLIOGEST CPR 28
Association fixe estr-prog	3254882*	TRISEQUENS CPR 28
Association fixe estr-prog	3344355*	DIVINA CPR 21
Association fixe estr-prog	3566038*	CLIMASTON 1MG/5MG CPR BT 28
Association fixe estr-prog	3526435*	CLIMASTON 1MG/10MG CPR 28
Association fixe estr-prog	3438524*	CLIMASTON 2MG/10MG CPR 28
Association fixe estr-prog	3553113*	FEMSEPTCOMBI 0,05MG/0,01MG/24H DISP 4
Association fixe estr-prog	3360437*	CLIMENE CPR 21
Association fixe estr-prog	3578538	DUOVA 2MG/5MG CPR 28
Association fixe estr-prog	3578515	DUOVA 1MG/5MG CPR 28
Association fixe estr-prog	3578490	DUOVA 1MG/2,5MG CPR 28
Association fixe estr-prog	3584622	NAEMIS CPR 24
Association fixe estr-prog	3583999	SUCCESSIA 1MG/0,025 MG CPR 25
Association fixe estr-prog	3584013	SUCCESSIA 2MG/0,05 MG CPR 25
Association fixe estr-prog	3583947	AVADENE 1 MG/0,025 MG CPR 28
Association fixe estr-prog	3583976	AVADENE 2 MG/0,05 MG CPR 28
Association fixe estr-prog	3584792	NOVOFEMME CPR 28
Association fixe estr-prog	3576232	CLIMODIENE 2MG/2MG CPR 28
Association fixe estr-prog	3576255	DIVISEQ CPR BT28 X1
Vitamine D	3099832*	STEROXYL 15A 600000UI/1,5ML SOL 1/1,5 ML
Vitamine D	3099855*	STEROXYL 15H 600000UI/1,5ML SOL 1/1,5 ML
Vitamine D	3099826*	STEROXYL 400UI/0,02ML SOL BUV GTTE 1/20 ML
Vitamine D	3320892*	UVESTEROL D 1500UI/1ML SOL BUV 1/20 ML
Vitamine D	3320538*	ZYMA D2 10000UI/ML SOL BUV GTTE 1/10 ML
Vitamine D	3330040*	ZYMA D2 30000UI/3ML SOL BUV AMP 1/3 ML
Vitamine D	3330057*	ZYMA D2 80000UI/2ML SOL BUV AMP 1/2 ML
Vitamine D	3484145*	UN ALFA 0,00025MG CAPSULE 30
Vitamine D	3484151*	UN ALFA 0,001MG CAPSULE 30

Vitamine D	3260842*	UN ALFA 0,002MG/ML SOL BUV GTTE 1/10 ML
Vitamine D	3476163*	UN-ALFA 0,5MCG CAPS BT 30
Vitamine D	3264432*	ROCALTROL 0,00025MG CAPSULE 30
Vitamine D	3335244*	ADRIGYL 300UI/0,03ML SOL BUV GTTE 1/20 ML*
Vitamine D	3322218*	UVEDOSE 2,5MG/2ML SOL BUV 1/2 ML*
Vitamine D	3113213*	VITAMINE D3 BON 200000UI/1ML SOL INJ 1/1 ML*
Vitamine D	3178632*	DEDROGYL 0,15MG/ML SOL BUV GTTE 1/10 ML*
Vitamine D	3535813	ZYMAD 80000UI BUV AMP2ML 1
Vitamine D	3535836	ZYMAD 10000UI/ML BUV GTT 10ML
Vitamine D	3584964	ZYMAD 200000UI BUV AMP2ML 1
Calcium	3302842*	OSTRAM 0,6G PDR PR SUSP BUV 30
Calcium	3302859*	OSTRAM 1,2G PDR PR SUSP BUV 30
Calcium	3300004*	CACIT 1000MG CPR EFF 30
Calcium	3299985*	CACIT 500MG CPR EFF 60
Calcium	3392236*	CALCIDOSE 500MG PDR ORALE SACHET 60
Calcium	3394146*	CALCIPRAT 1000MG CPR 30
Calcium	3387726*	CALCIPRAT 500MG CPR 60
Calcium	3362057*	CALCIPRAT 750MG CPR 60
Calcium	3550712*	CALCIUM GNR 1000MG CPR EFF 30
Calcium	3394011*	CALCIUM MERCK 500MG CPR 60
Calcium	3360549*	CALPEROS 500MG CPR 60
Calcium	3459348*	CALPRIMUM 500MG CPR 60
Calcium	3486718*	CALTRATE 500MG CPR 60
Calcium	3312734*	CALTRATE 600MG CPR 60
Calcium	3409586*	DENSICAL 600MG CPR 60
Calcium	3409563*	DENSICAL 600MG CPR EFF 60
Calcium	3344007*	EFICAL 500MG PDR BUV SACH BT 30
Calcium	3500252*	FIXICAL 500MG CPR 60
Calcium	3322916*	OROCAL 500MG CPR 60
Calcium	3566067*	OSTEOCAL 500MG CPR SUCER FL 60
Calcium	3410371*	PERICAL 1G CPR 30
Calcium	3294143*	CALCIFORTE PDR ORALE SACHET 30
Calcium	3016993*	CALCIUM SANDOZ 500MG CPR EFF 20
Calcium	3557080*	CALCIUM SANDOZ 500MG PDR ORALE 30/4,2 G
Calcium	3344013*	EFICAL 1G PDR ORALE SACHET 30/7 G
Calcium	3239523*	OSSOPAN 600MG CPR 30
Calcium	3311025*	SANDOCAL PDR ORALE SACHET 30
Calcium	3329829*	CALCIFORTE SOL BUV AMP 10ML 30/10 ML
Calcium	3566050	CALCIUM BAYER 500MG CPR 60
Calcium	3611678	CALCIUM TVC 500MG CPR FL60
Calcium vitamine D associés	3387873*	CACIT VIT D3 GRANULE EFF PR SOL BUV 30
Calcium vitamine D associés	3383088*	CALCIDOSE VITAMINE D3 PDR ORALE 60/2,6 G
Calcium vitamine D associés	3411560*	CALCIPRAT D3 CPR 60
Calcium vitamine D associés	3423623*	CALCIUM VITAMINE D3 GNR CPR 30
Calcium vitamine D associés	3473377*	CALCIUM VITAMINE D3 MERCK CPR 60
Calcium vitamine D associés	3511445*	CALCIUM VITAMINE D3 SANDOZ CPR 60
Calcium vitamine D associés	3411577*	CALPEROS D3 CPR 60
Calcium vitamine D associés	3486701*	CALTRATE VITAMINE D3 500MG/400UI CPR 60
Calcium vitamine D associés	3396955*	CALTRATE VITAMINE D3 600MG/400UI CPR 60
Calcium vitamine D associés	3474514*	DENSICAL VITAMINE D3 CPR 60
Calcium vitamine D associés	3500507*	FIXICAL VITAMINE D3 500MG/400UI CPR 60
Calcium vitamine D associés	3380977*	IDEOS CPR 60
Calcium vitamine D associés	3442804*	OROCAL D3 CPR 60
Calcium vitamine D associés	3515615*	OSSEANS VIT D3 500MG/400UI CPR 20
Calcium vitamine D associés	3488060*	OSTRAM VITAMINE D3 PDR PR SUSP BUV 30/4,1 G
Calcium vitamine D associés	3569108*	CALCOS VIT D3 CPR FL 60
Calcium vitamine D associés	3564594*	OSTEOCAL D3 CPR SUCER FL 60
Calcium vitamine D associés	3556318	METOCALCIUM 600MG/400 UI CPR 60
Calcium vitamine D associés	3566825	CALCIFORTE VITAMINE D3 500MG/400UI CPR 60
Calcium vitamine D associés	3524896	CALCIUM VITAMINE D3 BAYER 500MG/400 UI CPR 60
Calcium vitamine D associés	3434851	DENSICAL VITAMINE D3 500MG/400 UI SACH 60
Calcium vitamine D associés	3547650	CALCIUM D3 IVX 500MG CPR TB60

Calcium vitamine D associés	3601243	CALCIPRAT D3 1000MG/800UI C.30
Calcium vitamine D associés	3611589	CALCIUM D3 TVC 500MG CPR FL60
Calcitonine	3395312	CADENS 50UI/1ML INJ AMP BT 5
Calcitonine	3395306	CADENS 80UI/0,8ML INJ AMP BT 6
Calcitonine	3391136	CALCITONINE GNR 50UI/1ML INJ AMP BT 5
Calcitonine	3391142	CALCITONINE GNR 80UI/0,8ML INJ AMP BT 6
Calcitonine	3476447	CALCITONINE PHARMY II 100UI/1ML INJ AMP BT 5
Calcitonine	3476430	CALCITONINE PHARMY II 50UI/1ML INJ AMP BT 5
Calcitonine	3406582	CALSYN 100UI INJ AMP1ML BT 1
Calcitonine	3406576	CALSYN 50UI INJ AMP0,5ML BT 1
Calcitonine	3267732	CIBACALCINE 0,25MG INJ AMP+AMP BT 5
Calcitonine	3264834	CIBACALCINE 0,50MG INJ AMP+AMP BT 5
Calcitonine	3589111	CIBACALCINE 0,25MG INJ FL+A. 5
Calcitonine	3589128	CIBACALCINE 0,50MG INJ FL+A. 5
Calcitonine	3302032	MIACALCIC 50UI INJ AMP1ML BT 5
Calcitonine	3222178	MIACALCIC 80UI INJ AMP0,8ML BT 6

---

## Annexe 2 : Questionnaire médical

### Volet confidentiel détachable

Nom du bénéficiaire: ..... Sexe ..... Année de naissance [ ][ ][ ][ ][ ][ ]

### QUESTIONNAIRE MEDICAL sur la PRESCRIPTION de .....

*Ce questionnaire sera détruit à la fin de l'étude*

N° dossier : .....

<b>-Etes-vous le prescripteur initial de ce médicament ?</b>		Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
<b>Si non :</b>					
<b>- Veuillez cocher la spécialité du prescripteur initial :</b>					
	Omnipraticien		<input type="checkbox"/>		
	Rhumatologue		<input type="checkbox"/>		
	Gynécologue		<input type="checkbox"/>		
	Autre (à préciser) : .....				
	Inconnue		<input type="checkbox"/>		
<b>- Veuillez cocher le mode d'exercice du prescripteur initial :</b>					
	Libéral		<input type="checkbox"/>		
	Hospitalier		<input type="checkbox"/>		
	Centre de santé		<input type="checkbox"/>		
	Inconnu		<input type="checkbox"/>		

<b>-Quelle est la date d'initiation du traitement par .....</b>	(mois/année)	[ ][ ] / [ ][ ][ ][ ]				
	inconnue	<input type="checkbox"/>				
<b>- Quelle est la posologie prescrite de .....</b>	.....cpr/jour	pendant .....jours sur trois mois (1)				
<b>-Quelle est la date de la première prise en charge médicamenteuse pour la pathologie concernée ?</b>	(mois/année)	[ ][ ] / [ ][ ][ ][ ]				
	inconnue	<input type="checkbox"/>				
<b>-Un bilan étiologique a-t-il été réalisé ?</b>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	NSP (2)	<input type="checkbox"/>

<b>-Les caractéristiques suivantes concernent-elles votre patiente ?</b>		Oui	Non
- Femme ménopausée		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui, ménopause précoce (3)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Antécédent de cancer de l'utérus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Antécédent de cancer du sein		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>-Votre patient (e) est-il (elle) concerné(e) par les facteurs de risques suivants ?</b>		Oui	Non
I M C faible (inf. 19 kg/m <sup>2</sup> )		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédent maternel de fracture(s) ostéoporotique(s)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abus d'alcool		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tabagisme		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immobilisations prolongées et/ou inactivité		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Corticothérapie sup. à 3 mois non contemporaine		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédent(s) personnel(s) de fracture lié(s) à un traumatisme mineur		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre(s) à préciser: .....			

(1) Si la prescription concerne Didronel® précisez le cycle du traitement

(2) NSP = ne sait pas

(3) Nous entendons par ménopause précoce l'apparition de symptômes avant 40 ans.

**- Veuillez cocher le motif principal de la prescription (cocher un seul motif):**

- Prévention de l'ostéoporose
- Ostéoporose non fracturaire
- Ostéoporose fracturaire 

Localisation ?	Vertèbre	<input type="checkbox"/>
	Poignet	<input type="checkbox"/>
	Humérus	<input type="checkbox"/>
	Col fémur	<input type="checkbox"/>
	Côte	<input type="checkbox"/>
	Autre (à préciser) .....	
- Date de la fracture ? (mois/ année)  /   
Inconnue
- Fracture non liée à l'ostéoporose (traumatique ou de fatigue)
- Corticothérapie contemporaine de durée supérieure à 3 mois (4)
- Autre (à préciser) : .....

**- Une ostéodensitométrie a-t'elle été réalisée ?**

Si oui : Date?

(mois/ année):

Oui  Non  NSP   
 /

Valeur du T-score?

inconnue

Rachis :

Extrémité sup du fémur : .....

Inconnue

**-Votre patient(e) bénéficiait-il(elle) avant ..... d'une autre spécialité médicamenteuse dans le traitement ou la prévention de l'ostéoporose ?**

Oui  Non  NSP

Si oui, veuillez cocher:

**- Le(s) médicament(s) remplacé(s)**

( dernière spécialité ou dernière association de spécialités)

Didronel® 400 mg

Fosamax® 10 mg

Actonel® 5 mg

Evista® 60 mg

Optruma® 60 mg

Progestatif

Estrogène voie orale

Estrogène patch ou gel

Association fixe Estrogène et Progestatif

Calcium

Vitamine D

Autre(s) (à préciser): .....

Inconnu

**- Le(s) motif(s) de substitution**

Une efficacité supposée supérieure

Survenue d'effet(s) indésirable(s)

Type d'effet à préciser : .....

.....

Mauvaise observance

Mode d'administration moins contraignant

Nouveauté

Autre (à préciser) : .....

OBSERVATIONS EVENTUELLES .....

(4) par voie générale et à dose supérieure à 7.5mg/jour d'équivalent prednisone

**Annexe 3 : Répartition des prescriptions par région selon  
le respect des référentiels AMM et ITR**

**FOSAMAX® 10 mg**

**Tableau 2 : Répartition des prescriptions de Fosamax® 10 mg par région selon l'AMM**

Région*	AMM						Total Effectif
	Respect		Non-respect		Avis technique impossible		
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Aquitaine	152	75,2%	41	20,3%	9	4,5%	202
Bourgogne	146	84,9%	19	11,0%	7	4,1%	172
Bretagne	178	78,8%	35	15,5%	13	5,8%	226
Corse	117	76,5%	21	13,7%	15	9,8%	153
Franche-Comté	135	78,0%	30	17,3%	8	4,6%	173
Haute Normandie	158	73,8%	46	21,5%	10	4,7%	214
Ile de France	153	69,2%	57	25,8%	11	5,0%	221
Nord pas de calais	225	78,7%	46	16,1%	15	5,2%	286
<b>Total**</b>	<b>1234</b>	<b>74,9%</b>	<b>331</b>	<b>20,0%</b>	<b>84</b>	<b>5,1%</b>	<b>1648</b>

\*l'effectif de chaque région correspond aux résultats obtenus à partir des données redressées pour tenir compte de la non réponse

\*\*l'effectif total correspond aux résultats obtenus à partir des données redressées de la non réponse et des taux de sondage (différents d'une région à l'autre)

**Tableau 3 : Répartition des prescriptions de Fosamax® 10 mg par région selon l'ITR**

Région*	ITR						Total Effectif
	Respect		Non-respect		Avis technique impossible		
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Aquitaine	134	66,3%	67	33,2%	1	0,5%	202
Bourgogne	133	77,3%	39	22,7%			172
Bretagne	151	66,5%	75	33,0%	1	0,4%	227
Corse	101	65,6%	53	34,4%			154
Franche-Comté	111	64,5%	59	34,3%	2	1,2%	172
Haute Normandie	136	63,8%	77	36,2%			213
Ile de France	129	58,4%	92	41,6%			221
Nord pas de calais	205	71,4%	82	28,6%			287
<b>Total**</b>	<b>1068</b>	<b>64,8%</b>	<b>577</b>	<b>35,0%</b>	<b>3</b>	<b>0,2%</b>	<b>1648</b>

\*l'effectif de chaque région correspond aux résultats obtenus à partir des données redressées pour tenir compte de la non réponse

\*\*l'effectif total correspond aux résultats obtenus à partir des données redressées de la non réponse et des taux de sondage (différents d'une région à l'autre)

**DIDRONEL<sup>®</sup> 400 mg****Tableau 4 : Répartition des prescriptions de Didronel<sup>®</sup> 400 mg par région selon l'AMM / ITR**

Région*	AMM / ITR				Total
	Respect		Non-respect		
	Effectif	%	Effectif	%	
Aquitaine	128	46,5%	147	53,5%	275
Bourgogne	125	57,3%	93	42,7%	218
Bretagne	162	45,5%	194	54,5%	356
Corse	36	41,9%	50	58,1%	86
Franche-Comté	85	40,9%	123	59,1%	208
Haute Normandie	165	46,6%	189	53,4%	354
Ile de France	150	37,4%	251	62,6%	401
Nord pas de calais	181	47,4%	201	52,6%	382
Total**	969	42,5%	1311	57,5%	2280

\*l'effectif de chaque région correspond aux résultats obtenus à partir des données redressées pour tenir compte de la non réponse

\*\*l'effectif total correspond aux résultats obtenus à partir des données redressées de la non réponse et des taux de sondage (différents d'une région à l'autre)

**ACTONEL<sup>®</sup> 5 mg****Tableau 5 : Répartition des prescriptions de Actonel<sup>®</sup> 5 mg par région selon l'AMM**

Région*	AMM						Total
	Respect		Non-respect		Avis technique impossible		
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Aquitaine	172	89,6%	19	9,9%	1	,5%	192
Bourgogne	164	87,2%	22	11,7%	2	1,1%	188
Bretagne	193	80,4%	41	17,1%	6	2,5%	240
Corse	110	89,4%	11	8,9%	2	1,6%	123
Franche-Comté	140	92,1%	10	6,6%	2	1,3%	152
Haute Normandie	199	83,3%	36	15,1%	4	1,7%	239
Ile de France	197	86,0%	31	13,5%	1	,4%	229
Nord pas de calais	251	86,3%	37	12,7%	3	1,0%	291
Total**	1421	85,9%	217	13,1%	16	1,0%	1654

\*l'effectif de chaque région correspond aux résultats obtenus à partir des données redressées pour tenir compte de la non réponse

\*\*l'effectif total correspond aux résultats obtenus à partir des données redressées de la non réponse et des taux de sondage (différents d'une région à l'autre)

**Tableau 6 : Répartition des prescriptions de Actonel<sup>®</sup> 5 mg par région selon l'ITR**

Région*	ITR				
	Respect		Non-respect		Total
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif
Aquitaine	137	71,4%	55	28,6%	192
Bourgogne	141	75,0%	47	25,0%	188
Bretagne	140	58,3%	100	41,7%	240
Corse	83	67,5%	40	32,5%	123
Franche-Comté	101	66,4%	51	33,6%	152
Haute Normandie	163	68,2%	76	31,8%	239
Ile de France	137	59,8%	92	40,2%	229
Nord pas de calais	200	68,7%	91	31,3%	291
Total**	1052	63,6%	602	36,4%	1654

\*l'effectif de chaque région correspond aux résultats obtenus à partir des données redressées pour tenir compte de la non réponse

\*\*l'effectif total correspond aux résultats obtenus à partir des données redressées de la non réponse et des taux de sondage (différents d'une région à l'autre)

## RALOXIFENE

**Tableau 7 : Répartition des prescriptions de raloxifène par région selon l'AMM**

Région*	AMM				Total Effectif
	Respect		Non-respect		
	Effectif	%	Effectif	%	
Aquitaine	208	98,1%	4	1,9%	212
Bourgogne	171	96,6%	6	3,4%	177
Bretagne	229	96,2%	9	3,8%	238
Corse	129	97,7%	3	2,3%	132
Franche-Comté	149	99,3%	1	0,7%	150
Haute Normandie	207	97,2%	6	2,8%	213
Ile de France	224	96,1%	9	3,9%	233
Nord pas de calais	265	97,4%	7	2,6%	272
<b>Total**</b>	<b>1576</b>	<b>96,9%</b>	<b>51</b>	<b>3,1%</b>	<b>1627</b>

\*l'effectif de chaque région correspond aux résultats obtenus à partir des données redressées pour tenir compte de la non réponse

\*\*l'effectif total correspond aux résultats obtenus à partir des données redressées de la non réponse et des taux de sondage (différents d'une région à l'autre)

**Tableau 8 : Répartition des prescriptions de raloxifène par région selon l'ITR**

Région*	ITR				Total Effectif
	Respect		Non-respect		
	Effectif	%	Effectif	%	
Aquitaine	108	50,9%	104	49,1%	212
Bourgogne	104	58,8%	73	41,2%	177
Bretagne	118	49,6%	120	50,4%	238
Corse	80	60,6%	52	39,4%	132
Franche-Comté	91	60,7%	59	39,3%	150
Haute Normandie	125	58,7%	88	41,3%	213
Ile de France	106	45,5%	127	54,5%	233
Nord pas de calais	169	62,1%	103	37,9%	272
<b>Total**</b>	<b>844</b>	<b>51,9%</b>	<b>782</b>	<b>48,1%</b>	<b>1627</b>

\*l'effectif de chaque région correspond aux résultats obtenus à partir des données redressées pour tenir compte de la non réponse

\*\*l'effectif total correspond aux résultats obtenus à partir des données redressées de la non réponse et des taux de sondage (différents d'une région à l'autre)

## Annexe 4 : Caractéristiques des patients selon la spécialité et le motif de prescription

**Tableau 9 : Age moyen par sexe selon la spécialité et le motif de prescription**

Spécialités	Motifs de prescriptions	Homme				Femme				Ensemble			
		N	Moy	IC à 95%		N	Moy	IC à 95%		N	Moy	IC à 95%	
<b>Didronel®</b>													
	Prévention	12	69,8	63,9	75,7	283	67,0	66,0	67,9	295	67,1	66,1	68,0
	ostéo non fractu	31	68,2	64,2	72,2	615	70,5	69,9	71,2	646	70,4	69,8	71,0
	ostéo fractu	70	71,2	68,1	74,3	933	75,0	74,4	75,5	1003	74,7	74,1	75,3
	fracture non liée à l'ostéoporose	1	76,0			17	74,2	70,6	77,8	18	74,3	70,9	77,7
	Corticothérapie	65	62,8	58,7	66,9	231	64,9	63,1	66,7	296	64,4	62,8	66,1
	Autre	17	81,7	78,2	85,2	5	67,2	54,0	80,4	22	78,3	74,0	82,7
	Total	196	68,8	66,8	70,8	2084	71,4	71,0	71,9	2280	71,2	70,8	71,6
<b>Fosamax®</b>													
	Prévention	15	52,9	44,8	61,0	124	68,3	66,7	70,0	139	66,7	64,8	68,5
	Ostéo non fractu	23	64,6	59,8	69,4	312	67,4	66,5	68,3	335	67,2	66,3	68,1
	Ostéo fractu	106	66,4	64,0	68,7	1014	74,1	73,5	74,6	1120	73,3	72,8	73,9
	Fracture non liée à l'ostéoporose	1	51,0			7	67,4	60,3	74,5	8	65,8	58,2	73,3
	Corticothérapie	6	58,4	38,4	78,3	37	64,0	59,2	68,9	43	63,3	58,6	67,9
	Autres	3	53,0	53,0	53,0					3	53,0	53,0	53,0
	Total	154	64,1	62,0	66,2	1494	71,9	71,4	72,4	1648	71,2	70,7	71,7
<b>Evista®</b>													
<b>Optruma®</b>													
	Prévention					277	65,2	64,3	66,2	277	65,2	64,3	66,2
	ostéo non fractu					456	66,9	66,2	67,6	456	66,9	66,2	67,6
	ostéo fractu					845	71,4	70,8	72,0	845	71,4	70,8	72,0
	fracture non liée à l'ostéoporose					17	66,2	63,0	69,3	17	66,2	63,0	69,3
	corticothérapie	1	81,0			24	67,0	63,0	71,1	25	67,5	63,4	71,5
	autre					7	63,5	58,2	68,8	7	63,5	58,2	68,8
	Total	1	81,0			1626	68,9	68,5	69,4	1627	68,9	68,5	69,4
<b>Actonel®</b>													
	Prévention	4	70,0	43,5	96,4	118	68,3	66,5	70,2	122	68,4	66,5	70,2
	ostéo non fractu	15	65,2	60,9	69,5	338	69,2	68,2	70,3	353	69,1	68,0	70,1
	ostéo fractu	61	68,8	65,8	71,8	939	72,5	71,8	73,1	1000	72,3	71,6	72,9
	fracture non liée à l'ostéoporose	2	68,5	-123,1	260,1	7	63,2	53,5	72,9	9	64,4	56,2	72,5
	corticothérapie	17	55,3	46,5	64,2	152	65,9	63,6	68,2	169	64,8	62,6	67,1
	autre					1	64,0			1	64,0		
	Total	99	66,0	63,3	68,7	1555	70,8	70,2	71,3	1654	70,5	70,0	71,0

## BIBLIOGRAPHIE

Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, avril 2001, L'ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez les sujets traités par corticoïdes : méthodes diagnostiques et indications.

Baudoin Cl. Coût de l'ostéoporose en France. Rev Rhum. 1997, 64 : 515-517.

Baudoin Cl. Epidémiologie et coût des fractures ostéoporotiques. Presse thermale et climatique 1996, 133 (1) : 6-16.

Baudoin Cl. Justifications épidémiologiques et économiques. La Lettre du Rhumatologue 1998, n°240 : 6-13.

Cauley J.A., Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporos. Int. 2000, 11 : 556-561.

Elffors I., Allander E., Kanis J.A., et al. The Variable Incidence of Hip Fracture in Southern Europe : The MEDOS Study. Osteoporosis Int. 1994, 4 : 253-263.

Expertise Collective INSERM. Ostéoporose. Stratégie de prévention et de traitement. Les Editions INSERM, 1996.

Faits marquants Assurance Maladie 2001, La prise en charge de l'alendronate : une situation complexe. 67-71.

Faits marquants Assurance Maladie 2003 - Mesures d'impact, La prise en charge de l'alendronate : une situation complexe.

Genant HK, Cooper C, Poor G, et al. Interim Report and Recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. Osteoporosis Int. 1999, 10 : 259-264.

Kanis J.A., Melton L.J., Christiansen C., Johnston C.C., Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. J. Bone Miner. Res. 1994, 9 (8) : 1137-1141.

Maurel F., Lévy E., Le Pen C., Le coût hospitalier des fractures ostéoporotiques en France, Journal d'Economie Médicale 1998, T.16, n°2 : 99-108.

MEDIC'AM, Les Médicaments Remboursés par le Régime Général d'Assurance Maladie au cours des années 2001 et 2002, juillet 2003.

Melton LJ, et al. Perspective. How many women have osteoporosis? J. Bone Min. Res. 1992, 7(9) : 1005-1010.

O'Neill T.W., Felsenberg D., Varlow J., et al. The prevalence of vertebral Deformity in European Men and Women : The European Vertebral Osteoporosis Study. J. Bone Min. Res. 1996, 11(7) : 1010-1018.

Orcel Ph. Facteurs de risque et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. Rev. du Praticien 1995, 45 : 1107-1113.

Orwoll ES, Klein RF. 1995. Osteoporosis in men. Endocrine Reviews 16 : 87-115.

Pouillès J.M., Les facteurs de risque de perte osseuse chez la femme. La Lettre du rhumatologue, mars 1998, N°240 : 26-32.

Randell A. G., Nguyen T. V., Bhalerao N., Silverman S. L., Sambrook P. N., Eisman J. A. Deterioration in quality of life following hip fracture : a prospective study. Osteoporosis Int. 2000, 11 (5) : 460-466.

Ribot C. Ostéoporose post-ménopausique : aspects épidémiologiques et thérapeutiques. Médecine Thérapeutique 1997 (3) : 27-33.

Riggs BL, Melton LJ III. 1992. The prevention and treatment of osteoporosis. N Engl J Med 327(9) : 620-627.

Rohart C., Benhamou L., Ostéoporose - Epidémiologie, étiologie, diagnostic, prévention. La Revue du Praticien 2000, 50.

Stephen Bartlett PhD, Osteoporosis : new medicines and market potential. Scrip Reports, octobre 1998