



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 octobre 2005

ACLASTA 5 mg, solution pour perfusion
1 flacon en plastique transparent (polymère cyclooléfinique) de 100 ml
Code CIP : 365 871-1

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Acide zolédronique monohydraté

Liste I

Médicament soumis à surveillance particulière pendant le traitement

Date de l'AMM : 15 avril 2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

acide zolédronique monohydraté

1.2. Originalité

Seule spécialité à base d'acide zolédronique dosée à 5 mg et indiquée dans la maladie de Paget.

1.3. Indication

Traitement de la maladie osseuse de Paget.

1.4. Posologie

(cf RCP)

Aclasta doit être prescrit uniquement par des médecins qui ont l'expérience du traitement de la maladie osseuse de Paget.

La dose recommandée est une perfusion intraveineuse de 5 mg d'acide zolédronique (anhydre) dans une solution aqueuse de 100 ml, administrée par l'intermédiaire d'un dispositif de perfusion, avec prise d'air, à vitesse de perfusion constante. La durée de la perfusion ne doit pas être inférieure à 15 minutes.

Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta. Cela est particulièrement important pour les patients qui reçoivent un traitement diurétique.

Un apport approprié en vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Aclasta. Il est par ailleurs fortement conseillé d'administrer des suppléments appropriés de calcium correspondant à un apport en calcium-élément d'au moins 500 mg deux fois par jour chez les patients atteints de maladie de Paget, pendant au moins 10 jours suivant l'administration d'Aclasta.

Répétition du traitement de la maladie de Paget : aucune donnée spécifique sur la répétition du traitement n'est disponible. Le traitement de la maladie de Paget par une seule administration d'Aclasta est suivi d'une période de rémission prolongée d'au moins 18 mois chez les patients répondeurs.

Patients insuffisants rénaux

L'utilisation d'Aclasta n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min en raison de l'absence d'expérience clinique suffisante dans cette population.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 30 ml/min.

Patients insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire puisque la biodisponibilité, la distribution et l'élimination ont été similaires chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes.

Enfants et adolescents
Aclasta n'a pas été étudié chez l'enfant et l'adolescent ; il ne doit donc pas être utilisé dans ces groupes d'âge.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

M : muscle et squelette
M05 : médicaments pour le traitement des désordres osseux
M05B : médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
M05BA : bisphosphonates
M05BA08 : acide zolédronique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Ce sont les bisphosphonates administrés par voie injectable et indiqués dans le traitement de la maladie de Paget :

- acide pamidronique : AREDIA et produits essentiellement similaires
 - o AREDIA 15 mg/5 ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
 - o AREDIA 60 mg/10 ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
 - o AREDIA 90 mg/10 ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
 - o OSTEPAM 15 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
 - o PAMIDRONATE DE SODIUM MERCK 15 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2.2.2. Evaluation concurrentielle

- Le premier en nombre de journées de traitement : AREDIA 90 mg
- Le plus économique en coût de traitement : acide pamidronique générique
- Le dernier inscrit : acide pamidronique MERCK (JO du 25 mai 2004)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Bisphosphonates administrés par voie orale et indiqués dans le traitement de la maladie de Paget :
 - acide risédronique
 - o ACTONEL 30 mg, comprimé pelliculé
 - acide étidronique
 - o DIDRONEL 200 mg, comprimé
 - o ETIDRONATE DE SODIUM G GAM 200 mg, comprimé,
 - o ETIDRONATE DISODIQUE PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS 200 mg, comprimé

- ETIDRONATE MERCK 200 mg, comprimé
- ETIDRONATE SANDOZ 200 mg, comprimé
- acide tiludronique
 - SKELID 200 mg, comprimé
 - ACIDE TILUDRONIQUE SANOFI PHARMA 200 mg, comprimé
- Calcitonines :
 - CADENS 50 UI/ml solution injectable
 - CALCITONINE GNR 50 UI/ml solution injectable
 - CALCITONINE PHARMY II 100 UI/ml solution injectable
 - CALCITONINE PHARMY II 50 UI/ml solution injectable
 - CALSYN 100 UI/ml solution injectable
 - CALSYN 50 UI/0,5 ml solution injectable
 - CIBACALCINE 0,25 mg poudre et solvant pour solution injectable
 - CIBACALCINE 0,5 mg poudre et solvant pour solution injectable

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité d'ACLASTA dans la maladie de Paget a été évaluée dans 2 études pivots de phase III (2305 et 2304) comparatives versus ACTONEL 30 mg (acide risédronique) comprimé pelliculé.

La commission de la transparence considère qu'un bisphosphonate administré par voie injectable, en particulier, l'acide pamidronique (AREDIA) aurait été un meilleur comparateur dans la maladie de paget.

Résumés des études 2305 et 2304¹

Deux études de non-infériorité, contrôlées versus acide risédronique (30 mg/j pendant 60 jours), randomisées, double-aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'acide zolédronique 5 mg en perfusion unique de 15 minutes, dans le traitement de la maladie de Paget.

Ont été inclus des patients âgés de 30 ans et plus (172 dans l'étude 2304 et 176 dans l'étude 2305), atteints de la maladie de Paget confirmée par radiographie, scintigraphie osseuse, scanner ou IRM et présentant un taux de phosphatases alcalines totales égal ou supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale. Les patients ne devaient pas avoir de déficit en vitamine D.

Caractéristiques des patients :

Plus de 50% des patients inclus étaient atteints d'une forme légère à modérée de la maladie de Paget (taux de phosphatases alcalines initial inférieur à 3 fois la limite supérieure de la normale). Plus de 60 % des patients inclus présentaient des douleurs.

Les patients ont reçu soit :

¹ I.R.Reid et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. N Engl J Med 2005;353:898-908.

- 5 mg d'acide zolédronique en perfusion unique pendant 15 minutes et un placebo per os pendant 60 jours,
- du risédronate 30 mg/j per os pendant 60 jours et une perfusion unique de placebo

Les patients ont également reçu 1g de calcium par jour et 400 à 1000 UI de vitamine D par jour.

Le critère principal d'évaluation a été le pourcentage de patients répondeurs à 6 mois.

La réponse thérapeutique était définie par la réduction d'au moins 75% par rapport à la valeur initiale de l'excès de phosphatases alcalines totales. L'excès de phosphatases alcalines totales était défini comme la différence entre le taux mesuré et la valeur médiane de l'intervalle des valeurs normales.

L'hypothèse avait été faite que l'acide zolédronique serait considéré comme non-inférieur à l'acide risédronique si la limite inférieure de l'IC à 97,5% de la différence des taux de répondeurs entre les 2 traitements était supérieure à -0,16.

Si la non infériorité était démontrée, le protocole prévoyait d'évaluer la supériorité du zolédronate versus risédronate.

Résultats :

L'analyse des résultats a porté sur :

la population ITT (tous les patients randomisés), la population MITT (patients randomisés avec au moins un dosage initial et un dosage des phosphatases alcalines au cours de l'étude) et la population per protocole (PP).

Etude 2305

Population ITT (185 patients, 92 ACLASTA, 93 acide risédronique)

MITT (177 patients, 88 ACLASTA, 89 acide risédronique)

Population Per protocole (150 patients, 69 ACLASTA , 81 acide risédronique)

	PP		MITT	
	Acide zolédronique	Acide risédronique	Acide zolédronique	Acide risédronique
N	69	81	88	89
Proportion de répondeurs (%)	97	74	95	75
Différence des taux de répondeurs zolédronate vs Acide risédronique	23 % (11-35)		20 % (9-31)	
Odds ratio	11,94 (3,30-76,85)		7,13 (2,56-25,41)	
p	<0,0001		<0,0001	

Etude 2304

Population ITT (172 patients, 90 ACLASTA, 82 acide risédronique)

MITT (170 patients, 88 ACLASTA , 82 acide risédronique)

Population Per protocole (170 patients, 88 ACLASTA , 82 acide risédronique)

	PP		MITT	
	Acide zolédronique	Acide risédronique	Acide zolédronique	Acide risédronique
N	88	82	88	82
Proportion de répondeurs (%)	97	78	97	73
Différence	20% (8-32)		23% (12-35)	
Odds ratio	10,61 (2,83-69,19)		10,37 (3,40-45,21)	
p	0,0001		<0,001	

La supériorité de l'acide zolédronique par rapport au risédronate a été démontrée dans ces études.

Les critères (douleur, retentissement fonctionnel des douleurs) n'ont été évalués que de façon exploratoire. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes sur ces critères secondaires.

Le délai d'atteinte de la réponse thérapeutique n'a également été étudié que de façon exploratoire. Le délai moyen d'obtention de la première réponse thérapeutique a été de 64 jours sous acide zolédronique contre 89 jours sous acide risédronique ($p < 0,0001$).

Etude de suivi des patients répondeurs des études 2304 et 2305

La durée totale de cette étude n'est pas précisée. On dispose des résultats intermédiaires à 18 mois (à partir de la date d'administration du produit) d'une étude de suivi des études 2304 et 2305. Au total 143 patients traités par ACLASTA et 107 par acide risédronique, répondeurs selon des critères prédéfinis, ont poursuivi l'étude après les 6 premiers mois et ont été revus tous les 6 mois avec un dosage des phosphatases alcalines.

Les variables mesurées ont été :

- La perte de réponse thérapeutique
- La rechute partielle définie par une augmentation d'au moins 50% du taux de phosphatases alcalines mesuré à la fin de l'essai.

Résultats

Suivi à 18 mois (MITT)	Acide zolédronique (n=143)	Riséronate (n=107)	p
Perte de réponse thérapeutique	2	36	<0,0001
Rechute partielle	1	24	0,0006

La réponse thérapeutique se maintenait à 18 mois chez 141 patients sur 143 dans le groupe acide zolédronique (98,6 %) versus 71 patients sur 107 dans le groupe acide risédronique (66,34 %).

Il aurait été intéressant d'avoir des données sur l'efficacité d'ACLASTA dans des formes de Paget avec manifestations neurologiques (en dehors de la surdité, vu son irréversibilité)

3.2. Effets indésirables

Dans les deux études cliniques présentées, les effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe acide zolédronique que dans le groupe acide risédronique (82% versus 77%) particulièrement pendant les trois premiers jours suivants l'administration (53,7% versus 25%). Il s'agissait pour l'essentiel de : syndrome pseudo-grippal, fièvre, céphalées, nausées, douleurs osseuses, myalgies et arthralgies. Ces manifestations ont disparu spontanément en 2 à 4 jours.

Cependant, après les 3 premiers jours de traitement, la fréquence des événements indésirables a été plus importante dans le groupe acide risédronique (73,3%) que dans le groupe acide zolédronique (66,1%).

Dans l'étude 2305, deux cas d'hypocalcémie dans le groupe traité par l'acide zolédronique, chez des patients n'ayant pas pris la supplémentation en calcium et vitamine D.

3.3. Conclusion

La supériorité de l'acide zolédronique 5 mg administré en perfusion unique par rapport à l'acide risédronique administré par voie orale à la posologie de 30 mg/j pendant 60 jours a été démontrée dans deux études cliniques. La réponse thérapeutique définie comme la réduction du taux de phosphatases alcalines a été plus rapide et plus marquée sous acide zolédronique.

Les effets indésirables ont été plus fréquents avec l'acide zolédronique qu'avec l'acide risédronique pendant les trois premiers jours suivant l'administration du traitement. Cependant ils ont été plus fréquents avec l'acide risédronique par la suite.

On ne dispose pas d'étude clinique comparative acide zolédronique versus un autre bisphosphonate injectable : l'acide pamidronique.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie de Paget est une affection osseuse localisée, mono- ou poly-ostotique, généralement bénigne, d'évolution lente. Elle est fréquemment asymptomatique, la présence de douleurs osseuses n'étant avérée que chez 5 à 10% des patients. Certaines localisations peuvent toutefois conduire à des complications plus ou moins sévères et invalidantes, parfois irréversibles (hypoacousie). La maladie de Paget met exceptionnellement le pronostic vital en jeu (dégénérescence sarcomateuse).

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives.

Intérêt en termes de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par la maladie de Paget est modéré en raison du nombre limité de patients concernés.

Le besoin thérapeutique est couvert par les bisphosphonates existants. Il est cependant intéressant de pouvoir disposer d'une alternative supplémentaire, en raison notamment des résistances susceptibles de se développer lors de traitements répétés avec le même bisphosphonate.

Compte-tenu des résultats des essais cliniques versus risédronate et de l'absence de données versus pamidronate, il n'est pas possible d'estimer l'impact d'ACLASTA® sur la morbidité. Un impact sur l'organisation des soins est cependant attendu, et ce malgré l'absence de démonstration, dans la mesure où ACLASTA® permet la prise en charge en ville des patients requérant un traitement par bisphosphonate et ne nécessiterait qu'une seule injection.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité ACLASTA®. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission de la Transparence regrette l'absence de comparaison à l'acide pamidronique qui lui semble être le comparateur le plus pertinent. Par ailleurs, compte tenu des résultats des études cliniques versus l'acide risédronique (action plus rapide et plus marquée sur la réduction des phosphatases alcalines totales sans amélioration clinique démontrée), ACLASTA apporte une ASMR IV dans la prise en charge de la maladie de Paget.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif du traitement de la maladie de Paget est la suppression des douleurs et la prévention des complications articulaires, osseuses ou neurologiques, en arrêtant la progression de la maladie dans les pièces osseuses atteintes.

Les bisphosphonates constituent le traitement de première intention.

Ils réduisent, voire normalisent, le taux des marqueurs biochimiques (phosphatases alcalines sériques totales ou osseuses) dont l'augmentation témoigne de l'hyperremodelage osseux. Ils sont efficaces sur les douleurs et plus irrégulièrement sur les atteintes neurologiques.

Cependant, aucun bisphosphonate n'a démontré sa capacité à prévenir des complications telles que la surdité, les fractures, les déformations osseuses ou à modifier l'histoire naturelle de la maladie. Selon les experts, une résistance peut se développer lors de traitements répétés avec le même bisphosphonate. Sachant que cette résistance n'est pas croisée au sein de la classe, il est souhaitable de disposer de plusieurs bisphosphonates.

  l'exception de l'acide  tidronique, d'efficacité limitée, les autres bisphosphonates : acide pamidronique, acide tiludronique, acide risédronique et acide zolédronique représentent les thérapeutiques de première intention de la maladie de Paget.

L'acide risédronique et l'acide tiludronique permettent un traitement ambulatoire par voie orale.

L'acide pamidronique et l'acide zolédronique ont l'avantage d'une action plus rapide et plus durable que les bisphosphonates oraux, mais nécessitent une administration par voie intraveineuse et induisent des fréquents effets indésirables précoces à type de syndromes pseudogrippaux, de fièvres/frissons, d'arthromyalgies et de douleurs osseuses, voire un risque plus marqué d'hypocalcémie. Aucune étude clinique n'a comparé l'acide pamidronique à l'acide zolédronique.

4.4. Population cible

Selon les résultats de deux études épidémiologiques françaises^{2,3} extrapolées à la population générale, la prévalence de la maladie de Paget, sur la base d'un diagnostic radiologique, serait comprise entre 370 000 et 530 000 patients. En considérant que 5 à 10% des patients atteints de maladie de Paget nécessitent un traitement soit parce qu'ils sont symptomatiques, soit en raison des localisations de la maladie, de leur extension ou leur évolutivité, les patients susceptibles de recevoir un traitement seraient environ 18 000 à 50 000 (Avis d'expert).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'A.M.M.

4.5.1 Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription et délivrance.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

² Rénier JC et al. Etude de la prévalence actuelle de la maladie de Paget dans une région de France (Anjou).Rev. Rhum. Ed. Fr.), 62(9) : 607-612, 1995.

³ Roux et al 1999