



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 octobre 2010

MEDRONATE DRAXIMAGE10 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique
B/5 flacon de 13,1 mg (CIP : 576 485-4)
B/10 flacon de 13,1 mg (CIP : 576 486-0)

GUERBET

acide médronique

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

*Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées.
Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à
l'article R 1333-24 du Code de la Santé Publique.*

Date de l'AMM : 9 décembre 2009

Motif de la demande : inscription Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Acide médronique

1.2. Indications

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après reconstitution au moyen d'une solution de pertechnétate de sodium (^{99m}Tc), le produit est utilisé en scintigraphie osseuse pour la détection de zones dont l'ostéogénèse est altérée, du fait de :

Néoplasmes :

- Détection, stadification et évaluation de la réponse thérapeutique des tumeurs osseuses primaires (par ex. sarcome d'Ewing, ostéosarcome);
- Détection et suivi des métastases osseuses.

Lésions non néoplastiques :

- Pour faciliter l'évaluation de :
 - Ostéomyélite;
 - Nécrose avasculaire;
 - Maladie de Paget;
 - Fractures de fatigue, fracture longitudinale du tibia;
 - Prothèses articulaires descélées ou infectées;
 - Algodystrophie;
 - Viabilité des greffes osseuses.

Des examens supplémentaires peuvent être nécessaires étant donné que les zones d'ostéogénèse altérée sont détectées avec une grande sensibilité mais une faible spécificité ».

1.3. Posologie

« **Adultes** : L'activité optimale de médronate de technétium (^{99m}Tc) à injecter n'a pas été systématiquement étudiée. L'activité du produit à injecter varie en fonction des caractéristiques du patient, de la procédure d'imagerie et de l'équipement utilisé pour la scintigraphie.

L'activité moyenne administrée en une seule injection intraveineuse est de 500 MBq (300 à 740 MBq), conformément aux recommandations de l'Association Européenne de Médecine Nucléaire (EANM) en 2003. Néanmoins, d'autres activités peuvent être justifiées. Pour les patients très obèses, une activité allant de 11 à 13 MBq / kg de masse corporelle peut être nécessaire, tel que recommandé par la Société Américaine de Médecine Nucléaire (SNM) en 2003.

Nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents : L'activité pédiatrique optimale de médronate de technétium (^{99m}Tc) à injecter n'a pas été systématiquement étudiée. L'activité à administrer à un enfant devrait être une fraction de l'activité pour adulte, calculée selon le poids corporel tel que décrit dans le tableau ci-dessous :

Groupe de travail pédiatrique EANM – Table d'activité pédiatrique

<i>Poids</i>	<i>% de l'activité adulte</i>	<i>Poids</i>	<i>% de l'activité adulte</i>	<i>Poids</i>	<i>% de l'activité adulte</i>
3 kg	10%	22 kg	50%	42 kg	78%
4 kg	14%	24 kg	53%	44 kg	80%
6kg	19%	26 kg	56%	46 kg	82%
8 kg	23%	28 kg	58%	48 kg	85%
10 kg	27%	30 kg	62%	50 kg	88%
12 kg	32%	32 kg	65%	52-54 kg	90%
14 kg	36%	34 kg	68%	56-58 kg	92%
16 kg	40%	36 kg	71%	60-62 kg	96%
18 kg	44%	38 kg	73%	64-66 kg	98%
20 kg	46%	40 kg	76%	68 kg	99%

Afin d'obtenir des images de qualité satisfaisante chez l'enfant, une activité minimale de 20 à 40 MBq est nécessaire.

Patients de 65 ans et plus : La nécessité d'ajuster l'activité de médronate de technétium (^{99m}Tc) injectable chez les sujets âgés n'a pas été systématiquement évaluée. La diminution de la fonction rénale (voir ci-dessous) et la réduction de l'ostéogénèse chez les personnes âgées peuvent avoir un impact sur la fixation, la distribution ou l'élimination du médronate de technétium (^{99m}Tc) injectable.

Patients en insuffisance rénale : La nécessité d'ajuster l'activité de médronate de technétium (^{99m}Tc) injectable chez les patients souffrant d'insuffisance rénale n'a pas été systématiquement évaluée.

Patients souffrant de troubles hépatiques : La nécessité d'ajuster l'activité de médronate de technétium (^{99m}Tc) injectable chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique n'a pas été évaluée systématiquement. Étant donné que le médronate de technétium (^{99m}Tc) est principalement éliminé par les reins, il est peu probable qu'il soit nécessaire de modifier l'activité administrée du produit en cas d'insuffisance hépatique.

Mode d'administration et examen scintigraphique :

Voir rubrique 4.4 pour la préparation du patient.

Ce médicament doit être reconstitué avant l'emploi. Lorsqu'il est reconstitué avec une solution de pertechnétate de sodium (^{99m}Tc), la solution isotonique transparente qui en résulte a un pH compris entre 6,5 et 7,5.

Ce produit ne doit être administré que par voie intraveineuse.

Ce médicament doit être administré exclusivement par du personnel autorisé [...].

Étant donné le risque de lésions tissulaires, il faut absolument éviter l'injection extravasculaire de ce produit radioactif.

Les paramètres et procédures d'acquisition des images varient en fonction de l'indication clinique et du type d'équipement disponible. Le délai optimal entre l'injection et l'obtention des images n'a pas été systématiquement évalué. Il est possible d'obtenir des images précocement après l'injection (selon la procédure de scintigraphie osseuse en 3 phases) pour rechercher une anomalie du flux sanguin vers certaines parties du squelette et, dans

les minutes qui suivent, une éventuelle fixation intense au niveau de certaines parties du squelette.

Des images sont généralement obtenues entre 2 et 5 heures après l'injection de médronate de technétium (^{99m}Tc). Sur les images acquises plus tardivement (6 à 24h après injection) le rapport clésion/bruit de fond est plus élevé, ce qui peut permettre une meilleure évaluation de la fixation du produit au squelette du petit bassin, si celui-ci est masqué par l'activité dans la vessie sur les images obtenues entre 2 et 5h après injection. L'acquisition des images 6 à 24 heures après injection peut être particulièrement utile chez les patients atteints d'insuffisance rénale, de troubles de la circulation périphérique ou de rétention urinaire. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

V : DIVERS
V09 : PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE
V09B : SQUELETTE
V09BA : COMPOSES MARQUES AU DU ^{99m}Tc -TECHNETIUM
V09BA02 : Médronate de technétium (^{99m}Tc)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

AMERSCAN MEDRONATE II (acide médronique) poudre pour solution injectable.

OSTEOCIS (oxidronate) poudre pour solution injectable

TECHNESCAN HDP (oxidronate) poudre pour solution injectable

TECEOS (acide 3,3-diphosphono-1,2-propane dicarboxylique) poudre pour solution injectable

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude clinique comparant le médronate DRAXIMAGE à un autre médicament de la même classe n'a été fournie par le laboratoire.

L'utilisation de l'acide médronique remonte à plusieurs dizaines d'années en scintigraphie. L'AMM de médronate DRAXIMAGE 10 mg a été octroyée sans qu'aucun essai clinique n'ait été réalisé. L'utilisation des bisphosphonates radiomarqués au technétium (^{99m}Tc), au cours de la scintigraphie osseuse dans les indications de médronate DRAXIMAGE 10 mg a été confirmée par les recommandations nationales et internationales. La Société de Médecine Nucléaire (SMN) américaine a édité des recommandations de pratique clinique pour la scintigraphie osseuse en 2003¹. Elles précisent notamment les médicaments radiopharmaceutiques à utiliser, l'activité à injecter et les indications de cet examen. Elles confirment l'efficacité des bisphosphonates radiomarqués au technétium (^{99m}Tc) pour la réalisation de la radioscintigraphie osseuse.

La Société Britannique de Médecine Nucléaire (BNMS) a également édité des recommandations de pratique clinique pour la scintigraphie osseuse dans le cadre du

¹ Society of Nuclear Medicine. Donohoe KJ, Brown ML, Collier BD et al. Procedure guideline for bone scintigraphy. Juin 2003.

diagnostic des métastases et de l'évaluation des traitements des tumeurs en 2005². Elles recommandent l'utilisation des bisphosphonates (médronate) radiomarqués au technétium (^{99m}Tc) pour la réalisation de cet examen.

² British Nuclear Medicine Society. ^{99m}Tc diphosphonate bone imaging for metastases. Avril 2005.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Médronate DRAXIMAGE est un médicament radiopharmaceutique à visée diagnostique.

Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des résultats de l'exploration.

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

Médronate DRAXIMAGE est utilisé lors de la scintigraphie osseuse, examen réalisé le plus souvent en complément d'autres examens.

Il existe des méthodes diagnostiques alternatives.

Le service médical rendu par médronate DRAXIMAGE est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Médronate DRAXIMAGE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le cadre de la stratégie diagnostique habituelle par rapport aux autres spécialités disponibles à base de Technétium 99m.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN) a édité un guide de bon usage des examens d'imagerie médicale en 2005, en concertation avec la HAS³. Ce guide est en cours d'actualisation. Il y est mentionné :

- Tumeur osseuse primitive :

« La radiographie simple reste l'élément fondamental de diagnostic et de caractérisation de la lésion. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la méthode de choix pour le bilan d'extension locale. Elle doit être réalisée rapidement avant la consultation dans un centre spécialisé. La scintigraphie osseuse doit être également réalisée rapidement avant la consultation dans un centre spécialisé. La tomographie à émission de positons (TEP) au 18-fluoro-désoxy-glucose (¹⁸FDG) permet de caractériser l'agressivité tumorale (hypermétabolisme), d'en apprécier localement l'étendue et de rechercher d'autres localisations osseuses ou viscérales. La tomodensitométrie (TDM) peut apporter des précisions diagnostiques pour certaines tumeurs (ostéome, ostéoïde), permettre l'étude de la matrice (recherche de calcifications ou d'ossifications) et des limites de la tumeur.»

- Recherche de métastases osseuses :

« La scintigraphie osseuse permet l'étude du squelette dans son intégralité. Bien que moins spécifique, elle est beaucoup plus sensible que la radiographie simple. La scintigraphie osseuse peut aussi aider à caractériser la lésion et à en assurer le suivi. La TEP au 18FDG permet pour la plupart des tumeurs solides (sauf le cancer de la prostate) de dresser un bilan d'extension, osseux et viscéral, précis. Des radiographies simples localisées sur les zones symptomatiques ou hyperfixantes sont nécessaires pour étudier la morphologie de la

³http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/examens_imagerie_medicale_guide_2006_12_28__17_11_41_41.pdf

métastase et exclure d'autres causes d'hyperfixation. La TDM apporte des renseignements détaillés sur la structure osseuse spongieuse et corticale, utiles au traitement dans certaines localisations (par exemple diaphyse). L'IRM est plus sensible et spécifique que la scintigraphie osseuse, en particulier pour les lésions de la moelle osseuse, mais le champ de visualisation est habituellement limité au squelette axial. L'échographie est apte à répondre à certaines questions (par exemple masse liquidienne ou solide superficielle) mais est peu spécifique en cas de masse solide.

La scintigraphie osseuse et/ou la TEP au 18FDG sont indiquées dans le bilan d'extension initial des cancers du nasopharynx, du cancer du rein (en cas de signes d'appel) et du cancer de la prostate (selon la concentration plasmatique de PSA, du grade histologique de la tumeur, de l'extension tumorale et des points d'appel osseux). »

- Suivi de métastases osseuses :

« La scintigraphie osseuse et la TEP au 18FDG sont utiles pour la restadification en cas de métastase ou en cas de récurrence occulte ».

- Autres affections osseuses :

- o Syndromes médullaires :

« L'IRM est l'examen de référence pour tous les syndromes médullaires (aigus, subaigus ou chroniques). En situation aiguë, elle doit être réalisée en urgence. Les autres techniques d'imagerie (radiographies simples, TDM et scintigraphie osseuse) peuvent étudier, en complément de l'IRM, la composante rachidienne osseuse d'une compression médullaire.»

- o Lombalgie commune :

« Les évolutions dégénératives sont courantes et non spécifiques. Des radiographies du rachis lombaire, incluant la charnière thoraco-lombaire et les articulations sacro-iliaques, sont recommandées si une exploration est pratiquée. Les autres incidences (exemple : sacro-iliaques, charnière thoraco-lombaire) ne sont justifiées que s'il existe une suspicion clinique de spondylarthropathie. En règle habituelle, il n'est pas nécessaire de faire d'autres examens de radiologie, ni de les répéter en l'absence d'évolution clinique (accord professionnel). La radiographie présente un intérêt surtout chez les patients jeunes (moins de 20 ans), spondylolisthésis, spondylarthrite ankylosante, etc. ou âgés (>55 ans, par exemple). L'indication d'une TDM, d'une IRM, voire d'une scintigraphie osseuse, doit demeurer exceptionnelle, en fonction du contexte clinique.»

- o Lombalgie assortie de signes de gravité :

« Ces cas relèvent d'un avis spécialisé rapide, que le recours à l'imagerie ne doit pas retarder. Des clichés simples normaux peuvent être faussement rassurants. L'IRM est généralement l'examen le plus efficace. La scintigraphie osseuse est aussi largement utilisée pour détecter d'éventuelles atteintes osseuses, dans le cas de douleurs chroniques ou lorsqu'une infection est suspectée. »

- o Douleur osseuse :

« La radiographie simple est recommandée uniquement pour l'étude de la zone symptomatique. La scintigraphie osseuse est recommandée si les douleurs persistent, ou dans des circonstances particulières (par exemple : suspicion d'ostéome ostéoïde, d'ostéomyélite, de métastases...). »

- o Douleur de la hanche (nécrose ischémique) :

« L'IRM ou la scintigraphie osseuse sont utiles si la radiographie simple est normale, surtout chez les patients à haut risque. La scintigraphie permet de détecter d'autres éventuels foyers de nécrose latents.»

- o Prothèse douloureuse :

« Les radiographies simples successives sont utiles pour diagnostiquer un descellement prothétique. Une scintigraphie osseuse normale exclut la plupart des complications tardives. Certaines scintigraphies spécialisées permettent de différencier les descellements septiques et non septiques. »

○ Ostéomyélite :

« Les radiographies sont indiquées initialement, et pour suivre l'évolution sous traitement. L'IRM met bien en évidence les foyers d'infection. La scintigraphie osseuse double/triple phase est très sensible, y compris dans la détection de foyers multiples, mais peu spécifique. Il est parfois nécessaire de recourir à d'autres radiopharmaceutiques (gallium, leucocytes marqués...). L'échographie peut mettre en évidence une collection, notamment sous-périostée en cas d'ostéomyélite aiguë des os longs, notamment chez l'enfant. »

○ Maladies osseuses métaboliques :

« La scintigraphie osseuse peut être utile pour déterminer les étiologies des hypercalcémies ou d'une élévation des phosphatases alcalines (maladie de Paget, métastases, hyperparathyroïdie...). Elle permet de dresser un bilan d'extension et d'activité des lésions pagétiques (cartographie lésionnelle). Elle peut être utile à la différenciation d'un tassement vertébral ancien ou récent et peut identifier la nature d'éventuelles douleurs osseuses sans rapport avec l'ostéoporose. La corrélation avec des clichés radiographiques simples est nécessaire. »

○ Ostéomalacie :

« La scintigraphie osseuse permet de constater la présence de foyers d'hyperfixation traduisant la présence de fractures. Si la maladie n'est pas connue, la scintigraphie osseuse fournit des arguments étiologiques. Une ostéodensitométrie peut être nécessaire. Pratiquer une radiographie simple locale pour déterminer la cause d'une douleur localisée ou si la lésion donne une image douteuse à la scintigraphie. »

○ Arthropathie inflammatoire :

« La radiographie simple est utile pour déterminer l'étiologie, même si les érosions sont généralement une manifestation tardive. L'échographie, la scintigraphie osseuse et l'IRM peuvent montrer une synovite aiguë. La scintigraphie osseuse montre également la distribution des lésions et l'IRM peut montrer le cartilage articulaire et les érosions précoces. »

○ Arthropathie sacro-iliaque :

« Les articulations sacro-iliaques sont visibles sur un cliché en radiographie simple en incidence postéro-antérieure du rachis lombaire. L'IRM, la scintigraphie osseuse (moins sensible) ou la TDM sont indiquées si les radiographies simples sont douteuses. L'IRM peut mettre en évidence des lésions plus précocement que la TDM (comme la scintigraphie à laquelle elle est préférable, car plus sensible). »

○ Fracture :

« L'échographie et la scintigraphie osseuse double/triple phase sont intéressantes pour leur valeur prédictive négative, lorsque les radiographies sont normales. »

4.4. Population cible

Etant donné l'ampleur des indications, il est difficile de déterminer avec exactitude la population cible de Médronate DRAXIMAGE. Pour information, une analyse du PMSI⁴ a montré que 493 588 scintigraphies osseuses (codes CCAM de PAQL001 à PAQL010) ont été réalisées en France en 2007.

⁴ Institut de veille sanitaire — Exposition de la population française aux rayonnements ionisants liée aux actes de diagnostic médical en 2007

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.