



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 décembre 2010

DIDRONEL 200 mg, comprimé
B/60 (CIP : 345 098-5)

DIDRONEL 400 mg, comprimé
B/14 (CIP : 333 062-0)

Laboratoire PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS

étidronate

Code ATC: M05BA01

Liste I

Date des AMM : 20 mars 1981 (200 mg) et 27 juillet 1990 (400 mg)

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu conformément à l'article R. 163-21 du Code de la sécurité sociale

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

étidronate

1.2. Indications

DIDRONEL 200 mg, comprimé

« Maladie de Paget de l'adulte, douloureuse ou non, en poussée évolutive ou compliquée. Hypercalcémies malignes en relais du traitement par un bisphosphonate injectable »

DIDRONEL 400 mg, comprimé

« Traitement curatif de l'ostéoporose post-ménopausique, 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-prednisone. »

1.3. Posologie

cf. RCP

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

M : muscle et squelette
M05 : médicaments pour le traitement des désordres osseux
M05B : médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
M05BA : bisphosphonates
M05BA01 : acide étidronique

2.2. Ostéoporose post-ménopausique

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ayant démontré leur efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col fémoral :

- ACLASTA 5 mg (acide zolédronique), perfusion IV une fois par an.
- ACTONEL (acide risédronique) 5 mg, 35 mg comprimé (tous les jours), 75 mg comprimé (toutes les semaines), ACTONELCOMBI comprimé (risédronate 35 mg + calcium 1000 mg + vitamine D 880UI),
- FOSAMAX 10 mg (tous les jours), 70 mg (toutes les semaines) comprimé et les autres spécialités à base d'acide alendronique 10 mg et 70 mg FOSAVANCE et ADROVANCE comprimé (alendronate ou association alendronate + vitamine D),

Autre bisphosphonate indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique mais n'ayant pas démontré son efficacité dans la prévention des fractures périphériques dont celles du col fémoral

- BONVIVA 150 mg comprimé (une fois par mois), 2,5 mg comprimé (une fois par jour, ce dosage n'est pas commercialisé), 3mg/3 ml perfusion IV tous les 3 mois (acide ibandronique).

Médicaments à même visée thérapeutique

Autres spécialités indiquées dans l'ostéoporose post-ménopausique :

Médicaments ayant démontré leur efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col du fémur :

- PROTELOS (ranélate de strontium) granulé pour suspension buvable (tous les jours)
- PROLIA (déno-sumab), injection sous-cutanée une fois tous les six mois, non inscrit sur la liste des spécialités remboursables à la date de l'avis.

Médicaments n'ayant pas démontré leur efficacité dans la prévention des fractures du col fémoral

- FORSTEO (tériparatide), injection sous cutanée tous les jours, remboursé en cas d'ostéoporose sévère (au moins 2 fractures vertébrales),
- PREOTACT (PTH 1-84) non remboursable,
- EVISTA et OPTRUMA (raloxifène), comprimé, tous les jours

Le calcium et la vitamine D sont utilisés le plus souvent en traitement adjuvant.

2.3. Ostéoporose cortico-induite

Il s'agit des autres bisphosphonates indiqués dans l'ostéoporose cortisonique :

- ACLASTA 5 mg (acide zolédronique), perfusion IV une fois par an.
- ACTONEL 5 mg (acide risédronique) comprimé : 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.
- FOSAMAX 5 mg comprimé (acide alendronique) non commercialisé : 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-prednisone

Médicaments à même visée thérapeutique

- FORSTEO (tériparatide), solution injectable en stylo pré-rempli, indiqué dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale et remboursé uniquement chez les patients ayant au moins 2 fractures vertébrales.

3 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS (4 Janvier et 5 juillet 2006)

3.1. Efficacité

3.1.1. DIDRONEL 200 mg

Dans son avis du 4 janvier 2006, la Commission de la transparence a émis un avis défavorable au maintien de l'inscription de DIDRONEL 200 mg sur la liste des spécialités remboursables par la sécurité sociale. Dans l'indication maladie de Paget, la Commission de la transparence a souligné que : « l'etidronate n'a plus sa place dans le traitement de la maladie de Paget, en raison de sa faible puissance anti-résorptive. Il existe d'autres bisphosphonates plus efficaces administrés par voie orale ou injectable. Des études comparatives ont démontré la supériorité en termes d'efficacité des bisphosphonates de deuxième génération (tiludronate et risédronate) par rapport à l'etidronate. Les bisphosphonates administrés par voie parentérale (acide pamidronique et l'acide zolédronique) ont l'avantage d'une action plus rapide et plus durable que celle des bisphosphonates oraux. Par ailleurs, la marge thérapeutique de l'etidronate est étroite : l'effet anti-résorptif est proche de l'effet inhibiteur de la minéralisation osseuse. Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant. »

Dans les hypercalcémies malignes, le SMR a également été qualifié d'insuffisant.

A ce jour, DIDRONEL 200 mg reste inscrit sur la liste des spécialités remboursables, avec un taux de remboursement de 15% (JO du 16/04/2010).

Le laboratoire sollicite un taux de remboursement à 35% sans fournir de nouvelles données cliniques.

3.1.2. DIDRONEL 400 mg

Dans son dernier avis (5 juillet 2006), la Commission de la transparence avait maintenu pour DIDRONEL 400 mg un SMR important. Toutefois, dans la rubrique « stratégie thérapeutique », la Commission indiquait que : « l'etidronate (DIDRONEL® 400 mg et génériques) a une place réduite à l'heure actuelle, compte tenu d'un niveau de preuve anti-fracturaire inférieur à celui de l'alendronate et du risédronate. De plus, l'etidronate n'a pas démontré d'efficacité sur les fractures non vertébrales. »

Depuis cet avis, de nouvelles spécialités de la classe des bisphosphonates (notamment l'acide zolédronique IV – avis du 19/12/2007, l'acide ibandronique IV- avis 29/11/2006) ont été examinées par la Commission de la transparence et inscrites sur la liste des spécialités remboursables dans l'indication ostéoporose post-ménopausique (OPM). Par ailleurs, le périmètre des indications remboursables de l'acide zolédronique (avis du 21/10/2009) et du tériparatide (avis du 16/07/2008) a été étendu suite à une extension d'indication au traitement de l'ostéoporose cortisonique.

Compte tenu de la modification de la stratégie thérapeutique de l'OPM et cortisonique par la mise à disposition de médicaments dont certains ont démontré leur efficacité pour la prévention des fractures aussi bien vertébrales que du col du fémur, avec une fréquence d'administration réduite (une perfusion IV de 15 minutes une fois par an au lieu d'un comprimé d'acide etidronique par jour), la Commission de la transparence a souhaité réexaminer les données disponibles pour DIDRONEL.

➤ Nouvelles données dans l'ostéoporose post-ménopausique

Aucune nouvelle étude n'a été effectuée par le laboratoire.

La seule nouvelle publication concernant l'efficacité de l'acide étidronique dans l'OPM est une revue systématique de la littérature Cochrane publiée en 2008¹.

Elle a inclus 11 études cliniques (n = 1248) dont les deux études ayant servi de base à l'obtention de l'AMM dans l'OPM. Cette revue de la littérature a montré que l'acide étidronique 400 mg par jour est efficace dans la prévention secondaire des fractures vertébrales (RR : 0,53 ; IC 95%[0,32-0,87]) mais n'est pas efficace en prévention primaire des fractures vertébrales (RR : 3,03 ; IC 95%[0,32-28,44]) ni en prévention des fractures non vertébrales (RR : 0,98 ; IC 95%[0,68-1,42], de hanche RR : 1,20 ; IC 95%[0,37-3,88], du poignet (RR : 0,87 ; IC 95%[0,32-2,36]).

Les faiblesses méthodologiques des études ont été relevées : imprécision sur la méthode d'évaluation et de classification des fractures vertébrales, absence de définition homogène des fractures vertébrales, faible nombre de patients inclus, durée de suivi variable 1 à 4 ans, randomisation imparfaite...).

En conclusion, contrairement à l'acide alendronique, à l'acide risédronique et à l'acide zolédronique, l'efficacité de l'acide étidronique pour la prévention des fractures du col du fémur n'a pas été démontrée.

➤ Nouvelles données dans l'ostéoporose cortisonique

Le laboratoire a présenté les résultats d'une étude² publiée en 2004.

Cette étude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, a évalué l'efficacité de l'acide étidronique (400 mg par jour pendant 2 semaines tous les 3 mois) seul ou associé au calcium 500 mg/j en termes d'augmentation de la DMO et de réduction de l'incidence de nouvelles fractures chez des patients asthmatiques traités par corticoïdes oraux et/ou inhalés depuis au moins un an.

La population randomisée était constituée de 352 hommes et femmes ménopausées âgés de 50 à 70 ans (âge moyen 60 ans). L'analyse des résultats n'a porté que sur 349 patients, représentant moins de 50% de l'effectif nécessaire pour atteindre une puissance statistique convenable.

Les patients ont été stratifiés en 3 groupes selon leur utilisation de corticoïdes et randomisés en 4 groupes pour recevoir :

- acide étidronique (N=81)
- calcium (N=85)
- acide étidronique + calcium (N=88)
- placebo (N=95)

Les patients ont été suivis pendant 5 ans.

Les critères principaux d'efficacité étaient la variation de la DMO et l'incidence des fractures.

Après 5 ans de traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre l'acide étidronique utilisé seul ou en association au calcium et le placebo sur l'incidence de nouvelles fractures. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes sur la variation de la DMO fémorale.

Une augmentation significative de la DMO lombaire a été mise en évidence avec l'acide étidronique par rapport au placebo (4,1% à 5 ans, p<0,001).

Le laboratoire a également fait état des résultats :

- d'une étude japonaise publiée en 2008³ qui ne sera pas décrite car la dose d'acide étidronique évaluée ne correspond pas à celle retenue par l'AMM ;

¹Wells et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *cochrane Database Syst Rev* 2008.

²Campbell et al. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax* 220;59(9): 761-768.

- d'une étude ouverte publiée en 2003⁴ qui, du fait de sa méthodologie ouverte, ne permet pas de conclure sur l'efficacité de l'acide étidronique ;
- une étude coût-efficacité américaine publiée en 2003, dont les résultats ne peuvent être pris en compte ;
- des résultats de deux études publiées en 1997 (Adachi) et 1998 (CIBLOS) déjà examinées par la commission avec comme critère principal un critère intermédiaire la DMO lombaire.

En conclusion, compte tenu des résultats de l'étude Campbell et al 2004² et en l'absence de données démontrant l'efficacité de l'acide étidronique pour la prévention des fractures non vertébrales notamment celle de l'extrémité supérieure du fémur, l'efficacité de DIDRONEL 400 mg pour la réduction de l'incidence des fractures dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique n'est pas démontrée.

Remarque : les AMM ont été accordées aux bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique par extrapolation des données d'efficacité anti-fracturaire disponibles dans l'OPM. Or, l'efficacité de l'acide étidronique contrairement à celle de l'acide alendronique, risédronique et zolédronique n'a pas été démontrée dans la prévention des fractures périphériques dont le col du fémur.

3.2. Tolérance

L'analyse des données de pharmacovigilance mondiales entre 2006 et 2009, a mis en évidence 370 notifications spontanées d'effets indésirables, ceux d'intérêt particulier ont concerné :

- 6 cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM)
- 5 intolérances digestives graves pouvant s'expliquer par la prise d'AINS
- 3 problèmes bucco-dentaires (dont un infectieux)
- 4 cas de fracture
- 2 cas de lymphome non hodgkinien.

A l'exception de l'ONM, ces effets indésirables n'ont pas donné lieu à une modification du RCP.

L'acide étidronique, comme l'ensemble des bisphosphonates a fait l'objet de trois réévaluations par l'EMA en termes de tolérance :

- ostéonécrose de la mâchoire
- fracture de stress
- fibrillation auriculaire

³Sato et al. Long term effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 7-Year follow up. J rheum 2008; 35(1): 142-146.

⁴Loddenkemper et al. Calcium, vitamin D and etidronate for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in patients with rheumatic diseases. Clin Exp Rheum 2003; 21 (1):19-26.

Ostéonécrose de la mâchoire⁵(mandibule et/ou maxillaire) :

Suite à la première réévaluation de la classe des bisphosphonates relative à l'ONM par l'EMA en 2005, le RCP de DIDRONEL comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe avait été modifié en 2007 pour intégrer des mises en garde et précautions d'emploi sur le risque d'ONM en cas d'infections ou lors d'extractions dentaires.

Malgré les modifications apportées au RCP des bisphosphonates, des cas d'ONM ont continué à être rapportés, l'EMA a donc mis en place en décembre 2007 une seconde réévaluation dont les conclusions ont été rendues en septembre 2009⁶.

Il ressort de cette analyse que le risque d'ONM est significativement plus important chez les patients traités pour un cancer par des bisphosphonates IV (incidence de 0,8 à 12%) que chez ceux traités par voie orale pour ostéoporose ou maladie de Paget (incidence de 0,0004 à 0,06%). Le risque d'ONM avec les bisphosphonates per os apparaît faible.

Les facteurs de risque étant multiples et non encore totalement élucidés, le CHMP a souhaité une évaluation plus approfondie du risque d'ONM par la création d'un registre européen et la mise en place d'études cliniques.

La Commission de la transparence rappelle les recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates⁷ : « chez les patients devant être traités par bisphosphonate dans le cadre d'une ostéoporose ou de la maladie de Paget, il est recommandé de réaliser d'un bilan bucco-dentaire initial, suivi des soins dentaires nécessaires. Une surveillance bucco-dentaire annuelle est préconisée. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de considérer que la prise de bisphosphonates pour une ostéoporose est une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire. »

Fracture de stress (ou fractures par insuffisance osseuse)

La réévaluation des bisphosphonates pour fracture de stress a été motivée par la publication d'articles indiquant une possible association entre le traitement par l'acide alendronique et la survenue de fracture de stress ; ceci pouvant être lié à une augmentation excessive du métabolisme osseux après traitement au long cours par l'acide alendronique. Du fait du mécanisme évoqué, un « effet classe » ne pouvait être exclu. L'EMA a donc procédé à la réévaluation de l'ensemble de la classe en 2008⁸.

Le groupe de travail pharmacovigilance de l'EMA a conclu que :

- des fractures de stress de l'extrémité proximale de la diaphyse fémorale étaient associées au traitement au long cours par l'acide alendronique. Ces fractures sont survenues après un traumatisme minime ou sans traumatisme ;
- les données disponibles n'ont pas montré d'augmentation du risque de fractures de stress avec les bisphosphonates autres que l'acide alendronique ;
- bien que l'analyse de la littérature ait montré que la majorité des cas rapportés concernait l'acide alendronique, il existe une incertitude sur un éventuel « effet classe » dans la mesure où les données à long terme sont limitées pour les autres bisphosphonates.

Concernant plus particulièrement l'acide étidronique, de possible cas de fracture de stress associés au traitement par l'acide étidronique ont été rapportés. Dans la majorité des cas, on ne dispose pas d'information suffisante permettant de confirmer la nature et l'origine de ces fractures.

⁵L'ostéonécrose de la mâchoire est définie par la mise à nu d'une surface d'os de la région maxillo-faciale, ne cicatrisant pas après 8 semaines d'évolution, constatée par un professionnel de santé chez un patient qui reçoit ou a reçu des bisphosphonates et n'ayant pas eu de radiothérapie de la sphère cranio-faciale.

⁶EMA. CHMP Assessment report on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.24/09/2009.

⁷Afssaps. Lettre aux professionnels de sante. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 18/12/2007

⁸MHRA. Bisphosphonates and stress fractures. January 2009.

Une surveillance des cas de fracture de stress a été préconisée avec ajout d'une analyse spécifique dans les PSUR mais aucune modification n'a été apportée au RCP.

Fibrillation auriculaire (FA) :

En juin 2008, le groupe de travail pharmacovigilance de l'EMA a réévalué le rapport bénéfice/risque des bisphosphonates concernant le risque de FA⁹. Cette réévaluation de classe a été motivée par l'identification d'une augmentation du nombre de FA par rapport au placebo chez des patientes traitées par l'acide zolédronique dans l'étude HORIZON et chez celles traitées par l'acide alendronique dans l'étude FIT.

Le groupe de travail a conclu que :

- le rapport bénéfice/risque restait favorable pour l'ensemble de la classe ;
- le risque de développer des FA semblait plus élevé avec certains bisphosphonates, pour des raisons biochimiques ;
- les données issues des études cliniques ont indiqué une augmentation du risque pour l'acide zolédronique, celles issues des phases d'extensions pour l'acide alendronique et l'acide pamidronique.

Au total, il n'a pas été identifié d'augmentation du risque de FA avec l'acide étidronique.

3.3. Conclusion

Parmi les bisphosphonates disponibles pour le traitement de l'ostéoporose, seuls ont démontré leur efficacité dans la prévention à la fois des fractures vertébrales et non vertébrales y compris du col du fémur : l'acide alendronique, l'acide risédronique et l'acide zolédronique. L'acide étidronique, principe actif de DIDRONEL 400 mg, n'a démontré son efficacité que dans la prévention des fractures vertébrales.

⁹EMA post-authorisation evaluation of medicines for human use. Updated overall assessment report of responses to agency request for information on bisphosphonates and the potential risk of atrial fibrillation-zoledronic acid-2008

4 DONNEES D'UTILISATION

Données de ventes en ville en nombre de boîtes (source GERS) :

	2005	2006	2007	2008	2009
DIDRONEL 200 mg cp B/60	8 258	5 035	3 643	2 458	2 198
DIDRONEL 400 mg cp B/14	250 272	147 602	85 333	45 901	36 987

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

DIDRONEL 200 mg

En l'absence de nouvelle donnée clinique, la Commission de la transparence confirme que le service médical rendu de DIDRONEL 200 mg est insuffisant au regard des thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

DIDRONEL 400 mg

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.

DIDRONEL n'a pas démontré son efficacité dans la prévention des fractures du col fémoral contrairement à d'autres spécialités de la même classe notamment l'alendronate, le risédronate et le zolédronate. En conséquence, son rapport efficacité/effets indésirables est moins favorable que celui de ces alternatives.

Au vu des données disponibles, la spécialité DIDRONEL n'est pas susceptible de présenter un intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques et notamment, d'autres bisphosphonates (acide alendronique, acide risédronique et acide zolédronique) ayant démontré leur efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques d'origine ostéoporotique y compris celles du col du fémur, l'utilisation de DIDRONEL pourrait constituer une perte de chance, en particulier pour les patients à risque élevé de fracture périphérique (ex : âge supérieur à 80 ans).

En conséquence, la Commission de la transparence considère que cette spécialité n'a plus de place dans la prise en charge actuelle de l'ostéoporose.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, le service médical rendu par cette spécialité doit être considéré comme insuffisant au regard des thérapies disponibles pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale

5.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable au maintien de 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.

Avis favorable à la radiation des listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.