

AVIS DE LA COMMISSION

18 juin 2003

**OSTEPAM 15 mg/ ml, solution à diluer pour perfusion**

**Boîte de 4**

**OSTEPAM 30 mg/2 ml, solution à diluer pour perfusion en flacon**

**Boîte de 1**

**OSTEPAM 60 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion en flacon**

**Boîte de 1**

**OSTEPAM 90 mg/ 6ml, solution à diluer pour perfusion en flacon**

**Boîte de 1**

**NORDIC PHARMA**

pamidronate de sodium

Liste I

Date de l'AMM : 28 mars 2003

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

pamidronate de sodium

### 1.2. Originalité

Les spécialités OSTEPAM (15 mg/ ml ; 30 mg/2 ml; 60 mg/4 ml ; 90 mg/6 ml), solution à diluer pour perfusion ont le même principe actif, le même dosage et la même voie d'administration que les spécialités AREDIA (15 mg/5 ml ; 60 mg/10 ml; 90 mg/10 ml), lyophilisat et solution pour perfusion.

### 1.3. Indications

- Traitement des hypercalcémies sévères d'origine maligne.
- Traitement du myélome stade III avec au moins une lésion osseuse.
- Traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie en complément du traitement spécifique de la tumeur.
- Traitement de la maladie de Paget.

### 1.4. Posologie

En l'absence d'hypercalcémie, les 90 mg (qui correspondent à la dose maximale journalière ou par cure) sont dilués dans 250 ml d'une solution pour perfusion et sont perfusés pendant 2 heures.

En cas d'hypercalcémie, il est recommandé d'administrer les 90 mg (qui correspondent à la dose maximale journalière ou par cure) en 4 heures dans 500 ml. OSTEPAM doit être administré en perfusion intraveineuse lente, dilué dans une solution compatible (par exemple : chlorure de sodium 0,9 % ou sérum glucosé 5 %) sans calcium ajouté.

La perfusion doit être posée dans une veine de taille suffisante afin de minimiser les réactions locales.

Hypercalcémies sévères d'origine maligne :

Les patients doivent être correctement hydratés avant et pendant la période de traitement en respectant les précautions nécessaires chez les insuffisants cardiaques.

La durée du traitement est limitée au temps nécessaire à la normalisation de la calcémie.

Traitement initial :

La dose totale d'OSTEPAM pour une cure thérapeutique peut être administrée en une perfusion unique ou en plusieurs perfusions réparties sur 2 à 4 jours consécutifs.

La dose totale recommandée à utiliser pour une cure thérapeutique est fonction du chiffre de calcémie initiale. Les indications suivantes dérivent de données cliniques utilisant la calcémie non corrigée. Cependant, les posologies proposées sont également applicables pour des valeurs de calcémie corrigées en fonction de l'albuminémie ou de la protidémie chez des patients réhydratés.

| Calcémie initiale |                  | Dose totale recommandée en mg pour une cure |
|-------------------|------------------|---|
| (mmol/l)          | (mg/l)           |   |
| Jusqu'à 3         | Jusqu'à 120      | 15 - 30                                     |
| 3 - 3,5           | 120 - 140        | 30 - 60                                     |
| 3,5 - 4           | 140 - 160        | 60 - 90                                     |
| supérieure à 4    | supérieure à 160 | 90  |

#### Répétition des cures :

Si l'hypercalcémie récidive, ou si la calcémie ne commence pas à diminuer dans les 2 jours suivant le début du traitement, on peut répéter les perfusions d'OSTEPAM en suivant les mêmes indications posologiques que pour le traitement initial.

Dans l'expérience clinique actuelle, il existe une possibilité de diminution de l'efficacité thérapeutique due à l'aggravation de la maladie cancéreuse et/ou en cas d'administration réitérée du produit.

La dose maximum par cure thérapeutique est de 90 mg, que ce soit lors d'une cure initiale ou lors des cures ultérieures. Il est recommandé d'administrer les 90 mg en 4 heures dans 500 ml.

L'utilisation de plus fortes doses ne semble pas apporter de bénéfices cliniques supplémentaires.

Myélome stade III avec au moins une lésion osseuse : 90 mg toutes les 4 semaines. Il est recommandé d'administrer les 90 mg en 4 heures dans 500 ml.

Ostéolyses malignes avec ou sans hypercalcémie : la dose recommandée d'OSTEPAM est de 90 mg toutes les 4 semaines.

Chez les patients atteints de métastases osseuses traités par chimiothérapie toutes les 3 semaines, l'administration d'OSTEPAM (90 mg) pourra être réalisée toutes les 3 semaines.

#### Maladie de Paget :

La dose recommandée est de 120 à 180 mg répartie en 2 à 3 jours consécutifs.

La surveillance clinique et biologique permet d'évaluer les effets du traitement.

En cas de résultats insuffisants et/ou de reprise de l'évolutivité de la maladie de Paget, il est possible de répéter une nouvelle cure de 120 à 180 mg, six mois au moins après la première cure.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2003-1

|    |   |   |
|----|---|---|
| M  | : | Muscle et squelette                                 |
| 05 | : | Médicaments pour le traitement des désordres osseux |
| B  | : | Médicaments agissant sur la minéralisation          |
| A  | : | Diphosphonates                                      |
| 03 | : | Acide pamidronique                                  |

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1 Médicaments de comparaison

Diphosphonates de mêmes indications  
- acide pamidronique (AREDIA).

Diphosphonates de mêmes indications sauf maladie de Paget  
- pamidronate de sodium (PAMIDRONATE DE SODIUM FAULDING)

Diphosphonates indiqués uniquement dans les hypercalcémies d'origine maligne  
- clodronate disodique (LYTOS ; CLASTOBAN)  
- acide zolédronique (ZOMETA)  
- acide ibandronique (BONDRONAT)

Diphosphonates indiqués dans le traitement de la maladie de Paget  
- acide risédronique (ACTONEL 30 mg comprimé)  
- acide étidronique (DIDRONEL 200 mg comprimé)  
- acide tiludronique (SKELID comprimé)

#### 2.2.2 Evaluation concurrentielle

La réserve hospitalière des diphosphonates injectables a été levée en mars 2000. Seules les spécialités AREDIA sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (JO du 11/01/2002).

### 3. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### 3.1. Service médical rendu

Dans le traitement des hypercalcémies sévères d'origine maligne ; le traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie en complément du traitement spécifique de la tumeur ; le traitement du myélome stade III avec au moins une lésion osseuse

Les affections concernées sont graves et peuvent engager le pronostic vital ;  
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique ;  
Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important ;  
Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ;

Le niveau de service médical rendu par OSTEPAM (15 mg/ ml ; 30 mg/ 2 ml ; 60 mg/ 4 ml ; 90 mg/ 6 ml), solution à diluer pour perfusion est important.

Dans le traitement de la maladie de Paget

L'affection concernée par ces spécialités se caractérise parfois par une évolution vers un handicap ou une dégradation marquée de la qualité de vie ;  
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif ;  
Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important ;  
Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ;

Le niveau de service médical rendu par OSTEPAM (15 mg/ ml ; 30 mg/ 2 ml ; 60 mg/ 4 ml ; 90 mg/ 6 ml), solution à diluer pour perfusion est important.

#### 3.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités OSTEPAM (15 mg/ ml ; 30 mg/ 2 ml ; 60 mg/ 4 ml ; 90 mg/ 6 ml), solution à diluer pour perfusion n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités AREDIA (15 mg/ 5 ml ; 60 mg/ 10 ml; 90 mg/ 10 ml), lyophilisat et solution pour perfusion.

#### 3.3. Population cible

*Hypercalcémies d'origine maligne :*

- 10 à 20% des patients atteints de cancer développent une hypercalcémie d'origine maligne.

- un nombre de patients atteints de cancer estimé à 620 000 (en 2000)

Sur ces bases l'estimation du nombre de patients présentant une hypercalcémie d'origine maligne est de l'ordre de 62 000 à 124 000.

*Ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie :*

La population cible de OSTEPAM dans cette indication est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- un nombre de cas incidents des différents cancers estimé sur la base des données GLOBOCAN (2000) et le rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003,
- une fréquence des métastases osseuses comprise entre 3% et 24% selon la localisation du cancer.

L'application de la fréquence des métastases osseuses au nombre de cas incidents correspondants permet une estimation du nombre de patients présentant des métastases osseuses de l'ordre de 26 000 à 30 000.

*Myélome stade III :*

La population cible de OSTEPAM dans cette indication est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- un nombre de patients atteints de myélome estimé de 2 900 (GLOBOCAN 2000) à 3 600 (rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003)
- une fréquence des stades III d'environ 50%, soit 1 450 à 1 800 patients.

*Traitement de la maladie de Paget :*

Selon les résultats de deux études épidémiologiques françaises, extrapolés à la population générale, la prévalence de la maladie de Paget, sur la base d'un diagnostic radiologique, serait comprise entre 370 000 et 535 000 patients. La maladie est symptomatique dans 5% à 10% des cas soit chez 18 500 à 53 500 patients. Cependant, le nombre de patients pagétiques concernés par cette forme injectable devrait être très limité.

### **3.4. 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.

3.4.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

3.4.2 Taux de remboursement : 65%.