



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

21 Juillet 2010

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 2 février 2005 (JO du 3 novembre 2005)

**LYTOS 520 mg, comprimé pelliculé**  
**B/30 (CIP : 340 424-1)**

**Laboratoire ROCHE**

clodronate de sodium tétrahydraté

Code ATC : M05BA02

Liste I

Date de l'AMM : 22 février 1996 (nationale)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

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

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

clodronate de sodium tétrahydraté

### 1.2. Indications

« -Traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie, en complément du traitement spécifique de la tumeur.  
- Traitement des hypercalcémies malignes en relais de la forme injectable.  
Dans les cas d'hypercalcémie, le traitement doit être associé à une réhydratation optimale. »

### 1.3. Posologie :

cf. RCP

## 2 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS (22 juin 2005)

### 2.1. Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

### 2.2. Tolérance

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

- ostéonécrose de la mâchoire (ONM)
- fracture de stress
- fibrillation auriculaire

Ostéonécrose de la mâchoire<sup>1</sup>(mandibule et/ou maxillaire) :

Suite à la première réévaluation de la classe des bisphosphonates relative à l'ONM par l'EMA en 2005, des cas d'ostéonécroses de la mâchoire 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 2009<sup>2</sup>. 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 apparait faible. Les facteurs de risque étant multiples et non encore totalement élucidés, le CHMP souhaite une évaluation plus approfondie du risque d'ONM par la création d'un registre européen et la mise en place d'études cliniques.

<sup>1</sup> L'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.

<sup>2</sup> EMA. CHMP Assessment report on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.24/09/2009.

L'analyse des données de pharmacovigilance mondiales couvrant la période du 1<sup>er</sup> juillet 2005 au 28 février 2009, a mis en évidence 20 cas (dont 12 cas rapportés en France) d'ostéonécrose de la mâchoire– ONM<sup>3</sup> rapportés avec l'acide clidronique.

Bien que des cas aient été décrits avec l'acide clodronique, le RCP de LYTOS ne fait pas état de ce risque (date de dernière mise à jour 06/08/2004).

La Commission de la transparence rappelle les recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates<sup>4</sup> : « il est indispensable chez les patients devant être traités par bisphosphonates dans le cadre de pathologie maligne, de réaliser un bilan dentaire et radiologique. Ultérieurement, un suivi bucco-dentaire tous les 4 mois est recommandé. Il est également recommandé d'éviter tout geste dentaire traumatisant (extraction, traitements parodontaux chirurgicaux) au cours du traitement par bisphosphonates et d'interdire la pose d'implants chez ces patients. »

#### 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 2008<sup>5</sup>.

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.

Aucun cas de fracture de stress n'a été publié dans la littérature avec l'acide clodronique. Dans les études cliniques, un faible nombre de fractures de stress a été identifié aussi bien avec l'acide clodronique qu'avec le placebo. Ces cas sont survenus chez des patients traités pour ostéoporose (hors indication AMM). Des données complémentaires sont nécessaires pour conclure. 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.

#### Fibrillations auriculaires (FA) :

En juin 2008, le groupe de travail pharmacovigilance de l'EMA a réévalué le rapport bénéfice/risque des bisphosphonates concernant le risque de FA<sup>6</sup>. 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 ;

<sup>3</sup> L'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.

<sup>4</sup> Afssaps. Lettre aux professionnels de sante. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 18/12/2007

<sup>5</sup> MHRA. Bisphosphonates and stress fractures. January 2009.

<sup>6</sup> EMA 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

- 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.

Aucun cas de FA n'a été identifié avec l'acide clodronique.

### 3 DONNEES D'UTILISATION

Cette spécialité n'apparaît pas dans les panels de prescription dont on dispose (EPPM IMS DOREMA). Le tableau ci-après indique le nombre de boîtes vendues en ville et à l'hôpital selon le GERS.

Nombre total de boîtes de LYTOS vendues

	2005	2006	2007	2008	2009
° En ville	157 287	153 773	152 788	129 898	105 732
° A l'hôpital	6 178	5 119	4 614	3 706	3 318

### 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Réévaluation du Service Médical Rendu

Les affections concernées sont graves et peuvent engager le pronostic vital.

Au vu des données de tolérance disponibles, la Commission de la Transparence considère que le rapport efficacité/effets indésirables de LYTOS est modéré.

La place des bisphosphonates oraux dont LYTOS 520 mg comprimé, est limitée dans le traitement des hypercalcémies malignes.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans l'ensemble de ses indications.

#### Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et à la posologie de l'AMM

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%