



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 juillet 2010

ACLASTA 5 mg, solution pour perfusion
1 flacon de 100 ml - Code CIP : 365 871-1

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Acide zolédronique monohydraté

Code ATC : M05BA08

Liste I

Médicament soumis à surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM initiale : 15 avril 2005 (procédure centralisée)

Date des derniers rectificatifs d'AMM : 30 mars 2010 (renouvellement pour 5 ans et non à durée illimitée en raison de la nécessité du suivi de la tolérance)

18 mai 2010 : modification des rubriques 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), 4.8 « Effets indésirables » 4.2 « Posologie et mode d'administration » et 4.5 « Interactions médicamenteuses » pour intégrer le risque d'effets indésirables rénaux.

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

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Acide zolédronique monohydraté

1.2. Indications

« Traitement de :

- l'ostéoporose post-ménopausique
- l'ostéoporose masculine

Chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré.

Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture.

Traitement de la maladie de Paget. »

1.3. Posologie

Cf. RCP.

2 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS (21 octobre 2009)

2.1. Efficacité

Ostéoporose

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été fournie dans l'ostéoporose post-ménopausique, masculine et cortisonique.

Maladie de Paget

Le laboratoire a fourni les résultats^{1,2} des phases d'extension ouvertes d'une durée de 18 mois des deux études évaluées par la commission lors de l'inscription. Il a été mis en évidence un maintien de l'efficacité d'ACLASTA à 24 mois sur le remaniement osseux.

Le laboratoire a également présenté les résultats d'une étude réalisée chez 12 patients résistants aux autres bisphosphonates. Cette étude ne sera pas décrite dans la mesure où seul un résumé a été fourni.

2.2. Tolérance

L'analyse des données de pharmacovigilance couvrant la période d'avril 2006 à fin avril 2009, a mis en évidence 320 effets indésirables dont 148 graves. Dans 94 cas, il s'agissait d'un effet indésirable non mentionné dans le RCP dont l'imputabilité a été considérée comme douteuse dans la majorité des cas. Elle a été considérée comme plausible dans 3 cas (syndrome pseudo-grippal et extravasation) et comme vraisemblable dans 5 cas (tachycardie, syndrome pseudo-grippal, malaise vagal).

¹ Abelson et al. A review of Paget's disease of bone with a focus on the efficacy and safety of zoledronic acid 5 mg. Current Medical Research and Opinion 2008 ; 24(3) : 695-705

² Hosking et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. JBMR 2007; 22(1).

L'analyse du dernier rapport de pharmacovigilance disponible (exposition allant d'avril 2006 à fin avril 2009) a mis en évidence 6 cas de fibrillation auriculaire donc 5 cas graves notifiés en France ; toutes les patientes avaient des facteurs de risque cardiovasculaire.

Ont également été rapportés 21 cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM). Dans 13 cas, les informations étaient insuffisantes pour confirmer le diagnostic d'ONM. La moitié des cas a concerné des patients ayant des facteurs de risque (traitement par corticoïde, soins dentaires, mauvaise hygiène dentaire, antécédent de traitement par bisphosphonates). Seuls 6 de ces cas correspondent à la définition d'ONM par l'EMA.

L'acide zolédronique, 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

Ostéonécrose de la mâchoire³ (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 d'ACLASTA comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe avait été modifié le 24/10/2006 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 2009⁴.

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 souhaite 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 bisphosphonates⁵ : « 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. »

Concernant plus particulièrement ACLASTA, l'EMA a conclu que le risque d'ONM des bisphosphonates IV utilisés dans l'ostéoporose n'était pas connu mais était plus faible que dans le cancer.

Dans une étude contrôlée double-aveugle, 2 cas ont été rapportés l'un dans le groupe acide zolédronique (sur 3889 patients traités) et l'autre dans le groupe placebo (sur 3876 patients traités). Les données post-commercialisation ont mis en évidence 6 cas correspondant à la définition stricte d'ONM.

³ 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.

⁴ EMA. CHMP Assessment report on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.24/09/2009.

⁵ Afssaps. Lettre aux professionnels de santé. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 18/12/2007

Des données complémentaires sont nécessaires pour affirmer si le risque d'ONM avec l'acide zolédronique est plus faible dans la population ostéoporotique en raison d'une dose plus faible et d'une fréquence d'administration différente de celle utilisée dans le cancer.

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 2008⁶.

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 ACLASTA, le nombre de fracture atypiques du fémur rapporté dans les études cliniques et dans les rapports de pharmacovigilance est très faible (4 cas dans les études cliniques dont 2 avec ACLASTA et 2 avec placebo).

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

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 FA⁷. 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.

Le risque de FA ayant été déjà identifié et intégré dans le RCP d'ACLASTA, aucune modification supplémentaire n'a été jugée nécessaire. Des études de tolérance à long terme ont été planifiées pour réévaluer ce risque.

Autres effets indésirables : tolérance rénale

⁶ MHRA. Bisphosphonates and stress fractures. January 2009.

* Rapport périodique de pharmacovigilance

⁷ 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

Des cas d'augmentation de la créatinémie ont également été mis en évidence et ont fait l'objet d'une lettre aux prescripteurs⁸ les informant que :

« Des cas d'altération de la fonction rénale et d'insuffisance rénale ont été observés suite à l'administration d'ACLASTA, particulièrement chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques comme un âge avancé, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques, ou une déshydratation survenue après l'administration d'ACLASTA L'altération de la fonction rénale peut survenir après la première administration, ainsi qu'observée chez certains patients. Des cas d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse, voire d'issue fatale, ont été rapportés. ACLASTA ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min. La surveillance de la créatininémie doit être envisagée pour les patients à risque. Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'ACLASTA. »

Le RCP a été modifié le 18 mai 2010 afin de prendre en compte ce risque d'effets indésirables rénaux (cf. tableau en annexe).

3 DONNEES D'UTILISATION

ACLASTA 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 pour ACLASTA selon le GERS :

	2005	2006	2007	2008	2009
° A l'hôpital	0	103	480	2022	4 459
° En ville	0	737	1598	18 189	45 380

⁸ Information importante de pharmacovigilance : cas d'altération de la fonction rénale et d'insuffisance rénale survenus avec Aclasta® (Acide zolédonique 5 mg, solution pour perfusion) - Lettre aux professionnels de santé 06/04/2010

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Réévaluation du 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).

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

Au vu des nouvelles données de tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables d'ACLASTA, comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe des bisphosphonates, est modéré.

Cette spécialité est un médicament de première intention de la maladie de Paget et de l'ostéoporose. Son efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col du fémur a été démontrée.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

La Commission de la Transparence considère que le service médical rendu par ACLASTA reste important dans l'ensemble de ces indications.

Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux à la posologie de l'AMM et dans les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge :

- Traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures notamment chez les patients ayant eu une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) récente secondaire à un traumatisme modéré,
- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures notamment chez les patientes ayant eu une fracture de l'ESF récente secondaire à un traumatisme modéré :
 - chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
 - en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score \leq -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie \geq 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans). »
- Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture.
- Traitement de la maladie de Paget.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

ANNEXE 1 : Modifications du RCP d'ACLASTA du 18 mai 2010.

Posologie et mode d'administration	
Ancien RCP (10 mars 2010)	Nouveau RCP (18 mai 2010°)
<p><u>Patients insuffisants rénaux</u> L'utilisation d'Aclasta n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min en raison d'une expérience clinique limitée dans cette population. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 35 ml/min.</p>	<p><u>Patients insuffisants rénaux</u> Aclasta ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min (voir rubrique 4.4). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 35 ml/min.</p>
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
Ancien RCP	Nouveau RCP
<p>La dose de 5 mg d'acide zolédronique doit être administrée pendant au moins 15 minutes.</p> <p>Aclasta n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 35 ml/min) en raison d'une expérience clinique limitée dans cette population. La créatininémie devra être mesurée avant l'administration d'Aclasta.</p> <p>Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta. Cela est particulièrement important pour les patients âgés et pour les patients recevant un traitement diurétique. La prudence est requise en cas d'administration concomitante d'Aclasta et de médicaments susceptibles d'affecter de manière significative la fonction rénale (par exemple, aminosides ou diurétiques susceptibles de provoquer une déshydratation) (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</p>	<p>Une altération de la fonction rénale a été observée après l'administration d'Aclasta (voir rubrique 4.8), particulièrement chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques comme un âge avancé, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques (voir rubrique 4.5) ou en cas de déshydratation survenant après l'administration d'Aclasta. L'insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou ayant une issue fatale est rarement survenue chez les patients présentant une altération de la fonction rénale sous-jacente ou avec un des facteurs de risque décrits ci-dessous.</p> <p>Les précautions suivantes doivent être prises en compte afin de minimiser le risque d'effets indésirables rénaux.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La clairance de la créatinine doit être mesurée avant chaque administration d'Aclasta. • Aclasta ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min (voir rubrique 5.2). • L'élévation transitoire de la créatininémie peut être plus importante chez les patients ayant une altération de la fonction rénale préexistante. • La surveillance de la créatinine sérique doit être envisagée chez les patients à risque. • Aclasta doit être utilisé avec précautions lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec des médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.5). • Les patients, et en particulier les patients âgés et ceux recevant un traitement diurétique, doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta. • La dose unique d'Aclasta ne doit pas excéder 5 mg et la durée de la perfusion doit être au minimum de 15 minutes (voir rubrique 4.2).

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions														
Ancien RCP			Nouveau RCP											
L'acide zolédronique est éliminé par excrétion rénale. La prudence est requise en cas d'administration concomitante d'Aclasta et de médicaments susceptibles d'affecter de manière significative la fonction rénale (par exemple aminosides ou diurétiques susceptibles de provoquer une déshydratation).			L'acide zolédronique est éliminé par excrétion rénale. La prudence est requise en cas d'administration concomitante d'Aclasta et de médicaments susceptibles d'affecter de manière significative la fonction rénale (par exemple aminosides ou diurétiques susceptibles de provoquer une déshydratation). Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, l'exposition systémique aux médicaments concomitants principalement excrétés par le rein peut être augmentée.											
Effets indésirables														
Ancien RCP			Nouveau RCP											
<table border="1"> <tr> <td>Affections du rein et des voies urinaires</td> <td>Peu fréquent</td> <td>Augmentation de la créatinémie, pollakiurie, protéinurie</td> </tr> </table>			Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Augmentation de la créatinémie, pollakiurie, protéinurie	<table border="1"> <tr> <td>Affections du rein et des voies urinaires</td> <td>Peu fréquent</td> <td>Augmentation de la créatinémie, pollakiurie, protéinurie</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Fréquence indéterminée**</td> <td>Altération de la fonction rénale. Des cas d'altération de la fonction rénale nécessitant une dialyse et de rares cas ayant eu une issue fatale ont été rapportés chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques tels que la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, d'un traitement diurétique ou en cas de déshydratation survenant après la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8 effets de classe)</td> </tr> </table>			Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Augmentation de la créatinémie, pollakiurie, protéinurie		Fréquence indéterminée**	Altération de la fonction rénale. Des cas d'altération de la fonction rénale nécessitant une dialyse et de rares cas ayant eu une issue fatale ont été rapportés chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques tels que la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, d'un traitement diurétique ou en cas de déshydratation survenant après la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8 effets de classe)
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Augmentation de la créatinémie, pollakiurie, protéinurie												
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Augmentation de la créatinémie, pollakiurie, protéinurie												
	Fréquence indéterminée**	Altération de la fonction rénale. Des cas d'altération de la fonction rénale nécessitant une dialyse et de rares cas ayant eu une issue fatale ont été rapportés chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques tels que la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, d'un traitement diurétique ou en cas de déshydratation survenant après la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8 effets de classe)												
<p><u>Effets de classe :</u> <i>Anomalie de la fonction rénale</i></p> <p>L'acide zolédronique a été associé à une anomalie de la fonction rénale se manifestant sous forme d'une détérioration de la fonction rénale (c-à-d augmentation de la créatininémie) et dans de rares cas insuffisance rénale aiguë. Une insuffisance rénale a été observée après l'administration d'acide zolédronique, en particulier chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou des facteurs de risque supplémentaires (par exemple, chimiothérapie anticancéreuse, médicaments néphrotoxiques concomitants, déshydratation sévère, etc.). La majorité de ces patients ont reçu une dose de 4 mg toutes les 3 à 4 semaines, mais une anomalie de la fonction rénale a également été observée chez les patients ayant reçu une seule administration.</p>			<p>**Basé sur des données après commercialisation. La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.</p> <p><u>Effets de classe :</u> <i>Altération de la fonction rénale</i></p>											

	<p>L'acide zolédronique a été associé à une altération de la fonction rénale se manifestant sous forme d'une détérioration de la fonction rénale (c-à-d. augmentation de la créatininémie) et dans de rares cas insuffisance rénale aiguë. Une altération de la fonction rénale a été observée après l'administration d'acide zolédronique, en particulier chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou des facteurs de risque supplémentaires (par exemple, patients âgés, chimiothérapie anticancéreuse, médicaments néphrotoxiques concomitants, traitement diurétique concomitant, déshydratation sévère, etc.). La majorité de ces patients ont reçu une dose de 4 mg toutes les 3 à 4 semaines, mais une anomalie de la fonction rénale a également été observée chez les patients ayant reçu une seule administration.</p>
--	---