

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

9 mai 2001

27 juin 2001

AREDIA 15 mg/5 ml, lyophilisat et solution pour perfusion

Boîte de 4

AREDIA 60 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour perfusion

Boîte de 1

AREDIA 90 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour perfusion

Boîte de 1

Sociétés NOVARTIS PHARMA S.A.

Pamidronate de sodium

Liste I

Date des AMM :

15 mg/5 ml : 17 septembre 1990

60 mg/10 ml : 29 novembre 1995

90 mg/10 ml : 29 novembre 1995

Inscrits sur la liste « Collectivités »

Motif de la demande : **inscription sur la liste des médicaments remboursables suite à la levée de la réserve hospitalière le 6 mars 2000**

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

Pamidronate de sodium

Originalité

Suite à la levée de la réserve hospitalière, le Laboratoire sollicite une inscription sur les listes Sécurité Sociale.

Il est à noter que les autres bisphosphonates injectables (CLASTOBAN; BONDRONAT et LYTOS) indiqués dans le traitement de l'hypercalcémie sévère d'origine maligne bénéficient également d'une levée de la réserve hospitalière. Les Laboratoires concernés n'ont pas encore sollicité d'inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Indications

AREDIA est indiqué dans :

- 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 d'un traitement spécifique de la tumeur
- Traitement de la maladie de Paget

Posologie

HYPERCALCEMIES SEVERES D'ORIGINE MALIGNE

Traitement initial

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

La dose totale recommandée à utiliser pour une cure thérapeutique est fonction du chiffre de la 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.

CALCEMIE INITIALE mmol/l	CALCEMIE INITIALE mg/l	DOSE TOTALE RECOMMANDEE EN MG Pour une cure
jusqu'à 3	jusqu'à 120	15-30
3 - 3,5	120 - 140	30 - 60
3,5 - 4	140 - 160	60 - 90
sup à 4	sup 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 de pamidronate 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 de 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.

MYELOME STADE III AVEC AU MOINS UNE LESION OSSEUSE

90 mg toutes les 4 semaines.

Il est recommandé d'administrer les 90 mg en 4 heures dans 500 ml.

OSTEOLYSES MALIGNES AVEC OU SANS HYPERCALCEMIE

La dose recommandée d'AREDIA 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'AREDIA (90 mg) pourra être réalisée toutes les 3 semaines.

MALADIE DE PAGET

La dose recommandée est de 120 à 180 mg 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.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

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

Classement dans la nomenclature ACP

L	:	Anticancéreux et immunosuppresseurs
C2	:	Tumeurs malignes
P7	:	Divers
P 7.1	:	Produits utilisés dans l'hypercalcémie maligne
M	:	Système locomoteur
C3	:	Dystrophies osseuses
P1	:	Inhibiteurs de la résorption osseuse
P1-2	:	Médicaments actifs sur l'os : biphosphonates
M	:	Système locomoteur
C5	:	Hypercalcémie
P1	:	Inhibiteurs de la résorption osseuse
P1-2	:	Médicaments actifs sur l'os : biphosphonates

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison

- Traitement du myélome stade III avec au moins une lésion osseuse et des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie en complément d'un traitement spécifique de la tumeur :

CLASTOBAN gélule
LYTOS comprimé

- Traitement de la maladie de Paget

ACTONEL 30 mg comprimé
DIDRONEL 200 mg comprimé
SKELID comprimé

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives

AREDIA a fait la preuve de son efficacité dans les hypercalcémies sévères et les ostéolyses d'origine maligne et dans la maladie de Paget.

Les effets indésirables sont généralement modérés et transitoires :

- Signes généraux : hyperthermie, syndrome pseudo-grippal
- Réactions au point d'injection
- Douleurs osseuses
- Nausées et vomissements
- Céphalées
- Lymphocytopénie
- Hypocalcémies (souvent asymptomatiques), hypophosphatémies.

Service médical rendu

1. Dans le traitement des hypercalcémies sévères d'origine maligne

Les hypercalcémies sévères d'origine maligne sont des indications d'urgence qui nécessitent une hospitalisation.

2. Dans le traitement des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie en complément d'un traitement spécifique de la tumeur et dans le traitement du myélome stade III avec au moins une lésion osseuse

Les ostéolyses d'origine maligne sont des affections graves.

AREDIA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans ces indications est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le niveau de Service Médical Rendu d'AREDIA dans ces indications est important.

3. *Maladie de Paget*

L'affection concernée par cette spécialité parfois se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif

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

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses

Le niveau de service médical rendu d'AREDIA dans cette indication est important.

Amélioration du service médical rendu

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

A l'occasion du passage en ville, le dossier de demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables ne comporte toujours pas d'études comparatives directes versus clodronate. La Commission de la Transparence ne dispose donc d'aucun élément nouveau pour modifier le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu précédemment évalué.

Traitement de la maladie de Paget

AREDIA lyophilisat et solution pour perfusion n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport aux bisphosphonates administrés par voie orale dans cette affection.

Il est à noter que dans cette affection, il est exceptionnel de s'adresser à un traitement intraveineux.

Stratégie thérapeutique recommandée

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

La fonction rénale, la calcémie, la phosphatémie et éventuellement la magnésémie doivent être surveillées régulièrement pendant la période de traitement.

Population cible

Myélome stade III avec au moins une lésion osseuse :

La population cible d'AREDIA dans cette indication est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- un nombre de patients atteints de myélome compris entre 2 700 et 2 900
- une fréquence des stades III d'environ 50%

Sur ces bases, 1 350 à 1 450 patients présenteraient un myélome au stade III.

Ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie :

La population cible d'AREDIA dans cette indication est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- un nombre de cas incident des différents cancers estimé sur la base des données FRANCIM (1995), EUCAN (1996) et GLOBOCAN (2000),
- 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 24 000 à 28 000.

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.

Au total, la population cible d'AREDIA serait de l'ordre de 26 000 à 30 000 patients.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans le traitement des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie en complément d'un traitement spécifique de la tumeur, le traitement du myélome stade III avec au moins une lésion osseuse et dans la maladie de Paget aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %