

AVIS DE LA COMMISSION

05 février 2003

ZOMETA 4 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion
Boîte de 1

NOVARTIS PHARMA

acide zolédronique

Liste I

Date de l'AMM : 20 mars 2001

Rectificatif : 19 juillet 2002 (extension d'indication)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication «prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs) chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse.».

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

acide zolédronique

1.2. Originalité

Sans objet

1.3. Indications

- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH).
- **Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs) chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse.**

1.4. Posologie

cf. RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2002-1

M : Muscle et squelette
05 : Médicaments pour le traitement des désordres osseux
B : Médicaments agissant sur la minéralisation
A : Biphosphonates
08 : Acide zolédronique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Biphosphonates indiqués dans les métastases osseuses :

par voie injectable :

- acide pamidronique (AREDIA) 90 mg/10ml, 60 mg/10ml, 15 mg/5ml

voie orale :

- acide clodronique (CLASTOBAN) 400 mg, gélule
- acide clodronique sel disodique (LYTOS) 520 mg, comprimé

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

- acide clodronique sel disodique (LYTOS) 520 mg, comprimé

Le plus économique en coût de traitement :
acide pamidronique (AREDIA)

Le dernier inscrit :
acide pamidronique (AREDIA) JO du 11 janvier 2002

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Trois études de phase III avec deux posologies de ZOMETA 4 mg et 8 mg versus AREDIA ou placebo. On ne tiendra pas compte des résultats du bras 8 mg qui a été arrêté en raison de la toxicité rénale (posologie non retenue par l'AMM) et les patients ont reçu par la suite 4 mg pour chacune des études.

Etude 1

Etude de non infériorité, multicentrique randomisée en double aveugle versus acide pamidronique (AREDIA) 90 mg.

- N= 1 648 patients présentant au moins une métastase osseuse d'un cancer du sein ou au moins une lésion lytique d'un myélome multiple.

- 2 bras :

- ZOMETA 4 mg (N= 564)

- AREDIA 90 mg (N= 558)

- durée : traitement administré toutes les 3 à 4 semaines pendant 13 mois

Critères de jugement :

- critère principal : proportion de patients ayant au moins une complication osseuse (hors hypercalcémie) définie comme le recours à la radiothérapie ou la chirurgie osseuse, la survenue d'une fracture osseuse, d'une compression médullaire.

- critères secondaires :

La proportion de patients ayant présenté une complication osseuse hypercalcémie incluse, le délai jusqu'à la première complication osseuse, le nombre de complication osseuse par an, le délai jusqu'à progression des métastases osseuses

Résultats :

Proportion de patients ayant présenté une complication osseuse (hypercalcémie exclue) à 13 mois

	ZOMETA 4 mg	AREDIA 90 mg
Myélome multiple	86/183 (47%)	82/167 (49%)
Cancer du sein	162/378 (42,9%)	175/388 (45,1%)
Total	248/561 (44%)	257/555 (46%)

La proportion de patients ayant une complication osseuse à 13 mois dans le groupe traités par ZOMETA 4 mg est superposable à celle observée avec AREDIA.

Etude 2

Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo

- N= 773 patients ayant au moins une métastase osseuse d'un cancer bronchique non à petites cellules (NPC) et autres cancers (hors cancer du sein et prostate)

- 2 bras :

- ZOMETA 4 mg (N= 257)

- Placebo (N= 250)

- durée de traitement : 9 mois

Critères de jugement :

- critère principal : proportion de patients ayant présenté au moins une complication osseuse (hors hypercalcémie) définie comme le recours à la radiothérapie ou la chirurgie osseuse, la survenue d'une fracture osseuse, d'une compression médullaire.

- critères secondaires :

La proportion de patients ayant présenté une complication osseuse hypercalcémie incluse, le délai jusqu'à la première complication osseuse, le nombre de complication osseuse par an, le délai jusqu'à progression des métastases osseuses

Résultats :

Proportion de patients ayant présenté une complication osseuse (hypercalcémie exclue) à 9 mois

	ZOMETA 4 mg	Placebo
Cancer bronchique NPC	56/134 (42%)	59/130 (45%)
Autres tumeurs	41/123 (33%)	52/120 (43%)
Total	97/257 (38%)	111/250 (44%)

La proportion de patients ayant une complication osseuse à 9 mois dans le groupe traité par ZOMETA 4 mg n'était pas différente de celle du groupe placebo.

Pour les critères secondaires, le délai médian d'apparition de la première complication osseuse était plus tardif dans le groupe ZOMETA (230 jours) que dans le groupe placebo (163 jours).

Etude 3

Etude multicentrique randomisée en double aveugle versus placebo

- N= 643 patients ayant au moins une métastase osseuse d'un cancer de la prostate

- 2 bras :

- ZOMETA 4 mg (N= 214)

- Placebo (N= 208)

- durée de traitement 15 mois

Critères de jugement :

- critère principal : proportion de patients ayant présenté au moins une complication osseuse (hors hypercalcémie) définie comme le recours à la radiothérapie ou la chirurgie osseuse, la survenue d'une fracture osseuse, d'une compression médullaire.

- critères secondaires :

La proportion de patients ayant présenté une complication osseuse hypercalcémie incluse, le délai jusqu'à la première complication osseuse, le nombre de complication osseuse par an, le délai jusqu'à progression des métastases osseuses, modification du traitement antalgique.

Résultats :

Proportion de patients ayant présenté une complication osseuse (hypercalcémie exclue) à 15 mois

	ZOMETA 4 mg N= 214	Placebo N= 208	p
Cancer prostate	71/214 (33%)	92/208 (44%)	S

La proportion de patients ayant eu une complication osseuse à 15 mois dans le groupe traité par ZOMETA 4 mg est réduite de 11% par rapport à celle du bras placebo.

Pour les critères secondaires, le délai médian d'apparition de la première complication osseuse était plus tardif dans le groupe ZOMETA (> 421 jours) que dans le groupe placebo (321 jours).

3.2. Effets indésirables

Parmi les événements indésirables les plus fréquents constatés lors des trois études :

- douleurs osseuses
- fièvre
- nausées
- syndrome pseudo-grippal
- céphalées
- myalgies
- arthralgies
- vomissements

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les complications osseuses d'origine maligne sont des affections graves ;
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention ;
Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ;

Le niveau du service médical rendu par ZOMETA dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Le niveau d'amélioration du service médical rendu est modeste (de niveau III) en terme d'efficacité dans la prise en charge des métastases osseuses ostéocondensantes du cancer de la prostate vis à vis de la prise en charge habituelle.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

En dehors du traitement spécifique de la tumeur initiale, le traitement des métastases osseuses fait appel aux médicaments antalgiques, à la radiothérapie à visée antalgique et aux moyens orthopédiques.

D'autres biphosphonates sont également indiqués pour « le traitement des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie » : l'acide pamidronique (AREDIA), l'acide clodronique (CLASTOBAN ; LYTOS). Ce traitement vise à ralentir le développement des lésions squelettiques et à réduire la douleur liée à l'ostéolyse.

l'acide zolédronique (ZOMETA) représente une alternative ; il est par ailleurs le premier biphosphonate à être indiqué dans les métastases osseuses à prédominance ostéoblastique.

4.4. Population cible

Selon l'étude Harris « La cancérologie en 2001 », la population atteinte de métastases osseuses est de l'ordre de 50 000 cas. Dans cette population les localisations osseuses secondaires au cancer de la prostate représentent près de 10 000 patients.

4.5. 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 dans l'extension d'indication.

Par ailleurs la Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs.

4.5.1. Conditionnement

Est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%