



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 janvier 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 2 août 2000 par arrêté du 21 juillet 2000

DIDRONEL 400 mg, comprimé
plaquettes thermoformées PVDC polyéthylène PVC-aluminium de 14 comprimés
Code CIP : 333 062-0

Laboratoire PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS

étidronate
Liste I

Date de l'AMM : 20 mars 1981

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

Renouvellement conjoint de la spécialité :

DIDRONEL 200 mg, comprimé
plaquettes thermoformées PVDC polyéthylène PVC aluminium de 60 comprimés
Code CIP : 345 098-5

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

étidronate

1.2. Indications

DIDRONEL 200 mg, comprimé

Maladie de Paget de l'adulte, douloureuse ou non, en poussée évolutive ou compliquée.

Hypercalcémies malignes en relais du traitement par un bisphosphonate injectable

DIDRONEL 400 mg, comprimé

Traitement curatif de l'ostéoporose post-ménopausique, avec au moins un tassement vertébral.

Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent- prednisone.

1.3. Posologie

DIDRONEL 200 mg, comprimé

Voie orale - Réservé à l'adulte.

- Maladie de Paget :
la dose initiale recommandée pour la plupart des malades est de 5 mg/kg/jour, soit environ 2 comprimés par jour, pour une période maximale de 6 mois.
Des doses supérieures à 10 mg/kg/jour doivent être évitées sauf cas particulier, en raison du risque d'ostéomalacie : une surveillance médicale accrue s'impose et la durée du traitement ne devra pas dépasser 3 mois.
Le deuxième traitement ne sera entrepris qu'après une période de sevrage d'au moins trois mois et après mise en évidence de la réactivation de la maladie par les indices biochimiques (dès que ceux-ci sont élevés substantiellement ou se sont réapprochés des valeurs obtenues avant le premier traitement).
Dans aucun cas, la valeur de ce deuxième traitement ne devra dépasser celui du traitement initial. Un deuxième traitement prématuré n'est pas recommandé.
- Hypercalcémies malignes :
20 mg/kg/jour administrés le jour suivant la dernière dose de bisphosphonate IV, pendant 30 jours. La durée du traitement ne doit pas excéder 30 jours.

DIDRONEL 400 mg, comprimé

Voie orale - Réservé à l'adulte.

L'étidronate s'administre de façon cyclique avec du calcium, tous les 3 mois.

L'administration se fait selon le schéma suivant :

étidronate à raison de 1 comprimé à 400 mg par jour pendant 14 jours, puis pendant les 2 mois et demi suivant la prise d'étidronate, un apport de calcium à dose suffisante (en général 1000 mg par jour) et éventuellement de vitamine D à dose physiologique (en général 800 UI/jour) est recommandé.

Les données d'efficacité dans l'ostéoporose post-ménopausique sont fondées sur des études à 3 ans.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

DIDRONEL 200 mg

Avis de la commission du 21 juillet 1999 – Réévaluation

Dans l'indication maladie de Paget, le service médical rendu par cette spécialité est modéré.

DIDRONEL 400 mg

Avis de la commission du 4 décembre 1996

L'efficacité de l'etidronate a été démontrée au cours d'essais où le critère d'efficacité a été une augmentation de la densité minérale osseuse vertébrale. Des biopsies pratiquées dans des conditions normales d'utilisation jusqu'à 7 ans n'ont pas montré d'ostéomalacie généralisée. D'autre part, la tolérance semble bonne. Le rapport bénéfice/risque est donc satisfaisant.

Avis de la commission du 27 mai 1998

Extension d'indication dans la Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent- prednisone
Compte tenu du critère intermédiaire utilisé (densité minérale osseuse vertébrale), DIDRONEL présente une amélioration modeste (de niveau III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients nécessitant une corticothérapie supérieure à 3 mois.

Avis de la commission du 21 juillet 1999 – Réévaluation

Dans l'indication traitement curatif de l'ostéoporose post-ménopausique, le service médical rendu par cette spécialité est important.

Avis de la commission du 17 novembre 1999

Compte tenu du service médical rendu par DIDRONEL 400 mg, le maintien de sa prise en charge est justifié.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

M : MUSCLE ET SQUELETTE

M05 : MEDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES DESORDRES OSSEUX

M05B : MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LA STRUCTURE OSSEUSE ET LA MINÉRALISATION

M05BA : BISPHOSPHONATES

M05BA01 : acide étidronique

DIDRONEL 200 mg

1/ Maladie de Paget

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Bisphosphonates voie orale ou injectable indiqués dans la maladie de Paget.

- acide risédronique - ACTONEL 30 mg, comprimé pelliculé
- acide tiludronique- SKELID 200 mg, comprimé et ACIDE TILUDRONIQUE SANOFI PHARMA 200 mg, comprimé
- acide zolédronique - ACLASTA 5 mg, solution pour perfusion
- acide étidronique :
 - o ETIDRONATE DE SODIUM GGAM 200 mg
 - o ETIDRONATE MERCK 200 mg
 - o ETIDRONATE SANDOZ 200 mg
- acide pamidronique
 - o AREDIA 15 mg/5 ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
 - o AREDIA 60 mg/10 ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
 - o AREDIA 90 mg/10 ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
 - o OSTEPAM 15 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
 - o PAMIDRONATE DE SODIUM MERCK 15 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Médicaments à même visée thérapeutique

Calcitonines

- CADENS 50 UI/ml solution injectable
- CALCITONINE GNR 50 UI/ml solution injectable
- CALCITONINE PHARMY II 100 UI/ml solution injectable
- CALCITONINE PHARMY II 50 UI/ml solution injectable
- CALSYN 100 UI/ml solution injectable
- CALSYN 50 UI/0,5 ml solution injectable
- CIBACALCINE 0,25 mg poudre et solvant pour solution injectable
- CIBACALCINE 0,5 mg poudre et solvant pour solution injectable

2/ Hypercalcémies malignes

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Bisphosphonates

- acide étidronique :
 - o ETIDRONATE DE SODIUM GGAM 200 mg
 - o ETIDRONATE MERCK 200 mg
 - o ETIDRONATE SANDOZ 200 mg
- acide pamidronique
 - o AREDIA 15 mg/5 ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
 - o AREDIA 60 mg/10 ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
 - o AREDIA 90 mg/10 ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
 - o OSTEPAM 15 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
 - o PAMIDRONATE DE SODIUM MERCK 15 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
- acide clodronique - LYTOS
- acide ibandronique - BONDRONAT

Médicaments à même visée thérapeutique

Calcitonines

- CADENS 50 UI/ml solution injectable
- CALCITONINE GNR 50 UI/ml solution injectable
- CALCITONINE PHARMY II 100 UI/ml solution injectable
- CALCITONINE PHARMY II 50 UI/ml solution injectable
- CALSYN 100 UI/ml solution injectable
- CALSYN 50 UI/0,5 ml solution injectable
- CIBACALCINE 0,25 mg poudre et solvant pour solution injectable
- CIBACALCINE 0,5 mg poudre et solvant pour solution injectable

DIDRONEL 400 mg

1/ Traitement curatif de l'ostéoporose post-ménopausique

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Bisphosphonates

- o acide risédronique - ACTONEL 5 mg
- o acide étidronique-
 - ETIDRONATE DE SODIUM GGAM 400 mg
 - ETIDRONATE MERCK 400 mg
 - ETIDRONATE SANDOZ 400 mg
- o acide alendronique - FOSAMAX 10 mg et 70 mg
- o acide alendronique + vitamine D - FOSAVANCE

Médicaments à même visée thérapeutique

Le raloxifène, le ranélate de strontium (non commercialisé) et le téraparatide.

Le calcium et la vitamine D sont utilisés le plus souvent en traitement adjuvant.

2/ Prévention de l'ostéoporose cortisonique

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Bisphosphonates

acide alendronique - FOSAMAX 5 mg

acide risédronique - ACTONEL 5 mg

acide étidronique – génériques de DIDRONEL 400 mg

- ETIDRONATE DE SODIUM GGAM 200 mg
- ETIDRONATE MERCK 200 mg
- ETIDRONATE SANDOZ 200 mg

Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée par le laboratoire.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

DIDRONEL 200 mg comprimé

Selon le panel IMS DOREMA CMA été 2005, cette spécialité a fait l'objet 10 000 prescriptions dont 62% dans l'ostéoporose et 38% dans la maladie de paget.

A noter que DIDRONEL 200 mg n'a pas l'AMM dans l'ostéoporose.

La posologie journalière moyenne est de 1 comprimé dans l'ostéoporose et de 2 comprimés dans la maladie de Paget.

La posologie dans l'ostéoporose est inférieure à celle préconisée dans le RCP du DIDRONEL 400 mg.

DIDRONEL 400 mg comprimé

Selon le panel IMS DOREMA CMA été 2005, cette spécialité a fait l'objet 98 000 prescriptions. Elle est prescrite à 75% dans l'ostéoporose et à 2% dans la polyarthrite rhumatoïde. La posologie journalière moyenne dans l'ostéoporose est de 1 comprimé par jour.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

6.1.1. DIDRONEL 200 mg

Maladie de Paget

La maladie de Paget est une affection osseuse localisée, 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).

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est moyen.

En raison de sa faible puissance anti-résorptive, l'etidronate n'a plus sa place dans le traitement de la maladie de Paget.

Il existe d'autres bisphosphonates plus efficaces administrés par voie orale ou injectable. Des études comparatives ont démontré la supériorité en termes d'efficacité des bisphosphonates de deuxième génération (tiludronate et risédronate) par rapport à l'etidronate.

Les bisphosphonates administrés par voie parentérale (acide pamidronique et l'acide zolédronique) ont l'avantage d'une action plus rapide et plus durable que celle des bisphosphonates oraux.

Par ailleurs, la marge thérapeutique de l'etidronate est étroite : l'effet anti-résorptif est proche de l'effet inhibiteur de la minéralisation osseuse.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant.

Hypercalcémies malignes

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique

Son rapport efficacité/effets indésirables est faible

Il s'agit d'un médicament de deuxième intention (en relais du traitement par un bisphosphonate injectable).

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant.

6.1.2. DIDRONEL 400 mg

Ostéoporose post-ménopausique

L'ostéoporose post-ménopausique se caractérise par une augmentation du risque de fracture dont certaines peuvent être graves et engager par leurs conséquences le pronostic vital, réduire l'autonomie et dégrader la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Ostéoporose cortico-induite

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires. Elle est caractérisée par une diminution de masse osseuse et une altération de la microarchitecture de l'os, augmentant la fragilité osseuse et le risque fracturaire.

La perte osseuse est précoce et elle est particulièrement importante durant les 3 premiers mois de traitement.

Il s'agit d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

La place de DIDRONEL 400 mg dans la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite est importante.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

6.2.1. DIDRONEL 200 mg

Maladie de Paget

L'objectif du traitement de la maladie de Paget est la suppression des douleurs et la prévention des complications articulaires, osseuses ou neurologiques, en arrêtant la progression de la maladie dans les pièces osseuses atteintes.

Les bisphosphonates constituent le traitement de première intention.

Ils réduisent, voire normalisent, le taux des marqueurs biochimiques (phosphatases alcalines sériques totales ou osseuses) dont l'augmentation témoigne de l'hyper-remodelage osseux. Ils sont efficaces sur les douleurs et plus irrégulièrement sur les atteintes neurologiques.

Cependant, aucun bisphosphonate n'a démontré sa capacité à prévenir des complications telles que la surdité, les fractures, les déformations osseuses ou à modifier l'histoire naturelle de la maladie.

Selon les experts, au vu de sa faible puissance anti-résorptive, l'etidronate n'a plus sa place dans le traitement de la maladie de Paget.

Les alternatives thérapeutiques sont constituées par l'acide risédronique et l'acide tiludronique qui permettent un traitement ambulatoire par voie orale et par l'acide pamidronique et l'acide zolédronique qui ont l'avantage d'une action plus rapide et plus durable que les bisphosphonates oraux, mais nécessitent une administration par voie intraveineuse.

Hypercalcémies malignes

La prise en charge des hypercalcémies repose avant tout sur une réhydratation intensive pour lutter contre la déshydratation et les conséquences hydro-électrolytiques de l'hypercalcémie et sur la suppression des apports calciques.

Les bisphosphonates I.V. constituent le traitement de référence des hypercalcémies sévères.

Selon les experts, en raison de sa faible puissance anti-résorptive (efficacité inférieure à celle des bisphosphonates IV), l'etidronate ne doit pas être utilisé dans le traitement des hypercalcémies malignes.

6.2.2. DIDRONEL 400 mg

Traitement curatif de l'ostéoporose post-ménopausique

L'objectif du traitement de l'ostéoporose est la prévention des fractures.

Avant l'instauration de tout traitement anti-ostéoporotique, il convient de rechercher et de corriger les carences en calcium et vitamine D. La supplémentation vitamino-calcique devra être poursuivie pendant toute la durée du traitement.

Les bisphosphonates, les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERM), les dérivés de la parathormone (tériparatide) et le ranélate de strontium sont indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

Le choix du traitement anti-ostéoporotique est fonction de l'âge, de l'existence de fractures par fragilité, de facteurs de risque et des résultats de la densitométrie pratiquée chez les femmes à risque. Les traitements de l'ostéoporose, comme dans le cas de toute maladie chronique, ne sont efficaces qu'en cas d'observance optimale.

Seuls certains bisphosphonates et le ranélate de strontium (non commercialisé) réduisent à la fois le risque de fractures vertébrales et de hanche.

L'étidronate ne sera utilisé que si la fracture est vertébrale.

Selon les recommandations de l'AFSSAPS, la place de l'étidronate est aujourd'hui très réduite compte tenu du niveau de preuve anti-fracturaire inférieur à celui des autres bisphosphonates.

Référence : Recommandation AFSSAPS (actualisation 2005). Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique.

Ostéoporose cortico-induite

La prévention de l'ostéoporose doit être systématiquement envisagée lors d'une corticothérapie. L'effet des corticoïdes sur l'os est maximal dès les premiers mois de traitement, DIDRONEL 400 mg permet de prévenir la perte de masse osseuse dès le début de la corticothérapie.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

DIDRONEL 200 mg

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'A.M.M.

DIDRONEL 400 mg

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'A.M.M.

6.3.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 65% (DIDRONEL 400 mg)