



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 mars 2006

**PAMIDRONATE DE SODIUM FAULDING 3 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
5 ml en flacon (verre), boîte de 5 : 359 728-6**

**PAMIDRONATE DE SODIUM FAULDING 3 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
10 ml en flacon (verre), boîte de 1 : 359 729-2**

**PAMIDRONATE DE SODIUM FAULDING 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
10 ml en flacon (verre), boîte de 1 : 359 730-0**

**PAMIDRONATE DE SODIUM FAULDING 9 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
10 ml en flacon (verre), boîte de 1 : 359 731-7**

Laboratoire FAULDING PHARMACEUTICALS

pamidronate de sodium

Liste I. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM : : 22 juillet 2002

(enregistrement par reconnaissance mutuelle ; procédure abrégée)

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription.

Inscription aux Collectivités dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire ou chirurgie osseuse, hypercalcémie) chez des patients atteints de cancer du sein avec métastases osseuses ou myélomes multiples avec lésions osseuses, en complément du traitement spécifique de la tumeur.
(modification du libellé d'indication - rectificatif d'AMM du 20 janvier 2005)

Note. Ancien libellé d'indication : : « Lésions ostéolytiques chez les patients présentant des métastases osseuses associées à un cancer du sein en complément du traitement spécifique de la tumeur. Myélomes multiples de stade III ».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

pamidronate de sodium

1.2. Indications

- Traitement de l'hypercalcémie d'origine maligne.
- Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire ou chirurgie osseuse, hypercalcémie) chez des patients atteints de cancer du sein avec métastases osseuses ou myélomes multiples avec lésions osseuses, en complément du traitement spécifique de la tumeur (**modification du libellé d'indication**).

1.3. Posologie

La vitesse de perfusion ne doit pas excéder 60 mg/heure (1 mg/main) et la concentration de pamidronate de sodium ne doit pas excéder 90mg/250ml dans la solution pour perfusion.

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale établie ou suspectée (par exemple ceux ayant une hypercalcémie d'origine maligne ou un myélome multiple), il est recommandé que la vitesse de perfusion n'excède pas 20 mg/heure (voir aussi "*insuffisance rénale*").

Une dose de 90 mg doit normalement être diluée dans 250 ml d'une solution pour perfusion et perfusée pendant 2 heures. Cependant chez les patients atteints de myélome multiple et chez ceux atteints d'hypercalcémie d'origine maligne, il est recommandé de ne pas administrer plus de 90 mg dans 500 ml sur une durée de 4 heures.

Il n'y a pas d'expérience clinique sur l'utilisation de ce produit chez l'enfant.

Hypercalcémie d'origine maligne :

Il est recommandé d'hydrater le patient avec une solution de chlorure de sodium 0,9% avant et pendant le traitement.

La dose totale recommandée à utiliser pour une cure thérapeutique est fonction du taux de la calcémie initiale. Les indications suivantes découlent 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.

Calcium sérique initial		Dose totale recommandée
(mol/litre)	(mg %)	(mg)
Jusqu'à 3,0	Jusqu'à 12,0	15-30
3,0-3,5	12,0-14,0	30-60
3,5-4,0	14,0-16,0	60-90
>4,0	>16,0	90

La dose totale de pamidronate de sodium peut être administrée en une perfusion unique ou en plusieurs perfusions réparties sur 2 à 4 jours consécutifs.

La dose maximale par cure est de 90 mg que ce soit pour les cures initiales ou les cures ultérieures.

Une diminution importante de la calcémie est généralement observée 24-48 heures après l'administration de pamidronate et la normalisation est obtenue normalement dans les 3 à 7 jours. Si la normalisation de la calcémie n'est pas obtenue dans ce délai, une autre dose

peut être administrée. La durée de la réponse peut varier d'un patient à l'autre et le traitement peut être renouvelé lorsque l'hypercalcémie récidive.
L'expérience clinique actuelle suggère une diminution de l'efficacité thérapeutique en cas d'administration réitérée du produit.

Myélomes multiples de stade III

La dose recommandée est de 90 mg toutes les 4 semaines.

Lésions ostéolytiques avec métastases osseuses associées au cancer du sein

La dose recommandée est de 90 mg toutes les 4 semaines. Cette dose peut être administrée aussi à des intervalles de 3 semaines pour coïncider avec la chimiothérapie si nécessaire.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

M : MUSCLE ET SQUELETTE
M05 : MEDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES DESORDRES OSSEUX
M05B : MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LA STRUCTURE OSSEUSE ET LA MINÉRALISATION
M05BA : DIPHOSPHONATES
M05BA03 : Pamidronique acide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Dans le « traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie, en complément du traitement spécifique de la tumeur » :

- Traitement du myélome stade III avec au moins une lésion osseuse.

Spécialités à base d'acide clodronique (voie orale)

- CLASTOBAN 400 mg, gélule
- CLASTOBAN 800 mg, comprimé pelliculé
- CLODRONATE DE SODIUM G GAM 400 mg, comprimé enrobé
- CLODRONATE DE SODIUM G GAM 800 mg, comprimé pelliculé
- LYTOS 520 mg, comprimé pelliculé

Autres spécialités à base d'acide pamidronique (voie parentérale)

- AREDIA 15 mg/5 ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
- AREDIA 60 mg/10 ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
- AREDIA 90 mg/10 ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
- OSTEPAM 15 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
- PAMIDRONATE DE SODIUM MERCK 15 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Dans le « traitement des états liés à l'augmentation de l'activité ostéoclastique :

- lésions ostéolytiques chez des patients présentant des métastases osseuses associées à un cancer du sein,
- myélome multiple stade III ».

Spécialités à base d'acide pamidronique (voie parentérale)

- PAMINJECT 3 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

- Dans la « prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses.
- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs avec ou sans métastases ».

Spécialités à base d'acide ibandronique (voie parentérale)

- BONDRONAT 6 mg/6 ml, solution à diluer pour perfusion IV

Dans la « 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 ».

Spécialités à base d'acide zolédronique (voie parentérale)

- ZOMETA 4 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion
- ZOMETA 4 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Rappel.

Actuellement, deux bisphosphonates ont un libellé d'indication avec une formulation analogue à celle de PAMIDRONATE FAULDING :

- ZOMETA, acide zolédronique, [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].
- BONDRONAT, acide ibandronique [Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et avec métastases osseuses.]

Les laboratoires FAULDING se sont appuyés sur les résultats d'une analyse bibliographique pour justifier le changement de libellé d'indication A.M.M.¹ du PAMIDRONATE DE SODIUM FAULDING. Les résultats de 4 études cliniques (publiées) comparatives réalisées chez des patients ayant un cancer du sein et/ou un myélome de stade III avec des atteintes osseuses ont été retenus : l'une des études a été réalisée versus acide zolédronique (Rosen et al. 2001; CPMP 2001) ; les trois autres ont comparé l'acide pamidronique à un placebo.

Aucune étude versus acide ibandronique n'a été présentée.

3.1. Efficacité

- Trois études contre placebo ont été présentées :

Chez 392 patients recevant une chimiothérapie pour un myélome multiple de stade III et avec au moins une lésion ostéolytique (**Berenson et al. 1996, 1998**), pamidronate 90 mg administré par voie IV toutes les 4 semaines a été plus efficace qu'un placebo pour réduire la proportion de patients ayant des fractures osseuses ou nécessitant une radiothérapie après 9 mois (1996) et 21 mois (1998) de traitement.

¹ Ancien libellé : *Lésions ostéolytiques chez les patients présentant des métastases osseuses associées à un cancer du sein en complément du traitement spécifique de la tumeur. Myélomes multiples de stade III.*
Nouveau libellé : *Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire ou chirurgie osseuse, hypercalcémie) chez des patients atteints de cancer du sein avec métastases osseuses ou myélomes multiples avec lésions osseuses, en complément du traitement spécifique de la tumeur.*

Dans deux études cliniques réalisées chez des patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein et ayant au moins une lésion ostéolytique [**Hortobagyi et al (1996, 1998)**, 382 patientes ; **Theriault et al (1999)**, 374 patientes], l'administration de 90 mg de pamidronate par voie IV toutes les 4 semaines pendant 24 mois a été plus efficace qu'un placebo pour retarder le délai médian d'apparition du premier événement osseux et pour réduire le nombre de patientes ayant un tel événement.

- L'étude clinique ayant comparé l'acide zolédronique à l'acide pamidronique a été présentée dans le cadre de la procédure d'enregistrement européenne de ZOMETA (Cf. l'EPAR de ZOMETA). Ses résultats ont déjà été analysés par la Commission de transparence (Avis ZOMETA du 5 février 2003).

Pour rappel, cette étude a été réalisée chez des patients ayant au moins une métastase osseuse d'un cancer du sein ou au moins une lésion lytique d'un myélome multiple. Elle a comparé l'efficacité de l'acide zolédronique 4 mg I.V. (564 patients) à celle de l'acide pamidronique 90 mg I.V. (558 patients) , tous deux administrés toutes les 3 à 4 semaines pendant 13 mois. Les résultats ont permis de conclure à la non-infériorité de l'acide zolédronique 4 mg par rapport à l'acide pamidronique 90 mg en termes de proportions 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 ou d'une compression médullaire.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont la survenue d'un syndrome pseudogrippal et d'une fièvre de courte durée.
(Cf. RCP).

3.3. Conclusion

Les études cliniques réalisées chez des patients ayant un cancer du sein traités par chimiothérapie ou un myélome multiple de stade III avec au moins une métastase osseuse de type ostéolytique ont démontré que le pamidronate disodique (90 mg voie IV toutes les 4 semaines) par rapport à un placebo réduit les douleurs osseuses et prévient ou retarde la survenue des complications affectant l'os.

L'acide zolédronique (4 mg voie IV toutes les 3 à 4 semaines) n'est pas inférieur au pamidronate disodique (90 mg voie IV toutes les 3 à 4 semaines), après 13 mois de traitement, en termes de proportions 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 ou d'une compression médullaire.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire ou chirurgie osseuse, hypercalcémie) chez des patients atteints de cancer du sein avec métastases osseuses ou myélomes multiples avec lésions osseuses, en complément du traitement spécifique de la tumeur :

4.1. Service médical rendu

Les métastases osseuses associées à un cancer du sein ou à un myélome de stade III peuvent être à l'origine de complications osseuses graves, à l'origine d'une morbidité importante sous forme notamment de fractures osseuses, d'une hypercalcémie secondaire aux lésions ostéolytiques, de compression médullaire et de douleurs osseuses intenses.

PAMIDRONATE DE SODIUM FAULDING entre dans le cadre d'un traitement préventif de ces complications et est utilisé en première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (dont les autres spécialités à base d'acide pamidronique).

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par les patients relevant de l'indication (patients atteints de cancer du sein avec métastases osseuses ou de myélomes multiples avec lésions osseuses) peut être considéré comme important.

Retarder, chez ces patients, les complications liées à la présence de métastases osseuses et réduire la douleur liée à l'ostéolyse est un besoin de Santé publique. Toutefois, PALMIDRONATE FAULDING n'apporte pas une réponse à ce besoin différente de celle apportée par les thérapeutiques existantes, notamment par les bisphosphonates, dont les spécialités à base de pamidronate déjà disponibles.

Au vu des données des essais cliniques, il n'est pas attendu de cette spécialité d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport aux traitements existants (notamment par la spécialité ZOMETA).

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables du pamidronate dans cette indication est important.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités PAMIDRONATE DE SODIUM FAULDING 3 mg/ml, 6 mg/ml et 9 mg/ml en solution à diluer pour perfusion n'apportent pas d'amélioration du service médical (ASMR de niveau V) par rapport aux autres spécialités à base de pamidronate en solution injectable.

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.

Chez les patients ayant un cancer du sein ou un myélome de stade III avec des atteintes osseuses (métastases), les bisphosphonates visent à ralentir le développement des lésions squelettiques et à réduire la douleur liée à l'ostéolyse.

En dehors de l'acide pamidronique, d'autres bisphosphonates par voie parentérale peuvent aussi être utilisés.

L'acide zolédronique (ZOMETA) est par ailleurs le seul bisphosphonate à être indiqué dans les métastases osseuses à prédominance ostéoblastique.

4.4. Population cible

1- Dans le myélome multiple avec lésion(s) osseuse(s)

En 2 000, l'incidence du myélome et du plasmocytome a été de l'ordre de 3 000 cas (3 111 cas de myélome et de plasmocytome selon l'enquête FRANCIM et 2 868 cas de myélome selon GLOBOCAN 2000).

En faisant les hypothèses suivantes :

- le plasmocytome solitaire ne représente qu'une très faible proportion parmi les tumeurs plasmocytaires
- en l'absence de donnée précise sur la fréquence des lésions osseuses, cette fréquence est estimée par celle des stades III, soit environ 50% des cas.

Soit de l'ordre de 1 500 cas.

2- Dans le cancer du sein avec métastase osseuses

Cette sous-population est représentée par :

- les patientes diagnostiquées d'emblée à un stade métastatique
- ou les patientes diagnostiquées à un stade localisé ou localement avancé (35 700 à 39 900 cas) et qui ont évolué vers le stade métastatique.
- et ayant au moins une métastase osseuse.

Ces deux sous populations sont estimées à partir des données suivantes :

- En France, l'incidence du cancer du sein a été estimée à environ 42 000 cas en 2000
- Le stade métastatique d'emblée représente 5%² à 15%³ des cas, soit 2 100 à 6 300 cas.
- Le stade métastatique après évolution locale représente 28% (données Louis Harris 2003) des cas, soit 10 000 à 11 200 cas.

Soit au total, de l'ordre de 12 100 à 17 500 cas métastatiques.

En l'absence de données permettant d'estimer la proportion de métastases osseuses parmi l'ensemble des métastases du cancer du sein, la population cible du pamidronate dans cette indication est au maximum comprise entre 12 100 et 17 500 cas annuels.

² FRANCIM

³ enquête FLNCC

4.5. Recommandations de la Commission de transparence

- 4.5.1 Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Note : La réserve hospitalière des bisphosphonates ayant été levée en mars 2000, la Commission a également rendu un avis pour une inscription Sécurité sociale de ces spécialités.

- Taux de remboursement : 65%.
- Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

- 4.5.2 Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics **sous réserve d'une demande d'inscription en ville.**