



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 novembre 2016

tiludronate disodique hémihydraté

SKELID 200 mg, comprimé

B/28 (CIP : 34009 338 553 2 1)

Laboratoire HAC PHARMA

Code ATC	M05BA05 (bisphosphonate)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement de la maladie de Paget. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 29/05/1995 Dernier rectificatif le 25/03/2016 (cf. annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2015 M M05 M05B M05BA M05BA05	Système musculo-squelettique Médicaments pour le traitement des maladies osseuses Médicaments affectant la structure de l'os et la minéralisation Bisphosphonates acide tiludronique

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19/03/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 14/12/2011, la Commission a considéré que le SMR de SKELID 200 mg restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« SKELID est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la maladie de Paget. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} mars 2012 au 20 février 2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, suite aux recommandations du PRAC de 2015, le risque d'ostéonécrose du conduit auditif externe a été ajouté au RCP de l'ensemble des bisphosphonates dont l'acide tiludronique (cf. tableau en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2016), SKELID 200 mg n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 14/12/2011, la place de SKELID 200 mg dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 14/12/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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).

► Au vu des données de tolérance, la Commission de la Transparence considère que le rapport efficacité/effets indésirables de SKELID, comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe des bisphosphonates, reste modéré.

► Cette spécialité est un médicament de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► **Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SKELID 200 mg reste important dans l'indication de l'AMM.**

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Tableau illustrant les modifications apportées au RCP depuis la dernière évaluation

Rubriques impactées	Ancien RCP	RCP du 25 Mars 2016
Rubrique 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi	<u>Précautions d'emploi</u>	<u>Précautions d'emploi</u>
	Le tiludronate n'est pas métabolisé et est excrété inchangé par le rein. Le tiludronate doit être administré avec précaution en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 90 ml/min) et insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min) (surveillance régulière de la fonction rénale).	Le tiludronate n'est pas métabolisé et est excrété inchangé par le rein. Le tiludronate doit être administré avec précaution en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 90 ml/min) et insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min) (surveillance régulière de la fonction rénale).
	Les patients doivent bénéficier d'un apport suffisant en calcium et en vitamine D. Les troubles du métabolisme calcique (hypocalcémie, déficit en vitamine D) doivent être contrôlés avant de commencer le traitement.	Les patients doivent bénéficier d'un apport suffisant en calcium et en vitamine D. Les troubles du métabolisme calcique (hypocalcémie, déficit en vitamine D) doivent être contrôlés avant de commencer le traitement.
	Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection localisée (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients cancéreux recevant un traitement par des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale.	Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection localisée (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients cancéreux recevant un traitement par des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale.
	Un examen dentaire avec soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement par bisphosphonates chez les patients ayant des facteurs de risque concomitants (par exemple: cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes ou mauvaise hygiène buccodentaire).	Un examen dentaire avec soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement par bisphosphonates chez les patients ayant des facteurs de risque concomitants (par exemple: cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes ou mauvaise hygiène buccodentaire).
	Pendant le traitement, ces patients doivent éviter, si possible les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonates. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de donnée disponible suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonates réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le	Pendant le traitement, ces patients doivent éviter, si possible les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonates. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de donnée disponible suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonates réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le

	jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.	jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel. L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.
Rubrique 4.8. Effets indésirables	Les évènements indésirables sont classés selon les catégories suivantes: Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). <u>Affections gastro-intestinales</u> - Fréquent: douleurs abdominales, nausées, diarrhées. Ces effets sont d'intensité légère à modérée et leur incidence est liée à la dose. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> - Peu fréquent: rash. <u>Affections du système nerveux</u> - Rare: sensations vertigineuses, céphalées. <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> - Rare: asthénie. <u>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</u>	Les évènements indésirables sont classés selon les catégories suivantes: Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). <u>Affections gastro-intestinales</u> - Fréquent: douleurs abdominales, nausées, diarrhées. Ces effets sont d'intensité légère à modérée et leur incidence est liée à la dose. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> - Peu fréquent: rash. <u>Affections du système nerveux</u> - Rare: sensations vertigineuses, céphalées. <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> - Rare: asthénie. <u>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</u> - Très rare: Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates).

	• Fréquence indéterminée: douleurs osseuses. Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare): fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates).	• Fréquence indéterminée: douleurs osseuses. Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare): fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates).
--	--	--