

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 septembre 2019

acide ibandronique

BONDRONAT 6 mg, solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre de 6 ml (CIP : 34009 363 485 7 8)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Code ATC	M05BA06 (bisphosphonates)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	AMM initiale : 31/10/2003	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement	
Classement ATC	M M05 M05B M05BA M05BA06	Muscle et squelette Médicaments pour le traitement des désordres osseux Médicaments agissant sur la minéralisation Bisphosphonates acide ibandronique

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 28/10/2014.

Dans son dernier avis de renouvellement du 3 juin 2015, la Commission a considéré que le service médical rendu de BONDRONAT était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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. »

03.2 Posologie

« La dose recommandée pour la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses est de 6 mg par voie intraveineuse administré toutes les 3-4 semaines. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été fournie par le laboratoire.

04.2 Tolérance

► Une étude de tolérance a été présentée par le laboratoire¹. Cette dernière n'est pas susceptible de modifier les dernières données connues de tolérance.

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 25 juin 2016 au 24 juin 2017). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été évalué au cours de cette période.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans les rubriques suivantes (cf. annexe) :

- Effets indésirables (EI) : identification de nouveaux EI rares
- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : les facteurs de risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) devant être pris en compte ont été précisés. La prise en charge de l'ONM a été rappelée.

► Au vu de ces données, le profil de tolérance connu de BONDRONAT n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données fournies par le laboratoire 1170 boîtes de BONDRONAT 6 mg ont été vendues en ville entre janvier 2015 et décembre 2017. Aucune donnée IMS n'est disponible, BONDRONAT n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 3 juin 2015, la place de BONDRONAT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Luedders et al. Lack of difference in acute nephrotoxicity of intravenous bisphosphonates zoledronic acid and ibandronate in women with breast cancer and bone metastases. Anticancer Res. 2015 Mar

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 03 juin 2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les complications osseuses d'origine maligne sont des affections graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de BONDRONAT, comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe des biphosphonates, est modéré.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BONDRONAT 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.

RCP de 2014 de la spécialité : Bondronat® 6 mg, solution à diluer pour perfusion	RCP actuel de la spécialité : (rectificatifs en date du 04 septembre 2018) Bondronat® 6 mg, solution à diluer pour perfusion
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] <u>Ostéonécrose de la mâchoire</u> Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse. La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients atteints d'ostéoporose traités par bisphosphonates per os. Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccale). Au cours du traitement, ces patients doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive. Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. Chez les patients nécessitant une intervention dentaire, aucune donnée ne permet de suggérer que l'arrêt du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation de l'état clinique par le médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patient, en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] <u>Ostéonécrose de la mâchoire</u> Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse. La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients atteints d'ostéoporose traités par bisphosphonates per os. Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccale). Au cours du traitement, ces patients doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive. Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. Chez les patients nécessitant une intervention dentaire, aucune donnée ne permet de suggérer que l'arrêt du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation de l'état clinique par le médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patient, en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque. Depuis la commercialisation, des ostéonécroses de la mâchoire (ONM) ont été très rarement rapportées chez les patients recevant Bondronat dans des indications en oncologie (voir rubrique 4.8). L'instauration du traitement ou d'un

	nouveau cycle de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche. Un examen bucco-dentaire avec des soins dentaires préventifs et une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque sont recommandés avant d'initier un traitement par Bondronat chez les patients présentant des facteurs de risque. Les facteurs de risque suivants doivent être pris en considération lors de l'évaluation du risque de développer une ONM chez un patient : • Puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé lorsque la molécule est puissante), voie d'administration (risque plus élevé lors d'une administration parentérale) et dose cumulée de traitement inhibiteur de la résorption osseuse. • Cancer, présence de comorbidités (telles que anémie, coagulopathies, infection), tabagisme. • Traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou. • Mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives telles que les extractions dentaires. Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, non-cicatrisation de plaies ou écoulement au cours d'un traitement par Bondronat. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance de l'administration de Bondronat. La prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste, stomatologue ou chirurgien maxillo-facial ayant une expertise dans l'ONM. Une interruption temporaire du traitement par Bondronat doit être envisagée jusqu'à résolution complète de l'ONM et réduction des facteurs de risque lorsque cela est possible.
--	---

Ostéonécrose du conduit auditif externe

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 possibles de l'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou des facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité de survenue d'une 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.

4.8. Effets indésirables

[...]Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organes et catégorie de fréquence selon la classification MedRA. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: 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 $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables rapportés lors d'une administration intraveineuse de Bondronat

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infection	Cystite, vaginite, candidose orale			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Néoplasme cutané bénin				
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, trouble de la crase sanguine				

4.8. Effets indésirables

[...]Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organes et catégorie de fréquence selon la classification MedRA. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: 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 $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables rapportés lors d'une administration intraveineuse de Bondronat

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infection	Cystite, vaginite, candidose orale			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Néoplasme cutané bénin				
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, trouble de la crase sanguine				
Affections du	Hypersensibilité	Exacerbation			

Affections du système immunitaire	Hypersensibilité †, bronchospasme †, œdème de Quincke† Réaction /choc anaphylactique† **	Exacerbation d'asthme			
Affections endocriniennes	Troubles parathyroïdiens				
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie**	Hypophosphatémie			
Affections psychiatriques	Troubles du sommeil, anxiété, humeur labile				
Affections du système nerveux	Céphalées, vertige, dysgueusie (altération du goût)	Troubles cérébrovasculaires, lésion nerveuse radiculaire, amnésie, migraine, névralgie, hypertonie, hyperesthésie, paresthésie péri-buccale, parosmie			
Affections oculaires	Cataracte	Inflammation oculaire†**			
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Surdité				
Affections cardiaques	Bloc de branche	Ischémie myocardique, troubles cardiovasculaires, palpitations			
système immunitaire	é†, bronchospasme†, œdème de Quincke† Réaction /choc anaphylactique †**	d'asthme			
Affections endocriniennes	Troubles parathyroïdiens				
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie*	Hypophosphatémie			
Affections psychiatriques	Troubles du sommeil, anxiété, humeur labile				
Affections du système nerveux	Céphalées, vertige, dysgueusie (altération du goût)	Troubles cérébrovasculaires, lésion nerveuse radiculaire, amnésie, migraine, névralgie, hypertonie, hyperesthésie, paresthésie péri-buccale, parosmie			
Affections oculaires	Cataracte	Inflammation oculaire†**			
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Surdité				
Affections cardiaques	Bloc de branche	Ischémie myocardique, troubles cardiovasculaires, palpitations			
Affections respiratoires, thoraciques	Pharyngite	Œdème pulmonaire, stridor			

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pharyngite	Oedème pulmonaire, stridor			
Affections gastro intestinales	Diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleur gastro intestinale, affection dentaire	Gastro-entérite, dysphagie, gastrite, ulcération buccale, chéilite			
Affections hépatobiliaires	Lithiase biliaire				
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Trouble cutané, ecchymoses	Rash, alopecie			
Affections musculo squelettiques et systémiques	Arthrose, myalgie, arthralgie, atteinte articulaire, douleur osseuse	Fractures fémorales atypiques sous trochantériennes et diaphysaires †	Ostéonécrose de la mâchoire †**		
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, kyste rénal				
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur pelvienne				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, syndrome pseudo grippal, oedème périphérique, asthénie, polydipsie	Hypothermie			
Investigation	Augmentation	Augmentation			

et médiastinales					
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleur gastro-intestinale, affection dentaire	Gastro-entérite, dysphagie, gastrite, ulcération buccale, chéilite			
Affections hépatobiliaires	Lithiase biliaire				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Trouble cutané, ecchymoses	Rash, alopecie	Syndrome de Stevens Johnson†, érythème polymorphe†, dermatite bulleuse†		
Affections musculo squelettiques et systémiques	Arthrose, myalgie, arthralgie, atteinte articulaire, douleur osseuse	Fractures fémorales atypiques sous trochantériennes et diaphysaires †	Ostéonécrose de la mâchoire †** Ostéonécrose du conduit auditif externe (effet de classe des bisphosphonates) †		
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, kyste rénal				
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur pelvienne				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, syndrome pseudo grippal, oedème périphérique, asthénie,	Hypothermie			

ns	des Gamma-GT, augmentation de la créatinine	des phosphatases alcalines, perte de poids			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Lésion, douleur au site d'injection				

[...]

Ostéonécrose de la mâchoire

Une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez des patients traités par bisphosphonates. La majorité des cas rapportés concernait des patients atteints de cancer, néanmoins certains de ces cas ont été également rapportés chez des patients traités pour ostéoporose. L'ostéonécrose de la mâchoire est généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite). Sont considérés également comme facteurs de risque un diagnostic de cancer, une chimiothérapie, une radiothérapie, les corticoïdes et une mauvaise hygiène buccale (voir rubrique 4.4).

	polydipsie				
Investigations	Augmentation des Gamma-GT, augmentation de la créatinine	Augmentation des phosphatases alcalines, perte de poids			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Lésion, douleur au site d'injection				

[...]

Ostéonécrose de la mâchoire

~~Une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez des patients traités par bisphosphonates. La majorité des cas rapportés concernait des patients atteints de cancer, néanmoins certains de ces cas ont été également rapportés chez des patients traités pour ostéoporose. L'ostéonécrose de la mâchoire est généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite). Sont considérés également comme facteurs de risque un diagnostic de cancer, une chimiothérapie, une radiothérapie, les corticoïdes et une mauvaise hygiène buccale (voir rubrique 4.4).~~

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints de cancer traités par des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse, tels que l'acide ibandronique (voir rubrique 4.4). Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés avec l'acide ibandronique depuis sa commercialisation.

[...].