

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 novembre 2013

### ZOMETA 4mg/100 ml, solution pour perfusion

B/1 (CIP : 34009 217 526 4 9)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

DCI	Acide zolédronique
Code ATC (2012)	M05BA08 (biphosphonates)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« - Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs) chez des patients adultes atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse.</p> <p>- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH) chez des patients adultes.»</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	20/03/2001 (procédure centralisée)  ZOMETA fait l'objet d'un plan de gestion des risques mis en place lors de l'obtention de son AMM en 2001
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classement ATC	2012 M                    Système musculo-squelettique M05                Médicaments pour le traitement des désordres osseux M05B              Médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation  M05BA            Bisphosphonates M05BA08        Acide zolédronique

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la demande de renouvellement de l'inscription de la spécialité ZOMETA 4 mg/100 ml sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, inscrite pour une durée spécifique à compter du 9 mai 2012.

En effet, ZOMETA 4 mg/100 ml a été inscrit le 9 mai 2012 (JO du 8 mai 2012) en remplacement de la spécialité ZOMETA 4 mg/5 ml suite à l'avis favorable de la Commission de la transparence du 28 février 2012 et a bénéficié du report de l'inscription en cours pour ZOMETA 4 mg/5 ml qui avait été réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux à compter du 06/11/2008 pour une durée de 5 ans.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

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

Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH) chez des patients adultes. »

### 03.2 Posologie

« *Prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse*

#### *Adulte et sujet âgé :*

La dose recommandée dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse est de 4 mg d'acide zolédronique toutes les 3 à 4 semaines.

Les patients devront aussi recevoir, par voie orale, un apport de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour.

La décision de traiter les patients ayant des métastases osseuses afin de prévenir les complications osseuses devra être prise en tenant compte du fait que le délai d'action du traitement est de 2 à 3 mois.

#### *Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs*

#### *Adulte et sujet âgé :*

La dose recommandée dans l'hypercalcémie (calcémie corrigée en fonction de l'albumine  $\square$  12,0 mg/dl ou 3,0 mmol/l) est une dose unique de 4 mg d'acide zolédronique

#### *Insuffisance rénale*

Le traitement par ZOMETA des patients ayant une hypercalcémie induite par des tumeurs et présentant également une atteinte rénale sévère devra être envisagé uniquement après l'évaluation des risques et des bénéfices de ce traitement. Dans les études cliniques, les patients ayant une créatininémie  $> 400 \mu\text{mol/l}$  ou  $> 4,5 \text{ mg/dl}$  ont été exclus. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une hypercalcémie induite par des tumeurs avec une créatininémie  $< 400 \mu\text{mol/l}$  ou  $< 4,5 \text{ mg/dl}$ .

A l'initiation du traitement par ZOMETA des patients avec un myelome multiple ou avec atteintes osseuses métastatiques secondaires à des tumeurs solides, la créatininémie et la clairance à la créatinine (CLcr) devront être évaluées.

ZOMETA n'est pas recommandé chez des patients présentant une atteinte rénale sévère avant l'initiation du traitement, atteinte rénale qui est définie par une CLcr  $< 30 \text{ ml/min}$  pour cette population.

Chez les patients avec des métastases osseuses présentant une atteinte rénale légère à modérée avant l'initiation du traitement, atteinte rénale qui est définie par une CLcr de 30 à 60 ml/min, la dose recommandée de ZOMETA est la suivante.

#### Clairance créatinine initiale

$> 60$   
50-60  
40-49  
30-39

#### Dose recommandée de ZOMETA

4,0 mg d'acide zolédronique  
3,5\* mg d'acide zolédronique  
3,3\* mg d'acide zolédronique  
3,0\* mg d'acide zolédronique

\* Les doses ont été calculées en vue d'atteindre une valeur de l'ASC de 0,66 (mg•h/l) (pour une CLcr = 75 ml/min). L'objectif étant que chez les patients avec atteinte rénale, les doses réduites de ZOMETA permettent d'obtenir la même ASC que celle observée chez des patients avec une clairance à la créatinine de 75 ml/min.

Après l'initiation du traitement, la créatininémie devra être mesurée avant chaque administration de ZOMETA et le traitement devra être suspendu si la fonction rénale s'est détériorée.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de l'acide zolédronique chez les enfants âgés de 1 an à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être formulée. »

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 2 nouvelles études cliniques issues de la littérature évaluant l'efficacité du traitement par l'acide zolédronique:

- L'étude Morgan et al.<sup>1</sup> dont l'objectif était de démontrer un effet du traitement par l'acide zolédronique versus l'acide clodronique sur la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse global<sup>2</sup> (critères principaux de jugement) chez des patients atteints de myélome multiple.

Compte tenu du champ d'indication de l'acide zolédronique limité aux complications osseuses du myélome, cette étude ne sera pas retenue.

- L'étude Henry et al.<sup>3</sup> dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dénosumab versus acide zolédronique, chez des patients présentant des métastases osseuses confirmées liées à une tumeur solide (excepté sein et prostate) ou à un myélome.

La prévention de complications osseuses chez les patients atteints d'un myélome multiple n'est pas une indication thérapeutique du dénosumab selon le libellé de l'AMM européenne, par conséquent l'acide zolédronique ne peut pas être comparé à cette molécule dans cette indication, cette étude ne sera pas retenue.

Il n'y a pas de nouvelles données cliniques dans le traitement des hypercalcémies induites par des tumeurs.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

ZOMETA fait l'objet d'un plan de gestion des risques mis en place lors de l'obtention de son AMM en 2001.

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance dont :

Les 5 derniers rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 01/09/2007 au 31/08/2012 (**Tableau 1**). Plusieurs modifications ont été apportées à différentes rubriques du RCP, dont les principales sont développées ci-dessous :

« Posologie et mode d'administration »,

« Contre-indications »,

« Mise en garde et précautions particulières d'emploi »,

« Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Des cas d'ostéonécrose maxillaire ont été rapportés chez des patients traités de façon concomitante par ZOMETA et des médicaments anti-angiogéniques »,

« Grossesse et allaitement »,

« Effets indésirables : somnolence, sclérite et inflammation orbitale, pneumopathie interstitielle, choc anaphylactique, fibrillation auriculaire, hypotension pouvant conduire à une syncope ou un collapsus circulatoire, fracture atypique du fémur (effet indésirable de classe des biphosphonates)»

« Surdosage »

« Propriétés pharmacologiques »

---

<sup>1</sup> Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9757):1989-99

<sup>2</sup> Taux incluant les réponses complète, les bonnes réponses partielles et les réponses partielles.

<sup>3</sup> Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1125-32

**Tableau 1 : Risques identifiés et potentiels du PGR dans les PSUR (nombre de cas)**

	PSUR 10	PSUR 11	PSUR 12	PSUR 13	PSUR 14
Altération de la fonction rénale	152	172	272	249	292
Glomérulosclérose ségmentaire et focale	0	1	0	0	0
Ostéonécrose maxillaire	1 017	1 017	810	821	755
Hypocalcémie	-	109	113	87	95
Arythmie cardiaque *	26	55	52	56	60
dont fibrillation auriculaire : FA, flutter : F	12 FA	11 FA	11 FA	8 FA, 2 F	11 FA, 1 F
Réaction en phase aiguë dans les 3 premiers jours suivant la perfusion	-	103	192	199	110
Anaphylaxie	-	3	5	7	6
Pneumopathie interstitielle	0	6	8	10	7
Accident vasculaire cérébral	-	17	19	33	28
Fracture atypique du fémur	-	5	14	22	30
Trouble de consolidation des fractures	-	0	1	1	2

Le laboratoire a également fourni des données de tolérance issues de la littérature :

Dans l'étude Morgan *et al.*<sup>1</sup> : Aucune différence significative n'est apparue entre les deux groupes de traitement quant à la fréquence de survenue d'événements indésirables graves liés au traitement. Cependant la fréquence de survenue des ostéonécroses maxillaires et des événements thromboemboliques a été supérieure dans le groupe acide zolédronique.

L'étude Henry *et al.*<sup>3</sup> : Aucune différence significative n'est apparue entre les deux groupes de traitement quant à la fréquence de survenue des ostéonécroses maxillaires. La fréquence de survenue des anémies, fièvres et réactions en phase aiguë (fatigue, arthralgies, fièvre) survenant dans les 3 jours suivant la première administration a été supérieure dans le groupe acide zolédronique. La fréquence de survenue des hypocalcémies a été supérieure dans le groupe dénosumab.

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

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2013), ZOMETA 4mg/100ml a fait l'objet de 2000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative de ces données.

Selon les données GERS, les ventes en unité commune de dispensation (UCD), d'août 2012 à juillet 2013 ont été de 156 626 UCD.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science<sup>4,5,6,7,8,9</sup> sur la prise en charge des hypercalcémies induites par des tumeurs et la prévention des complications osseuses chez des patients adultes atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse ont été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 21 juillet 2010, la place de ZOMETA 4mg/100ml, 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 21 juillet 2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les affections concernées par cette spécialité sont graves et peuvent engager le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'hypercalcémie induite par des tumeurs et préventif des complications osseuses chez les patients adultes atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ces indications est modéré.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, constituées principalement par le dénosumab et les bisphosphonates administré en perfusion I.V. : l'acide pamidronique, l'acide clodronique et l'acide ibandronique.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZOMETA reste important dans les indications et aux posologies 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 les indications de l'AMM.**

#### ▶ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

<sup>4</sup> Van Poznak CH, Von Roenn JH, Temin S et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update: recommendations on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. J Oncol Pract. 2011 Mar;7(2):117-21. doi: 10.1200/JOP.2011.000212

<sup>5</sup> Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii11-9

<sup>6</sup> Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol. 2008;19:420-32

<sup>7</sup> Salomon L, Azria D, Bastide C et al. [Recommendations Onco-Urology 2010: Prostate cancer]. Prog Urol. 2010 Nov;20 Suppl 4:S217-51. doi: 10.1016/S1166-7087(10)70042-7

<sup>8</sup> De Marinis F, Eberhardt W, Harper PG et al. Bisphosphonate use in patients with lung cancer and bone metastases: recommendations of a European expert panel. J Thorac Oncol. 2009 Oct;4(10):1280-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181b68e5a

<sup>9</sup> Haute Autorité de Santé. Guide Affection de Longue Durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Myélome multiple. Décembre 2010. Disponible en ligne : [http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_1021524](http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1021524)