HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 Juillet 2010

CLASTOBAN 300/5ml, ampoule
B/5 (CIP : 354 232-2)

Laboratoire BAYER SANTE

clodronate disodique tétrahydraté

Code ATC : M05BA02

Forme injectable : Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Date des AMM : 10 juillet 1989 pour le 300 mg/5ml (nationale)

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu conformément à l'article R. 163-21 du Code de la sécurité sociale.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

clodronate disodique tétrahydraté

1.2. Indications thérapeutiques

« Traitement initial des hypercalcémies sévères d'origine maligne. Le traitement doit être associé à une réhydratation optimale. La durée du traitement est limitée au temps nécessaire à la normalisation de la calcémie. »

1.3. Posologie

cf. RCP

2 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS (4 octobre 2006)

2.1. Efficacité

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

2.2. Tolérance

L'acide clodronique, comme l'ensemble des bisphosphonates a fait l'objet de trois réévaluations par l'EMA en termes de tolérance :

- ostéonécrose de la mâchoire (ONM)
- fracture de stress
- fibrillation auriculaire

Ostéonécroses de la mâchoire[1] (mandibule et/ou maxillaire) :
Suite à la première réévaluation de la classe des bisphosphonates relative à l'ONM par l'EMA en 2005, Le RCP de la plupart des spécialités de la classe des bisphosphonates a été modifié pour intégrer des mises en garde et précautions d'emploi sur le risque d'ONM en cas d'infections ou lors d'extractions dentaires. Malgré les modifications apportées au RCP des bisphosphonates, des cas d'ONM ont continué à être rapportés, l'EMA a donc mis en place en décembre 2007 une seconde réévaluation dont les conclusions ont été rendues en septembre 2009[2].
Il ressort de cette analyse que le risque d'ONM est significativement plus important chez les patients traités pour un cancer par des bisphosphonates IV (incidence de 0,8 à 12%) que chez ceux traités par voie orale pour ostéoporose ou maladie de Paget (incidence de 0,0004 à 0,06%). Le risque d'ONM avec les bisphosphonates per os apparait faible. Les facteurs de risque étant multiples et non encore totalement élucidés, le CHMP a souhaité une évaluation plus approfondie du risque d'ONM par la création d'un registre européen et la mise en place d'études cliniques.

[1] L'ostéonécrose de la mâchoire est définie par la mise à nu d'une surface d'os de la région maxillo-faciale, ne cicatrisant pas après 8 semaines d'évolution, constatée par un professionnel de santé chez un patient qui reçoit ou a reçu des bisphosphonates et n'ayant pas eu de radiothérapie de la sphère cranio-faciale.
[2] EMA. CHMP Assessment report on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.24/09/2009.

Concernant plus particulièrement, l'acide clodronique, l'analyse de la littérature et des essais cliniques disponibles a permis d'identifier 25 cas rapportés entre 2006 et 2008. Dans 2/3 des cas, d'autres bisphosphonates avaient été administrés et les patients avaient un antécédent de chirurgie dentaire dans 10 cas sur 25.
Des mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi ont été ajoutées au RCP en 2009 pour les dosages à 300 mg (injectable) et 400 mg (oral) et en 2010 pour le dosage à 800 mg (oral).

« Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (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 risques concomitants (par exemple: cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes, 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 bisphosphonate. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonate 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. »

La Commission de la transparence rappelle les recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates[3] : « il est indispensable chez les patients devant être traités par bisphosphonates dans le cadre de pathologie maligne, de réaliser un bilan dentaire et radiologique. Ultérieurement, un suivi bucco-dentaire tous les 4 mois est recommandé. Il est également recommandé d'éviter tout geste dentaire traumatisant (extraction, traitements parodontaux chirurgicaux) au cours du traitement par bisphosphonates et d'interdire la pose d'implants chez ces patients. »

<u>Fracture de stress (ou fractures par insuffisance osseuse)</u>
La réévaluation des bisphosphonates pour fracture de stress a été motivée par la publication d'articles indiquant une possible association entre le traitement par l'acide alendronique et la survenue de fracture de stress ; ceci pouvant être lié à une augmentation excessive du métabolisme osseux après traitement au long cours par l'acide alendronique. Du fait du mécanisme évoqué, un « effet classe » ne pouvait être exclu. L'EMA a donc procédé à la réévaluation de l'ensemble de la classe en 2008[4].
Le groupe de travail pharmacovigilance de l'EMA a conclu que :

- des fractures de stress de l'extrémité proximale de la diaphyse fémorale étaient associées au traitement au long cours par l'acide alendronique. Ces fractures sont survenues après un traumatisme minime ou sans traumatisme ;
- les données disponibles n'ont pas montré d'augmentation du risque de fractures de stress avec les bisphosphonates autres que l'acide alendronique ;
- bien que l'analyse de la littérature ait montré que la majorité des cas rapportés concernait l'acide alendronique, il existe une incertitude sur un éventuel « effet classe » dans la mesure où les données à long terme sont limitées pour les autres bisphosphonates.

[3] Afssaps. Lettre aux professionnels de sante. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. 18/12/2007
[4] MHRA.Bisphosphonates and stress fractures. January 2009.

Aucun cas de fracture de stress n'a été publié dans la littérature avec l'acide clodronique. Dans les études cliniques, un faible nombre de fractures de stress a été identifié aussi bien avec l'acide clodronique qu'avec le placebo. Ces cas sont survenus chez des patients traités pour ostéoporose (hors indication AMM). Des données complémentaires sont nécessaires pour conclure. Une surveillance des cas de fracture de stress a été préconisée avec ajout d'une analyse spécifique dans les PSUR[5] mais aucune modification n'a été apportée au RCP.

Fibrillations auriculaires (FA) :
En juin 2008, le groupe de travail pharmacovigilance de l'EMA a réévalué le rapport bénéfice/risque des bisphosphonates concernant le risque de FA[6]. Cette réévaluation de classe a été motivée par l'identification d'une augmentation du nombre de FA par rapport au placebo chez des patientes traitées par l'acide zolédronique dans l'étude HORIZON et chez celles traitées par l'acide alendronique dans l'étude FIT.
Le groupe de travail a conclu que :

- le rapport bénéfice/risque restait favorable pour l'ensemble de la classe ;
- le risque de développer des FA semblait plus élevé avec certains bisphosphonates, pour des raisons biochimiques ;
- les données issues des études cliniques ont indiqué une augmentation du risque pour l'acide zolédronique, celles issues des phases d'extensions pour l'acide alendronique et l'acide pamidronique.

Aucun cas de FA n'a été identifié avec l'acide clodronique.

Autres effets indésirables (insuffisance rénale) :

En 2007, un cas fatal d'insuffisance rénale aiguë développé après 22 mois de traitement par CLASTOBAN a été rapporté chez un patient co-traité par thalidomide pour un myélome multiple. Pendant la période du 1er mars au 31 octobre 2009, 3 cas fatals d'insuffisance rénale ont été rapportés chez des patients traités par CLASTOBAN voie orale (cancer du sein avec métastases osseuses, myélome multiple, carcinome rénal) et 1 cas avec la voie injectable.
Une modification de la rubrique « effets indésirables » du RCP de tous les dosages a été effectuée : « Rares : Perturbation de la fonction rénale (augmentation du taux sérique de la créatinine et augmentation de la protéinurie) et lésions rénales graves, surtout après la perfusion intraveineuse rapide de fortes doses de clodronate). Des cas isolés d'insuffisance rénale et dans de rares cas d'évolution fatale ont été rapportés, notamment lors de l'utilisation concomitante d'AINS. »

Pour la forme injectable, des mises en garde et précautions particulières d'emploi ont également été ajoutées pour intégrer ce risque :

- «Des atteintes rénales graves ont été rapportées, lors de l'administration par voie intraveineuse rapide de doses supérieures à celles préconisées.
- la fonction rénale et la calcémie, doivent être surveillées régulièrement avant et pendant la période de traitement ».

[5] Rapport périodique de pharmacovigilance
[6] EMA post-authorisation evaluation of medicines for human use. Updated overall assessment report of responses to agency request for information on bisphosphonates and the potential risk of atrial fibrillation-zoledronic acid-2008

3 DONNEES D'UTILISATION

Ces spécialités n'apparaissent pas dans les panels de prescription dont on dispose (EPPM IMS DOREMA). Le tableau ci-après indique le nombre de boîtes vendues en ville et à l'hôpital selon le GERS.

Nombre total d'unités (ampoule ou gélule ou comprimé) de CLASTOBAN vendues à l'hôpital

	UN 2005	UN 2006	UN 2007	UN 2008	UN 2009	UN 03/2010 CM12
CLASTOBAN 300 mg Inj.	3 475	2 625	2 890	2 050	2 080	2 160
Formes orales CLASTOBAN 400 mg et 800 mg	192 360	229 860	262 380	274 920	247 080	234 900
Total CLASTOBAN	195 835	232 485	265 270	276 970	249 160	237 060

Nombre total de boîtes de CLASTOBAN vendues en ville

	UN 2005	UN 2006	UN 2007	UN 2008	UN 2009	UN 03/2010 CM12
CLASTOBAN 400 mg	35 731	26 168	21 013	16 692	13 189	12 634
CLASTOBAN 800 mg	17 079	28 558	42 902	50 879	51 717	51 891
Total CLASTOBAN	52 810	54 726	63 915	67 571	64 906	64 525

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Les affections concernées par cette spécialité sont graves et peuvent engager le pronostic vital.

Au vu des nouvelles données de tolérance disponibles, la Commission de la Transparence considère que le rapport efficacité/effets indésirables de CLASTOBAN 300 mg/5ml, comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe des bisphosphonates, est modéré.

Cette spécialité est un médicament de première intention qui entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

La Commission de la Transparence considère que le service médical rendu par cette spécialité reste important.