



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mars 2016

### *acide zolédronique monohydraté*

#### ACLASTA 5 mg, solution pour perfusion

1 flacon en plastique polyoléfine de 100 ml (CIP : 34009 365 871 1 3)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Code ATC	M05BA08 (Bisphosphonates)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« <b>Traitement de :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- l'ostéoporose post-ménopausique,</li><li>- l'ostéoporose masculine chez l'adulte, chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré.</li></ul> <p><b>Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- chez les femmes ménopausées,</li><li>- chez les hommes adultes à risque élevé de fractures.</li></ul> <p><b>Traitement de la maladie de Paget chez les adultes.»</b></p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	15/04/2005 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2015 M           Muscle et squelette 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 spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/03/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21/07/2010, la Commission a considéré que le SMR d'ACLASTA restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de :

- l'ostéoporose post-ménopausique,
- l'ostéoporose masculine chez l'adulte, chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré.

Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale

- chez les femmes ménopausées,
- chez les hommes adultes à risque élevé de fractures.

Traitement de la maladie de Paget chez les adultes.»

### 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 susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

Les données des derniers rapports de pharmacovigilance ne modifient pas le profil de tolérance et la liste des effets indésirables sévères précédemment identifiés avec ACLASTA.

Actuellement, dans la dernière version du plan de gestion des risques européen d'ACLASTA (version 10.2 du 15 janvier 2015), les risques identifiés sont : symptômes post-dose, dysfonction rénale, événements indésirables oculaires, hypocalcémie, ostéonécrose de la mâchoire et anaphylaxie.

Les risques potentiels sont : ostéonécrose en dehors de la mâchoire-nécrose avasculaire-fracture non consolidée ou retardée, accident cérébro-vasculaire, fibrillation auriculaire, événements indésirables digestifs et fracture fémorale atypique.

En mars 2015, le comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a recommandé des mesures supplémentaires pour minimiser le risque d'ostéonécrose de la mâchoire avec l'acide zolédronique. Après une revue périodique des données d'ACLASTA, le PRAC a préconisé une mise à jour de l'information produit et la réalisation d'une carte patient qui lui rappelle un certain nombre de précautions concernant son hygiène bucco-dentaire ainsi que le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2015), ACLASTA a fait l'objet de 82.401 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

## 04.4 Stratégie thérapeutique

### 4.4.1 Ostéoporose

La Haute Autorité de Santé a publié une fiche de bon usage du médicament concernant les médicaments de l'ostéoporose en juin 2014<sup>1</sup>. Cette fiche décrit la conduite à tenir pour la prise en charge des différents types d'ostéoporose. Ces préconisations sont généralement en fonction du T-Score des patients et rejoignent les recommandations de la SFR<sup>2,3</sup>. Quel que soit le type d'ostéoporose (post-ménopausique, masculine ou cortico-induite), l'acide zolédronique et les autres bisphosphonates sont indiqués en première intention.

---

<sup>1</sup> HAS. Bon Usage du Médicament : les médicaments de l'ostéoporose. 2014. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs\\_osteoporose\\_v2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs_osteoporose_v2.pdf) (consulté le 12/02/2016).

<sup>2</sup> SFR & GRIO. Actualisation des recommandations du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. 2012. Disponible sur : <http://www.grio.org/membres/diaporama/opm-grio-sfr/opm-grio-sfr.pdf> (consulté le 12/02/2016).

<sup>3</sup> SFR. Actualisation 2014 des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. 2014. Disponible sur : [http://sfr.larhumatologie.fr/rc/rhumatologie/nws/News/2014/sfr-20141125-110835-478/src/nws\\_fullText/fr/REVRHU81-5\\_Osteoporosecortico-induite.pdf](http://sfr.larhumatologie.fr/rc/rhumatologie/nws/News/2014/sfr-20141125-110835-478/src/nws_fullText/fr/REVRHU81-5_Osteoporosecortico-induite.pdf) (consulté le 12/02/2016).

#### 4.4.2 Maladie de Paget

La Société d'endocrinologie américaine et l'*European Society of Endocrinology* (ESE) ont participé à la publication de recommandations<sup>4</sup> concernant le diagnostic et le traitement de la maladie de Paget en décembre 2014. Les bisphosphonates sont recommandés en première intention chez les patients présentant une maladie de Paget active à risque de complications et l'acide zolédronique 5 mg est proposé comme le traitement de choix.

**La place dans la stratégie thérapeutique d'ACLASTA n'est pas modifiée depuis la précédente évaluation par la Commission de la Transparence. Cette spécialité reste un traitement de première intention dans toutes les indications de l'AMM.**

## 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 21/07/2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent engager le pronostic vital.

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).

Compte-tenu du profil de tolérance d'ACLASTA, le rapport efficacité/effets indésirables, comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe des bisphosphonates, est modéré.

Cette spécialité est un médicament de première intention de la maladie de Paget et de l'ostéoporose. Son efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col du fémur a été démontrée.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

**La Commission considère que le service médical rendu par ACLASTA reste important dans les seules indications thérapeutiques suivantes :**

- **Traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures notamment chez les patients ayant eu une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) récente secondaire à un traumatisme modéré,**
- **Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures notamment chez les patientes ayant eu une fracture de l'ESF récente secondaire à un traumatisme modéré :**
  - o **chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,**
  - o **en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score ≤ -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse**

<sup>4</sup> Singer FR, Bone HG 3rd, Hosking DJ et al. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 ; 99 (12) : 4408–22.

corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup>, un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

- Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture.
- Traitement de la maladie de Paget.

## 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 à la posologie de l'AMM et dans les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge :

- Traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures notamment chez les patients ayant eu une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) récente secondaire à un traumatisme modéré,
- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures notamment chez les patientes ayant eu une fracture de l'ESF récente secondaire à un traumatisme modéré :
  - o chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
  - o en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score ≤ -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup>, un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans). »
- Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture.
- Traitement de la maladie de Paget.

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

### ► **Conditionnement**

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