

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
9 juillet 2014

PROTELOS 2 g, granulés pour suspension buvable

B/28 sachets (CIP : 34009 365 170 3 5)

B/56 sachets (CIP : 34009 565 830 7 2)

Laboratoire : SERVIER

| | |
|-----------------------|---|
| DCI | ranélate de strontium |
| Code ATC (2013) | M05BX03 (Médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation) |
| Motif de l'examen : | Réévaluation du Service Médical Rendu suite à une saisine de la DGS, conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale Modification du RCP (indication, contre-indications et précautions d'emploi) |
| Liste(s) concernée(s) | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication concernée | « Traitement de l'ostéoporose sévère : - chez la femme ménopausée - [...] à risque élevé de fracture, pour lesquels les alternatives médicamenteuses pour le traitement de l'ostéoporose ne peuvent être utilisés, par exemple en raison de contre-indications ou d'intolérance. Chez la femme ménopausée PROTELOS réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. La décision de prescrire du ranélate de strontium doit reposer sur une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient(e). » |

SMR

Le service médical rendu par PROTELOS est insuffisant dans la nouvelle indication de l'AMM pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

02 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM (procédure) | <p>AMM du 21 septembre 2004 (procédure centralisée, rapporteur : Suède)</p> <p>25 mai 2012 : modification de l'AMM dans les rubriques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contre-indication (ajout des événements thrombo-emboliques veineux ETV et de l'immobilisation) - Mises en garde relative au risque d'ETV et de DRESS) - Effets indésirables <p>27 juin 2012 : extension d'indication dans le « traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients adultes à risque élevé de fracture ».</p> <p>21 juin 2013 : Modification de l'AMM dans les rubriques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indication (restriction à l'ostéoporose sévère, à risque élevée de fracture) - Mode d'administration - Contre-indications - Mises en garde - Effets indésirables <p>15 avril 2014 : restriction de l'indication de l'AMM aux ostéoporoses sévères, à risque élevées de fracture, en absence d'alternative.</p> <p>Médicament sous surveillance renforcée depuis 2007</p> |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |

| | |
|--------------------|--|
| Classification ATC | <p>2013</p> <p>M Muscle et squelette</p> <p>M05 Médicaments pour le traitement des maladies osseuses</p> <p>M05B Médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation</p> <p>M05BX Autres médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation</p> <p>M05BX03 Strontium ranélate</p> |
|--------------------|--|

03 CONTEXTE

En 2011 (renouvellement d'inscription du 11 mai 2011), la Commission, en raison des risque de survenue de DRESS et d'événements thromboemboliques veineux liés à PROTELOS, avait estimé que son service médical rendu était modéré. Elle avait restreint le périmètre de remboursement au traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates, n'ayant pas d'antécédent d'événement thrombo-embolique veineux ou d'autres facteurs de risque d'événement thrombo-embolique veineux notamment un âge supérieur à 80 ans.

En 2013, une augmentation du risque d'infarctus du myocarde a été détectée à partir des données des essais cliniques. Ce nouveau risque s'ajoutait aux accidents thromboemboliques veineux et aux DRESS¹ qui avaient déjà été identifiés. Une réévaluation du bénéfice risque a été entreprise par le PRAC en avril 2013.

Suite à ses premières recommandations en avril 2013, l'indication du ranélate de strontium a été restreinte le 21 juin 2013 au traitement de l'ostéoporose sévère à risque élevé de fracture. De plus, à cette date, de nouvelles contre-indications ont été ajoutées au RCP pour les patients présentant une pathologie cardiovasculaire artérielle ; les précautions d'emploi ont été renforcées chez les patients présentant des facteurs de risques d'événements cardiovasculaires.

Dans le cadre de la réévaluation du bénéfice risque de PROTELOS, le PRAC a recommandé en janvier 2014 la suspension de son AMM. En février 2014, le CHMP a décidé de ne pas suivre cette recommandation et a proposé de limiter encore l'indication lorsque « les alternatives médicamenteuses pour le traitement de l'ostéoporose ne peuvent être utilisés » et de demander des études au laboratoire montrant que ces mesures ont été respectées et réellement efficaces pour réduire les effets indésirables.

Par ailleurs, en mai 2013, à la suite des recommandations du PRAC, la Direction générale de la santé a saisi la Commission de la transparence pour réévaluer le service médical rendu et le périmètre de remboursement de cette spécialité.

Ce médicament est aujourd'hui réévalué sur la base du dossier fourni par le laboratoire et des conclusions du CHMP, publiées en février 2014 à la suite des recommandations du PRAC.

A noter qu'en juin 2012, l'AMM avait été étendue au « traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients adultes à risque élevé de fracture ». En l'absence de dépôt d'un dossier de demande d'inscription au remboursement de cette nouvelle indication, l'ostéoporose masculine ne sera pas évaluée dans cet avis.

04 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement de l'ostéoporose **sévère**

- **chez la femme ménopausée**
- chez l'homme adulte²

à risque élevé de fracture, pour lesquels les alternatives médicamenteuses pour le traitement de l'ostéoporose ne peuvent être utilisés, par exemple en raison de contre-indications ou d'intolérance.

Chez la femme ménopausée, PROTELOS réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

La décision de prescrire du ranélate de strontium doit reposer sur une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient(e). »

05 PRINCIPALES MODIFICATIONS DU RCP

Posologie

La dose recommandée est d'un sachet de 2 g en une seule prise quotidienne par voie orale.

¹ DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms. Il s'agit de syndrome d'hypersensibilité sévère.

² Indication chez l'homme non examinée par la Commission.

Mode d'administration

[...] **Le traitement doit uniquement être instauré par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'ostéoporose.**

Contre indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Episode actuel ou antécédents d'événements veineux thromboemboliques (EVT), incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire.

Immobilisation temporaire ou permanente due par exemple à une convalescence post-chirurgicale ou à un alitement prolongé.

Episode actuel ou antécédent de pathologie cardiaque ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de pathologie vasculaire cérébrale.

Hypertension artérielle non contrôlée.

Précautions d'emploi

[...] **Evènements cardiaques ischémiques :**

Au cours d'études randomisées contrôlées versus placebo menées chez des patientes ménopausées ostéoporotiques, une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde a été observée chez les patientes traitées par PROTELOS par rapport au groupe placebo.

Le risque cardiovasculaire des patient(e)s doit être évalué avant d'initier tout traitement puis à intervalles réguliers tout au long du traitement.

Les patient(e)s présentant des facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) ne doivent être traité(e)s par ranélate de strontium qu'après une évaluation attentive de ce risque.

Le traitement doit être arrêté si le (la) patient(e) développe une pathologie cardiaque ischémique, une artériopathie périphérique, une pathologie vasculaire cérébrale ou en cas d'hypertension artérielle non contrôlée.

[...]

06 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'ostéoporose est définie par un T-score $\leq -2,5$ en l'absence de toute autre cause d'ostéopathie déminéralisante ou fragilisante. L'objectif du traitement de l'ostéoporose est la prévention des fractures.

D'après l'OMS, l'ostéoporose est qualifiée de sévère lorsqu'il existe au moins un antécédent de fracture ostéoporotique.

Avant l'instauration de tout traitement anti-ostéoporotique, il convient de rechercher et de corriger les carences en calcium et vitamine D. La supplémentation vitamino-calcique sera poursuivie si nécessaire pendant le traitement anti-ostéoporotique.

Selon les recommandations de l'AFSSAPS publiées en janvier 2006, un traitement est systématiquement préconisé en cas d'ostéoporose compliquée de fracture.

En l'absence de comparaison directe entre les différents médicaments anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, raloxifène, téraparatide et ranélate de strontium), le choix du traitement était jusqu'à ce jour fonction du risque de fracture vertébrale et/ou non vertébrale, de l'âge, du nombre et de la localisation des fractures, ainsi que du terrain de la patiente et des contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments.

Seuls les bisphosphonates, le dénosumab et le ranélate de strontium ont démontré une réduction du risque de fractures vertébrale et de hanche.

La survenue d'une fracture après la première année de traitement, malgré une observance satisfaisante, doit faire reconsidérer le traitement. Un autre médicament pourra être proposé y compris au sein de la même classe pharmacologique.

Les médicaments de l'ostéoporose sont administrés au long cours, toutes les classes sont susceptibles de présenter des effets indésirables nécessitant l'arrêt définitif du médicament. Aussi, il est utile de disposer d'un large arsenal thérapeutique.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

PROTELOS est le seul médicament de la classe du ranélate de strontium ayant une indication dans l'ostéoporose, il est le seul médicament indiqué dans l'ostéoporose sévère en deuxième intention.

Les bisphosphonates suivants sont indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et ont tous démontré leur efficacité dans la prévention des fractures à la fois vertébrales et périphériques y compris celles du col fémoral.

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | Indication | Date du dernier avis /SMR | ASMR (Libellé) |
|---|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| ACLASTA 5 mg (1cp/jour) 35 mg (1cp/sem) 75 mg (2cp/mois) 5 mg IV(1 perf/ an) acide zolédronique NOVARTIS PHARMA SAS | Traitement de : - l'ostéoporose post-ménopausique - [...] chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré. | 3 octobre 2007 SMR important | ASMR V par rapport à ACTONEL (2005) |
| ACTONEL 5 mg (1cp/jour) acide risédronique WARNER CHILCOTT FRANCE | | 25 octobre 2010 SMR important | ASMR III (2000) |
| ACTONELCOMBI acide risédronique 35 mg + calcium 1000 mg + vitamine D 880UI (1cp/sem) | Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche. | 19 décembre 2013 SMR important | ASMR V (2007) |
| FOSAMAX comprimé 10 mg (1 cp/jour), 70 mg (1cp/ sem) acide alendronique MERCK SHARP & DOHME CHIBRET | Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. FOSAMAX réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. | 21 juillet 2010 SMR important | ASMR III (1997) |
| FOSAVANCE et ADROVANCE Comprimé (copie stricte) 1cp/ semaine Association acide risédronique + vitamine D MERCK SHARP & DOHME- CHIBRET Et IPSEN PHARMA | Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D et ne recevant pas d'apport supplémentaire en vitamine D. Ce médicament réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. | 21 juillet 2010 SMR important | ASMR V (2005) |

*classe pharmaco-thérapeutique

D'autres classes de médicaments sont indiquées dans l'ostéoporose.

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication | Date du dernier avis /SMR | ASMR (Libellé) |
|---|---|-----------------------------------|--|
| FORSTEO* 1 injection/ jour Tériparatide Médicament d'exception LILLY France SAS | Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture : Ostéoporose post ménopausique et [...]. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée. | 22 juillet 2009 important | ASMR IV (2009) par rapport aux bisphosphonates administrés par voie orale |
| PROLIA*** 1 injection / 6 mois Dénosumab AMGEN | Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. PROLIA réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. | 16 novembre 2011 important | ASMR IV (2004) en 2 ^{ème} intention en relais des bisphosphonates. |
| EVISTA Raloxifène 1 cp par jour DAIICHI SANKYO FRANCE SAS | traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée | 17 octobre 2012 important | ASMR V (2000) par rapport au THS |
| OPTRUMA Raloxifène 1 cp par jour Pierre Fabre Médicament | traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée. | 17 octobre 2012 important | ASMR V (2000) par rapport au THS |

* FORSTEO est pris en charge uniquement en cas de survenue d'au moins 2 fractures.

** Les autres médicaments ne sont pris en charge que dans les cas d'ostéoporose compliquée d'au moins une fracture.

*** Parmi ces 4 spécialités, seul PROLIA a démontré son efficacité dans la prévention des fractures à la fois vertébrales et périphériques, y compris celles du col fémoral.

Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

En dehors de l'Europe, PROTELOS est enregistré dans 74 autres pays, mais il n'est enregistré ni au Japon ni aux Etats-Unis, ni au Canada.

En Europe, il est pris en charge dans 25 pays (sauf Malte et Pologne). Dans près de la moitié d'entre il existe des restrictions du périmètre de remboursement ou de prescripteurs.

RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|-------------------------------|---|
| Date de l'avis | 2 mars 2005 |
| Motif d'examen | Inscription |
| Indication | Traitement de l'ostéoporose post ménopausique. PROTELOS réduit le risque de fracture vertébrale. |
| SMR | important Malgré l'absence d'études comparatives directes, la Commission de la Transparence a estimé l'efficacité et la tolérance de PROTELOS par rapport aux médicaments indiqués dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique. Dans la population de femmes âgées de moins de 80 ans, les études effectuées avec PROTELOS ont montré une efficacité sur la survenue des fractures vertébrales et non vertébrales globalement du même ordre que celle constatée dans les études disponibles avec les bisphosphonates (risédronate, alendronate). En termes d'effets indésirables, si PROTELOS semble provoquer plus d'événements veineux thromboemboliques, il semble mieux toléré sur le plan digestif et rénal. PROTELOS est une alternative aux bisphosphonates, y compris lorsque ceux-ci ne sont pas recommandés ou contre-indiqués. Il n'entraîne pas d'insuffisance rénale. En conclusion, dans cette population, PROTELOS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de ces patientes. La Commission prend acte de l'originalité du principe actif et de son mode d'action. Dans la population des patientes de plus de 80 ans, PROTELOS est le premier médicament qui a démontré un bénéfice en termes de réduction des fractures vertébrales et de hanche. Dans cette population de femmes âgées, les effets indésirables qui sont les événements veineux thromboemboliques et les troubles du système nerveux pourraient être plus fréquents. Dans cette population, PROTELOS apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la prise en charge habituelle de ces patientes (bisphosphonates). » |
| ASMR | |
| Périmètre remboursable | Pas de restriction |
| Date de l'avis | 5 juillet 2006 |
| Motif d'examen | Redéfinition du périmètre remboursable |
| Périmètre remboursable | Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche : - chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse, - 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 ² , 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). |

Date de l'avis 11 mai 2011
Motif d'examen Renouvellement de l'inscription

En raison de ses inquiétudes liées au risque de survenue de DRESS et d'événements thromboemboliques veineux, la Commission de la Transparence considère que le service médical rendu par PROTELOS est **modéré** dans la population limitée aux :

SMR

- patientes ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates,
- patientes n'ayant pas de facteurs de risque d'événement thromboembolique veineux parmi lesquels l'antécédent d'événement thromboembolique veineux, l'âge supérieur à 80 ans, l'immobilisation...

ASMR

Comme les bisphosphonates (alendronate, risédronate, zolédronate), PROTELOS a démontré son efficacité pour la prévention des fractures vertébrales et non vertébrales y compris celle du col du fémur. Cependant, les données de tolérance montrent un risque d'événement thromboembolique veineux et un risque de syndrome d'hypersensibilité grave (DRESS) dont la survenue est imprévisible. Au vu de ces éléments, il n'apparaît pas pertinent, au regard des alternatives thérapeutiques disponibles, de maintenir une amélioration du service médical rendu pour ce médicament. En conséquence, la Commission de la Transparence considère que PROTELOS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (V) dans la stratégie de prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique.

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture

- ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates
- n'ayant pas d'antécédent d'événement thromboembolique veineux ou d'autres facteurs de risque d'événement thromboembolique veineux notamment l'âge supérieur à 80 ans.

Périmètre remboursable Sont considérées comme patientes à risque élevé de fracture :

- les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, 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/m², 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).

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a été sollicité pour déposer :

- les nouvelles données d'efficacité disponibles, en particulier en comparaison aux autres médicaments de l'ostéoporose,
- les données de tolérance récentes, concernant les effets indésirables connus ainsi que les effets cardiaques,
- les données sur le risque de fractures atypiques,
- les données inhérentes à la population bénéficiant le plus de ce médicament.

09.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté uniquement une analyse multivariée sur les études SOTI et TROPOS.

Dans le rapport du PRAC, une analyse groupée de l'ensemble des données randomisées disponibles dans la population restreinte des patients correspondant à l'indication de 2013 (ostéoporose sévère sans contre-indication) a été analysée.

Dans le dossier de réponse à la demande de la Commission, le laboratoire n'a présenté aucun nouvel essai clinique d'efficacité, en particulier aucune nouvelle donnée le comparant à un autre médicament de l'ostéoporose.

La définition de l'ostéoporose sévère, retenue dans ce dossier est la définition de l'OMS :

- $DMO \leq -2,5$ quel que soit le site osseux mesuré et au moins un antécédent de fracture de fragilité.

Cette définition a également été retenue par l'EMA.

9.1.1 Données initiales

Pour rappel, les données d'efficacité initiales reposaient sur les 2 essais cliniques, SOTI et TROPOS, randomisés en double aveugle versus placebo sur 3 ans dans l'ostéoporose de la femme ménopausée. Ces études ont été ensuite poursuivies sur 5 ans. Le critère principal était le nombre de patientes avec de nouvelles fractures documentées (vertébrales pour l'étude SOTI et non vertébrales pour l'étude TROPOS). Les conclusions de la Commission ont été :

- une réduction absolue du risque de fracture vertébrale à 4 ans par rapport au placebo de 9,34%, $p < 0,001$ (elle était de 11,9% à 3 ans) ;
- une réduction absolue du risque de fracture non vertébrale de 2,3% à 5 ans, $p < 0,001$ (elle était de 1,8% à 3 ans) ;
- des données d'efficacité en termes de prévention des fractures de hanche issues d'une analyse a posteriori dans un sous-groupe de patientes à haut risque de fracture de hanche (T-score $\leq -2,4$ DS (classification NHANES III) et un âge ≥ 74 ans. Dans ce sous-groupe des patientes dont l'âge moyen était de 83 ans, à 3 ans PROTELOS a réduit le risque absolu de fracture de hanche de 2,1% par rapport au placebo. A 5 ans, la réduction de ce risque était de 3% ($p = 0,036$).

9.1.2 Analyse groupée présentée à l'EMA

Lors de la réévaluation du rapport bénéfice risque à l'EMA, le laboratoire a fourni une nouvelle analyse groupée réalisée a posteriori de l'ensemble des données d'efficacité disponibles randomisées versus placebo qui regroupaient 7 études de phase II et phase III dans l'ostéoporose post-ménopausique. Il s'agissait des 2 études de phase III, SOTI et TROPOS, et de 5 études de phase II, de plus petits effectifs. Ils avaient inclus au total 7 572 patients (3 803 sous ranélate de strontium et 3 769 sous placebo).

Cette nouvelle analyse initialement prévue pour répondre aux questions posées sur la tolérance, a également permis à l'EMA d'analyser les résultats d'efficacité dans différents sous-groupes, selon la population considérée et selon le type de fracture dans l'objectif de déterminer si l'efficacité était maintenue dans les différents sous-groupes.

Différentes populations ont été étudiées, les femmes ostéoporotiques post-ménopausiques, celles ayant une contre-indication³ en terme de risque artériel ou veineux, ainsi que celles qui ont une ostéoporose sévère à risque élevée de fracture. Les principaux résultats d'efficacité dans ces populations sont les suivants :

³ Les contre-indications retenues pour cette analyse ont été les contre-indications introduites dans le RCP en juin 2013 portant sur le prévention du risque cardiovasculaire artériel ou veineux :

- Episode actuel ou antécédents d'événements veineux thromboemboliques (EVT), incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire.
- Immobilisation temporaire ou permanente due par exemple à une convalescence post-chirurgicale ou à un alitement prolongé.
- Episode actuel ou antécédent de pathologie cardiaque ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de pathologie vasculaire cérébrale.
- Hypertension artérielle non contrôlée.

- 1
2 Tableau 1: résultats groupés des 7 études cliniques.
3 Efficacité de PROTELOS dans l'ostéoporose post ménopausique dans différents sous-groupes.
4

| | | OPM | | Sans CI | | Sans CI sans MEG | | OP sévère | | OP sévère sans CI Sans MEG | |
|-------------------------------|-----------------|-------------------------------------|---|------------------------------------|--|------------------------------------|---|------------------------------------|--|-----------------------------------|--|
| | | N=7572 RdS N=3803 PA=11269 | PA=22519 Placebo N=3769 PA=11250 | N=4040 RdS N=2035 PA=5860 | PA=11690 Placebo N=2005 PA=5829 | N=3030 RdS N=1519 PA=4456 | PA=8898 Placebo N=1513 PA=4442 | N=3744 RdS N=1865 PA=5332 | PA=11312 Placebo N=1879 PA=5680 | N=1445 RdS N=718 PA=2193 | PA=4373 Placebo N=727 PA=2179 |
| Evaluation du risque de : | | | | | | | | | | | |
| Fracture périphérique | N | 3748 | 3711 | 2010 | 1975 | 1505 | 1489 | 1839 | 1849 | 711 | 717 |
| | n (%) | 427 (11,4) | 492 (13,3) | 218 (10,9) | 240 (12,2) | 160 (10,6) | 180 (12,1) | 269 (14,6) | 293 (15,9) | 102 (14,4) | 100 (14,0) |
| | PA | 36,7 | 42,1 | 36,1 | 36,9 | 34,9 | 39 | 45,9 | 49,3 | 44,7 | 43,8 |
| | OR [IC95%] p | 0,841 [0,733 ; 0,966] 0,014 | | 0,879 [0,724 ; 1,069] 0,196 | | 0,865 [0,690 ; 1,085] 0,209 | | 0,910 [0,760 ; 1,089] 0,303 | | 1,033 [0,767 ; 1,392] 0,829 | |
| Fracture de hanche | N | 3748 | 3711 | 2010 | 1975 | 1505 | 1489 | 1839 | 1849 | 711 | 717 |
| | n (%) | 111 (3,0) | 114 (3,1) | 58 (2,9) | 52 (2,6) | 48 (3,2) | 40 (2,7) | 67 (3,6) | 60 (3,2) | 29 (4,1) | 17 (2,4) |
| | PA | 9,5 | 9,8 | 9,6 | 9,6 | 10,5 | 8,7 | 11,4 | 10,1 | 12,7 | 7,4 |
| | OR [IC95%] p | 0,963 [0,739 ; 1,256] 0,781 | | 1,099 [0,752 ; 1,606] 0,627 | | 1,193 [0,780 ; 1,827] 0,416 | | 1,127 [0,791 ; 1,607] 0,507 | | 1,751 [0,953 ; 3,216] 0,071 | |
| Fracture périphérique majeure | N | 3748 | 3711 | 2010 | 1975 | 1505 | 1489 | 1839 | 1849 | 711 | 717 |
| | n (%) | 330 (8,8) | 390 (10,5) | 166 (8,3) | 186 (9,4) | 121 (8,0) | 137 (9,2) | 211 (11,5) | 218 (11,8) | 75 (10,6) | 71 (9,9) |
| | PA | 28,4 | 33,5 | 27,6 | 30,8 | 26,4 | 29,8 | 36,1 | 36,9 | 33 | 31,3 |
| | OR [IC95%] p | 0,822 [0,705 ; 0,959] 0,013 | | 0,86 [0,695 ; 1,078] 0,198 | | 0,863 [0,668 ; 1,114] 0,258 | | 0,970 [0,793 ; 1,186] 0,764 | | 1,073 [0,762 ; 1,511] 0,687 | |
| Fracture vertébrale | N | 2917 | 2939 | 1588 | 1599 | 1175 | 1205 | 1488 | 1514 | 587 | 597 |
| | n (%) | 507 (17,4) | 661 (22,5) | 269 (16,9) | 355 (22,2) | 205 (17,5) | 251 (20,8) | 386 (25,9) | 462 (30,5) | 158 (26,9) | 167 (28,0) |
| | PA | 48,5 | 63,7 | 49,3 | 64,8 | 50,5 | 60,7 | 70,8 | 85,8 | 74,8 | 80 |
| | OR [IC95%] p | 0,725 [0,637 ; 0,825] <0,001 | | 0,715 [0,599 ; 0,853] <0,001 | | 0,803 [0,654 ; 0,986] 0,036 | | 0,798 [0,680 ; 0,935] 0,005 | | 0,948 [0,735 ; 1,224] 0,684 | |

- 5
6 OPM : population totale ayant une ostéoporose post ménopausique
7 CI : contre-indications
8 MEG : mises en garde
9 OP : ostéoporose
10 PA : nombre de patients pour 1000 patients-années
11 RdS : ranélate de strontium
12 OP sévère : ostéoporose sévère définie par Tscore \leq 2,5 et au moins une fracture antérieure
13

A partir des résultats présentés dans ce tableau, on peut faire plusieurs remarques :

- Dans la population générale, le ranélate de strontium a montré son efficacité uniquement sur les fractures vertébrales et non vertébrales, mais pas sur les fractures de hanche.
- Dans le sous-groupe des patientes sans contre-indication et celui des patientes ayant une ostéoporose sévère, l'efficacité n'a été montrée que sur les fractures vertébrales. L'efficacité dans ces sous-groupes sur les autres types de fractures n'a pas été montrée.

Les principales critiques sont qu'il s'agit d'une analyse a posteriori, sur une sélection discutable d'études (hétérogénéité des études : phase II et III avec des critères cliniques et non cliniques, durée variable des études). L'analyse ayant été faite sur des sous-groupes définis a posteriori pour correspondre à l'indication restreinte, peut conduire à des résultats positifs à tort. De même, les résultats peuvent être négatifs par manque de puissance statistique en raison des effectifs réduits. Ces résultats doivent donc être interprétés avec une extrême prudence.

9.1.3 Nouvelle analyse multivariée des études initiales

Le laboratoire a réalisé une analyse multivariée définie a posteriori sur les données groupées des études SOTI et TROPOS décrites dans le dossier d'évaluation initiale, en accord avec les remarques du CHMP.

L'étude SOTI portait sur les fractures vertébrales et l'étude TROPOS sur les fractures non vertébrales.

Il s'agissait de rechercher une variation de la survenue de fracture en fonction de la présence de contre-indication² portant sur le risque artériel ou veineux ou de la sévérité de l'ostéoporose. Les critères principaux de cette analyse ont été l'incidence de fracture clinique ostéoporotique et celle de fractures vertébrales morphométriques.

Le nombre de patients inclus a été de 6 374, dont 51% avaient une ostéoporose sévère, 50% avaient une contre-indication.

Les résultats en termes d'efficacité globale avaient déjà été présentés dans le dossier d'évaluation initiale, ils sont les suivants :

Tableau 2: études de phase III groupées - efficacité globale versus placebo

| | HR ¹ | IC95% | p |
|---|-----------------|-----------|--------|
| Fractures cliniques ostéoporotiques | 0,80 | 0,71-0,91 | <0,001 |
| Fractures non vertébrales ostéoporotiques | 0,84 | 0,72-0,98 | 0,028 |
| Fractures vertébrales morphométriques | 0,60 | 0,52-0,69 | <0,001 |
| Fractures de hanche | 0,95 | 0,70-1,28 | >0,30 |

¹ HR : Hazard Ratio

Les résultats présentés en fonction de la sévérité et de l'existence de contre-indication, sont les suivants :

Tableau 3 : études de phase III groupées - Efficacité selon la présence de contre-indication

| | Avec contre-indications | | Sans contre-indication | |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------|------------------------|-----------|
| | HR ¹ | IC95% | HR ¹ | IC95% |
| Fractures cliniques ostéoporotiques | 0,78 | 0,66-0,93 | 0,84 | 0,70-1,00 |
| Fractures vertébrales morphométriques | 0,61 | 0,50-74 | 0,60 | 0,49-0,72 |
| Fractures de hanche | 0,94 | 0,61-1,45 | 0,96 | 0,63-1,46 |

Tableau 4 : études de phase III groupées - Efficacité selon la sévérité de l'ostéoporose

| | Avec ostéoporose sévère | | Ostéoporose non sévère | |
|---------------------------------------|-------------------------|-----------|------------------------|-----------|
| | HR ¹ | IC95% | HR ¹ | IC95% |
| Fractures cliniques ostéoporotiques | 0,84 | 0,72-0,98 | 0,76 | 0,61-0,94 |
| Fractures vertébrales morphométriques | 0,65 | 0,56-0,76 | 0,47 | 0,35-0,63 |
| Fractures de hanche | 1,14 | 0,76-1,70 | 0,78 | 0,49-1,23 |

Aucune différence significative portant sur le type de fracture n'a été retrouvée entre les sous-groupes avec ou sans contre-indication ($p > 0,30$) ou entre les sous-groupes avec ostéoporose sévère ou non sévère ($p = 0,10$).

Dans cette nouvelle analyse en sous-groupe, l'efficacité de Protelos n'est pas retrouvée sur la fracture de hanche (il est à noter que dans les études initiales, l'efficacité avait été montrée sur un sous-groupe de patients âgés de 74 ans et plus).

09.2 Tolérance

Un plan de gestion des risques (PGR) a été mis en place dès l'évaluation dès 2004 en raison du profil des effets indésirables.

9.2.1 Les effets indésirables connus

9.2.2 *Les troubles du système nerveux*

Dans les études cliniques initiales, des troubles du système nerveux central ont été rapportés, notamment : troubles de la conscience (2,5% avec le ranélate de strontium versus 2,0% avec le placebo), pertes de mémoire (2,4% avec le ranélate de strontium versus 1,9% avec le placebo) et crises convulsives (0,3% avec le ranélate de strontium versus 0,1% avec le placebo).

En avril 2014, le PRAC a estimé que ces effets connus ne nécessitaient pas de nouvelle action.

9.2.3 *Les événements thromboemboliques veineux*

Au cours de études cliniques initiales, l'incidence d'événements thromboemboliques veineux à 3 ans a été de 9,2/1000 patients-année avec PROTELOS versus 6,1/1000 patients-année avec un risque relatif de 1,42 ([IC95% :1,02;1,98] $p = 0,036$).

En 2011, l'analyse des données de tolérance, issues des études cliniques étendues à 5 ans, des études pharmaco-épidémiologiques et des données pharmacovigilance ont confirmé un surcroît d'événement thromboembolique veineux dont des embolies pulmonaires. La cause de ces événements n'est pas connue.

Il a été mis en évidence que le risque thromboembolique lié à PROTELOS était favorisé par l'existence de facteurs de risque thromboemboliques et qu'il était plus fréquent chez les patients âgés de plus de 80 ans. Ce qui a conduit en 2012 à l'ajout dans le RCP de contre-indications en cas de facteur de risque thromboembolique et d'une mise en garde pour les patients âgés de ≥ 80 ans.

9.2.4 *Les DRESS*

Le RCP précise que des réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital, telles que des syndromes de Stevens-Johnson (très rares), des syndromes de Lyell (très rares) et des Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) ont été rapportées sous PROTELOS.

D'après les dernières données de pharmacovigilance⁴, environ 3,4 millions de patients-années ont reçu du ranélate de strontium dans le monde. Parmi eux, 2 074 cas de réactions d'hypersensibilité ont été déclarés, 71 cas de DRESS ont été confirmés comme au moins possiblement attribués au ranélate de strontium et 21 cas de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell ont été confirmés.

9.2.5 *Les autres effets*

Les effets indésirables les plus fréquents signalés au cours du développement cliniques ont été des nausées et la diarrhée, habituellement rapportées en début de traitement. Des douleurs musculaires et des augmentations des CPK ont été également signalées comme banales.

De plus des hépatites et des insuffisances médullaires ont été rapportés. Leur fréquence n'est pas connue.

9.2.6 Les événements cardiaques

9.2.7 *Données du PSUR*

Au cours de l'évaluation de routine du rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) du 22 septembre 2011 jusqu'au 21 septembre 2012, un risque d'événement cardiaque lié à PROTELOS a été mis en évidence. Un surrisque d'événements cardiaques graves de 4/1 000 patients-année a été retrouvé. Ces données sont principalement issues des résultats groupés des études réalisées au cours du développement.

A la suite de l'avis du PRAC d'avril 2013, le RCP de PROTELOS a été modifié pour réduire la population cible de PROTELOS : limitation de l'indication à l'ostéoporose sévère, contre-indications aux personnes ayant des pathologies cardiovasculaires et mises en garde alertant sur la surveillance des facteurs de risque.

9.2.8 *Données groupées des études cliniques*

Dans son rapport de réévaluation du rapport bénéfice risque, le PRAC a analysé les données groupées de l'ensemble des études randomisées réalisées au cours du développement de PROTELOS. Le risque cardiovasculaire a été analysé dans la population de l'indication de l'AMM initiale et dans la population correspondant à l'indication restreinte à l'ostéoporose sévère en tenant compte des contre-indications² introduites en 2013. Le tableau suivant présente les résultats portant sur les principaux effets indésirables.

⁴ Rapport du PRAC du 20 août 2013

Tableau 5 : Effets indésirables cardiovasculaires dans les différentes populations cible

| | | OPM ¹ N= 7 572 | | OPM sans CI N= 5640 | | OP sévères sans CI ² N=1 952 | |
|---------------------------------------|-----------------|------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|--|--------------|
| | | RdS ³ n=3803 | Placebo n=3769 | RdS n=2035 | Placebo n=2005 | RdS n=975 | RdS n=977 |
| Événements cardiaques graves | Incidence n (%) | 262 (6,9) | 215 (5,7) | 83 (4,1) | 73 (3,6) | 42 (4,3) | 40 (4,1) |
| | PA ⁵ | 23,2 | 19,1 | 14,2 | 12,5 | 14,4 | 13,8 |
| | OR [IC95%] | 1,22 [1,2;1,48] | | 1,13 [0,82 ; 1,57] | | 1,05 [0,67;1,64] | |
| | p | 0,034 | | 0,443 | | 0,833 | |
| Infarctus du myocarde ⁴ | Incidence n (%) | 64 (1,7) | 40 (1,1) | 15 (0,7) | 15 (0,7) | 5 (0,5) | 6 (0,6) |
| | PA | 5,7 | 3,6 | 2,6 | 2,6 | 1,7 | 2,1 |
| | OR [IC95%] | 1,60 [1,07;2,38] | | 0,99 [0,48 ; 2,04] | | 0,86 [0,26;2,86] | |
| | p | 0,020 | | 0,988 | | 0,807 | |
| Décès cardio- vasculaire | Incidence n (%) | 80 (2,1) | 81 (2,1) | 28 (1,4) | 29 (1,4) | 13 (1,3) | 12 (1,2) |
| | PA | 7,1 | 7,2 | 4,8 | 5,0 | 4,5 | 4,1 |
| | OR [IC95%] | 0,98 [0,71;1,34] | | 0,96 [0,57 ; 1,61] | | 1,07 [0,49;2,36] | |
| | p | 0,887 | | 0,866 | | 0,864 | |
| Mort subite | Incidence n (%) | 18 (0,5) | 30 (0,8) | 5 (0,2) | 12 (0,6) | 2 (0,2) | 5 (0,5) |
| | Patients-années | 1,6 | 2,7 | 0,9 | 2,1 | 0,7 | 1,7 |
| | OR [IC95%] | 0,59 [0,33;1,06] | | 0,41 [0,14 ; 1,17] | | 0,39 [0,08;2,03] | |
| | p | 0,076 | | 0,085 | | 0,248 | |

¹ OPM : population totale ayant une ostéoporose post ménopausique

² CI : contre-indication, selon le RCP de 2013,

³ RdS : ranélate de strontium

⁴ Définition stricte de la classification MedRA

⁵ PA : nombre de patients pour 1000 patients-années,

⁶ OP sévère : ostéoporose sévère définie par Tscore $\leq 2,5$ et au moins une fracture antérieure

Les événements cardiovasculaires (OR=1,22 IC95% [1,2;1,48] p=0,034) et les infarctus du myocarde (OR=1,60 IC95% [1,07;2,38] p=0,02) ont été significativement plus élevés dans la population initiale. Aucune différence significative n'apparaît dans la population restreinte, mais s'agissant d'une étude réalisée à postériori, sur une population moins nombreuse, l'analyse statistique effectuée n'est pas en mesure de mettre en valeur un événement rare.

Ces données ne permettent donc pas de conclure sur l'efficacité des restrictions de RCP pour limiter le risque d'effet indésirable.

9.2.9 *Etude rétrospective cas témoins dans une base de données britannique CPRD*

Il s'agit d'une étude cas-témoins rétrospective réalisée à partir de la base de données britannique CPRD⁵. Cette étude a été proposée au CHMP dans le cadre du plan de gestion de risque pour documenter le risque cardiaque ischémique. Le protocole a été approuvé en juillet 2012.

Une analyse cas-témoins nichées dans une cohorte de femmes nouvellement traitées a été réalisée dans l'objectif de rechercher l'association entre PROTELOS et les événements cardiaques ischémiques (objectif primaire). Les événements cardiaques ischémiques recherchés ont été le premier infarctus du myocarde identifié, les infarctus avec hospitalisation et les décès cardiovasculaires. Les cas incidents étaient appariés avec 6 à 10 témoins. La même analyse a été réalisée avec l'alendronate.

Les résultats figurent dans le tableau suivant :

⁵ CPRD: Clinical Practice Research Datalink. Base de données qui contient les données médicales anonymisées de plus de 10 millions de patients suivis par les médecins généralistes britanniques.

Tableau 6 : Etude CPRB - Association Alendronate/PROTELOS et événements ischémiques cardiaques

| | Premier IM (1) confirmé Cas=1 336 / Témoins=13 330 OR ajustés et [IC 95 %] | IM avec hospitalisation Cas=1 433 / Témoins=14 261 OR ajustés et [IC 95 %] | Décès cardiovasculaires Cas=3 516 / Témoins=34 982 OR ajustés et [IC 95 %] (1) |
|-------------|--|--|--|
| PROTELOS | | | |
| jamais | 1 (référence) | 1 (référence) | 1 (référence) |
| en cours | 1,05 [0,69;1,62] | 0,84 [0,54;1,30] | 0,96 [0,76;1,21] |
| antérieur | 1,12 [0,79;1,58] | 1,17 [0,83;1,66] | 1,16 [0,94;1,43] |
| alendronate | | | |
| jamais | 1 (référence) | 1 (référence) | 1 (référence) |
| en cours | 0,98 [0,83; 1,15] | 0,85 [0,73;0,99] | 0,80 [0,72;0,88] |
| antérieur | 1,09 [0,92;1,30] | 1,17 [0,99;1,37] | 1,11 [1,01;1,23] |
| en cours | | | |
| alendronate | 1 (référence) | 1 (référence) | 1 (référence) |
| PROTELOS | 1,13 [0,74;1,73] | 1,12 [0,72;1,74] | 1,27 [1,00;1,61] |
| antérieur | | | |
| alendronate | 1 (référence) | 1 (référence) | 1 (référence) |
| PROTELOS | 0,83 [0,48;1,43] | 1,00 [0,61;1,63] | 1,01 [0,76;1,33] |

IM: infarctus du myocarde; ⁽¹⁾

Ajustement sur région, durée de suivi, obésité, consommation de tabac, statut socio-économique), traitements cardiovasculaires par classe (statines, fibrates, bêta-bloquants, antagonistes calciques, médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, diurétiques, autres antihypertenseurs, nitrates, antiagrégants plaquettaire), antidiabétiques, hormonothérapie substitutive, supplémentation par calcium et vitamine D, autres anti-ostéoporotiques, antécédent d'IM (si IM avec hospitalisation)

Dans cette étude on ne retrouve pas d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde et de la mortalité cardiovasculaire associée à la prise de PROTELOS chez les femmes traitées pour ostéoporose par des médecins généralistes britanniques.

A titre de témoins, il eut été intéressant de savoir si cette étude retrouve les effets thromboemboliques dont l'existence n'est pas discutée.

9.2.10 Données sur les fractures atypiques

Des données ont été demandées au laboratoire sur les fractures atypiques.

D'après l'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), pour que la fracture soit atypique, elle doit être à la fois située sur la diaphyse fémorale entre la zone sous trochantérienne et son tiers distal et associée à un traumatisme mineur voir nul tel qu'une chute de la hauteur du patient, de configuration transverse ou oblique courte, non comminutive.

Ces fractures ont principalement été décrites chez des patients traités par bisphosphonates. Elles sont rares et pourraient être favorisées par une suppression forte et prolongée de remodelage osseux. Récemment, de telles fractures ont également été décrites avec le dénosumab (PROLIA).

Le mécanisme d'action de PROTELOS qui diminue la résorption osseuse et augmente la formation osseuse est différent de celui des bisphosphonates et du dénosumab, laissant penser qu'on ne doit pas s'attendre à de telles fractures.

Dans les études cliniques menées avec PROTELOS aucun cas de fracture atypique n'a été signalé, malgré un suivi prolongé jusqu'à 10 ans pour 237 patients. Aucun cas de fracture atypique n'a été rapporté dans les bases de pharmacovigilance.

09.3 Conclusion de l'EMA

9.3.1 Evaluation du PRAC du 9 janvier 2014

Le ranélate de strontium est associé à des risques graves : risque cardiaque en particulier infarctus du myocarde, réactions cutanées sévères, troubles de la conscience, crises convulsives, hépatites, etc. Dans les études contrôlées les effets cardiaques étaient de 4 pour 1 000 patients années, dont 2 infarctus du myocarde. Le nombre d'événements thromboemboliques était de 4 pour 1 000 patients-années.

Le laboratoire a fourni une nouvelle analyse en sous-groupe a posteriori, pour évaluer l'impact des contre-indications du RCP liées au risque cardiovasculaire artériel et veineux. La diminution du nombre de patients a réduit la puissance de l'essai. Des doutes persistent sur l'intérêt des mesures de minimisation du risque, au regard des limites méthodologiques de cette analyse (analyse a posteriori, perte de puissance, rareté des événements observés).

Le PRAC a émis de sérieux doutes sur la faisabilité pratique de la prise en compte des risques thromboembolique et cardiaque, en raison de la détérioration possible de l'état cardiovasculaire des patients, en général âgés, au cours du temps.

Par ailleurs, le PRAC a consulté un groupe d'expert ad-hoc. Certains experts pensant que PROTELOS pourrait bénéficier à une sous-population de patients, le groupe d'experts a estimé que si PROTELOS restait disponible, il ne pourrait être prescrit qu'en deuxième ligne chez les patients ayant une ostéoporose sévère qui ne tolèrent pas les autres traitements de l'ostéoporose.

Sur l'analyse des études groupées versus placebo, PROTELOS a montré une réduction de 15 fractures vertébrales, 5 fractures non vertébrales et 0,4 fracture de hanche pour 1 000 patients-années (résultats non significatifs) ; la taille de l'effet a donc été modeste, particulièrement sur les fractures les plus graves. Les fractures non vertébrales étaient principalement des fractures du gril costal, du bassin ou de l'humérus. Cette nouvelle analyse pose la question du maintien de la taille de l'effet observé dans les études initiales, dans la population restreinte.

Au regard des risques graves identifiés pour lesquels il persiste des doutes sur la réelle possibilité de les limiter à long terme, et d'une efficacité modeste, le PRAC a conclu que la balance bénéfice risque était défavorable et a proposé la suspension de l'autorisation de mise sur le marché.

9.3.2 Conclusion du CHMP du 28 février 2014

Le CHMP confirme les risques associés au ranélate de strontium y compris l'augmentation des événements ischémiques cardiaques graves observés chez la femme ménopausée.

Le CHMP confirme que l'analyse rétrospective en sous-groupe présentée comporte des incertitudes. En revanche, il considère qu'elle montre clairement une tendance à la neutralisation du risque cardiovasculaire lorsque la population est restreinte aux patients ayant une ostéoporose sévère sans contre-indication, montrant ainsi que les mesures de minimisation des risques précédemment mise en place sont efficaces pour réduire le risque cardiovasculaire identifié chez les femmes ménopausées.

Le CHMP estime que le respect de toutes les mesures de minimisation des risques est effectivement difficile. Mais comme l'ont exprimé les membres d'un groupe d'expert ad hoc, l'évaluation répétée du risque ne doit pas être considérée comme infaisable dans la pratique clinique.

Au regard de l'ensemble des risques associés au ranélate de strontium, le CHMP considère qu'il est approprié d'en restreindre l'usage à des patients pour lesquels un traitement par un autre médicament n'est pas possible, par exemple en raison d'une intolérance ou une d'une contre-indication.

Le CHMP demande à ce que le laboratoire conduise une étude de tolérance post-inscription dans la nouvelle population cible pour évaluer le respect des nouvelles restrictions, recueillir des nouvelles données de tolérance et évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques.

L'analyse des données groupées de l'ensemble des études chez la femme ménopausée a été considérée comme pertinente pour l'analyse de la tolérance. En revanche, le CHMP considère que l'efficacité anti-fracturaire doit être analysée en se basant uniquement sur les études cliniques dont le critère principal a été la fracture. Dans ce cas, l'amplitude du bénéfice du ranélate de strontium dans la prévention des fractures est inchangée.

09.4 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2013), la spécialité PROTELOS a fait l'objet de 122 000 prescriptions en ville. Le motif de prescription est l'ostéoporose dans 92% dans des cas. La posologie est respectée dans 99% des cas où elle est précisée.

Une enquête téléphonique a été réalisée par le laboratoire en 2013, pour évaluer le niveau de connaissance des prescripteurs sur les contre-indications et les précautions d'emploi (les plus récentes dataient d'avril 2012). Il s'agit d'une enquête déclarative sur les intentions de prescriptions, qui n'apporte pas de renseignement pertinent sur les modalités effectives de prescription de PROTELOS. Parmi les résultats de cette étude, 98,4% des médecins français ont déclaré qu'en cas de survenue d'hypersensibilité au produit, ils arrêteraient le traitement par PROTELOS et 93,4% des médecins auraient fait de même dans le cas d'un événement thromboembolique actuel ou passé.

09.5 Rapport final de l'étude post inscription demandée par la HAS

Pour PROTELOS, la Commission de la transparence a demandé qu'une étude post-inscription soit réalisée (avis du 02/03/2005 et avenant CEPS du 13/12/05). Le libellé de cette demande était le suivant :

« La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'une étude observationnelle auprès des patientes traitées par PROTELOS, notamment celles âgées de plus de 80 ans. Cette étude aura pour objectif d'apprécier en conditions réelles d'utilisation et sur le long terme, l'impact du traitement par PROTELOS en termes de morbidité et en particulier la fréquence des complications thromboemboliques. La Commission souhaite disposer des résultats intermédiaires de cette étude dans 2 ans. »

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a mis en place une étude multicentrique, dans 7 pays européens, avec un suivi des patientes traitées par PROTELOS de 3 ans.

Les résultats intermédiaires de cette étude ont été intégrés à l'avis rendu par la CT sur PROTELOS en 2011 et correspondaient aux données recueillies au 08/01/2010.

Le rapport final de cette étude a été déposé. Les principaux résultats sont les suivants :

Pour cette étude de cohorte, conduite entre mars 2006 et Juin 2011, 853 centres de 7 pays européens différents ont été actifs : Autriche (21 centres, 279 patients inclus), France (276 centres, 2182 patients), Allemagne (204 centres, 4665 patients), Italie (114 centres, 1867 patients), Pays-Bas (48 centres, 374 patients), Espagne (179 centres, 3257 patients) et Angleterre (11 centres, 78 patients).

Au total, 32 446 patientes ont été incluses dans un registre et 12 702 dans une cohorte, parmi lesquelles 12 046 ont eu au moins une visite de suivi.

La population du registre était constituée des femmes consultant un médecin et chez lesquelles un traitement pour ostéoporose était instauré (quel qu'il soit). La cohorte était quant à elle constituée des patientes du registre pour lesquelles un traitement par ranélate de strontium avait été instauré dans les 6 mois précédant la visite d'inclusion.

L'âge moyen des patientes de la cohorte était de 69 ans (+/- 10,3 ans) et 16,5% d'entre elles étaient âgées de 80 ans ou plus.

L'âge moyen à la ménopause de ces patients était de 48,4 (+/-4,7 ans). Parmi les patientes de la cohorte, 2,4% avaient des antécédents d'événements thromboemboliques veineux (1,9% une thrombose veineuse profonde et 0,7% une embolie pulmonaire).

Un total de 77,0% des patients présentait un facteur de risque d'ostéoporose : antécédents de fracture, manque d'activité physique (26,1%), antécédents familiaux d'ostéoporose (20,7%), insuffisance d'apport calcique (17,9%).

Par ailleurs, 59,1% des patients recevaient une supplémentation par Calcium/Vitamine D à l'inclusion.

A l'inclusion, la moyenne au T-score fémoral était de -2,07 +/- 0,86 (Min = -4,0 et Max = 2,0) et la moyenne au T-score vertébral était de -2,53 +/- 0,85 (Min = -4,0 et Max = 5,4).

Durant le suivi, 7,4% des patients ont présenté une nouvelle fracture : 2,5% une fracture vertébrale et 3,6% une fracture non vertébrale.

Parmi les patientes de la cohorte, 36,3% ont arrêté leur traitement par PROTELOS : 12,5% dans les six premiers mois de traitement, 19,4% durant la première année, 10,4% durant la seconde année et 6,4% après deux ans.

La raison la plus fréquente était les effets indésirables (10,2% des patientes).

Durant le suivi, 22,1% des patients ont présenté au moins un événement indésirable et 6,6% au moins un événement indésirable grave.

Les plus fréquents ont été les problèmes gastro-intestinaux (7,4%), musculo-squelettiques (4,0%), neurologiques (2,9% avec 0,3% d'AVC) et infectieux (2,3%).

Les problèmes cardiaques ont été rapportés par 1,7% des patients : arythmies (0,6%), pathologie coronaire (0,5%), IDM (0,2%), insuffisance cardiaque (0,5%).

Les problèmes vasculaires ont été reportés chez 1,4% des patients (hypertension 0,4%).

Au total, 339 (2,8%) des patientes sont décédées durant le suivi. Les données OMS font part d'un taux de mortalité de 2,6 à 2,9% chez les femmes de 55 ans ou plus dans les 4 pays européens que sont l'Allemagne, la France, l'Italie et l'Espagne.

Les principales causes de décès ont été les problèmes cardiaques (0,6%), les maladies coronaires (0,3%), les tumeurs bénignes ou malignes (0,4%) et les AVC (0,2%).

Durant le suivi, 7,7% des patientes ont rapporté un événement indésirable qui a été considéré comme pouvant être relié au traitement par PROTELOS et qui représentent 25,8% des événements indésirables déclarés. Les plus fréquents ont été les problèmes gastro-intestinaux (5,3%), dermatologiques (0,9%) et neurologiques (0,7%, dont céphalées et amnésie étaient les plus fréquents).

Au total, un événement veineux thromboembolique a été rapporté chez 55 patientes (0,5%), ce qui correspond à une incidence annuelle de 2,1/1 000 PA. Cette incidence était de 3/1000 PA chez les femmes de plus de 80 ans (12 cas) et de 2/1 000 PA chez les femmes de moins de 80 ans (43 cas).

Ces résultats déclaratifs donnent des incidences plus faibles d'événements thromboembolique veineux chez les patientes traitées par PROTELOS par rapport aux résultats des essais versus placebo (7,9/1 000 PA dans le bras PROTELOS et 5,8/1 000 dans le bras placebo), des résultats extraits de la GPRD anglaise (8,7/1 000 PA dans le bras PROTELOS, 7,7/1 000 dans le bras alendronate et 8,3/1 000 chez les femmes non traitées).

En conclusion, ces résultats définitifs confortent les résultats préliminaires présentés en 2010 et inclus dans l'avis de la CT du 11 Mai 2011.

Concernant les conditions d'utilisation, il peut être noté que 16,5% des femmes de la cohorte étaient âgées de 80 ans ou plus. Il n'y a pas d'information disponible concernant les antécédents cardio-vasculaires et neurologiques des patientes traitées par PROTELOS.

Concernant les effets indésirables cardio-vasculaires mis en exergue, cette étude rapporte un certain nombre d'événements indésirables cardiovasculaires et neurologiques mais le caractère observationnel, déclaratif et non comparatif de ces données ne permet pas de conclure sur ce risque.

09.6 Résumé & discussion

Suite à la mise en évidence en avril 2013, d'un surcroît de risque cardiovasculaire lié à l'utilisation de PROTELOS et à la restriction de l'indication pour limiter le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, la Commission de la transparence a été saisie pour réévaluer le service médical rendu de PROTELOS.

Des effets cardiovasculaires (infarctus du myocarde essentiellement) ont été récemment mis en évidence avec un risque relatif de 1,6 (4 pour 1 000 patients) dans une analyse groupée de l'ensemble des études du développement et confirmés par les données de pharmacovigilance.

Ces effets s'ajoutent aux effets thromboemboliques veineux (y compris des embolies pulmonaires) connus depuis l'évaluation initiale, dont le risque relatif est de 1,42 et aux DRESS, très rares mais potentiellement mortels, qui ont été mis en évidence après la commercialisation.

Au cours des études initiales, l'efficacité avait été montrée dans des études sur les fractures vertébrales (réduction absolue du risque de fracture à 4 ans par rapport au placebo de 9,34%, $p < 0,001$) et non vertébrales (réduction absolue du risque de fracture à 5 ans de 2,3%, $p < 0,001$). Une réduction de 3% de la fracture de hanche (les fractures les plus graves), a été montrée dans un sous-groupe de patients les plus à risque (T score $\leq -2,4$ DS, et âge ≥ 74 ans).

Pour savoir si l'efficacité initiale persiste dans la population restreinte aux patientes ayant une ostéoporose sévère, sans contre-indication liée au risque veineux ou artériel, le laboratoire a présenté une nouvelle analyse post-hoc en sous-groupes. Dans cette analyse, l'efficacité de PROTELOS sur la fracture de hanche n'a pas été retrouvée dans les différents sous-groupes, incluant les patients à risque cardiovasculaires ou non. Cependant, ces données, obtenues par des études réalisées a posteriori, dans des sous-groupes de faibles effectifs, ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de Protelos dans le sous-groupe de patientes correspondant à la nouvelle indication.

De la même manière, pour vérifier si les mesures de minimisation du risque sont efficaces, des analyses post hoc ont été réalisées pour comparer le risque cardiovasculaire et la mortalité chez l'ensemble des patientes ostéoporotiques et dans les populations à moindre risque. Dans la population restreinte sans risque cardiovasculaire et ayant une ostéoporose sévère, le surrisque cardiovasculaire par rapport au placebo n'a pas été retrouvée. Cependant, il est difficile de savoir si l'absence de différence constatée est due au manque de puissance en raison du faible effectif ou à l'efficacité de ces mesures.

Il n'existe aucune donnée dans la population définie dans le RCP du 15 avril dernier qui en plus des restrictions précédentes, limite l'indication aux patients en échec ou ayant une contre-indication à tous les autres médicaments de l'ostéoporose. On peut supposer que dans cette population cible très restreinte, sans facteur de risque cardiovasculaire veineux ou artériel et généralement traitée depuis plusieurs années pour une ostéoporose, le risque de fracture soit moindre et que de ce fait l'efficacité de PROTELOS soit moindre.

Par ailleurs, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée versus comparateur actif.

09.7 Programme d'études

Dans le cadre de sa nouvelle AMM, il a été demandé au laboratoire de fournir une étude non interventionnelle de tolérance pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques incluant une description des patients traités dans la pratique clinique quotidienne.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'indication du ranélate de strontium est aujourd'hui limitée à l'ostéoporose sévère lorsque le traitement par un autre médicament de l'ostéoporose est impossible (par exemple en raison de contre-indication ou d'intolérance), chez des patients n'ayant pas de contre-indication (antécédents de pathologie thrombotique, artérielle ou veineuse en particulier).

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

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

► PROTELOS est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques.

► Les nouvelles données ne permettent pas de conclure sur le maintien de l'efficacité anti-fracturaire dans la nouvelle population cible des femmes à faible risque cardiovasculaire ayant une ostéoporose sévère et pour lesquelles les autres traitements de l'ostéoporose ne peuvent être utilisés. De plus, compte tenu du risque d'événements cardiovasculaires en particulier infarctus du myocarde mis en exergue récemment, s'ajoutant aux événements thromboemboliques veineux incluant des embolies pulmonaires et aux syndrome d'hypersensibilité grave à type de DRESS, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est insuffisant.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un médicament de deuxième intention, en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bisphosphonates et aux autres médicaments de l'ostéoporose.

► Intérêt de santé publique

Du fait de la prévalence élevée de l'ostéoporose post-ménopausique et de la gravité de ses conséquences, le poids de la maladie sur la santé publique est important.

Le besoin thérapeutique n'est que partiellement couvert par les thérapeutiques existantes. De plus, les effets indésirables engendrés par ces thérapeutiques, leurs contre-indications et les précautions d'emploi (appareil digestif, insuffisance rénale) n'étant pas négligeables, il est intéressant de pouvoir disposer d'une alternative supplémentaire.

Au vu des données disponibles et en l'absence de données comparatives directes permettant de situer PROTELOS par rapport aux autres traitements disponibles, l'impact de PROTELOS sur la réduction des fractures n'est pas quantifiable.

Plus généralement, l'impact de PROTELOS sur la morbi-mortalité est difficilement quantifiable du fait des données de pharmacovigilance recueillies depuis la mise sur le marché de PROTELOS (DRESS, événements thromboemboliques en particulier chez les patientes à risque).

Par ailleurs, PROTELOS n'a pas démontré d'impact sur la qualité de vie et le système de soins.

La transposabilité des résultats observés dans les essais aux conditions usuelles d'utilisation n'est plus assurée, en raison de la modification importante de la population éligible à ce médicament qui ne correspond pas à celle des essais initialement conduits.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, PROTELOS ne peut avoir d'impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROTELOS est insuffisant dans la nouvelle indication de l'AMM pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription de PROTELOS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de l'ostéoporose sévère chez la femme ménopausée à risque élevé de fracture, pour lesquels les alternatives médicamenteuses pour le traitement de l'ostéoporose ne peuvent être utilisés, par exemple en raison de contre-indications ou d'intolérance » et aux posologies de l'AMM.