

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

PROTELOS (ranélate de strontium), anti-ostéoporotique

Avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique insuffisant dans l'ostéoporose sévère.

L'essentiel

- ▶ PROTELOS a désormais l'AMM uniquement chez les patients 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.
- ▶ De nouvelles données ont récemment montré une augmentation du risque cardiovasculaire artériel. Ce nouveau risque s'ajoute aux risques thromboembolique veineux et de syndromes d'hypersensibilité graves (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* ou DRESS) potentiellement mortels, déjà connus.
- ▶ Un doute subsiste sur son efficacité chez les rares patientes qui pourraient l'utiliser.

Indication préexistante

- PROTELOS avait préalablement l'AMM dans le traitement de l'ostéoporose de l'homme adulte. Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- 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. 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.
- Un traitement est systématiquement préconisé en cas d'ostéoporose compliquée de fracture.
- En l'absence de comparaison directe entre les différents médicaments anti-ostéoporotiques indiqué en première intention (bisphosphonates, raloxifène, téraparatide), le choix du traitement est en particulier fonction du risque de fracture vertébrale et/ou non vertébrale, de l'âge, du nombre et de la localisation des fractures, ainsi que des contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre de ces médicaments.
- Les bisphosphonates, le dénosumab et le ranélate de strontium ont démontré une réduction du risque de fractures vertébrales 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.

Données cliniques

- Des événements 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% des fractures de hanche a été montrée dans un sous-groupe de patientes 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, une nouvelle analyse post-hoc multivariée a été réalisée. Dans cette analyse, l'efficacité de PROTELOS sur la fracture de hanche n'a été retrouvée dans aucun des sous-groupes, avec ou sans risques cardiovasculaires. Ces données, obtenues par des études réalisées a posteriori, dans des sous-groupes de faibles effectifs, ne permettent pas de conclure sur l'efficacité dans le sous-groupe de patientes correspondant à la nouvelle indication.
- De la même manière, des analyses post hoc ont été réalisées pour comparer le risque cardiovasculaire et la mortalité de l'ensemble des patientes ostéoporotiques et de celles 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 retrouvé. Cependant, il est possible que l'absence de différence constatée soit liée à un manque de puissance statistique en raison du faible effectif.
- Il n'existe aucune donnée chez les patients en échec ou ayant une contre-indication à tous les autres médicaments de l'ostéoporose, ni versus comparateur actif.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par PROTELOS est insuffisant dans la nouvelle indication chez la femme ménopausée pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 9 juillet 2014 (CT-12966)
disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »