

Novembre 2007 : alerte France : 2 DRESS (1 décès) et 8 cas dans base nationale (Dg non posé)

Total Europe : 16 cas dont 2 décès

☞ **EMA 14/11/07**: Urgent Safety Restriction procedure

ajout DRESS rubrique 4.8 + Mises en gardes + communication médecins, patients

☞ **Mise en place suivi national en France :**

1^{er} bilan : Janvier 2006 à mars 2009 (3 ans et 3 mois) exposition # 216 842 patients-année

884 EI ➔ 685 EI non graves (77%)

➔ **199 EI graves (23%) = 1 EIG / 1 090 patient-année**

104 EI cardiovasculaires

dont

102 ATEV (dont 39 EP)

51 EI cutanés

dont

19 DRESS

7 éruptions avec att systémique

1 Stevens Johnson

☞ **Incidence des ATEV pourrait justifier une contre indication en cas de FDR (refusé CNPV)**

Suivi attentif : DRESS, pancytopénies, atteintes hépatiques, toxidermies avec atteinte systémique

2ème bilan

Avril 2009 à mars 2011 (2 ans)

exposition # 236 854 patients -année

128 EI graves = 1 EIG / 1 850 patients-année

- 56 EIG cardiovasculaires dont
- 39 EIG cutanés dont

52 ATEV (dont 29 EP)

8 DRESS

4 éruptions avec atteinte systémique

2 Stevens Johnson

- 13 EIG neurologiques, 7 ostéo-musculaires, 6 digestifs, 3 hépatiques, 4 autres

Les ATEV (n=52)

= 43% des EI graves

dont EP = 29 (56% des ATEV)

TVP = 21

âge médian : 76 ans délai médian : 143 j [3 j - 3 ans]

décès 3/50 (dont 1 d'autre cause)

FDR ATEV hors âge: Ø FRD : 14/24 (58%) FDR + : 10/24 (42%) patients

FDR avec âge>80 ans : Ø FDR : 9/29 (31%) FDR + : 20/29 (69%) patients

Age comme seul FDR = 5

Incidence des ATEV notifiés : 1 / 4 230 patients-année

Risque identifié dans les essais cliniques :

EPAR « *Protelos augmente d'environ 50% le risque annuel d'ATEV, incluant les embolies pulmonaires. Ceci a été établi au cours de la 1^{er} année de traitement et semble demeurer inchangé par la suite ».*

EI listé : Mises en garde dans RCP

« Protelos doit être utilisé avec précautions chez les patientes à risque accru d'EVT, y compris les patientes ayant des antécédents d'EVT.... »

EPAR - études cliniques (SOTIS-TROPOS)

Incidence annuelle ATEV (TVP,EP, TVR)

	Protelos	placebo	
à 3 ans	9.2‰	6.1 ‰ patients-année	RR 1.5 [1.04-2.15] p=0.028
à 5 ans	9 ‰	6 ‰ patients-année	RR 1.4 [1-2]

	R de Strontium n=3352	Placebo n=3317	RR	Différence risque absolu	NNN
ATEV à 3 ans	2.2%	1.5%		+ 0.7%	143
ATEV à 5 ans	2.7%	1.9%	1,4 [1.08-1.98]	+ 0.8%	125
E Pulmonaires			1.7 [1- 3,1]		
E Pulmonaires graves	n = 25 0.74%	n = 14 0.42%		+ 0.32%	313
E Pulmonaires avec décès	n = 6 0.18%	n = 3 0.09%		+ 0.09%	1111
	n=719	n=723			NNT
<i>Nouvelle fracture vertébrale à 3 ans</i>	20.9%	32.8%		-11.9%	8
<i>Nouvelle fracture vertébrale clinique à 3 ans</i>	11.3%	17.4%		-6.1%	16
	N=2479	n=2456			
<i>Nouvelle fracture non vertébrale à 5 ans</i>	18.6%	20.9%		-2.3%	43

Seeman (Bone 2010)

Femmes >80 ans incluses dans SOTIS et TROPOS

Evaluation à 5 ans

	R Strontium <i>n</i> =756	Placebo <i>n</i> =772	RR	différence risque absolu	NNT	NNN
Age	83.5+/-3	83.5+/-2.9				
Deep Venous thromboembolic events	4.5 %	2.5%	1.83 [1.06-3.31]	+ 2%		50
Fractures vertébrales	26.6%	35.3%		- 8.7%	11	
Fractures non vertébrales	24.7%	28.9%		-4.2%	24	

Osborn 2010 : cohorte rétrospective (*n*= 10782) (biais : taux réponse 53%, répondeurs,...)

Incidence ATEV après 12 mois de tt antécédent ATEV 32.6 [10.6-76] /1000 PA

Ø antécédent ATEV 6.1 [4.3-8.4] /1000 PA RR 4.51 [1.96-10.38]

ElG en partie évitable : exclure du tt les patientes à risque d'ATEV ?
en prenant en compte ou non l'âge > 80 ans ?

DRESS n=8

6% des EI graves

20% des éruptions graves

âge médian = 78 ans

Protelos® seul suspect = 5/8 med associés = 3

délai de survenue médian = 37 j [24-51])

atteinte - hépatique et rénale = 4/8 ; autres atteintes systémiques = 5/8

évolution favorable = 4 ; en cours = 3 ; 1 décès autre cause

Total cas France = 27 (19 + 8)

Littérature

6 DRESS publiés: 4 France, 1 UK, 1 Hongrie (complicé hépatite AI)

Estimation incidence DRESS - France

	2006	2007	2008	2009	2010
Initiation de traitement Protelos (EGB)	125 974	118 641	73 725	103 843	102 927
DRESS notifiés	4	9	5	3	6
Incidence des DRESS notifiés (nouveaux patients traités) [IC]	1/31 493 [1/12 300 1/115 585]	1/13 182 [1/6 944 1/28 828]	1/14 745 [1/6 318 1/45 410]	1/34 614 [1/11 844 1/167 847]	1/17 154 [1/7 881 1/46 744]

Incidence des cas notifiés comprise entre 1/13 000 et 1/34 000 nouveaux patients

Europe: DRESS dans PSUR (n=48 validés par experts firme sur 73 DRESS notifiés)
mais pas de donnée sur Nb d'initiation de tt

Incidence med inducteurs de DRESS : anti-épileptiques # 1/5 000 à 1/10 000 patients

EIG non évitable : à comparer au bénéfice clinique