

Protelos® (ranelate de strontium)

PC, SE Rapporteur / AT co-Rapp
AMM en 2004

Com d'AMM du 29/09/2011
Isabelle Yoldjian



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Ostéoporose

.....
Définition : L'ostéoporose est définie par une DMO basse avec un T score $\leq - 2.5$ DS

- Ostéopénie : $-1 \leq \text{T score} \leq - 2.5$ DS
- Ostéoporose sévère : T score $\leq - 2.5$ DS avec une ou plusieurs fractures.

Ostéoporose et mortalité : selon une méta-analyse parue dans le Lancet en 1999, chez les femmes de la soixantaine, le nombre d'années de vie perdues d'environ 2 ans lors de la survenue d'une FV et 11.2 ans pour une fracture de l'ESF. Chez la femme > 80 ans, le nombre d'années perdues est identique dans les deux types de fractures (0,4 an).

Ostéoporose

La mesure de la DMO constitue la base du diagnostic d'ostéoporose, c'est également un facteur de risque de fracture ostéoporotique. Néanmoins, ce seuil densitométrique n'est pas suffisant pour prédire le risque de fracture. D'autres facteurs de risque doivent être pris en compte: âge, IMC, tabagisme, antécédent personnel de fracture, antécédent parental de fracture de l'ESF, corticoïdes, consommation excessive d'alcool, ménopause précoce, PR ..

L'index FRAX est l'outil proposé en 2008 par l'OMS pour la quantification du risque de fracture. Le résultat est une probabilité à 10 ans de fractures aux différents sites. En France, il est proposé de traiter des patientes pour lesquelles le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur à 10 ans est au moins de 5 à 7%, le risque de fractures non vertébrales au moins de 10 à 15% ou le risque de fracture vertébrale de 15 à 20%.

Aux USA, un seuil thérapeutique à 3% de risque de fracture de hanche sur 10 ans a été considéré comme coût efficace.

Durée d'un traitement anti-ostéoporotique

Il n'existe pas de preuve d'un bénéfice anti-fracturaire de la prise prolongée d'un traitement > 5 ans.

Par conséquent, la poursuite des traitements doit prendre en compte l'évaluation initiale du risque de fractures et son évolution après une première séquence thérapeutique de 4-5 ans : survenue de nouvelles FV, persistance ou apparition de facteurs de risque de fracture, évolution de la DMO et des marqueurs du remodelage osseux.

La décision sera alors de maintenir le traitement, de le suspendre ou de faire une rotation thérapeutique.

Mécanisme d'action du RS

- Le ranélate de strontium (RS), molécule porteuse de deux atomes de strontium, a un mécanisme d'action double : il agit à la fois sur l'ostéoformation et la résorption.
- Les études précliniques conduites in vitro et chez les animaux ont montré qu'après sa fixation sur le cristal osseux, le RS agit à la fois sur l'ostéoformation et sur la résorption ostéoclastique.
- A la dose de 2 g/j, la disponibilité du RS est de 25%. Les concentrations maximales sont obtenues 3 heures après la prise.
- La prise simultanée d'aliments et de calcium réduit la biodisponibilité du RS de 60 à 70%.

Indication/posologie du RS

Protelos®, sachet de granulés pour suspension buvable à 2 mg :

« Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche »

Posologie : un sachet (2g) en une prise le soir, 2 heures après le dîner.

« En raison de la nature de la maladie, le RS est destiné à être utilisé à long terme »

Etat des lieux

Protelos® fait l'objet d'une surveillance renforcée par l'Afssaps et l'EMA depuis :

- **Evènements thromboemboliques (EVT)** : ce risque thromboembolique veineux augmenté (environ 50% des EVT étaient des embolies pulmonaires) en comparaison au placebo a été mis en évidence dès les essais pivots poolés de l'AMM en 2004 (RR= 1.42 [1.08 ; 1.98])
- **DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)** : 16 cas de DRESS en 2007 dont 13 en France, ont conduit l'Afssaps à déclencher une alerte européenne et à l'ajout d'une mise en garde dans le RCP de Protelos ®.

Etat des lieux

Dans son nouvel avis du 11 mai 2011, la HAS modifie son avis de 2006 (le SMR avait été classé comme important et le remboursement n'était pas soumis à restriction) et considère, pour des raisons de sécurité, qu'il n'y a pas d'amélioration du SMR et que celui-ci est modéré. La HAS définit un nouveau périmètre de remboursement pour Protelos® :

« Traitement de l'ostéoporose post ménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fractures ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates ou n'ayant pas d'antécédent d'évènement thromboemboliques veineux, ou d'autres facteurs de risque d'ETEV, notamment l'âge supérieur à 80 ans. »

Etat des lieux

La persistance des effets indésirables graves et notamment du risque TE, conduit l'Afssaps (sur la base de l'analyse présentée en CTPV du 14/09 et en COM nationale de PV le 27/09) à examiner les données du rapport bénéfice/risque en COM d'AMM le 29/09/11.

Données d'efficacité de l'AMM

Etude SOTI: phase III multicentrique, 1649 femmes (âge moy 70 ans) ménopausées > 5 ans, ostéoporose sévère à haut risque de nouvelles fractures vertébrales (T score vertébral <-2,5 DS avec au moins une fracture vertébrale prévalente).....

Critères d'exclusion : Insuffisance hépatique ou rénale sévère, hypercalciurie, autre pathologie du squelette, hyperthyroïdie, GC par voie systémique, antiépileptiques, traitement anti-ostéoporotique récent (Atcds thromboses ou maladies thromboemboliques n'étaient pas un critère d'exclusion)

Traitement : RS 2 g/j ou placebo/ calcium+vitamine D systématique.

Durée : 3 ans en DB + extension à 2 ans en ouvert

Critère principal : Incidence des patients avec nouvelle FV à 3 ans (ITT)

Critères secondaires : incidence des patients avec au moins une nouvelle fracture périphérique, taille, DMO lombaire et périphérique, marqueurs biologiques du remodelage osseux etc...

Données d'efficacité de l'AMM

.....

Etude TROPOS : phase III, multicentrique, 5 091 femmes ménopausées (moy d'âge 77 ans), ostéoporotiques (T score au col fémoral <-2.5 DS et une fracture vertébrale chez 55% d'entre elles).
Critères d'exclusion : idem étude SOTI

Traitement : RS à 2 g/j ou placebo/calcium+ vitamine D systématique.

Durée : 3 ans en DB + extension à 2 ans en ouvert

Critère principal : Incidence des patients avec au moins une nouvelle fracture périphérique à 3 ans (ITT)

Critères secondaires : Incidence des patients avec au moins une nouvelle fracture vertébrale, taille, DMO etc..

Résultats sur les fractures vertébrales

Fractures vertébrales :

SOTI : le risque de fracture est réduit de 41% à 3 ans (Risque Relatif = 0.59, IC 95% [0.48 ; 0.73], $p < 0,001$).

L'étude **TROPOS** confirme les résultats de SOTI: le risque de fracture est réduit de 39% (RR= 0.61, IC 95% [0.51 ; 0.73], $p < 0,001$) à 3 ans chez les femmes ayant ou non un antécédent de fracture vertébrale

Résultats sur les fractures périphériques

TROPOS

La diminution du risque de fractures périphériques (hanche, poignet, bassin, sacrum, côtes, sternum, clavicule, humérus) de 16 % n'est pas significative à 3 ans (RR = 0,84 ; IC 95% : 0,71- 1,01 ; p = 0,051).

La diminution du risque de fracture de hanche = 15% n'est pas significative (RR = 0,85 ; IC 95% 0,61-1,19 ; p = 0,33).

Le CHMP a demandé une *analyse en sous groupe à posteriori* dans une population à haut risque (âge ≥ 74 ans et T score fémoral < -3 DS), comprenant 42 % des patients de l'étude (n =1 977 femmes).

Dans cette population, le risque de fracture du col fémoral diminue significativement de 36% (RR = 0,64 ; IC 95% : 0,412- 0,997 ; p < 0,05)

Analyses poolées (SOTI+ TROPOS)

Dans le sous groupe des femmes de plus de 80 ans (N= SR/placebo : 443/452):

- Diminution significative du risque de FV de 32% sur 3 ans (RR=0.68 [0.50 ; 0.92]).
- Diminution significative du risque de fracture périphérique de 15% sur 3 ans (RR=0.85 [0.74 ; 0.99], p=0.033).

C'est le seul traitement à avoir démontré spécifiquement une efficacité sur les deux types de fractures chez les femmes âgées > 80 ans

Conclusion du CHMP: fractures vertébrales

Le RS réduit significativement le risque de fracture vertébrale chez les femmes atteintes d'ostéoporose, avec (SOTI) ou sans (TROPOS) fracture prévalente à l'inclusion.

L'efficacité semble de même amplitude que celle observée avec les bisphosphonates dans la même population (avec la limite des comparaisons indirectes inter études).

Conclusion CHMP: fractures périphériques

Le CHMP a considéré que les résultats de l'analyse dans le sous groupe des patientes dites à « haut risque » de l'étude TROPOS (patientes âgées ≥ 74 ans avec un T score fémoral ≤ -3 DS, N =1977) démontraient l'efficacité du Protelos dans la réduction du risque de fractures périphériques et de la hanche en particulier.

Les données d'efficacité de l'alendronate et du risédronate étaient également basées sur des analyses similaires en sous groupes ou *post hoc*.

La taille de l'effet parait comparable à celui observé avec les bisphosphonates (avis du CHMP 2004).

Comparaison avec les bisphosphonates pour l'efficacité sur les fractures vertébrales à 3 ans

Traitement	N (essais pivots)	Critère principal (à 3 ans)	RRR %
Alendronate	2027 (<i>FIT1</i>) 4432 (<i>FIT 2</i>)	Incidence NFV morphométriques (<i>FIT1</i>)/ Incidence nouvelles fractures cliniques (périphériques et vertébrales (<i>FIT2</i>))	47 44
Risedronate	2548 (<i>VERT-NA</i>) 1226 (<i>VERT-MN</i>)	Incidence des NFV morphométriques	41 49
Ibandronate per os	2929 (<i>BONE</i>)	Incidence des NFV morphométriques	62
Ibandronate iv 3 mg/3 mois	« <i>Bridging study</i> »	DMO vertébrale	
Acide zolédronique 5 mg, injection annuelle	7736 (<i>HORIZON</i>)	Incidence des NFV morphométriques	70

Comparaison avec les bisphosphonates pour l'efficacité sur les fractures périphériques à 3 ans

Fractures périphériques :

- Généralement évaluées en tant que critère secondaire dans les essais pivots.
- L'alendronate, le risédronate et l'ibandronate n'ont pas démontré de réduction significative du risque de fractures non vertébrales. Des analyses en sous groupes / à posteriori, chez les patientes à haut risque (T score < -3 DS) ont montré une diminution significative du risque de fracture périphérique et de la hanche en particulier.

Données d'efficacité du RS à 5 ans (RQ en 2009)

Fractures vertébrales : le risque de fracture est réduit respectivement de 41% et 33% à 3 et 4 ans, chez les femmes qui ont au moins une fracture prévalente et de 48% après 3 ans chez les femmes sans fracture prévalente à l'inclusion.

Fractures périphériques : la réduction du risque est de 16% et 15% à 3 et 5 ans chez les femmes ostéoporotiques de plus de 74 ans avec un T score fémoral et/ou lombaire ≤ -2.4 DS. A la hanche, le risque de fracture est réduit de 36% à plus de 3 ans et de 43% à 5 ans.

Efficacité du RS à 8 ans (selon le RQ de 2009)

Étude d'extension en ouvert après les 5 ans de SOTI et TROPOS : période supplémentaire de 3 ans où les patients recevaient du RS.

Les incidences cumulées des nouvelles fractures vertébrales, non vertébrales et toutes fractures ostéoporotiques = 13.7%, 12% et 21.3% entre 6 à 8 ans de traitement.

Ces incidences paraissent stables par rapport aux 3 ans de l'AMM = 11.5%, 9.6% et 19.2%

Alternatives thérapeutiques (per os)

•**Bisphosphonates** : *alendronate, risedronate, étidronate, tiludronate, ibandronate*

Efficacité sur les fractures vertébrales et périphériques, « similaire » à celle observée avec Protelos®

Pas d'étude comparative entre les bisphosphonates mais l'étidronate n'a pas démontré de réduction du risque fracturaire dans aucun des essais contrôlés.

CI alendronate: maladies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent le transit œsophagien tels que sténose ou achalasie, incapacité à se tenir en position verticale ou assis pendant au moins 30 min, hypocalcémie.

CI risédronate : hypocalcémie, I rénale sévère

Mises en gardes : maladies gastro-intestinales hautes (gastrites, ulcères...), fractures dites de « stress », ostéonécrose de la mâchoire.

Alternatives thérapeutiques (per os)

- SERMs (modulateurs spécifiques des récepteurs des oestrogènes) :
raloxifène, bazedoxifène, lasofoxifène

Efficacité sur les fractures vertébrales
mais pas sur les fractures périphériques
et en particulier sur les fractures de
hanche

Alternatives thérapeutiques (voie injectable)

- Parathormone sc :
 - tériparatide (Forsteo®),
 - hormone para throïdienne recombinante (Préotact®)
- Bisphosphonates iv :
 - acide zolédronique (Aclasta®),
 - acide ibandronique (Bonviva®)
- Denosumab (Prolia®) sc