

Protelos®

(ranélate de strontium)

Suivi national
(2^{ème} rapport : analyse des cas rapportés d'avril 2009 à mars 2011)

©©©©©©

Commission Nationale de Pharmacovigilance du 27 septembre 2011

Centre Régional de Pharmacovigilance
Service de Pharmacologie Clinique
CHRU de Tours

Résumé

Introduction

Protélos® (ranélate de strontium) doté d'une AMM centralisée, est commercialisé en France depuis janvier 2006 dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Le suivi national des effets indésirables (EI) associés au Protelos® a été confié au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Tours en décembre 2007. Un premier bilan du suivi de pharmacovigilance a été présenté à la CNPV de juillet 2010. Il avait conclu que l'incidence des accidents thromboemboliques justifierait l'ajout d'une contre-indication en cas d'antécédent d'accident thromboembolique veineux (ATEV) ou d'ATEV en évolution, que l'incidence des DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) était stable et que les pancytopenies et les hépatites méritaient un suivi particulier. La CNPV avait voté contre la proposition d'ajout de cette contre indication.

Ce 2^{ème} rapport porte sur les EI graves déclarés avec Protelos® depuis la fin du 1^{er} rapport (mars 2009).

Matériel et Méthodes

Tous les EI graves notifiés entre 1^{er} avril 2009 et le 31 mars 2011 à la firme ou aux CRPV avec Protelos® ont été pris en compte.

Résultats

L'analyse porte sur **128 EI graves** (41,6/10⁶ mois de traitement) qui sont cardiovasculaires (n=56; 43%), cutanés (n=39; 31%), neurologiques (n=13; 10%), ostéo-musculaires (n=7; 5%), digestifs (n=6; 5%), hépatiques (n=3; 2%), respiratoire (n=2; 2%) hématologiques (n=1; 1%) et rénaux (n=1; 1%). Les embolies pulmonaires (n=29) et les thromboses veineuses profondes (n=21) représentent 50 (90%) des 56 EI cardiovasculaires. Les 39 EI cutanés comprennent 8 cas de DRESS, 2 syndromes de Stevens Johnson et 29 autres éruptions graves (dont 4 éruptions avec atteinte systémique). Les autres EI graves les plus fréquents sont 4 amnésies, 3 neuropathies axonales, 3 atteintes hépatiques et 3 colites. Pendant la période couverte par ce 2^{ème} rapport, les ventes annuelles en France ont augmenté et l'exposition, estimée à l'aide des données EGB, est de 236 854 patients-année.

Depuis le 1^{er} rapport, 2 PSUR ont conduit à l'ajout de nouveaux EI dans le RCP (rubrique 4.8) (alopécie, fièvre, atteinte hépatique, insuffisance médullaire, éosinophilie, lymphadénopathie).

Discussion

Dans ce 2^{ème} rapport, l'incidence des EI graves notifiés en France a diminué qu'elle soit exprimée en mois de traitement (41,6/10⁶ versus 63/10⁶) ou en patients-année (1/1090 patients versus 1/1850). Les ATEV dont la moitié sont des embolies pulmonaires, représentent presque la moitié des EI graves. Ce risque thromboembolique veineux accru par rapport au placebo, avait été identifié dès les essais cliniques (RR 1,42 [1,08-1.98]). Au moins 40% des patientes de notre étude ayant un facteur de risque de thrombose identifié (en dehors de l'âge), la mise en garde qui figure déjà dans le RCP devrait être transformée en une contre indication en cas de facteur de risque de thrombose veineuse. L'incidence annuelle des DRESS semble stable et peut être estimée entre **1/13 182** et **1/34 614** nouveaux patients traités (EGB).

Conclusion

L'incidence des ATEV justifierait l'ajout d'une contre-indication en cas de facteur de risque d'ATEV ou de situation ponctuelle de risque d'ATEV. L'incidence des DRESS déclarés apparaît stable. Les neuropathies axonales méritent un suivi particulier, ainsi que les toxidermies associées à des manifestations systémiques.

Plan

1	Introduction	4
2	Généralités.....	4
3	Matériel et Méthodes.....	4
4	<i>Analyse des observations (n=128) (tableau 1)</i>	5
4.1	El cardiovasculaires graves (n=56) (43%).....	5
4.2	Effets indésirables cutanés graves (n=39) (31%)	5
4.3	Effets indésirables neurologiques graves (n=13).....	6
4.4	Effets indésirables ostéomusculaires graves (n= 7)	7
4.5	Effets indésirables digestifs graves (n=6).....	7
4.6	Effets indésirables hépatiques graves (n=3)	8
4.7	Effets indésirables respiratoires graves (n=2)	8
4.8	Effets indésirables hématologiques graves (n=1).....	8
4.9	Effets indésirables rénaux graves (n=1)	8
4.10	Synthèse des EI graves (n=128).....	8
5	Estimation des incidences en France.....	9
5.1	Données d'utilisation (les données du 1 ^{er} rapport sont grisées).....	9
5.2	Estimation des incidences (tableau 2).....	10
6	Analyse des PSURs et évolution du RCP depuis l'AMM	10
7	Avis de la Commission de la transparence	12
8	Discussion :.....	13
9	Conclusion :	15
	Bibliographie	16

1 Introduction

Un suivi national des effets indésirables rapportés avec Protelos® a été confié au Centre régional de pharmacovigilance de Tours lors du comité technique de Pharmacovigilance du 4 décembre 2007 suite à l'information européenne relative aux DRESS syndroms.

Notre premier rapport (portant de la date de commercialisation au 31 mars 2009) présenté à la CNPV de juillet 2010 avait conclu que : 1/les accidents thromboemboliques veineux justifiaient l'ajout d'une contre-indication en cas d'antécédent d'accident thromboembolique veineux ou d'accident thromboembolique veineux en évolution, 2/ l'incidence des DRESS restait stable, 3/ les pancytopenies et les hépatites méritaient un suivi particulier. La CNPV avait voté contre la proposition d'ajout de cette contre-indication, « les membres de la commission ayant conclu que les données recueillies depuis l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ne permettaient pas de justifier l'ajout d'une contre-indication chez les patientes à risque, en lieu et place de la recommandation actuellement approuvée ».

Ce deuxième rapport prend en compte les déclarations d'EI reçues depuis la fin de la période couverte par le 1^{er} rapport mais, en raison du nombre élevé de cas déclarés, il ne porte que sur les EI graves.

2 Généralités

Protelos® (ranélate de strontium) a eu une AMM européenne le 21 septembre 2004 (procédure centralisée) et a été commercialisé en France en janvier 2006 dans l'indication « Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique à la posologie de 1 sachet de 2 g/jour ». Au 21 décembre 2008, il avait l'AMM dans 93 pays.

Mode d'action et particularités pharmacodynamiques :

Le ranélate de strontium est composé de 2 atomes de strontium stable et d'une molécule d'acide ranélique. Le strontium a été initialement détecté dans les mines de plomb près de Strontian, en Ecosse, à la fin des années 1700. Il s'agit d'un élément présent dans l'eau et la nourriture et à l'état de traces dans le squelette. Le ranélate de strontium augmente la formation osseuse, la réplication des précurseurs ostéoblastiques et la synthèse de collagène dans les cultures de cellules osseuses. Il diminue également la résorption osseuse. Chez l'animal ou chez l'homme, le strontium est adsorbé à la surface du cristal osseux et ne se substitue que faiblement au calcium dans le cristal d'apatite de l'os nouvellement formé.

Particularités pharmacocinétiques :

L'acide ranélique absorbé est rapidement éliminé sous forme inchangée par le rein. Le strontium est un cation divalent, qui possède une forte affinité pour le tissu osseux. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 3 à 5 heures. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 25%, il n'est pas métabolisé mais excrété par voie rénale et gastro-intestinale. Son élimination est indépendante du temps et de la dose. La demi-vie effective du strontium est d'environ 60 heures et la concentration d'équilibre est donc atteinte après 2 semaines.

Efficacité clinique :

Par rapport au placebo, le ranélate de strontium diminue les fractures ostéoporotiques vertébrales et périphériques [3,5,10,12,13]. Son efficacité anti-fracturaire est au moins égale à celle de bisphosphonates comme le risédronate, et l'alendronate [12] et elle se maintient à 8 ans [10].

3 Matériel et Méthodes

Tous les effets indésirables graves (EI) notifiés entre le 1^{er} avril 2009 et le 31 mars 2011 soit à la firme soit aux Centres régionaux de Pharmacovigilance et pour lesquels Protelos® était imputé « suspect » ont été analysés. L'analyse porte sur un effet indésirable par patient, lorsque pour un patient plusieurs effets indésirables étaient notifiés, seul l'effet indésirable le plus grave a été retenu pour la classification. Les dossiers d'éruption cutanée grave ont été classés en « DRESS » si ils avaient été codés avec ce terme par le CRPV ou par la firme ou si le diagnostic de DRESS était évoqué dans le narratif.

4 Analyse des observations (n=128) (tableau 1)

Entre le 1^{er} avril 2009 et le 31 mars 2011, soit en 2 ans, **181 dossiers d'effet indésirable grave** pour lesquels Protélos® était imputé « suspect » ont été notifiés en France : 137 à la firme et 44 aux CRPV. Parmi eux, 53 ont été éliminés : 44 doublons, 8 dossiers déjà inclus dans le suivi antérieur, un dossier où le Protélos® avait été codé suspect par erreur. L'analyse porte sur **128 dossiers d'effets indésirables graves** (tableau 1). Chez 96 (75%) patients l'EI a été qualifié de grave en raison d'une hospitalisation et chez 32 (25%) il a été jugé médicalement significatif. Dans 101 dossiers (78%) Protélos® est le seul médicament imputé suspect.

4.1 EI cardiovasculaires graves (n=56) (43%)

Il s'agit de **52 accidents thromboemboliques veineux** (dont 29 EP, 21 TVP et 2 thromboses de la veine de la rétine) et de **4 accidents thromboemboliques artériels** (dont 3 AIT et 1 IDM).

a/ Embolies pulmonaires et thromboses veineuses profondes (n = 50)

Parmi les 50 accidents thromboemboliques veineux figurent 29 embolies pulmonaires et 21 thromboses veineuses profondes. Il s'agissait de 48 femmes et 2 hommes, d'âge médian 76 ans. Le délai médian de survenue par rapport au début du traitement par Protélos® est de 143 jours (extrême : 3 j – 1092 j). L'absence de facteur de risque de thrombose est signalée pour 14 patientes (58%). Dix patientes (42%) avaient au moins 1 facteur de risque de thrombose signalé (fracture ou immobilisation = 3, voyage récent = 2, antécédent d'accident thromboembolique=1, thrombocytose=1, lupus=1, thrombophilie=1, traitement associé par tamoxifène=1) et 9 avaient 80 ans ou plus, ce qui est également un facteur de risque d'ATEV. Toutes les patientes ont été hospitalisées. Dans 48 dossiers (96%) le Protélos® est le seul médicament imputé suspect, mais dans deux cas, un ou plusieurs autres médicaments étaient également suspects. L'évolution, inconnue chez 10 patientes, a été favorable chez 25, est en cours chez 12 patientes et 3 patientes sont décédées. Pour 1 patiente le décès est secondaire à l'embolie pulmonaire ; pour 1 patiente le décès n'a pas été relié à l'accident thromboembolique (1 tuberculose généralisée) ; pour la 3^{ème} le décès est survenu rapidement lors d'un choc cardiogénique, mais l'embolie pulmonaire n'était que suspectée (présence d'une cardiomyopathie et hospitalisée pour dyspnée avec hypotension, élévation des D dimères et syndrome inflammatoire).

b/ Autres accidents thromboemboliques (n=6)

Il s'agissait de 6 femmes d'âge médian 76 ans. Le délai de survenue médian est de 44 jours (3 j- 64 j). Quatre patientes ont été hospitalisées. Le Protélos® est le seul médicament suspect dans tous les dossiers sauf un. L'évolution, connue 5 fois, est 3 fois favorable, 2 patients ont eu des séquelles (thrombose de la veine centrale de la rétine et infarctus du myocarde).

b/1/ veineux (n=2)

Il s'agit de 2 thromboses de la veine centrale de la rétine.

b/2/ artériels (n=4)

Il s'agit de 2 accidents ischémiques transitoires, d'une dysarthrie associée à des dysesthésies évoquant un accident vasculaire cérébral et d'un infarctus du myocarde. Chez la patiente ayant eu un infarctus du myocarde après deux mois de traitement par Protélos®, la coronarographie a mis en évidence des occlusions coronariennes et d'autres médicaments étaient imputés suspects (mais non connus pour favoriser un infarctus du myocarde).

4.2 Effets indésirables cutanés graves (n=39) (31%)

a/ DRESS (n=8)

Les 8 cas de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) concernent 8 femmes, d'âge médian 78 ans, qui ont toutes été hospitalisées. Le Protélos® est le seul médicament imputé suspect dans 5 dossiers. Il était associé à d'autres médicaments imputés suspects dans 3 dossiers, mais seule 1 patiente avait un médicament associé connu pour donner un DRESS syndrome (lénalidomide), on peut cependant noter que dans ce cas la chronologie est plus en faveur du rôle du ranélate de strontium. Le délai de survenue médian est de 37 jours; [24-51]). L'éruption fébrile était associée à une atteinte hépatique et rénale (4 fois), une atteinte hépatique (1 fois) une atteinte myopéricardique (1 fois), une atteinte pancréatique (1 fois), une

atteinte pulmonaire (1 fois) et une pancytopenie (1 fois). L'évolution a été favorable 4 fois et l'évolution était encore en cours pour 4 patientes. Pour une patiente l'évolution a été codée comme décès mais la patiente qui avait guéri du DRESS, a eu un mois plus tard une ostéite des épineuses, compliquée d'insuffisance rénale puis de septicémie à staphylocoque, dont elle est décédée (cet EI compliqué de décès a été enregistré dans la rubrique EI ostéomusculaires).

b/ Autres éruptions graves (n=31)

Les autres types d'éruption ont concerné 30 femmes et un homme, d'âge médian 77 ans. Quinze des 31 patients n'ont pas été hospitalisés, mais l'effet indésirable a été jugé médicalement significatif. Dans 19 cas le Protélos® était le seul médicament imputé suspect. L'évolution, connue pour 29 patients, est 15 fois une guérison, 13 fois en cours et 1 fois des séquelles (une érosion persistante de la muqueuse buccale).

Il s'agissait de :

- **8 éruptions généralisées** (certaines associées à une aphtose, une pharyngite) (délai de 3 jours à 3 ans),
- **8 angioedèmes ou œdème de la face** (délai 30 jours à 3 ans),
- **4 éruptions généralisées avec atteinte systémique** à type de fièvre, atteinte hépatique (n=2), insuffisance rénale (n=2), myalgies ou chéilite (délai 14 jours à 11 mois),
- **2 syndromes de Stevens Johnson** (délai 18 jours et 34 jours). Une patiente a eu un érythème généralisé fébrile avec bulles muqueuses et conjonctivite, les sérologies virales étant négatives. La 2^{ème} a eu un exanthème vésiculeux fébrile à 39° avec prurit intense, œdème facial associé à une atteinte hépatique (ASAT 3N, ALAT 7N) et une neutrophilie à 10000 (l'EI a été qualifié d'érythème polymorphe bulleux par le CRPV et de Stevens Johnson par la firme)
- 1 PEAG (délai 65 jours)
- 1 dermatite bulleuse (délai 22 jours)
- 1 érythème polymorphe
- 1 érythrodermie (délai 21 jours)
- 1 pemphigoïde (délai 3 mois)
- 1 kératose lichénoïde (délai 61 jours)
- 1 eczéma (délai 61 jours)
- 1 syndrome de Behcet (délai 61 jours)
- 1 érosion de la muqueuse buccale (délai 122 jours)

4.3 Effets indésirables neurologiques graves (n=13)

Les EI neurologiques ont concerné 13 femmes, d'âge médian 73,5 ans. Huit des 13 patientes ont été hospitalisées et l'effet indésirable a été jugé médicalement significatif chez 5 patientes. Dans 9 cas le Protélos® était le seul médicament imputé suspect. L'évolution, connue pour 11 patientes, est 6 fois une guérison et 5 fois en cours.

a/ Amnésie (n=4)

Quatre femmes (âgées de 67 à 87 ans) ont eu une amnésie (3 fois), un trouble de mémoire (1 fois), 1 à 4 mois après le début du traitement par Protélos®. Le Protélos® était toujours le seul médicament suspect. Il a été arrêté 3 fois, conduisant à la régression des symptômes. La 4^{ème} patiente a fait un ictus amnésique de régression spontanée.

b/ Neuropathies axonales (n=3)

Il s'agit de 3 femmes âgées de 60 à 66 ans ayant une neuropathie axonale respectivement 16, 29 et 37 mois après le début de traitement par Protélos®. Des myalgies étaient associées chez 3 patientes et une élévation des CPK chez 2 patientes. Une patiente a été hospitalisée, le Protélos® était le seul médicament imputé suspect pour 2 patientes, l'évolution n'est jamais connue.

-Patiente traitée depuis 29 mois: douleurs musculaires des membres inférieurs ; EMG : neuropathie axonale des 4 membres ; bilan étiologique négatif (pas de diabète, pas de

maladie auto immune, pas de déficit en vitamine, pas de néoplasie, ni d'infection) ; Protélos® poursuivi.

-Patiente traitée par Protélos® depuis 16 mois : myalgies avec déficit musculaire ; EMG : neuropathie axonale sensitivomotrice des membres inférieurs ; Protélos® arrêté et évolution inconnue.

-Patiente traitée par Protélos® depuis 37 mois : neuropathie axonale découverte dans un contexte des douleurs diffuses, de polymyalgies et d'élévation des CPK avec syndrome inflammatoire, suspicion de maladie de Horton. Pas de diagnostic final et évolution non connue.

c/ Somnolence (n=2)

Il s'agit de 2 patientes de 80 et 89 ans.

-Patiente traitée par Protélos® depuis 1 mois ayant une somnolence excessive pour laquelle un Sd de Gélinaud est évoqué, mais qui a régressé à l'arrêt du Protélos®.

-Patiente traitée par Protélos® depuis 3 ans, également traitée par benzodiazépine et neuroleptique ayant une somnolence excessive qui a régressé à l'arrêt du Protélos®, mais également de tous les psychotropes.

d/ Convulsion (n=1)

Une patiente de 77 ans a eu une crise convulsive généralisée 3 ans après le début de traitement par Protélos®. L'IRM était normale. Un traitement antiépileptique a été débuté avec poursuite du Protélos®.

e/ Autres EI neurologiques (n=3)

- Patiente de 69 ans traitée par Protélos® depuis 10 jours qui a eu des paresthésies avec sensations de brûlures et douleurs des extrémités et de la face, qui ont régressé à son arrêt et qui ont réapparu après la reprise (réintroduction positive).

- Patiente (âge non connu, délai non connu) ayant eu un syndrome méningé fébrile d'origine infectieux (dossiers succinct).

- Patiente de 91 ans ayant eu une confusion et des hallucinations régressant à l'arrêt du Protélos®.

4.4 Effets indésirables ostéomusculaires graves (n= 7)

Les effets ostéomusculaires ont concerné 7 femmes, d'âge médian 74 ans dont 2 ont été hospitalisées. Dans 5 cas le Protélos® était le seul médicament imputé suspect. Deux patientes ont guéri, 4 ont une évolution encore en cours et une est décédée (ostéite des épineuses compliqué de sepsis). Il s'agissait de :

- 2 myalgies associées à une élévation des CPK (délai 1 mois et 27 mois) pour lequel l'arrêt du Protélos® n'a pas permis la régression
- 2 douleurs osseuses (délai 2 jours et inconnu) dont 1 régressive à l'arrêt
- 1 rhabdomyolyse chez une femme de 74 ans mais une statine a la même imputabilité
- 1 élévation isolée des CPK (délai 6 mois)
- 1 ostéite des épineuses d'origine bactérienne au décours d'un DRESS syndrome (délai 61 j)

4.5 Effets indésirables digestifs graves (n=6)

Il s'agit de 6 femmes, d'âge médian 71 ans, dont 5 ont été hospitalisées. Dans 5 cas le Protélos® était le seul médicament imputé suspect. L'évolution a été favorable pour les 6 patientes. Il s'agissait de :

- 1 pancréatite aiguë (délai 2 ans) chez une femme de 77 ans ayant une hypercholestérolémie
- 2 hématémèses (délai 7 mois et inconnu) chez des femmes (84 et 71 ans) porteuses d'une hernie hiatale dont une également traitée par antivitamine K (FOGD : oesophagite dans un cas)
- 1 colite lymphocytaire avec amaigrissement (délai 17 mois) chez une femme de 56 ans régressive à l'arrêt avec corticothérapie

- 1 diarrhée avec œdème des membres inférieurs (délai inconnu) chez une femme de 77 ans, régressant à l'arrêt et récidivant à la reprise de Protelos®
- 1 colite ulcéreuse chez une femme de 62 ans également traitée par Cellcept® pour laquelle le rôle de l'immunosuppresseur a été évoqué, régressant malgré la poursuite de Protelos®.

4.6 Effets indésirables hépatiques graves (n=3)

Il s'agit de 3 femmes de 61, 62 et 81 ans, dont aucune n'a été hospitalisée. Dans 2 cas le Protelos® était le seul médicament imputé suspect. L'évolution connue 2 fois a toujours été favorable.

- 1 hépatique cytolytique chez une femme de 81 ans (délai 1 mois) avec sérologies virales négatives (pas de détail) ayant régressé après l'arrêt du Protelos®.
- 1 atteinte hépatique (délai 6 mois) chez une femme de 62 ans, mais pas de donnée sur la biologie, les explorations, ni l'évolution
- 1 cytolysse (ALAT et ASAT à 2 N) contemporaine d'une fièvre prolongée avec courbatures (délai 30 jours) avec sérologies hépatite B et C négatives, d'évolution favorable à l'arrêt du Protelos®.

4.7 Effets indésirables respiratoires graves (n=2)

Il s'agit de 2 hommes de 59 et 74 ans qui ont été hospitalisés. Dans 1 cas le Protelos® était le seul médicament imputé suspect. L'évolution a été favorable pour un patient et est en cours pour le second.

- 1 exacerbation de BPCO chez un homme de 59 ans (délai 4 mois) régressive à l'arrêt.
- 1 pneumopathie à éosinophiles chez un homme de 74 ans compliquée de détresse respiratoire aiguë (délai 1 ans), le perindopril est également suspecté, l'évolution est en cours.

4.8 Effets indésirables hématologiques graves (n=1)

Il s'agit d'1 cas d'anémie chez une femme de 69 ans (non hospitalisée), 11 jours après un début de traitement par Protelos® (seul imputé suspect), qui persiste.

4.9 Effets indésirables rénaux graves (n=1)

Un cas d'insuffisance rénale aiguë et d'OAP chez une femme de 89 ans hospitalisée, 7 jours après le début du Protelos® (seul imputé suspect), ayant régressé à l'arrêt (dossier succint).

4.10 Synthèse des EI graves (n=128)

Parmi ces 128 effets indésirables graves, les plus fréquents sont thromboemboliques (43%) et cutanés (31%) dont 20% sont des DRESS. L'évolution, inconnue chez 16 patientes, a été favorable chez 66 (57%), était en cours chez 40 patientes (35%), 3 patientes ont eu des séquelles et 4 patientes sont décédées.

Les décès ont compliqué 3 embolies pulmonaires et 1 ostéite vertébrale. Le rôle de Protelos® peut être retenu 1 fois (décès après embolie pulmonaire) et ne peut pas être éliminé 1 fois (décès lors d'un choc cardiogénique, mais l'embolie pulmonaire n'était que suspectée). Il est difficile à analyser 1 fois (ostéite vertébrale après 1 DRESS guéri) et peut être éliminé 1 fois (patiente hospitalisée pour accident thrombo-embolique mais décédée secondairement d'une tuberculose généralisée favorisée par un traitement immunosuppresseur).

5 Estimation des incidences en France

5.1 Données d'utilisation (les données du 1^{er} rapport sont grisées)

Pendant la période couverte par ce 2^{ème} rapport, les ventes sont estimées à (de 28 sachets) soit environ **mois de traitement** (1 sachet par jour et 30.4 jours par mois en moyenne). Depuis la commercialisation, les ventes totales sont estimées au 31 mars 2011, à boîtes, soit environ **mois de traitement**.

Chiffres de ventes de Protelos® en France (boîtes) fournis pas la firme:

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
1 ^{er} trimestre						
2 ^{ème} trimestre						
3 ^{ème} trimestre						
4 ^{ème} trimestre						
Total						
						(2 ^{ème} rapport)

Les données sur le profil de prescription (IMS) n'ont pu être utilisées étant donné leur manque de fiabilité : nombre d'initiations non valide et durée totale de traitement surestimée, non cohérente avec les données du laboratoire et de la littérature, à savoir une mauvaise observance des traitements de l'ostéoporose avec changement fréquent de traitement. L'Afssaps a utilisé les données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (échantillon au 1/97e, représentatif des bénéficiaires de l'Assurance-maladie, avec environ 660 000 patients inclus) afin de contrôler la validité externe des données Thalès transmises par le laboratoire. Bien que ces dernières aient été vérifiées, il a été décidé d'utiliser les données de l'EGB pour estimer les incidences. Les incidences du 1^{er} rapport ont donc été recalculées avec les données EGB afin de pouvoir les comparer à celles de ce 2^{ème} rapport.

Données d'exposition d'après EGB (fournies par l'Afssaps)

	2006	2007	2008	2009	2010	2011*
Nombre de patients traités Extrapolation FR entière	125 974	190 925	171 152	220 913	259 412	219 472
dont nombre d'initiations de traitement	125 974	118 641	73 725	103 843	102 927	49 106

* Année incomplète (données au 28/07/2011)

Données d'exposition EGB rapportées aux 2 périodes des rapports (fournies par l'Afssaps)

	1 ^{er} rapport	2 ^{ème} rapport
Période	1/1/06 au 31/3/09	1/4/09 au 31/3/11
Durée	3 ans et 3 mois	2 ans
Nombre de patients traités Extrapolation FR entière (patients-année)	216 842	236 854
Nombre d'initiations de traitement (patients)	352 989	210 562

Pendant la période couverte par ce 2^{ème} rapport, les données EGB permettent d'estimer le nombre de **patients exposés à 236 854 patients-année**. L'évolution des ventes (figure 1 et 1 bis) montre une augmentation jusqu'au 4^e trimestre 2007, date à laquelle elles ont diminué (au décours de l'alerte européenne sur le risque de DRESS) avant de progresser à nouveau. On peut noter qu'en 2009 et 2010, les ventes annuelles sont en augmentation mais le taux d'initiation est relativement stable : ce qui s'explique probablement par un allongement de la durée moyenne de traitement.

5.2 Estimation des incidences (tableau 2)

Pour cette 2^{ème} période de suivi, l'incidence des EI graves notifiés est estimée à **41,63/10⁶ mois de traitement** ou à **1/1850 patients-année** [1/1556 - 1/2217]. L'incidence de chaque EI grave figure sur le tableau 2. Les EI graves les plus fréquents sont les accidents thromboemboliques (1/4 230 patients-année).

Pour les DRESS, le nombre annuel de cas déclarés a été rapporté au nombre annuel de nouveaux patients exposés estimé par les données EGB (figure 2). L'incidence annuelle des DRESS peut être estimée à **1/34 614** en 2009 et à **1/17 154** en 2010. Ces incidences diffèrent peu de celles des années antérieures (maximum : 1/13 182 en 2007 et minimum 1/31 493 en 2006).

Estimation de l'incidence annuelle des DRESS chez les nouveaux patients traités (EGB)

	2006	2007	2008	2009	2010
Ventes de Protelos® en France					
Estimation du nombre d'initiation de traitement par Protelos® (EGB) en patients	125 974	118 641	73 725	103 843	102 927
Nb de DRESS notifiés	4	9	5	3	6
Incidence des DRESS notifiés	1/31 493	1/13 182	1/14 745	1/34 614	1/17 154
IC à 95%	[1/12 300 1/115 585]	[1/6 944 1/28 828]	[1/6 318 1/45 410]	[1/11 844 1/167 847]	[1/7 881 1/46 744]

6 Analyse des PSURs et évolution du RCP depuis l'AMM

PSUR 3 : Ajout dans le RCP de « **4.8 : Fréquence inconnue : vomissements, douleurs abdominales, irritations de la muqueuse buccale incluant stomatite et/ou ulcération buccale ; des réactions d'hypersensibilité y compris éruption cutanée, prurit, urticaire, œdème de Quincke** » suite à l'évaluation du 3ème PSUR. En outre, en section **4.4**, une recommandation visant à arrêter le traitement en cas de réaction allergique grave a été incluse.

25/01/2008 : Procédure de restriction urgente faisant suite à une alerte française en raison de 16 cas de DRESS rapportés en Europe, dont 2 mortels.

Ajout dans le RCP de « **4.8 Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquence inconnue : réactions d'hypersensibilité cutanée dont rash, prurit, urticaire, angio-oedème, syndrome de Stevens-Johnson ; cas de syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) (voir rubrique 4.4).** » et de « **4.4 : Le traitement par PROTELOS doit être interrompu en cas de réaction allergique sérieuse. Des cas graves de syndrome d'hypersensibilité dont des syndromes DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), parfois d'évolution fatale, ont été rapportés sous PROTELOS (voir rubrique 4.8). Les manifestations cliniques du syndrome DRESS se caractérisent par la survenue d'une éruption cutanée, de fièvre, d'une hyperéosinophilie, associées à des atteintes systémiques (par exemple : adénopathie, hépatite, néphropathie interstitielle, pneumopathie interstitielle). Le délai d'apparition est généralement de 3 à 6 semaines et l'évolution est favorable dans la plupart des cas à l'arrêt de PROTELOS et après instauration d'un traitement par corticostéroïdes. Le rétablissement peut être lent et des épisodes récurrents du syndrome ont été rapportés dans quelques cas après arrêt du traitement par corticoïdes. En cas de survenue d'une éruption cutanée, les patientes doivent être informées de la nécessité d'arrêter immédiatement et définitivement PROTELOS et de consulter un médecin. Les patientes ayant arrêté leur traitement, en raison d'une réaction d'hypersensibilité, ne doivent pas reprendre PROTELOS.** ». Un suivi particulier de ces effets a été souhaité. Sur la base des données de post-commercialisation disponibles, le CHMP a également jugé nécessaire l'inclusion de « **4.8 Affections musculo-squelettiques et systémiques Fréquence inconnue : douleurs musculo-squelettiques incluant spasmes musculaires, myalgies, douleurs osseuses, arthralgies et douleurs des extrémités.** »

PSUR 6 : Ajout dans le RCP de «**4.8 Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** *Fréquence inconnue : œdème périphérique. Affections psychiatriques : Fréquence inconnue ; état confusionnel.*» en raison de 24 cas d'œdèmes périphériques et de 21 cas d'état confusionnel dans le 6^{ème} PSUR.

PSUR 7 : Ajout dans le RCP de «**4.8 Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** *Fréquence inconnue : syndrome de Lyell*» et «**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** *Fréquence inconnue : hyperréactivité bronchique*» en raison de 2 cas de syndrome de Lyell, de 9 cas d'asthme et de 27 cas de dyspnée.

Renouvellement quinquennal de l'AMM européenne :

Le rapport (21/09/2004 au 21/12/2008, soit 51 mois) fait état de 2 077 EI pour 12 665 887 mois de traitement¹ (76 pays). La France représente 28% des ventes européennes de Protelos® mais 40% des effets indésirables déclarés. Les effets indésirables les plus fréquemment déclarés sont les troubles gastro-intestinaux (755) et les manifestations cutanées (741). En dehors des vertiges (31) et de la fatigue (28), les effets les plus fréquemment déclarés sont listés dans le RCP. Dans ce rapport (qui inclut donc les cas français) figurent :

- 75 embolies pulmonaires et 155 ETEV (1/67 732 mois de traitements).
- 91 céphalées, 60 amnésies ou troubles de mémoire (1/211 098), 31 vertiges et 18 convulsions (1/745 052)
- 14 cas d'élévation des CPK (1/1 055 490) et 2 cas de rhabdomyolyse (1/6 332 946).
- 59 cas de DRESS: 5 cas en 2006, 15 en 2007 et 39 en 2008. (1/65 968 PA)².
- 9 cas d'asthme, 32 cas de dyspnée
- 20 cas d'atteinte hématologiques dont 3 pancytopenies, 3 insuffisances médullaires et 8 anémies sont rapportés.
- 2 cas de pancréatite
- 45 cas d'atteinte hépato-biliaire dont 12 dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité.
- 7 cas de syndrome de Stevens-Johnson (incidence estimée 1/ 150 784 PA) et 2 cas de syndrome de Lyell, dont 1 pour lequel le rôle de Protelos® a été considéré comme probable.

Décision du CHMP (4 nov 2009) : « *Sur la base des données mises à disposition depuis l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché initiale, le CHMP considère que le rapport bénéfice-risque de Protelos® reste positif, mais considère que son profil de sécurité doit être étroitement surveillé pour les raisons suivantes :*

- *Les événements indésirables rapportés avec Protelos tels que les accidents thromboemboliques veineux, les troubles du système nerveux central, les augmentations de la créatine kinase, les réactions d'hypersensibilité cutanée, les affections hématologiques, les pancréatites, les photosensibilités, les alopécies et les affections hépatobiliaires requièrent un bilan, une surveillance continue et une évaluation dans les prochains PSURs.*
- *Étant donné le profil de sécurité de Protelos et le nombre important de patients actuellement inclus dans les études cliniques et post-commercialisation ainsi que les notifications continues d'effets indésirables reçues par le titulaire d'AMM, le profil de sécurité continuera d'être étroitement surveillé et des mises à jour devront être fournies régulièrement au CHMP par l'intermédiaire de PSURs semestriels.*

Par conséquent, sur la base des motifs de pharmacovigilance mentionnés ci-dessus, le CHMP a conclu que le titulaire d'AMM devrait soumettre une demande de renouvellement supplémentaire dans un délai de 5 ans. »

PSUR 9 : Ajout à la rubrique 4.8 de «**alopécie** », le PSUR 9 faisant état de 9 cas d'alopécies, soit 38 cas d'alopécie déclarés depuis la commercialisation. Par ailleurs, une demande est déposée

¹ 1 sachet par jour (soit 2 g) 30.4 jours par mois

² La firme a mis en place un groupe d'expert, qui a analysé 48 des 59 cas en utilisant les critères Euroscar. Le diagnostic de DRESS a été éliminé pour 33 cas (reclassés en toxidermie, hépatite, rash, eczéma,...) et a été retenu pour 24 cas: 16 cas ont été considérés comme des DRESS certains ou probables et 8 comme des DRESS possibles. Pour 2 cas, les experts n'ont pas trouvé de consensus, le diagnostic final ne pouvant être déterminé « DRESS ou toxidermie » pour 1 cas et « DRESS ou hépatite » pour l'autre. Parmi les cas retenus, 1 patiente est décédée (cf 1^{er} cas français). Le délai médian de survenue des DRESS certains ou probables est de 36 jours [11-56] et les manifestations systémiques associées les plus fréquentes sont une atteinte hépatique (100%) ou une atteinte rénale (31%). La firme a évalué l'incidence des DRESS certains ou probables à 1/65 968 PA.

pour l'ajout de « fièvre » et « atteinte hépatique ». Dans les données cumulées de ce PSUR figurent 28 DRESS, 8 Sd de Stevens Johnson et 44 accidents thromboemboliques, dont 25 (57%) chez des patientes ayant des facteurs de risque de thrombose.

PSUR 10 : Ajout à la demande du CHMP à la rubrique 4.8 de "insuffisance médullaire", le faisant état de 46 cas de cytopénies (dont certaines associées à une éruption) et sur demande de la firme de « éosinophilie » et « lymphadénopathie » en raison de 63 cas d'éosinophilie et de 25 cas de lymphadénopathie la plupart faisant partie d'une réaction d'hypersensibilité. Demande par le rapporteur d'une synthèse des mésusages, 162 effets indésirables (dont 108 graves) ayant été rapportés chez des hommes traités depuis la commercialisation.

PSUR 11 : Les données cumulées concernant les cas d'hyperéosinophilie, de néphrite interstitielle; d'hallucinations, de pancréatite, de photosensibilité, de sarcome osseux, de dépression, d'insomnie, d'hypertension, d'interaction avec les anticoagulants oraux ont été fournies à la demande du rapporteur et ne conduisent pas à modifier l'information. Concernant le suivi spécifique des EI du PGR, il a été considéré que l'incidence des DRESS (1/48 198 PA) était stable, de même que l'incidence des EI thromboemboliques veineux (1/81 791 PA) et que le suivi des EI neurologiques centraux, des élévations des CPK, des atteintes hépatiques, des pancytopenies, des troubles psychiatriques n'apportait pas de commentaire particulier. La poursuite du suivi des cas de néphrite interstitielle; de pancréatite, de photosensibilité, de sarcome osseux et d'hypertension a été demandée par le rapporteur, ainsi que les suivi des mésusages (hommes). Le prochain PSUR est souhaité dans 1 an.

Effets indésirables faisant l'objet d'un suivi spécifique (données cumulées à 72 mois - PSUR 11)

Effet Indésirable	Nb cas
Accident thrombo-emboliques	295
Troubles de mémoire	117
Atteinte hépatique	79
Hypertension	76
Insomnie	70
Eosinophilie	63
Atteinte hématologique	60
Confusion, désorientation	56
DRESS (<i>confirmés</i>)	42
Perte de connaissance	30
Elévation des CPK	30
Lymphadénopathies	25
Dépression	25
Convulsions	23
Photosensibilité	20
Hallucinations	9
Pancréatite	6
Néphrite interstitielle	3
Rhabdomyolyse	3
Sarcome osseux	2

7 Avis de la Commission de la transparence

1^{er} avis du 2 mars 2005: Le service médical rendu par PROTELOS est **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 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 apporte une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) par rapport à la prise en charge habituelle de ces patientes. »

2^{ème} avis du 11 mai 2011:

« En raison de ses inquiétudes liées au risque de survenue de DRESS et d'événements thrombo-emboliques veineux, la Commission de la Transparence considère que le service médical rendu par PROTELOS est **modéré** (remboursement à 35%) dans la population limitée aux :

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

« 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 postménopausique. »

8 Discussion :

L'incidence des effets indésirables graves notifiés en France avec Protelos® entre avril 2009 et mars 2011 peut être estimée à 41,6/10⁶ mois de traitement et à 1/1850 patients traités.

Cette incidence est plus faible que dans le rapport précédent qu'on l'exprime en nombre de patients traités (1/1090 puis 1/1850 patients) ou en mois de traitement (63/10⁶ puis 41,6/10⁶), mais la période de recueil est plus courte. Ces estimations sont cependant difficiles à analyser dans la mesure où il s'agit d'un traitement chronique et que le risque de survenue certains effets indésirables dépend de la durée d'exposition.

L'incidence des accidents thromboemboliques (1/2126 puis 1/4230 patients traités) et des effets cutanés graves (1/4252 puis 1/6073 patients traités) a diminué, mais il est habituel d'observer une diminution du taux de notification des effets indésirables au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la commercialisation. Ainsi, sauf pour les EI neurologiques et respiratoires dont l'incidence augmente, tous les EI graves voient leur taux d'incidence diminuer (d'environ 50% [20 à 80%]).

Les **accidents thromboemboliques veineux** (ATEV) dont l'incidence est estimée à 1/4230 patients représentent 39% des **EI graves** dont plus de la moitié (58 %) sont des embolies pulmonaires. Ils surviennent, comme dans le rapport précédent, plutôt en début de traitement (médiane 143 jours). La proportion de patientes ayant au moins un facteur de risque de thrombose (en dehors de l'âge) est stable (20% vs 28%), mais cette information n'est pas toujours présente dans les dossiers. Le risque d'ATEV a été identifié dès les essais cliniques, Protelos® étant associé à une augmentation d'environ 40% du risque annuel d'accident thromboembolique veineux, incluant les embolies pulmonaires. Ce risque identifié figure dans le RCP qui précise une incidence annuelle d'ATEV de 2.7% avec ranélate de strontium versus 1.9% avec le placebo soit un risque relatif à 1,42 [1,08 ; 1.98]. Ce surrisque a été établi au cours de la 1^{er} année de traitement et semble demeurer inchangé par la suite. Dans l'étude observationnelle demandée par la Commission de la Transparence, incluant 11 853 patientes, 51 ATEV ont été rapportés (0,37%) (33 TVP, 16 EP et 2 occlusions de la veine rétinienne). L'incidence globale a été de 2,5 [1,8-3,3]/1000 PA, mais l'incidence était plus élevée chez les patientes ≥ 80 ans (3,4 [1,6-6,3]/1 000 PA), que chez celles < 80 ans (2,3 [1,6-3,1]/1000 PA). Les principaux facteurs de risque étaient des antécédents d'ATEV (n=10) ou l'immobilisation (n=11).

Plusieurs études ont cherché à expliquer ce risque accru d'ATEV. Dans une étude chez 45 patientes, la concentration plasmatique d'homocystéine était diminuée après 3 mois de traitement [30] alors que c'est une augmentation de l'homocystéine qui est habituellement associée au risque de thrombose. Aucune anomalie de la rhéologie (déformabilité et agréabilité des érythrocytes, viscosité plasmatique) n'a été mise en évidence chez 22 femmes traitées par ranélate de strontium (2g/jour) pendant 2 mois [34]. Mais dans une étude chez 35 patientes [32] les taux d'hémoglobine (+ 4%) et de l'activité de la Protéine C (+ 8%) étaient significativement augmentés, ainsi que la concentration en d-Dimères (+ 20%) (non significatif) après 2 mois de

traitement par Protelos®. Une étude utilisant la base de médecins généralistes anglais et financée par le fabricant [31], attribue le risque d'ATEV à l'ostéoporose plutôt qu'au ranélate de strontium, en montrant que l'incidence des ATEV est plus élevée chez les femmes ostéoporotiques non traitées que chez les femmes non ostéoporotiques (RR 1.75 [1.09-1.84]). Cette comparaison est difficile à retenir, car les femmes non ostéoporotiques étaient plus jeunes (66.5 ± 11.5 ans vs 70.8 ± 10.8 ans) et avaient moins souvent un antécédent de néoplasie que les femmes ostéoporotiques non traitées. Dans une cohorte rétrospective de patientes traitées par ranélate de strontium dont 2.6% avaient un antécédent d'ATEV, l'incidence des ATEV (6.24/1000 PA) pendant la 1^{er} année de traitement était plus élevée en cas d'antécédent d'ATEV (11.63% vs 2.58%) [33].

Enfin, pour les autres anti-ostéoporotiques, une augmentation du risque thromboembolique veineux existe avec le raloxifène, mais n'a pas été mis en évidence avec les bisphosphonates dans une étude cas témoins académique [35].

Les **autres accidents thromboemboliques** étant bien plus rares, le rôle éventuel du Protelos® semble plus difficile à évoquer eu égard à l'âge de la population traitée. Cependant son effet thrombogène pourrait éventuellement être évoqué dans les 3 cas d'AVC et 2 cas de thromboses de la veine centrale de la rétine de ce rapport.

Une mise en garde figure déjà dans le RCP (rubrique 4.4) « *Protelos doit être utilisé avec précaution chez les patientes à risque accru d'EVT, y compris les patientes ayant des antécédents d'EVT. Lors du traitement de patientes à risque, ou développant des risques d'EVT, une attention particulière sera portée à l'apparition de signes et symptômes éventuels d'EVT et des mesures préventives adéquates devront être prises* ». Mais ce rapport montre que l'information du RCP n'est pas assez forte en termes d'évitabilité puisque le ranélate de strontium a été prescrit dans au moins 40% des cas chez une patiente ayant un facteur de risque d'ATEV.

Comme nous l'avions déjà proposé en 2010, l'incidence des accidents thromboemboliques justifierait l'ajout d'une contre-indication en cas de facteur de risque d'accident thromboembolique veineux et, bien que l'on ignore si le risque cesse dès l'arrêt du médicament, le traitement devrait être arrêté en cas de situation ponctuelle de risque d'ATEV (immobilisation par exemple). **Cette proposition, rejetée par la CNPV en juillet 2010, nous semble toujours d'actualité.**

Les **8 DRESS** syndromes déclarés en France depuis le 1^{er} rapport représentent 20% (8/39) des EI cutanés graves. Malgré des effectifs faibles, leur incidence annuelle, comprise entre **1/13 182 et 1/34 614** nouveaux patients traités (EGB), a peu varié au cours des 4 ans de suivi. Cette incidence est difficile à comparer à celle des autres médicaments inducteurs de DRESS, dans la mesure où l'incidence des DRESS rapportés avec les autres médicaments n'a jamais été précisément estimée.

Au niveau européen, le dernier PSUR (11) fait état de 42 DRESS confirmés par les experts de la firme au 21/09/2010 soit une incidence de 1/48 198 PA. Cependant, les données des PSUR étant difficile à analyser (pas de nombre exact de cas déclaré, validation par le comité d'expert avec délai,...), la firme a fourni à notre demande, la répartition annuelle des déclarations de DRESS au niveau européen et des DRESS revus par leur comité d'expert : au 31 mars 2011, 73 DRESS ont été notifiés en Europe (dont 48 confirmés par les experts) (figure 3). D'après la firme (PSUR 9) l'incidence des DRESS serait en diminution depuis l'ajout de la mise en garde sur l'arrêt précoce du traitement en cas d'éruption décidée fin 2007 (mesure de restriction urgente du CHMP) (1/35 872 PA avant mars 2008 et 1/83 421 après mars 2008). Mais, comme indiqué plus haut, l'estimation faite en rapportant le nombre de DRESS au nombre de patients années ne nous paraît pas pertinente, le risque de DRESS disparaissant après 2 mois de traitement. Il n'est donc pas possible de conclure à une diminution de l'incidence des DRESS en l'absence de donnée européenne sur le nombre de nouveaux patients traités. Après les 2 premiers cas de DRESS publiés par notre équipe [16], plusieurs autres cas ont été publiés [19,23,27,28] dont certains compliqués d'atteinte rénale sévère ou d'hépatite auto-immune.

Parmi les **autres EI cutanés graves**, qui sont variés, figurent **2 cas Sd de Stevens Johnson**. On peut également noter que certaines éruptions sont sévères et associées à des manifestations systémiques (hépatiques, rénales,...) et pourraient correspondre à des tableaux incomplets de DRESS, comme certains cas publiés [23].

Les **EI neurologiques graves** sont au 3^{ème} rang en termes d'incidence (1/18220 patients). En dehors des troubles de mémoire et des amnésies (listés dans le RCP car mis en évidence dès les essais cliniques) figurent 3 cas de neuropathie axonale associées à des myalgies où Protelos® était le seul médicament imputé suspect pour 2 patientes. Cet effet indésirable nouveau mérite d'être suivi, il n'y a pas d'autre cas au niveau européen, ni de cas publié.

Les **EI osteo-musculaires graves** sont des de myalgies associées à une élévation des CPK ou des douleurs osseuses. Des élévations des CPK ont été rapportées lors des essais cliniques (1,4 % versus 0,6 %) et en post AMM, ainsi que des rhabdomyolyses. Cette toxicité musculaire fait l'objet d'un suivi particulier dans le cadre du PGR. Le rôle du Protelos® dans le cas de rhabdomyolyse rapporté dans ce rapport est difficile à déterminer, une statine ayant la même imputabilité.

Les **EI digestifs graves** sont peu fréquents (1/39 476 patients) comprennent entre autres 2 hématomèses sur hernie hiatale (dont 1 où Protelos® était associé à un AVK) et 1 pancréatite (EI faisant l'objet d'un suivi particulier).

Les **EI hépatiques graves** sont 3 cytolyses avec dans tous les cas une régression à l'arrêt du Protelos® et dans 1 cas un autre médicament imputé suspect. Des atteintes hépatiques sont rapportées en dehors du cadre d'un DRESS et la firme a demandé l'ajout de cet effet à la rubrique 4.8.

En dehors des embolies pulmonaires, seuls 2 **EI respiratoires graves** ont été rapportés dont 1 pneumopathie à éosinophiles où un autre médicament est également imputé suspect. Il n'y a pas d'autre cas de pneumopathie interstitielle rapporté au niveau européen, ni de cas publié.

Parmi les **EI hématologiques graves**, seul un cas d'anémie a été notifié. Dans le précédent rapport figuraient plusieurs pancytopenies dont le court délai de survenue et l'association à une éruption pouvaient faire évoquer une réaction d'hypersensibilité. Depuis ce rapport, cet EI a été ajouté à la rubrique 4.8, en raison de 46 cas de cytopénie dans les PSUR.

Dans son avis de mai 2011, la Commission de la Transparence a diminué le service médical rendu par Protelos® (de « important » à « modéré ») et a limité la population cible pour le remboursement aux patientes ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates, et n'ayant pas de facteurs de risque d'événement thrombo-embolique veineux.

9 Conclusion :

Comme nous l'avions déjà proposé en 2010, l'incidence des accidents thromboemboliques justifierait l'ajout d'une contre-indication en cas de facteur de risque d'accident thrombo-embolique veineux et en cas de situation ponctuelle de risque d'ATEV (immobilisation par exemple). En effet, ce rapport montre que l'information du RCP n'est pas assez forte en termes d'évitabilité puisque Protelos® a été prescrit chez des patientes ayant un facteur de risque de thrombose veineuse en dehors de l'âge. L'incidence annuelle des DRESS déclarés est stable. Les neuropathies axonales, encore peu nombreuses, méritent un suivi particulier ainsi que les toxidermies associées à des manifestations systémiques (DRESS incomplets ?).

Bibliographie

Données générales :

1. Borgström F, Ström O, Coelho J, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Kanis JA. The cost-effectiveness of risedronate in the UK for the management of osteoporosis using the FRAX(R). *Osteoporos Int.* 2010;21(3):495-505
2. Carracedo-Martínez E, Pía-Morandeira A. [Impact of a health safety warning on strontium ranelate utilization.] *Gac Sanit.* 2010;24:151-3.
3. Cortet B. Osteoporosis: from early fracture prevention to better bone health with strontium ranelate. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Oct;48 Suppl 4:iv14-9.
4. D'Haese PC, Santacruz F, De Broe ME. Postmenopausal osteoporosis and strontium ranelate. *N Engl J Med.* 2004 May 6;350(19):2001-3; author reply
5. El-Hajj Fuleihan G. Strontium ranelate--a novel therapy for osteoporosis or a permutation of the same? *N Engl J Med.* 2004; 350:504-6.
6. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L. Post-marketing assessment of the safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:689-94.
7. Hiligsmann M, Bruyère O, Reginster JY. Cost-effectiveness of strontium ranelate versus risedronate in the treatment of postmenopausal osteoporotic women aged over 75 years. *Bone* 2010;46(2):440-6.
8. Hwang JS, Chen JF, Yang TS, Wu DJ, Tsai KS, Ho C, Wu CH, Su SL, Wang CJ, Tu ST. The effects of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2008;83:308-14.
9. Liu JM, Wai-Chee Kung A, Pheng CS, Zhu HM, Zhang ZL, Wu YY, Xu L, Meng XW, Huang ML, Chung LP, Hussain NH, Sufian SS, Chen JL. Efficacy and safety of 2 g/day of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2009;45:460-5.
10. Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, Devogelaer JP. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone.* 2009;45:1059-64.
11. Reginster JY, Deroisy R, Neuprez A, Hiligsmann M, Zegels B, Bruyere O. Strontium ranelate: new data on fracture prevention and mechanisms of action. *Curr Osteoporos Rep.* 2009;7:96-102. Review.
12. Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. *Rheumatol Int.* 2010;30(7):863-9.
13. Seeman E, Boonen S, Borgström F, Vellas B, Aquino JP, Semler J, Benhamou CL, Kaufman JM, Reginster JY. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone* 2010;46(4):1038-42.
14. Tanriover MD, Oz SG, Sozen T, Kilicarslan A, Guven GS. Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis with severe vertebral deformities: can strontium ranelate be a new alternative for the treatment? *Spine J.* 2009;4:e20-4.
15. Taur Y, Al-Tureihi F, Wolf-Klein G. Postmenopausal osteoporosis and strontium ranelate. *N Engl J Med.* 2004;350:2001-3; author reply

Effets indésirables:

-cutanés et syndromes d'hypersensibilité

16. Jonville-Béra AP, Crickx B, Aaron L, Hartingh I, Autret-Leca E. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy.* 2009;64:658-9.
17. Boada A, Carrascosa JM, Leal L, Ferrándiz C. Generalized cutaneous drug eruption due to strontium ranelate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:321-2.
18. Groves C, McMenamin ME, Casey M, Barnes L. Interstitial granulomatous reaction to strontium ranelate. *Arch Dermatol.* 2008;144:268-9.
19. Iyer D, Buggy Y, O'Reilly K, Searle M. Strontium ranelate as a cause of acute renal failure and dress syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2009;14:624.
20. Kramkimel N, Sibon C, Le Beller C, Saiag P, Mahé E. Bullous DRESS in a patient on strontium ranelate. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:e349-50.
21. Lee HY, Lie D, Lim KS, Thirumoorthy T, Pang SM. Strontium ranelate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20:161-2.

22. Musette P, Brandi ML, Cacoub P, Kaufman JM, Rizzoli R, Reginster JY. Treatment of osteoporosis: recognizing and managing cutaneous adverse reactions and drug-induced hypersensitivity. *Osteoporos Int.* 2010;21(5):723-32.
23. Paz YM, Rodriguez CJ. Rash and renal failure secondary to strontium ranelate. *Medicina Clinica* 2010;134: 85-6
24. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. European Medicine Agency on the alert. *Osteoporos Int.* 2008;19:1811-2.
25. Sainz M, del Pozo JG, Arias LH, Carvajal A. Strontium ranelate may cause alopecia. *BMJ.* 2009;338:b1494.
26. Smith EV, Shipley DR. Severe exfoliative dermatitis caused by strontium ranelate: two cases of a new drug reaction. *Age and Ageing* 2010 ;39:401-3
27. Paz YM, Rodriguez CJ. Rash and renal failure secondary to strontium ranelate. *Medicina Clinica* 2010;134:85-6.
28. Kinyo A, Belso N, Nagy N, Palvölgyi A, Nagy I, Korom I et al. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome with persistent autoimmune hepatitis. *Acta Derm Venereol* 2011;91:205-6.

-cardio-vasculaires

29. Bayhan I, Uygur D, Ugurlu N, Yilmaz N, Mollamahmutoglu L, Ozaksit G. Hemostatic safety of strontium ranelate treatment in osteoporotic patients. Abstract, 8th European Congress on Menopause (EMAS) Maturitas. 2009;63 (supplement 1): S95
30. Bayhan I, Uygur D, Ugurlu N, Ozaksit G. Strontium ranelate decreases plasma homocysteine levels in postmenopausal osteoporotic women. *Rheumatol Int.* 2009;29:263-6.
31. Breart G, Cooper C, Meyer O, Speirs C, Deltour N, Reginster JY. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int.* 2009 Oct 6. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s00198-009-1050-7
32. Halil M, Cankurtaran M, Yavuz BB, Ulger Z, Piskinpasa S, Gedik A, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Ariogul S. Short-term hemostatic safety of strontium ranelate treatment in elderly women with osteoporosis. *Ann Pharmacother.* 2007;41:41-5.
33. Osborne V, Layton D, Perrio M, Wilton L, Shakir SA. Incidence of venous thromboembolism in users of strontium ranelate: an analysis of data from a prescription-event monitoring study in England. *Drug Safety* 2010;33 : 579-91
34. Ulger Z, Guret EI, Halil M, Oozen G, Kalan I, Seringec N et al. Hemorheological changes with strontium ranelate treatment do not seem to be related to its claimed prothrombotic effects. *Arch Gerontol Geriatr* 2010 Dec 15 [Epub ahead of print].
35. Lamberg AL, Horvath-Puho E, Christensen S, Sorensen HT. Use of oral bisphosphonates and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *Osteoporos Int* 2010;21:1191-7.

-hépatiques

36. Lens S, Crespo G, Carrion JA, Miquel R, Navasa M. Severe acute hepatitis in the dress syndrome: report of two cases. *Ann Hepatol* 2010;9:198-201.

Tableau I : Détails des Effets indésirables graves (n=129)

	1 ^{er} rapport	2 ^{ème} rapport
	janv 06 / mars 09	avril 09 /mars 11
EI cardiovasculaires*	104 (52%)	56 (43%)
*accidents thromboemboliques	102 (51%)	56 (43%)
- embolie pulmonaire	39	29
- thrombose veineuse profonde	54	21
- AVC, AIT	6	3
- thrombose veine centrale de la rétine	2	2
- thrombose artère centrale de la rétine	1	0
- infarctus du myocarde	0	1
* autres	2 (1%)	0
EI cutanés	51 (26%)	39 (31%)
*DRESS	19 (10%)	8 (6%)
*Stevens Johnson	1	2
*urticaire/angioedème	6	8
*éruption pustuleuse/rash/maculo-papuleuse	8	8
*éruption avec atteinte systémique	7	4
*Behcet, érosions buccales	0	2
*PEAG	0	1
*éruption bulleuse	1	1
*pemphigoïde	1	1
*eczéma	6	1
*érythème polymorphe	0	1
*érythrodermie	0	1
*lichen	0	1
*vascularite, érythème noueux	2	0
EI neurologiques	10 (5%)	13 (10%)
*amnésie	5	4
*neuropathie axonale	0	3
*somnolence	0	2
*convulsions	4	1
*paresthésies	1	1
*sd méningé	0	1
*hallucinations	0	1
EI ostéo-musculaires	7 (3%)	7 (5%)
*rhabdomyolyse	0	1
*myalgies et CPK augmentées	0	2
* augmentation des CPK	0	1
*douleur osseuses	2	2
*ostéite	0	1
*hypercalcémie, ostéolyse	2	0
*chondocalcinose	1	0
*pseudopolyarthrite rhizomyélique	1	0
*sarcome osseux	1	0
EI digestifs	9 (5%)	6 (5%)
*hémorragie digestive	0	2
*colite, diarrhée sévère, subocculsion	3	3
*pancréatite	2	1
*nausées, vomissements, anorexie	3	0
*gastro-oesophagite	1	0
EI hépatiques	5 (3%)	3 (2%)
EI respiratoires	1 (1%)	2 (2%)
*pneumopathie à éosinophiles	0	1
*insuffisance respiratoire	1	1
EI hématologiques	7 (3%)	1 (1%)
*anémie	0	1
*pancytopénie	5	0
*érythroblastopénie	1	0
*purpura thrombotique thrombocytopénique	1	0
EI autres	5 (2%)	1 (1%)
*insuffisance rénale	0	1
*hyponatrémie	2	0
*iridocyclite	1	0
*syndrome néphrotique	1	0
*coma hyperosmolaire	1	0
Total	199	128

**Figure 1 : Évolution des ventes trimestrielles de Protelos en France®
(en boîtes par trimestre)**



Alerte Européenne DRESS

Figure 1 bis : Évolution annuelle des ventes et des patients exposés à Protelos en France®

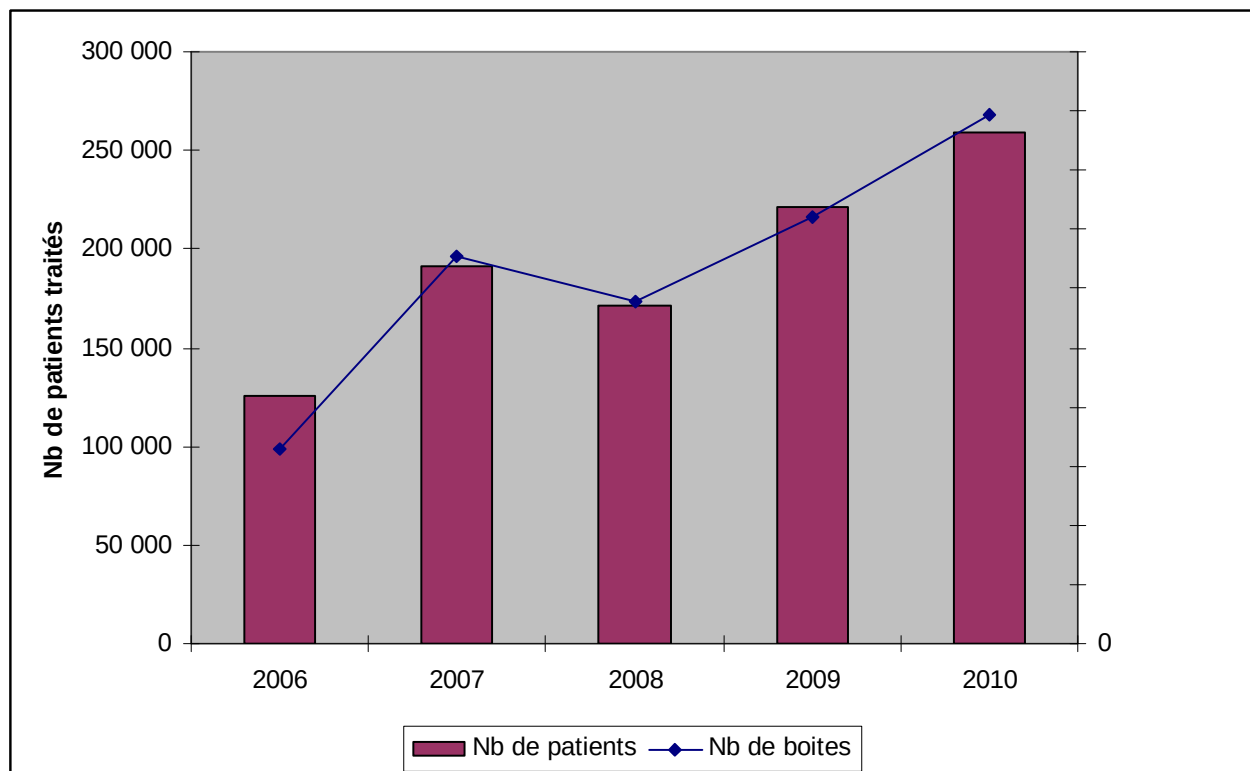


Tableau 2 : Incidence estimée des effets indésirables graves notifiés en France

	1 ^{er} janvier 2006 au 31 mars 2009 (3 ans et 3 mois)				1 avril 2009 au 31 mars 2011 (2 ans)			
	■				■			
	3 167 342				3 074 705			
	216 842				236 854			
	EI Graves		Incidence / 10 ⁶ mois tt [IC à 95%]	Incidence/ patients- année exposés	EI Graves		Incidence/10 ⁶ mois tt [IC à 95%]	Incidence/ patients- année exposés
Nombre de boîtes vendues	104		32,84 [26,8-39,89]	1/2085	56		18,21 [13,8-23,7]	1/4230
Nombre de mois de tt estimé		102	32,20 [26,3-39,1]	1/2126		56	18,21 [13,8-23,7]	1/4230
Estimation du nombre de patients-année exposés (EGB)	51		16,10[12-21,2]	1/4252	39		12,68 [9,0-17,3]	1/6073
Manifestations cardiovasculaires	10		3,16 [1,5-5,8]	1/21684	13		4,23 [2,2-7,2]	1/18220
- Dont accidents thromboemboliques	7		2,21 [0,9-4,6]	1/30977	7		2,28 [0,9-4,7]	1/33836
Manifestations cutanées	9		2,84 [1,3-5,4]	1/24094	6		1,95 [0,7-4,2]	1/39476
- ■	5		1,58 [0,5-3,7]	1/43368	3		0,98 [0,2-2,8]	1/78951
Manifestations neurologiques	1		0,32 [0,1-1,8]	1/216842	2		0,65 [0,1-2,3]	1/118427
Manifestations ostéomusculaires	7		2,21 [0,9-4,6]	1/30977	1		0,33 [0,1-1,8]	1/236854
Manifestations digestives	4		1,26 [0,3-3,2]	1/54211	1		0,33 [0,1-1,8]	1/236854
Manifestations hépatiques								
Manifestations respiratoires								
Manifestations hématologiques								
Autres EI								
Total	199		62,83 [54,4-72,2]	1 090 [1/948-1/1258]	128		41,63 [34,7-49,5]	1/1850 [1/1556 - 1/2217]

Figure 2 : Répartition annuelle des notifications de DRESS et des patients exposés en France.

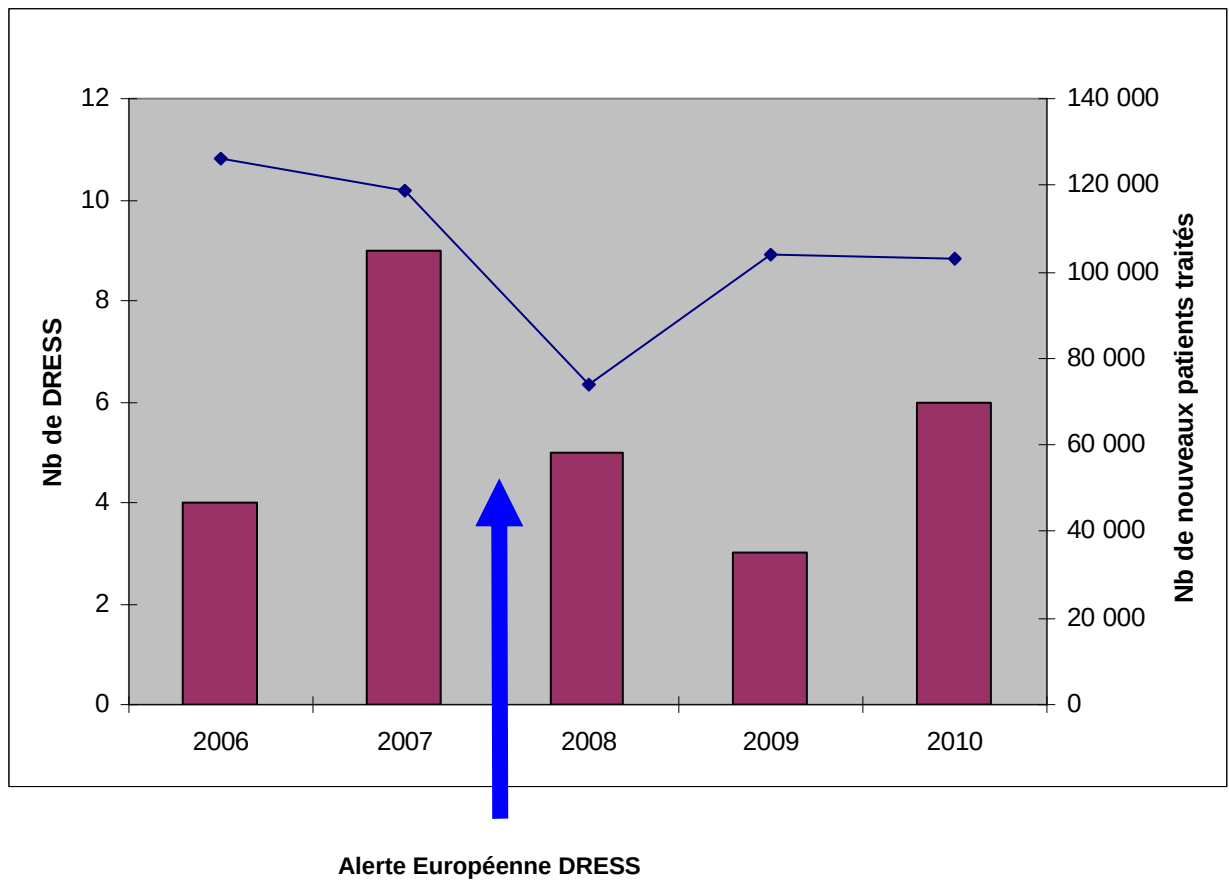
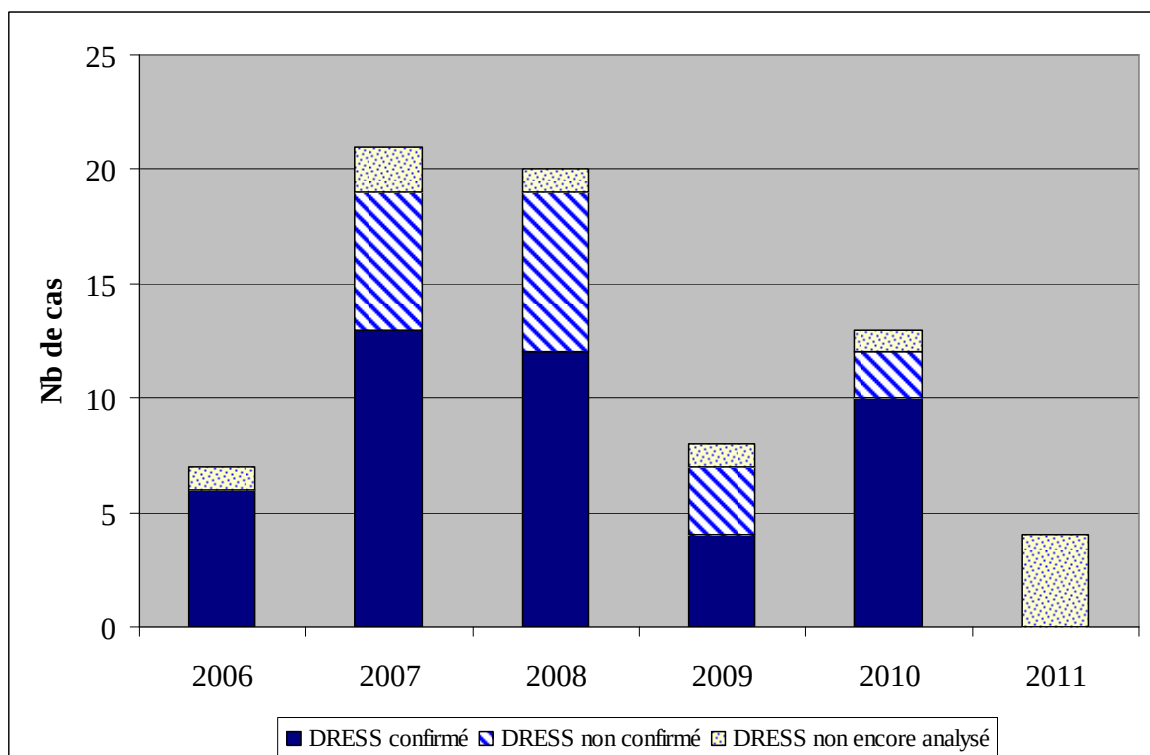


Figure 3 : Répartition annuelle des notifications de DRESS en Europe



Annexe 1

Population exposée au 30 septembre 2010 en fonction du pays depuis la commercialisation

a) EEA Countries

Main Countries	Market Introduction	No of patient-months	
		Cumulative 72-month period (since Market Introduction)	6 month period 01 April 2010- 30 September 2010
Germany	15/10/2004	1 377 770	144 676
United Kingdom	25/10/2004	1 214 111	178 704
Ireland	01/11/2004	255 828	32 789
Denmark	13/12/2004	64 443	5 640
Austria	31/12/2004	88 165	13 109
Poland	21/01/2005	43 210	7 062
Latvia	18/01/2005	76 475	5 209
Lithuania	27/01/2005	109 206	12 303
Greece	01/02/2005	711 599	130 343
Slovenia	01/02/2005	102 032	15 674
Malta	15/04/2005	32 652	3 500
Spain	16/05/2005	3 720 955	395 382
Estonia	01/06/2005	3 200	451
Czech Republic	01/06/2005	178 282	28 707
Netherlands	01/07/2005	130 761	17 195
Sweden	15/07/2005	25 093	3 359
Romania	23/08/2005	170 420	39 145
Italy	01/09/2005	3 994 780	786 163
Slovakia	15/09/2005	191 888	30 181
Belgium	01/12/2005	118 040	31 316
Bulgaria	01/01/2006	55 063	11 311
France	06/01/2006	5 386 059	828 327
Hungary	24/01/2006	221 876	41 478
Finland	10/02/2006	20 089	3 313
Luxembourg	15/07/2006	19 936	2 818
Portugal	02/10/2006	1 083 204	164 901
Cyprus	01/02/2007	11 072	4 463
EEA Countries		19 406 209	2 953 124

b) Non-EEA Countries

Main Countries	Market Introduction	No of patient-months	
		Cumulative 72-month period (since Market Introduction)	6 month period 01 April 2010- 30 September 2010
Turkey	29/12/2004	1 989 328	132 476
Russian Federation	07/09/2005	238 828	33 327
Philippines	01/10/2005	24 504	5 443
Australia	01/11/2005	659 944	147 754
Hong Kong	01/01/2006	68 923	15 397
South Africa	01/03/2006	187 719	31 752
Morocco	10/05/2006	47 531	9 991
Brazil	01/06/2006	337 390	70 065
Mexico	01/06/2006	72 097	16 490
Egypt	01/07/2006	110 263	13 670
Saudi Arabia	18/07/2006	196 211	50 372
Argentina	01/08/2006	44 469	9 470
Ukraine	15/11/2006	34 832	9 003
Other countries		873 738	184 057
Non EEA Countries		4 885 777	729 267

c) All countries

All countries	24 291 986	3 682 391
---------------	------------	-----------

Annexe 2

Nombre d'EI rapportés dans les derniers PSUR

Table (9) 1 – Overall Safety evaluation

	PSUR 4 (6 months)	PSUR 5 (6 months)	PSUR 6 (12 months)	PSUR 7 (6 months)	PSUR 8 (6 months)	PSUR 9 (6 months)
	HCP	HCP	HCP	HCP	HCP	HCP
Number of patient-cases (serious)	230 (61)	300 (93)	742 (215)	371 (118)	321 (104)	288 (90)
Number of adverse events	330	470	1144	601	512	569
Serious (unlisted)	95 (50)	141 (83)	338 (135)	207 (87)	184 (63)	204 (91)
Non serious (unlisted)	235 (161)	329 (209)	806 (296)	394 (159)	328 (145)	365 (127)
Patients exposure (patient-months)	1 225 755	1 779 184	4 535 644	2 825 249	2 622 003	3 264 379

	PSUR 10 (6 months)			PSUR 11 (6 months)		
	HCP	Non HCP	HCP+non HCP	HCP	Non HCP	HCP+non HCP
Number of patient-cases (serious)	296 (98)	180 (2)	476 (100)	336 (126)	187 (11)	523 (137)
Number of adverse events	674	355	1 025	840	392	1 232
Serious (unlisted)	272 (132)	6 (4)	278 (136)	439 (269)	22 (14)	461 (283)
Non serious (unlisted)	402 (188)	349 (183)	751	401 (231)	370 (226)	771
Patients exposure (patient-months)	3 301 053	3 301 053	3 301 053	3 682 391	3 682 391	3 682 391