



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

16 Février 2011

11 mai 2011

**21 septembre 2011**

L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 16 février 2011 et le 11 mai 2011 a fait l'objet d'une audition le 21 septembre 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 16 décembre 2005 (JO du 29 décembre 2005)

**PROTELOS 2 g, granulés pour suspension buvable  
B/28 (CIP : 365 170.3)**

**Laboratoires SERVIER**

ranélate de strontium

Liste I

Code ATC (2011) : M05BX03

Date de l'AMM : 21 septembre 2004 (procédure centralisée, rapporteur : Suède)

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

ranélate de strontium

### 1.2. Indications

« Traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée. PROTELOS réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. »

### 1.3. Posologie

« La dose recommandée est d'un sachet de 2 g en une seule prise quotidienne par voie orale. En raison de la nature de la pathologie concernée, le ranélate de strontium est destiné à être utilisé de façon chronique.

PROTELOS doit être administré à distance des repas du fait de la diminution de l'absorption du ranélate de strontium par les aliments, le lait et ses produits dérivés. Par ailleurs, étant donné sa lente absorption, PROTELOS doit être pris au moment du coucher et de préférence au moins deux heures après le dîner.

Les patientes traitées par ranélate de strontium doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D si les apports alimentaires sont insuffisants.

#### Sujet âgé

L'efficacité et la sécurité d'emploi du ranélate de strontium ont été établies après la ménopause, chez des femmes atteintes d'ostéoporose appartenant à une large tranche d'âge (jusqu'à 100 ans à l'inclusion). Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes âgées.

#### Insuffisance rénale

Le traitement par ranélate de strontium est déconseillé chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min). Aucune modification de dose n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30-70 ml/min)

#### Insuffisance hépatique

Le ranélate de strontium n'étant pas métabolisé, aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PROTELOS n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Il n'existe pas de données disponibles. »

## 2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### Avis de la Commission de la Transparence 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, 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). »

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.

### Avis de la Commission de la Transparence du 05 juillet 2006 (saisine de l'UNCAM, redéfinition du périmètre des indications remboursables des médicaments de l'ostéoporose)

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  $\leq$  -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  $\geq$  7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup>, 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).

## 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 3.1. Classement ATC (2011)

M :	Muscle et squelette
M05 :	Médicaments pour le traitement des maladies osseuses
M05B :	Médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
M05BX :	Autres médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
M05BX03 :	Strontium ranélate

### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas d'autre médicament de la même classe pharmaco-thérapeutique.

### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les comparateurs les plus pertinents sont les médicaments indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique qui ont démontré leur efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col fémoral :

- les bisphosphonates suivants :
  - ACLASTA 5 mg (acide zolédronique), perfusion IV (une fois par an),
  - ACTONEL (acide risédronique) comprimé 5 mg (tous les jours), 35 mg (tous les semaines), 75 mg (2 jours consécutifs par mois), ACTONELCOMBI (risédronate 35 mg + calcium 1000 mg + vitamine D 880UI) comprimé (toutes les semaines),
  - FOSAMAX (acide alendronique) comprimé 10 mg (tous les jours), 70 mg (toutes les semaines) et les autres spécialités à base d'acide alendronique 10 mg et 70 mg FOSAVANCE et ADROVANCE (alendronate ou association alendronate + vitamine D) comprimé toutes les semaines.

D'autres médicaments sont indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique mais n'ont pas démontré leur efficacité dans la prévention des fractures du col fémoral

- DIDRONEL 400 mg comprimé (acide étidronique), 1 cp/14j/ 3 mois
- BONVIVA 150 mg/ 1 mois comprimé et 3 mg/ 3 mois solution injectable

Le SMR de ces médicaments a été jugé insuffisant en décembre 2010.

- FORSTEO (tériparatide), injection sous cutanée tous les jours, remboursé en cas d'ostéoporose sévère (au moins 2 fractures vertébrales), efficacité démontrée sur les fractures périphériques mais non de hanche.
- EVISTA et OPTRUMA (raloxifène), comprimé (tous les jours) efficacité anti-fracturaire vertébrale uniquement.

Le calcium et la vitamine D sont utilisés le plus souvent en traitement adjuvant.

## 4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1. Efficacité

Dans le cadre de sa demande de renouvellement d'inscription de PROTELOS sur la liste des spécialités remboursables, le laboratoire SERVIER a fait état :

- de plusieurs analyses des deux études initiales de phase III SOTI et TROPOS ayant évalué l'efficacité anti-fracturaire à 3 ans<sup>1</sup> de PROTELOS versus placebo notamment
  - les données à 5 ans avec maintien du double-aveugle (analyse principale prévue dans le protocole initial),
  - les données d'une phase d'extension ouverte supplémentaire d'une durée de 3 ans réalisée chez des patientes ayant été traitées pendant 5 ans dans les études SOTI et TROPOS (soit un recul de 8 ans) et,
  - les données à 5 ans d'une analyse combinée prévue au protocole de chacune des études SOTI et TROPOS dans le sous-groupe des patientes âgées de plus de 80 ans (sous-groupe non défini dans le protocole initial de l'étude).
- des résultats d'une étude versus alendronate 70 mg sur la qualité et la microarchitecture osseuse (Rizzoli 2010).

#### **Données à 3 à 5 ans<sup>2</sup>. de l'étude SOTI**

Rappel de la méthodologie de l'étude SOTI :

- Etude contrôlée, randomisée, double aveugle dont l'objectif était de démontrer l'efficacité et la tolérance de PROTELOS (n=828) par rapport au placebo (n=821), chez des femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique avec au moins une fracture vertébrale.
- Critères d'inclusion : femmes ménopausées depuis au moins 5 ans, avec un T-score lombaire  $\leq -2,4$  DS et au moins un tassement vertébral ostéoporotique.
- Critère de jugement principal : nombre de patientes avec de nouvelles fractures vertébrales constatées par un examen radiologique annuel.
- PROTELOS (2 g/j) a été administré soit en une prise le soir au coucher (87% des patientes), soit en deux prises quotidiennes (13%), au choix des patientes. Toutes les patientes ont reçu un supplément en calcium et/ou en vitamine D dont les posologies avaient été déterminées individuellement en fonction d'un éventuel déficit.

Les patientes avaient en moyenne 69,7 ans, un T score lombaire de -3,6 et 87,5% d'entre-elles avaient un antécédent de fracture à l'inclusion.

Pour rappel, à 3 ans, la réduction du risque absolu de fracture vertébrale (constaté par examen radiologique) par rapport au placebo avait été de 11,9% : incidence de 32,8% (222/723) avec le placebo versus 20,9% (139/719) avec PROTELOS,  $p < 0,001$ . La réduction du risque absolu de fracture vertébrale clinique par rapport au placebo à 3 ans avait été de 6,1% : incidence de 17,4% (117/723) avec le placebo versus 11,3% (75/719) avec PROTELOS,  $p < 0,001$ .

#### **Résultats de l'étude SOTI à 5 ans :**

Sur les 1649 patientes initialement randomisées dans l'étude SOTI pour recevoir soit le ranélate de strontium (n =828) soit le placebo (821), 1149 patients (69,7%) ont complété l'étude à 4 ans avec maintien du double aveugle. Après 4 ans, ces patientes ont été incluses dans une phase d'extension supplémentaire d'un an au cours de laquelle, les patientes précédemment traitées par placebo recevaient du ranélate de strontium (434) et celles ayant

<sup>1</sup> La durée totale prévue au protocole des études SOTI et TROPOS était de 5 ans avec une analyse principale à 3 ans.

<sup>2</sup> Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, az-Curiel M, Compston J, Marquis P, et al. Effects of longterm strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int 2009 ; 20:1663-1673.

reçu du ranélate de strontium pouvaient soit être traitées par placebo (225) soit poursuivre leur traitement (221).

A 4 ans, la réduction absolue du risque de fractures vertébrales radiologiques par rapport au placebo a été de 9,34%,  $p < 0,001$  ; incidence fracturaire de 27,02% (173/719) avec PROTELOS versus 36,36% (245/726) avec le placebo. La réduction absolue du risque de fractures vertébrales cliniques a été de 6,7%,  $p < 0,001$  ; incidence fracturaire de 14,49% (93/719) avec PROTELOS versus 21,18% (139/726) avec le placebo (139/726).

L'évaluation de la qualité de vie à l'aide de l'échelle spécifique QUALIOST a montré que le bénéfice de PROTELOS par rapport au placebo était maintenu à 4 ans.

A 5 ans, les données d'efficacité concernent un critère intermédiaire : la DMO, à ce titre, elles ne seront pas présentées.

### **Résultats de l'étude TROPOS à 3 et 5 ans<sup>3</sup>**

#### **Rappel de la méthodologie :**

- étude contrôlée, randomisée, double aveugle, conduit simultanément et dans les mêmes centres que l'étude SOTI et dont l'objectif était de démontrer l'efficacité et la tolérance de PROTELOS (n= 2554) par rapport au placebo (n= 2537), chez des femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique.
- Critères d'inclusion : femmes ménopausées depuis au moins 5 ans, avec un T-score lombaire  $\leq -2,5$ , d'âge  $\geq 74$  ans ou d'âge  $\geq 70$  ans avec un facteur de risque.
- Critère de jugement principal : nombre de patientes avec nouvelles fractures non-vertébrales documentées.
- PROTELOS (2 g/j) a été administré soit en une prise le soir au coucher (90% des patientes), soit en deux prises quotidiennes (10%) au choix des patientes. Toutes les patientes ont reçu un supplément en calcium et/ou en vitamine D dont les posologies avaient été déterminées individuellement en fonction d'un éventuel déficit.

Les patientes avaient en moyenne 76,8 ans, leur T-score fémoral était de -3,1 ; et 54,8% d'entre-elles avaient eu une fracture ostéoporotique. A 3 ans, PROTELOS a été supérieur au placebo pour la réduction de l'incidence de nouvelles fractures non vertébrales : la réduction absolue du risque de fracture non vertébrale a été de 1,8 % ( $p < 0,04$ ).

Les données d'efficacité en termes de prévention des fractures de hanche de PROTELOS à 3 ans étaient issues d'une analyse a posteriori réalisée dans un sous-groupe de patientes à haut risque de fracture de hanche défini par un T-score du col fémoral  $\leq -2,4$  DS (classification NHANES III) et un âge  $\geq 74$  ans (n=1 977, soit 39% de la population de l'étude TROPOS). Dans ce groupe de patientes dont l'âge moyen a été de 83 ans, après 3 ans de traitement, PROTELOS a réduit le risque absolu de fracture de hanche de 2,1% par rapport au placebo,  $p=0,046$ .

#### **Résultats à 5 ans de l'étude TROPOS<sup>5</sup>:**

Sur les 4935 patientes initialement randomisées, 2720 (55%) ont complété l'étude à 5 ans. La réduction du risque absolu de survenue de fracture non vertébrale à 5 ans a été de 2,3% par rapport au placebo,  $p < 0,001$  : incidence de fracture non vertébrale de 18,6% (312/2479) avec PROTELOS versus 20,9% (359/2456) avec placebo.

Dans le sous-groupe des patientes à haut risque de fracture de hanche défini par un T-score du col fémoral  $\leq -2,4$  DS (classification NHANES III) et un âge  $\geq 74$  ans, l'analyse effectuée à 5 ans incluant 571 patientes traitées par placebo et 557 patientes traitées par ranélate de strontium a montré que la réduction absolue du risque de fracture de hanche par rapport au placebo a été de 3% ( $p=0,036$ ). L'incidence des fractures de hanche a été de 7,2% avec PROTELOS et de 10,2% avec le placebo à 5 ans.

<sup>3</sup> Reginster JY et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of non-vertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:1687-1695.

### **Résultats combinés de l'extension ouverte à 3 ans des études TROPOS et SOTI (soit une durée totale de traitement de 8 ans)<sup>4</sup>**

Le nombre de patientes traitées pendant 5 ans par PROTELOS incluses dans cette phase d'extension pour trois années supplémentaires a été de 879 (17% provenant de l'étude SOTI et 83% de l'étude TROPOS). L'incidence cumulée des fractures vertébrales au cours de ces 3 années supplémentaires de suivi a été de 13,7% et celle des fractures non vertébrales de 12%.

### **Actualisation des données d'efficacité dans le sous-groupe des patientes âgées de plus de 80 ans**

Dans l'avis d'inscription de PROTELOS de 2005, la Commission de la Transparence avait tenu compte d'une analyse combinée des études SOTI et TROPOS dans le sous-groupe des patientes âgées de 80 à 100 ans (n=1556).

L'analyse combinée des résultats de ces deux études était prévue au protocole mais l'analyse en sous-groupe « patientes âgées » n'était pas pré-planifiée dans le protocole ; aucun ajustement du risque alpha n'a été effectuée.

Des radiographies vertébrales étaient disponibles pour 452 patientes du groupe placebo et 443 du groupe PROTELOS et des données sur les fractures non vertébrales étaient disponibles chez 1488 patientes (749 patientes du groupe placebo et 739 du groupe PROTELOS). Les patientes avaient un T-score lombaire de -2,7, un T-score fémoral de -3,3; en moyenne 83,5 ans ; 48,9% des patientes avaient eu une fracture ostéoporotique vertébrale et 36,1% une fracture ostéoporotique non vertébrale à l'inclusion.

Chez les patientes âgées de plus de 80 ans, PROTELOS a réduit le risque absolu de survenue de nouvelles fractures vertébrales à 3 ans de 7,4% par rapport au placebo, (p = 0,013) et de 8,7% à 5 ans (p=0,01). Le risque absolu de survenue de nouvelles fractures non vertébrales chez les femmes traitées par PROTELOS a été réduit de 5,3% à 3 ans par rapport au placebo (p=0,011) et de 4,2% à 5 ans (p=0,018).

### **Résultats à 5 ans<sup>5</sup> :**

Une analyse en sous-groupe réalisée à partir des résultats combinés des études SOTI et TROPOS à 5 ans chez les patientes âgées de plus de 80 ans (n = 1489) a montré que PROTELOS réduisait le risque de survenue de nouvelles fractures vertébrales et non vertébrales par rapport au placebo. La réduction absolue du risque de fracture vertébrale a été de 8,7% par rapport au placebo (p=0,01) ; l'incidence fracturaire a été de 26,6% (83/443) avec PROTELOS versus 35,3% (118/453) avec le placebo.

La réduction absolue du risque de nouvelles fractures non vertébrales a été de 4,2%, p=0,018 ; incidence fracturaire de 24,7% (101/739) avec PROTELOS versus 28,9% (135/750) avec le placebo.

### **Étude comparative versus alendronate<sup>6</sup>**

Étude contrôlée versus alendronate, randomisée, double aveugle d'une durée de 2 ans (avec une analyse intermédiaire prévue à 1 an). Un total de 88 patientes ayant une ostéoporose post-ménopausique, naïves de traitement anti-ostéoporotique depuis au moins 1 an ont été incluses, 46 dans le groupe PROTELOS 2 g/j et 42 dans le groupe alendronate 70 mg/semaine. Le critère principal de jugement était la modification des paramètres de la micro-architecture osseuse (épaisseur corticale et volume trabéculaire) mesurés tous les 6 mois par scanner à haute résolution. Contrairement aux patientes traitées par l'alendronate, l'épaisseur corticale et le volume trabéculaire ont été augmentés par rapport à l'inclusion chez les patientes traitées par PROTELOS (+6,3% pour l'épaisseur corticale, p = 0,004 et +2,5% pour le volume trabéculaire, p = 0,04).

<sup>4</sup> Reginster JY et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate : results at 8 years, Bone 2009;45(6):1059-1064.

<sup>5</sup> Seeman E et al. 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;46:1038-1042

<sup>6</sup> Rizzoli R, Felsenberg D, Laroche M, Krieg M, Frieling I, Thomas T, et al. P107: Beneficial effects of strontium ranelate compared to alendronate on bone micro- structure - A 2-year study. Osteoporos Int 2010b;21(Suppl. 1):S28-S29

## 4.2. Tolérance

Pour rappel, lors de l'inscription de PROTELOS 2 g/j en 2005, les données de tolérance disponibles portaient sur 3352 patientes traitées jusqu'à 56 mois par PROTELOS.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des nausées et la diarrhée, habituellement rapportées en début de traitement sans différence notable par la suite entre les deux groupes. 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 (IC 1,02 ; 1,98, p=0,036).

Des troubles du système nerveux ont été rapportés notamment des troubles de la conscience avec une fréquence de 2,5% avec le ranélate de strontium et de 2,0% avec le placebo, perte de mémoire (2,4% avec le ranélate de strontium vs. 1,9% avec le placebo) et crises convulsives (0,3% avec le ranélate de strontium vs. 0,1% avec le placebo). »

Compte tenu de la mise en évidence de ces incidences plus élevées d'événements thromboemboliques veineux et de troubles du système nerveux, un plan de gestion des risques (PGR) et une étude post-inscription demandée par la Commission de la Transparence ont été mis en place.

L'actualisation des données de tolérance de PROTELOS a été effectuée en prenant en compte :

- les données issues des études cliniques,
- les données de pharmacovigilance,
- les données observationnelles britanniques UK GPRD et DSRU,
- les résultats de l'étude post-inscription.

### Tolérance globale :

L'analyse des données issues des études cliniques à 5 ans incluant 3352 patientes exposées jusqu'à 60 mois (moyenne : 1142± 661 jours) à PROTELOS n'a pas mis en évidence d'effet indésirable non identifié dans le RCP et non suivi dans le cadre du PGR

Dans l'étude observationnelle demandée par la Commission de la Transparence incluant 11 853 patientes, 16,4% des patientes ont rapporté un événement indésirable. Les plus fréquents ont été les troubles digestifs (5,9%). Deux cent onze (211) patientes (1,8%) ont eu un événement indésirable ayant conduit au décès (causes cardiaques, tumorales, affections du système nerveux central). Aucun de ces décès n'a été considéré par l'investigateur comme relié au traitement.

Selon les données internationales de pharmacovigilance, entre fin 2004 et mars 2010, le nombre total de patientes exposées à PROTELOS a été de 1 717 411 patients-année dont 379 811 patients-année en France.

Selon les données françaises de suivi, entre janvier 2006 et le 31 mars 2009, 884 effets indésirables ont été notifiés (36% cutanés, 17% digestifs et 16% cardiovasculaires) soit une incidence estimée à 1/3583 mois de traitements. Ces effets indésirables étaient graves dans 23% des cas dont 8 décès. L'imputabilité ou non de ces décès à PROTELOS n'a pas été discutée.

### Événements indésirables d'intérêt particulier :

#### Événements thromboemboliques veineux (ETEVE)

##### Le risque d'ETEVE avait été identifié lors des études cliniques à 3 ans.

Au cours du suivi des essais cliniques à 5 ans, 89 patientes ont rapporté un ETEVE dont 2,7% dans le groupe PROTELOS versus 1,9% dans le groupe placebo, soit une incidence de 9,2 pour 1000 patients-année avec PROTELOS et 6 pour 1000 patients-année avec placebo (risque relatif de 1,4[1 ; 2], p = 0,031).



Entre fin 2004 et mars 2010, 275 cas d'EDEV (embolies pulmonaires dans 37% des cas) ont été rapportés au niveau mondial soit une incidence estimée à 0,16/1000 patients-année. Un antécédent d'EDEV a été retrouvé chez 20% des patientes.

Dans le suivi français de pharmacovigilance mené par le centre de pharmacovigilance de Tours après la mise sur le marché<sup>7</sup>, entre le 21/01/2006 et le 31/03/2009, 93 accidents thromboemboliques veineux sont survenus (délai médian de survenue de 3 mois) : 39 embolies pulmonaires et 54 thromboses veineuses profondes. L'incidence cumulée des EDEV a été de 1/31 052 mois de traitement. Au moins un tiers des patientes avaient un facteur de risque de thrombose (proportion probablement sous-estimée car les antécédents ne sont pas systématiquement précisés lors de la notification). Le mécanisme physiopathologique à l'origine des EDEV n'est pas connu (paramètres de l'hémostase non modifiés avant versus après 2 mois de traitement chez 35 patientes étudiées<sup>8</sup>).

Dans l'étude observationnelle demandée par la Commission, 51 EDEV ont été rapportés chez 44 patientes (0,37%) : thromboses veineuses profondes (33 patientes, 0,28%), embolies pulmonaires (16 patientes, 0,14%) et occlusions de la veine rétinienne (2 patientes, 0,02%). L'incidence globale de ces événements a été de 2,5 [1,8 ; 3,3] / 1 000 patients-année et l'incidence pour les patientes de 80 ans ou plus a été de 3,4 [1,63 ; 6,26] / 1 000 patients-année et celle pour les patientes de moins de 80 ans a été de 2,3 [1,58 ; 3,18] pour 1 000 patients-année. Le délai moyen de survenue de ces événements a été de 371 jours [22 jours à 989 jours]. Les principaux facteurs de risque potentiels qui ont été retrouvés sont des antécédents d'EDEV et/ou de thrombose (10 patientes) ou d'immobilisation (11 patientes).

Dans une étude observationnelle rétrospective<sup>9</sup> utilisant la base de données de médecins généralistes anglais (General Practice Research Database), la fréquence d'EDEV a été plus élevée chez les femmes ostéoporotiques non traitées que chez les femmes non ostéoporotiques (RR 1,75 [1,09-1,84]). Après ajustement sur l'âge, l'IMC, la prise de corticostéroïdes et l'antécédent d'EDEV, la différence est restée significative entre les deux groupes (RR =1,38 [1,03 ; 1,86]).

L'incidence des EDEV selon l'analyse réalisée entre le 2 décembre 2004 et le 4 janvier 2009 a été :

- pour les patientes traitées par PROTELOS, de 8,3/ 1 000 patients-année ;
- pour les patientes traitées par alendronate, de 7,5/1 000 patients-année;
- pour les patientes non traitées, de 6,2/1 000 patients-année.

cf. annexe.

Une autre étude rétrospective réalisée<sup>10</sup> utilisant la base de médecins généralistes anglais (Drug Safety Research Unit - DSRU) a suivi entre octobre 2004 et janvier 2008 une cohorte de 10782 patients dont 91,3% de femmes traitées par ranélate de strontium et 2,6 % avaient un antécédent d'EDEV. Pendant la première année de traitement par ranélate de strontium, 48 EDEV incluant les embolies pulmonaires ont été observées soit une incidence de 6,24 pour 1000 patients-années exposés. Les résultats de cette étude ont montré que l'antécédent d'EDEV était un facteur de risque d'EDEV : l'incidence d'EDEV a été de 11,63% chez les patientes ayant un antécédent d'EDEV et traitées par ranélate de strontium versus 2,58% chez les patientes n'ayant pas d'antécédent d'EDEV traitées par PROTELOS.

Au total, les données des études cliniques, des études observationnelles et de pharmacovigilance confirment un risque d'événement thromboembolique veineux avec PROTELOS. La cause de ces EDEV demeure inconnue.

<sup>7</sup> Rapport de la commission nationale de pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du mardi 6 juillet 2010

<sup>8</sup> Halil M, et al Short-term hemostatic safety of strontium ranelate treatment in elderly women with osteoporosis. Ann Pharmacother. 2007;41:41-5

<sup>9</sup> Rapport de l'étude.

<sup>10</sup> Osborne V et al. Incidence of venous thromboembolism in users of strontium ranelate: an analysis of data from a prescription-event monitoring study in England. Drug Saf 2010;33:579-591.

#### Réactions d'hypersensibilité cutanées :

Depuis la mise sur le marché de PROTELOS, le risque de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) a été ajouté au RCP (25/01/2008) à la suite de 16 cas rapportés en Europe dont 2 mortels : «Des cas graves de syndrome d'hypersensibilité dont des syndromes DRESS, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés sous PROTELOS». Une alerte de pharmacovigilance a été mise en place et une lettre a été adressée aux prescripteurs en novembre 2007. Ce syndrome, qui peut engager le pronostic vital, est caractérisé par la survenue d'une éruption cutanée, de fièvre, d'une hyperéosinophilie, d'adénopathies, et d'atteintes systémiques en particulier hépatiques, rénales et pulmonaires. Le délai de survenue est de 3 à 6 semaines. 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 sont possibles après arrêt des corticoïdes. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu. La survenue du DRESS est donc imprévisible et en dehors de prévenir le patient d'arrêter très vite le médicament en cas d'éruption fébrile, il est difficile de limiter ce risque.

Selon les données de pharmacovigilance internationales disponibles depuis la mise sur le marché de PROTELOS, fin 2004 jusqu'en mars 2010, 32 cas (11 avérés, 6 probables et 15 possibles) de DRESS possiblement relié au traitement par PROTELOS ont été retenus par le comité d'experts soit une incidence globale de 1 cas pour 53 669 patients-année. En France, 14 cas de DRESS ont été notifiés dont 6 cas (dont 1 décès) considérés comme avérés, 2 comme probables et 6 comme possibles.

#### Troubles du système nerveux central

##### Le risque de troubles du système nerveux central avait été identifié lors des études cliniques à 3 ans.

Les données cliniques étendues à 5 ans ont montré que la fréquence des troubles de la conscience était de 2,6 % avec PROTELOS versus 2,1% avec le placebo, la perte de mémoire : de 2,5% avec PROTELOS versus 2,0% avec placebo, et les convulsions de 0,4% avec PROTELOS versus 0,1% avec le placebo.

Dans l'étude post-inscription, 39 patientes ont eu un trouble du système nerveux à type de troubles de mémoire (25 patientes, 0,21%), troubles de la conscience (11 patientes, 0,09%), crise comitiale (4 patientes, 0,03%).

Selon les données de pharmacovigilance internationales, sur une période de 66 mois, 31 cas de troubles de la conscience ont été rapportés (incidence de 0,02 pour 1000 patients-année), 105 cas de troubles de la mémoire (incidence de 0,06 pour 1000 patients-année) et 24 cas de crise convulsive (incidence de 0,01 pour patients-année de traitement).

Durant la même période (entre le 21/01/2006 et le 21/03/2010), 49 cas ont été rapportés en France :

- Trouble de la mémoire : 36 cas dont 6 graves)
- Trouble de la conscience : 7 cas dont 4 graves)
- Crises convulsives : 6 cas

#### Autres effets indésirables graves :

Entre janvier 2006 et le 31 mars 2009, 5 atteintes hépatiques et 2 pancréatites ont été rapportés en France.

### 4.3. Conclusion

Les données disponibles depuis l'inscription de PROTELOS sur la liste des spécialités remboursables (2005) dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ont confirmé l'efficacité anti-fracturaire de ce médicament :

- la réduction absolue du risque de fracture vertébrale à 4 ans par rapport au placebo a été de 9,34%,  $p < 0,001$  (versus 11,9% à 3 ans) ;
- la réduction absolue du risque de fracture non vertébrale a été de 2,3% à 5 ans,  $p < 0,001$  (versus 1,8% à 3 ans).

La seule nouvelle étude versée au dossier est comparative versus alendronate mais n'est pas pertinente dans la mesure où l'incidence des fractures n'a pas été évaluée. Aucune étude comparant l'efficacité de PROTELOS à celle des autres traitements anti-ostéoporotiques en termes de prévention des fractures n'a été fournie.

Au total, ces données permettent de disposer d'un recul de 5 ans en termes de durée de traitement par PROTELOS avec la preuve d'un effet anti-fracturaire versus placebo et d'une durée maximale de suivi des patientes traitées de 8 ans.

Les données de tolérance issues des études cliniques étendues à 5 ans, des études pharmaco-épidémiologiques et des données pharmacovigilance ont confirmé un risque d'événement thromboembolique veineux dont des embolies pulmonaires et des troubles du système nerveux central à type de troubles de la conscience, de perte de mémoire et de crises convulsives. Des réactions d'hypersensibilité graves et imprévisibles à type de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) qui n'avaient pas été identifiées lors des études cliniques ont été notifiées au cours du suivi de pharmacovigilance.

## 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

### 5.1. Etude post-inscription demandée par la Commission de la Transparence (résultats intermédiaires) - Analyse du groupe ISPEP

Pour la spécialité PROTELOS, une étude post-inscription a été demandée par la Commission de la Transparence (avis du 02/03/2005 et avenant CEPS du 13/12/05). Cette étude devait avoir pour objectif d'apprécier en conditions réelles d'utilisation et sur le long terme, notamment chez les femmes de plus de 80 ans, l'impact du traitement par PROTELOS en termes de morbidité et en particulier la fréquence des complications thromboemboliques. La Commission souhaitait disposer des résultats intermédiaires de cette étude sous 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.

Le rapport présenté correspond aux données intermédiaires recueillies au 08/01/2010. A cette date, un registre de 32 890 patientes consultant pour une ostéoporose post-ménopausique a été constitué (données rétrospectives) et 13 070 patientes traitées par PROTELOS ont été incluses dans la cohorte prospective avec suivi de 3 ans. Le suivi des patientes doit se poursuivre jusqu'en février 2011.

Les pays ayant recruté des patientes de façon majoritaire ont été l'Allemagne (35,7% des inclusions dans la cohorte), l'Espagne (25,7%), la France (16,8%) et l'Italie (16,2%).

Près de la moitié de ces patientes ont été suivies entre 1 et 2 ans (20,6 mois de durée moyenne de suivi après la consultation initiale et 17,1 mois de durée moyenne de traitement).

Les patientes de la cohorte étaient âgées en moyenne de 69 ans (16,3% avaient 80 ans ou plus), présentaient un IMC moyen de 25,6 (+/-4,3) kg/m<sup>2</sup> et avaient été ménopausées en moyenne à l'âge de 48 ans. La représentativité des patientes de la cohorte est acceptable.

Parmi ces patientes, 64,1% ont au moins un facteur de risque d'ostéoporose et de fractures et 45,3% ont déjà présenté une fracture ostéoporotique (30,1% une fracture vertébrale, 22,2% une fracture non vertébrale).

Les facteurs de risque retenus dans cette étude ont été les suivants : histoire familiale d'ostéoporose, traitement par corticoïdes > 3 mois, tabac > 10 cigarettes /j, alcool > 2 unités/j, IMC faible < 20, ménopause précoce < 40 ans, ATCD d'aménorrhée primaire ou secondaire, apport calcique insuffisant < 80 mg/j, chutes fréquentes, trouble de la vision, prise de somnifère, manque d'activité physique < 30 min/j, résidente de maison de retraite, immobilisation prolongée > 3 mois. La définition retenue dans cette étude pour les facteurs de risque est plus large que celle utilisée dans le cadre du périmètre de remboursement du produit<sup>11</sup>.

Plus de la moitié des patientes (58,9%) recevaient une supplémentation en calcium/vitamine D.

Les données de densitométrie étaient disponibles pour 37,5% des patientes au niveau lombaire (T score médian = 2,6 +/-0,86 SD) et pour 35,3% au niveau fémoral (T score médian = -2,1 +/-0,86 SD).

Sur la durée actuelle de suivi, 662 patientes ont présenté une nouvelle fracture parmi les 11 853 patientes ayant eu une visite de suivi depuis la consultation initiale (5,6%) : 206 (1,7%) une fracture vertébrale, 301 (2,5%) une fracture non vertébrale et pour 155 femmes (1,3%), la localisation fracturaire n'était pas précisée.

Au 8 janvier 2010, 27,9% des patientes de la cohorte avec suivi ont arrêté leur traitement par PROTELOS. La durée de traitement entre l'inclusion et l'arrêt est en moyenne de 9 mois (médiane à 7 mois). Les raisons principales d'arrêt du traitement par PROTELOS sont : la lassitude des patientes (7,5%), les événements indésirables (7,3%) et la demande des patientes (5,3%). A 12 mois après la visite d'inclusion, la persistance au traitement est de 78% ; elle est de 69% à 24 mois.

Les données de tolérance ont été décrites à la rubrique 4.2.

Concernant les données sur l'utilisation de PROTELOS, en particulier en France, les données présentées ne permettent pas d'évaluer précisément le respect du périmètre de remboursement tel qu'il avait été défini par la Commission de la transparence, en raison notamment des résultats de la DMO disponibles à l'inclusion pour moins de 40% des patientes et de l'utilisation dans cette étude d'une définition beaucoup plus large des facteurs de risque que celle utilisée pour le remboursement. Ces résultats intermédiaires devront être confirmés par le suivi complet de la cohorte.

## 5.2. Données THALES

Selon la base de données Thalès, entre janvier 2006 et mars 2010, 390 000 patientes ont été traitées par PROTELOS en France, les médecins généralistes ont été à l'origine de 96% des prescriptions. Les patientes âgées de 80 ans et plus représentaient 25% des patientes traitées par PROTELOS et 67,5% des patientes traitées avaient un antécédent de fracture

<sup>11</sup> Le périmètre du remboursement a été défini par la Commission de la transparence dans son avis du 05/07/2006 : 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<sup>2</sup>, 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).

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du 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. Son efficacité a été démontrée en termes de réduction du risque de fractures vertébrales et de hanche.

Cependant, compte tenu de la confirmation du risque d'événements thrombo-emboliques veineux incluant des embolies pulmonaires et de la mise en évidence d'un syndrome d'hypersensibilité grave à type de DRESS, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

#### Proposition d'ISP rendu :

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

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 était intéressant de pouvoir disposer d'une alternative supplémentaire.

Au vu des données disponibles (résultats de l'étude post-inscription et résultats des essais SOTI et TROPOS à 4 et 5 ans, notamment) et malgré l'absence de données comparatives directes permettant de situer PROTELOS par rapport aux autres traitements disponibles, l'impact rendu par PROTELOS sur la réduction des fractures est faible.

De plus, 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 ne présente pas d'impact sur la qualité de vie et le système de soins.

La transposabilité des résultats observés dans les essais reste assurée, en particulier du fait d'un taux de maintenance du traitement acceptable, en conditions réelles d'utilisation et à moyen terme.

En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par PROTELOS, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, peut être considéré comme nul.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention, en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bisphosphonates.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

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 :

- 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...

## 6.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

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 thrombo-embolique 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.

## 6.3. Place dans la 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.

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 fracture chez les femmes ménopausées, l'indication du traitement sera discutée au cas par cas, en fonction du risque individuel de fracture. Ce risque est évalué en se fondant sur la valeur du T-score et la présence éventuelle d'autres facteurs de risque de fractures. Un traitement doit ainsi être envisagé chez les femmes ayant :

- une diminution importante de la densité osseuse (T score  $< -3$ ) ou
- un T score  $\leq -2,5$  associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier : un âge  $> 60$  ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie  $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle  $< 19$  kg/m<sup>2</sup>, 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).

En l'absence de comparaison directe entre les différents médicaments anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, raloxifène, téraparatide et ranélate de strontium), le choix du traitement sera 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.

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.

### Place de PROTELOS

Le ranélate de strontium (PROTELOS) a démontré son efficacité en termes de réduction du risque de fracture vertébrale et non vertébrale y compris celle du col du fémur. Selon les données disponibles, le recul en termes de durée de traitement par PROTELOS avec preuve d'un effet anti-fracturaire versus placebo est de 5 ans et la durée maximale de suivi des patientes traitées de 8 ans. PROTELOS constitue une alternative intéressante en cas de contre-indication des bisphosphonates (insuffisance rénale) ou d'intolérance à ces médicaments.

Il ne doit pas être utilisé chez les patientes à risque accru d'événement thrombo-embolique veineux notamment chez celles ayant des antécédents d'événement thrombo-embolique veineux.

En cas de survenue de DRESS, les patientes doivent être informées de la nécessité d'arrêter immédiatement et définitivement PROTELOS, et de consulter aussitôt un médecin.

Les patientes ayant arrêté leur traitement en raison de la survenue d'une réaction d'hypersensibilité ne doivent pas reprendre ce médicament.

#### **6.4. Population cible**

La population cible de PROTELOS est représentée par les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique :

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

Cette population peut être estimée à partir des données suivantes :

- Environ 25% des femmes de 65 ans et 50% des femmes de 80 ans présenteraient une ostéoporose (GTNDO, 2003).
- Selon l'INSEE ([www.insee.fr](http://www.insee.fr)), la population féminine de plus de 50 ans était de 11,5 millions au 1<sup>er</sup> janvier 2005, celle de plus de 65 ans de 6 millions et celle de plus de 80 ans de 1,9 million.

Selon ces données, la population ayant une ostéoporose post-ménopausique pourrait être estimée à environ 3 à 3,3 millions de femmes dont environ 930 000 âgées de plus de 80 ans.

Seule une partie de cette population est éligible à un traitement par PROTELOS mais en l'absence de données épidémiologiques précises, il n'est pas possible d'estimer cette population.

#### **6.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

##### 6.5.1. Périmètre de remboursement

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 thrombo-embolique veineux ou d'autres facteurs de risque d'événement thrombo-embolique veineux notamment l'âge supérieur à 80 ans.

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  $\leq$  -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  $\geq$  7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup>, 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).

6.5.2. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

6.5.3. Taux de remboursement : 30%

## **ANNEXE**

---

### **AVIS DU GROUPE ISPEP SUR LES RESULTATS INTERMEDIAIRES (Juin 2010) DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION PROTELOS**

---

**PROTOCOLE :** Etude observationnelle CLE-12911-021  
**VERSION :** Rapport intermédiaire de juin 2010  
**SPECIALITE :** PROTELOS  
**LABORATOIRE :** **SERVIER**  
**DATE AVIS :** 25/11/2010

#### **I. RAPPEL DE LA DEMANDE**

La demande d'étude par la Commission de la Transparence a été rédigée dans l'avis du 02/03/2005 et reprise dans l'avenant CEPS du 13/12/05. Le libellé est 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.

Le rapport présenté correspond aux données intermédiaires recueillies au 08/01/2010. A cette date, un registre de 32 890 patientes consultant pour une ostéoporose post-ménopausique et contenant des données rétrospectives a été constitué et 13 070 patientes traitées par PROTELOS ont été incluses dans une cohorte prospective pour un suivi de 3 ans. Les données de tolérance ont été analysées chez 11 853 patientes (91% des patients de la cohorte) pour lesquelles des éléments de suivi étaient disponibles en janvier 2010.

Le suivi des patientes doit se poursuivre jusqu'en février 2011.

#### **II.COMMENTAIRES METHODOLOGIQUES**

Le protocole de cette étude a été validé en septembre 2006. Les résultats préliminaires à 2 ans ont été examinés par le groupe ISPEP en septembre 2008.

La représentativité des patientes de la cohorte a été étudiée comparativement aux patientes incluses dans un registre mis en place dans le cadre de cette étude. Les caractéristiques détaillées des patientes ont été comparées dans les différentes populations (patientes du registre, patientes du registre non incluses dans la cohorte, patientes du registre incluses dans la cohorte, patientes du registre traitées par PROTELOS et incluses dans la période de suivi de 3 ans et enfin, patientes de la cohorte PROTELOS ayant effectué au moins une visite de suivi et/ou ayant au moins un effet indésirable rapporté depuis la consultation initiale).

Les données des patientes de la cohorte avec suivi sont similaires en termes d'âge, d'IMC et d'âge à la ménopause à celles de la cohorte sans suivi et les caractéristiques des patientes de la cohorte sont comparables à celles du registre.

Au total, la représentativité des patientes de la cohorte est acceptable.

Les facteurs de risque retenus dans cette étude ont été les suivants : histoire familiale d'ostéoporose, traitement par corticoïdes > 3 mois, tabac > 10 cig/j, alcool > 2 unités/j, IMC faible < 20, ménopause précoce < 40 ans, ATCD d'aménorrhée primaire ou secondaire, apport calcique insuffisant < 80 mg/j, chutes fréquentes, trouble de la vision, prise de somnifère, manque d'activité physique < 30 min/j, résidente de maison de retraite, immobilisation prolongée > 3 mois. Or, un périmètre de remboursement a été défini par la Commission de la transparence dans son avis du 05/07/2006 : 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  $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup>, 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).**

La définition utilisée pour les facteurs de risque est donc plus large dans l'étude de cohorte.

### **III. RESULTATS PRESENTES**

#### **Rapport détaillé**

Au 8 janvier 2010, 32 890 patientes étaient incluses dans le registre de consultation initiale et 13 070 dans la cohorte.

#### **Caractéristiques des MEDECINS**

Sur les 37 004 médecins contactés, 3 081 ont accepté de participer à l'étude (8.3%) et 1 117 ont validé les contraintes réglementaires et techniques permettant l'ouverture de leur site et leur connexion à l'e-CRF. Parmi ceux-ci, 852 ont inclus des patientes traitées par PROTELOS dans la cohorte.

Les pays ayant recrutés de façon majoritaire ont été l'Allemagne (35.7% des inclusions dans la cohorte), l'Espagne (25.7%), la France (16.8%) et l'Italie (16.2%).

#### **CARACTERISTIQUES DES PATIENTES**

Parmi les 13 070 femmes de la cohorte, 11 853 (90.7%) ont eu au moins une visite de suivi et/ou la notification d'un événement médical depuis la visite d'inclusion. Près de la moitié de ces patientes ont été suivies entre 1 et 2 ans et plus d'un tiers ont été suivies au moins 2 ans. La durée moyenne de suivi après la consultation initiale a été de 20.6 mois et la durée moyenne de traitement a été de 17.1 mois (soit 16 897 patientes-année).

Les patientes de la cohorte étaient âgées en moyenne de 69 ans (16.3% avaient 80 ans ou plus), présentaient un IMC moyen de 25.6 (+/-4.3) kg/m<sup>2</sup> et avaient été ménopausées en moyenne à l'âge de 48 ans.

Par ailleurs, 76.7% des patientes ont des antécédents médicaux : arthrose (36.9%), HTA (29.8%) et dyslipidémies (16%) le plus souvent et 2.3% ont des antécédents de thromboses veineuses profondes ou d'embolies pulmonaires.

L'ancienneté de l'ostéoporose des patientes de la cohorte est de 3.1 ans en moyenne au moment de la consultation initiale.

Parmi les 13 070 patientes de la cohorte, 64.1% ont au moins 1 facteur de risque d'ostéoporose et de fractures (il faut souligner que la définition retenue, dans cette étude, pour les facteurs de risque est très large et dépasse les critères utilisés dans le cadre du périmètre de remboursement du produit) et 45.3% ont déjà présenté une fracture ostéoporotique (30.1% une fracture vertébrale, 22.2% une fracture non vertébrale).

Plus de la moitié (58.9%) des patientes recevaient une supplémentation en calcium/vitamine D.

Les données de densitométrie sont disponibles pour 37.5% des patientes au niveau lombaire (T score moyen = -2.6 +/-0.86 SD) et pour 35.3% au niveau fémoral (T score moyen = -2.1 +/-0.86 SD).

Sur la durée actuelle de suivi, 662 patientes ont présenté une nouvelle fracture parmi les 11 853 patientes de la cohorte de suivi (5.6%) : 206 (1.7%) une fracture vertébrale et 301 (2.5%) une fracture non vertébrale. Et, durant le suivi, 72 patientes ont présenté une fracture de hanche (col du fémur et os pelvien), et, parmi-elles, 69.4% avaient un antécédent de fracture à l'inclusion.

Au 8 janvier 2010, 27.9% des patientes de la cohorte avec suivi ont arrêté leur traitement par PROTELOS : 12.5% dans les 6 premiers mois du traitement (soit 45.0% des arrêts de traitement), 19.2% dans la première année (68.9% des arrêts de traitement), 7.2% dans la seconde année (26.0% des arrêts de traitement) et 1.4% après deux ans (5.2% des arrêts de traitement).

La durée de traitement entre l'inclusion et l'arrêt est en moyenne de 9 (+/-8) mois avec une médiane à 7 mois et les raisons principales d'arrêt du traitement par PROTELOS sont la lassitude des patientes (891 patientes, 7.5%), les événements indésirables (862 patientes, 7.3%) et la demande des patientes (633 patientes, 5.3%).

A 12 mois après la visite d'inclusion, la persistance au traitement est de 78% ; elle est de 69% à 24 mois.

Dans l'étude réalisée à partir de la Canadian Database of Osteoporosis and Osteopenia (Papaioannou, 2003), le taux de persistance au traitement à 1 an a été de 90.3% chez les patientes sous Etidronate, de 77.6% chez les patientes sous Alendronate et de 80% chez les patientes sous hormonothérapie substitutive.

L'adhésion au traitement a été mesurée par auto-questionnaire à chaque visite de suivi (fréquence d'oubli du traitement au cours du mois précédent la consultation) : environ 10% des patients ont déclaré avoir oublié occasionnellement leur traitement, environ 25% rarement et un peu moins de 60% (lors des visites à 18 mois ou après) très rarement. Le taux de patients qui ont déclaré avoir oublié souvent ou très souvent leur traitement varie de 3.7% à 18.8% selon les périodes.

## **Données de tolérance**

Les données de tolérance ont été analysées sur les 11 853 patientes pour lesquelles des informations ont été recueillies depuis la visite initiale (à l'occasion d'une visite de suivi ou de la notification d'un événement indésirable).

### Données générales

Au moins un événement indésirable émergent a été reporté chez 1 938 patientes (16.4% de la cohorte de suivi), essentiellement des diarrhées (201 patientes, 1.7%), des nausées (115 patientes, 1.0%), des chutes (80 patientes ; 0.7%) et des vomissements (72 patientes, 0.6%).

Les affections les plus fréquemment rapportées ( $\geq 1\%$ ) concernent essentiellement les affections gastro-intestinales (698 patientes, soit 5.9%), les affections du tissu musculaire, conjonctif et osseux (271 patientes, 2.3%), les affections du système nerveux (240 patientes, 2.0%), les infections/infestations (191 patientes, 1.6%), les affections de la peau et du tissu sous-cutané (169 patientes, 1.4%), les affections cardiaques (129 patientes, 1.1%) et les affections vasculaires (122 patientes, 1.0%).

Depuis le début de l'étude, 147 patientes (1.2%) ont rapporté un événement indésirable ayant conduit au décès et au total 211 patientes sont décédées au cours du suivi (1.8%).

Les principales causes de décès ont été :

- les affections cardiaques (47 patientes, 0.4%) : coronaropathies (20 patientes, 0.2%), en particulier les infarctus du myocarde (16 patientes, 0,14%) et insuffisances cardiaques (17 patientes, 0.1%)
- les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (75 patientes, 0.6%) : tumeurs du sein malignes et non précisées (26 patientes, 0,2% dont 22 cancers du sein) et les tumeurs gastro-intestinales malignes et non précisées (21 patientes, 0.2%)
- les troubles du système nerveux (13 patientes, 0.1%) : accidents cérébro-vasculaires (6 patientes, 0.05%)
- les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (10 patientes, 0.1%) : embolies pulmonaires (5 patientes, 0.04%).

Aucun de ces décès n'a été considéré comme relié au traitement par PROTELOS selon l'investigateur.

Au cours du suivi, 502 patientes ont rapporté 649 événements indésirables graves, soit 4.24% des patientes de la cohorte de suivi. Ces événements représentent 22.0% des événements émergents totaux.

Les événements graves les plus fréquents ( $\geq 0.5\%$ ) ont concerné :

- les affections cardiaques (93 patientes, 0.8%) : coronaropathies (33 patientes, 0.3%), en particulier les infarctus du myocarde (18 patientes, 0.15%), les insuffisances cardiaques (32 patientes, 0.3%) et les arythmies (22 patientes, 0.2%)
- les tumeurs bénignes ou malignes (24 patientes, 0.2%) : tumeurs du sein (26 patientes, 0.2% - dont 22 cancers du sein) et les tumeurs gastro-intestinales malignes et non précisées (21 patientes, 0.2%)
- les blessures, intoxications et complications opératoires (70 patientes, 0.6%), notamment les chutes (28 patientes, 0.2%) et les blessures osseuses et articulaires (34 patientes, 0.3%)
- les troubles du système nerveux (67 patientes, 0.6%) : accidents cérébro-vasculaires (21 patientes, 0.2%).

Au total, 796 patientes (6.7% de la cohorte de suivi) ont rapporté 958 événements indésirables considérés, selon l'investigateur, comme possiblement reliés au traitement. Ces événements représentent 32.5% des événements totaux (958 / 2 951).

Les événements les plus fréquents concernent :

- les affections gastro-intestinales (528 patientes, soit 4.45%) : diarrhées (1.49%), nausées (0.90%), vomissements (0.52%)
- les affections cutanées (94 patientes, 0.8%) : dermatites allergiques (0.29%), prurit (0.14%), prurit allergique (0.13%)
- les affections du système nerveux (67 patientes, 0.57%) : céphalées (0.25%), amnésies (0.11%).

Parmi ces affections, 8 cas ont été considérées comme graves : une colite ulcéreuse, un cas d'hémorroïdes, deux dermatites allergiques, un cas d'éruption généralisée, un cas d'altération de la conscience, une amnésie et une syncope vagale.

Et durant le suivi, 775 patientes ont rapporté 897 événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement. Le type d'affections en cause est similaire aux événements possiblement reliés au traitement par PROTELOS.

### Événements thrombo-emboliques

Données de la cohorte

Dans la cohorte avec suivi, 51 événements thrombo-emboliques ont été rapportés chez 44 patientes (0.37%) : thromboses veineuses profondes (33 patientes, 0.28%), embolies pulmonaires (16 patientes, 0.14%) qui représentent un tiers des événements thrombo-emboliques et les occlusions de la veine rétinienne (2 patientes, 0.02%). Parmi ces patientes, 7 ont présenté une embolie pulmonaire associée à une thrombose veineuse profonde.

L'incidence globale de ces événements a été de 2.5 [1.8 ; 3.3] pour 1 000 patientes-années.

Parmi ces événements, 15 (29.4%) ont été considérés comme possiblement reliés au traitement selon l'opinion de l'investigateur : 10 thromboses veineuses profondes, 4 embolies pulmonaires dont 3 associées à une thrombose veineuse profonde et une occlusion veineuse rétinienne.

Le délai moyen de survenue de ces événements a été de 371 jours (+/-237), variant de 22 à 989 jours, avec un délai médian de 296 jours.

Lors de la survenue de ces événements, les patientes étaient âgées en moyenne de 76 ans (+/-5ans), de 64 à 86 ans. Les patients ayant présenté un événement thromboembolique étaient plus âgées que les patientes de la cohorte avec suivi (68.9 ans +/- 10.3) et 10 d'entre-elles avaient 80 ans ou plus (l'incidence des événements thromboemboliques pour les patientes de 80 ans ou plus est de 3.4 [1.63 ; 6.26] pour 1 000 PA, elle est de 2.28 [1.58 ; 3.18] pour 1 000 PA chez les patientes de moins de 80 ans).

Les principaux facteurs de risque potentiels qui ont été retrouvés sont des antécédents d'événements thromboemboliques et/ou de thrombose (10 patientes) ou d'immobilisation (11 patientes).

L'évolution de ces événements a été la suivante :

- guérison établie : 24 cas, 47.1%
- en cours de guérison : 13 cas, 25.5%
- non guéri : 4 cas, 7.8%
- guérison avec séquelles : 3 cas (5.9%)
- décès : 7 cas (13.7%)

Autres données épidémiologiques sur les événements thrombo-emboliques

#### Overall Safety Set

L'OSA 2007 regroupe les patientes des 2 études de phase II et des 5 études de phase III réalisées avec PROTELOS 2g versus placebo. Au total, cette base inclut 7 572 patientes dont 3 803 traitées par PROTELOS et 3 769 sous placebo. La durée moyenne d'exposition au traitement a été de près de 3 ans.

Dans cette base, l'incidence annuelle des événements thromboemboliques a été de 7.9 pour 1 000 PA dans le groupe PROTELOS et de 5.8 pour 1 000 PA dans le groupe placebo, avec une différence à la limite de la significativité entre les deux groupes (OR = 1.37 [0.99 ; 1.89], p = 0.057).

La période d'étude s'est étendue du 2 décembre 2004 (date de mise sur le marché de PROTELOS au Royaume-Uni) au 21 janvier 2008 (date d'extraction des données). Cette étude a fait l'objet d'une publication (Bréart, 2009) dans la revue Osteoporosis International.

A partir de cette base, 3 cohortes de femmes de plus de 50 ans ont été suivies :

- une cohorte de référence de femmes non ostéoporotiques (115 009)
- une cohorte de référence de femmes ostéoporotiques non traitées (11 546)
- des cohortes de femmes ayant reçu PROTELOS (2 408) ou Alendronate (20 084).

Le risque d'événements veineux thromboemboliques (ETE) est augmenté d'environ 40% (HR = 1.38 [1.03 ; 1.86]<sup>12</sup>) chez les patientes ostéoporotiques non traitées (incidence annuelle = 5.6 / 1 000 PA) par rapport aux patientes non-ostéoporotiques (IA = 3.2/1000PA).

Et comparativement aux patientes ostéoporotiques non traitées, il n'y a pas d'augmentation statistiquement significative du risque d'événements pour les patientes traitées :

- pour les patientes traitées par PROTELOS, l'incidence annuelle a été de 7.0 / 1 000 PA et le HR a été de 1.15 [0.63 ; 2.10] (p = 0.656) ;
- pour les patientes traitées par Alendronate, l'incidence annuelle a été de 7.2 / 1 000 PA et le HR a été de 1.10 [0.81 ; 1.50] (p = 0.646) ;
- pour les patientes non traitées, l'incidence annuelle a été de 5.6 / 1000 PA.

Une nouvelle analyse a été menée avec les données recueillies au 4 janvier 2009 portant sur 3 202 patientes de la cohorte PROTELOS, 27 780 patientes traitées par Alendronate et 14 599 femmes ostéoporotiques non traitées.

Les résultats de cette nouvelle analyse, confortant les premiers, ont été les suivants :

- pour les patientes traitées par PROTELOS, l'incidence annuelle a été de 8.3 / 1 000 PA et le HR a été de 0.96 [0.60 ; 1.52] ;
- pour les patientes traitées par Alendronate, l'incidence annuelle a été de 7.5 / 1 000 PA et le HR a été de 0.83 [0.65 ; 1.06] ;
- pour les patientes non traitées, l'incidence annuelle a été de 6.2 / 1 000 PA.

#### Cohorte Drug Safety Research Unit

A partir du fichier national de prescriptions (National Health Service Prescriptions), les patientes sont identifiées et les médecins prescripteurs reçoivent un questionnaire 1 an après la première prescription et doivent renseigner sur l'âge de la patiente, la durée du traitement et les principaux événements médicaux observés depuis le début de la prescription. Les cas rapportés d'événements thromboemboliques font l'objet par la suite d'une évaluation spécifique.

L'analyse des cas est limitée aux événements apparaissant sous traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement.

L'étude a débuté en décembre 2005 (12 mois après la prescription de PROTELOS) et a été publiée (Osborn, 2010) dans la revue Drug Safety.

Des questionnaires ont été envoyés pour 23 832 patientes avec un taux de réponse de 52.8%. Parmi eux, 13.3% n'étaient pas exploitables. La cohorte analysée portait donc sur 10 782 patientes.

Sur la première année de traitement, 48 événements thrombo-emboliques ont été rapportés (31 thromboses veineuses profondes et 17 embolies pulmonaires) pour une exposition de 7 697 PA. L'incidence annuelle a été de 6.24 [4.60 ; 8.27] pour 1 000 PA.

#### Patientes âgées 80 ans ou plus

Dans la cohorte avec suivi, 1 948 (16.4%) des patientes étaient âgées de 80 ans ou plus. Parmi elles, 93.0% avaient entre 80 et 90 ans et 7% avaient 90 ans ou plus.

L'âge à la ménopause se situait en moyenne à 49 ans (+/-4.7 ans). L'IMC à l'inclusion était de 25.2 (+/-4.2) kg/m<sup>2</sup> (données comparables à l'ensemble de la cohorte avec suivi).

Parmi ces patientes, 69.4% avaient au moins un facteur de risque d'ostéoporose et de fracture. Ce pourcentage est plus élevé que pour l'ensemble de la cohorte (63.6%). Les trois facteurs de risque les plus fréquents étaient : le manque d'activité physique (35%), les chutes fréquentes dans l'année précédente (24.6%) et un apport calcique insuffisant (20.7%).

Dans la cohorte avec suivi, 69.7% des patientes de 80 ans ou plus avaient au moins une fracture à l'inclusion : 48.9% de localisation vertébrale et 35.5% non vertébrale.

<sup>12</sup> En ajustant sur l'âge, les antécédents d'événements thromboemboliques, l'IMC et les corticostéroïdes

Les données de la densitométrie étaient disponibles pour 27.6% (538/1948) des patientes au niveau fémoral et pour 25.8% (503/1948) des patientes au niveau vertébral. Le T-score fémoral à l'inclusion était en moyenne de -2.57 (+/-0.78) SD et le T-score lombaire était de -2.48 (+/-1.07) SD. Parmi les patientes de 80 ans ou plus, 4.2% avaient des antécédents thrombo-emboliques (3.2% des antécédents de thrombose veineuse profonde et 1.5% d'embolie pulmonaire). La durée moyenne du traitement par PROTELOS après leur inclusion (17.1 +/- 9.8 mois) était similaire à celle de l'ensemble des patientes de la cohorte avec suivi.

Parmi les 1 948 patientes âgées de 80 ans et plus, 416 (21.4%) ont présenté 713 événements indésirables. Ces événements représentent 24.2% de l'ensemble des événements rapportés (ces patientes représentant 16.4% de l'ensemble des patientes de la cohorte avec suivi). Durant le suivi, 76 patientes ont présenté un événement indésirable ayant conduit au décès. Les principales causes de décès ont été les pathologies cardiaques (1.44%), en particulier les infarctus du myocarde (0.4%). Par ailleurs, 30 autres patientes sont décédées, ce qui porte à 106 (5.4%) le nombre de décès chez les patientes de 80 ans ou plus.

Au total, 11 événements thromboemboliques sont survenus chez 10 de ces patientes : 6 thromboses veineuses profondes, 4 embolies pulmonaires et 1 occlusion de la veine rétinienne. L'incidence de ces événements est de 3.4 [1.63 ; 6.26] pour 1 000 PA. Selon l'investigateur, aucun cas n'a été relié au traitement. L'incidence de ces événements chez les patientes de moins de 80 ans a été de 2.3 [1.58 ; 3.18] pour 1 000 PA (40 événements rapportés).

### **Patientes Françaises**

En France, 6 097 femmes ont été incluses dans le registre (18.5% de l'ensemble des femmes du registre) et 2 200 dans la cohorte (16.8% de l'ensemble des femmes de la cohorte). Au total, 1 958 femmes ont été suivies (89.0% de la cohorte France).

Parmi ces dernières, 12.2% ont été suivies moins d'un an, 48.6% ont été suivies entre 1 et 2 ans et 39.3% ont été suivies au moins deux ans. La durée moyenne de suivi a été de 21.7 (+/-7.5) mois. Ces données sont similaires à celles de l'ensemble des patientes.

La durée moyenne de traitement après la consultation initiale a été de 19.0 (+/-8.7 mois), correspondant à 3 098 patientes-année.

Les caractéristiques de la cohorte France sont similaires à celle de la cohorte générale en termes d'âge, moyen, d'IMC, et d'âge moyen à la ménopause. Cependant, les patientes de plus de 80 ans sont plus fréquentes en France

(19.4%) que dans la cohorte globale (16.3%) et le pourcentage de patientes recevant une supplémentation en calcium et vitamine D est plus faible en France (47.1% vs 58.9%).

Les données de DMO ne sont disponibles que pour moins de la moitié des patientes (48.4% au niveau lombaire et 47.5% au niveau fémoral) : le T score moyen est de -2.5 au niveau lombaire et de -2.2 au niveau fémoral (résultats similaires à la cohorte globale).

Le nombre de patientes avec au moins un facteur de risque est plus élevé dans la cohorte France (79.3% vs 64.1%), tout comme les femmes ayant un antécédent de fracture ostéoporotique (51.0% vs 45.3%), en particulier les fractures vertébrales (33.1% vs 22.2%).

Sur la durée de suivi, une nouvelle fracture a été rapportée chez 104 patientes parmi les 1 958 qui constituent la cohorte avec suivi en France : 38 patientes (1.9%) ont reporté une fracture vertébrale et 70 (3.6%) une fracture non vertébrale (pourcentage supérieur à celui de la cohorte générale : 2.5%).

Les données de la base Thalès ont été utilisées afin de comparer les médecins prescripteurs et les patientes traitées par PROTELOS.

La répartition en France des médecins prescripteurs en termes de sexe, spécialité et de région d'exercice est globalement similaire entre les données Thalès et la Cohorte France. Toutefois, la proportion de médecins spécialistes est plus élevée dans la cohorte que dans la base Thalès (12.7% vs 2.6%).

Les caractéristiques des patientes sont globalement similaires entre la Cohorte et la base Thalès, en termes d'âge moyen, d'IMC et d'antécédents de fractures. On peut noter cependant que le pourcentage des patients de 80 ans ou plus est de 19.4% dans la cohorte vs 25.4% dans la base Thalès.

En France, 21.9% des patientes de la cohorte avec suivi ont arrêté le traitement par PROTELOS (ce pourcentage est plus élevé dans la cohorte globale : 27.9%) : 7.7% dans les six premiers mois de

traitement (35.2% des arrêts), 14.1% dans la première année (64.3% des arrêts), 6.8% dans la deuxième année (30.8% des arrêts) et 1.1% après deux ans (4.9% des arrêts). La durée de traitement est en moyenne de 10.4 (+/- 7.7) mois et les raisons les plus fréquentes d'arrêts sont les événements indésirables (143 patientes, 7.3%) et la lassitude du patient (131 patientes, 6.7%)

## **Conclusion**

Ces nouvelles données concernant PROTELOS vont globalement dans le sens d'un risque plus élevé de maladies thromboemboliques chez les patientes traitées par PROTELOS, en particulier chez les femmes âgées de 80 ans ou plus (les taux d'incidence sont du même ordre de grandeur dans les différentes études épidémiologiques présentées). Toutefois, ce risque estimé en conditions réelles d'utilisation reste similaire à celui retrouvé lors des essais.

Concernant les données sur l'utilisation de PROTELOS, en particulier en France, les données présentées ne permettent pas d'évaluer le respect du périmètre de remboursement tel qu'il avait été défini par la Commission de la transparence, en raison notamment des résultats de la DMO disponibles pour moins de la moitié des patientes et de l'utilisation pour cette étude d'une définition beaucoup plus large des facteurs de risque que celle utilisée pour le remboursement.

Ces résultats intermédiaires devront être confirmés par le suivi complet de la cohorte.