

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

PROTELOS (ranélate de strontium), anti-ostéoporotique**Intérêt clinique modéré dans une population restreinte****Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique**

L'essentiel

- ▶ PROTELOS est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée.
- ▶ Son efficacité est démontrée pour réduire le risque de fractures vertébrales et périphériques incluant la hanche.
- ▶ Les données de tolérance ont confirmé l'existence d'un risque d'événement thromboembolique veineux et ont montré un risque de syndrome d'hypersensibilité grave (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* ou DRESS).
- ▶ C'est un traitement de deuxième intention chez les patientes :
 - ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates ;
 - n'ayant pas de facteurs de risque thromboembolique veineux (antécédent d'événement thromboembolique veineux, âge supérieur à 80 ans, immobilisation...).
- ▶ Son intérêt clinique est modéré.

Stratégie thérapeutique

- L'objectif du traitement de l'ostéoporose est la prévention des fractures.
- Avant d'instaurer un traitement anti-ostéoporotique spécifique, il convient de rechercher et de corriger une éventuelle carence en calcium et en vitamine D. Cette supplémentation vitamino-calcique sera poursuivie si nécessaire pendant le traitement anti-ostéoporotique.
- Un médicament anti-ostéoporotique est recommandé si l'ostéoporose est compliquée de fracture. En l'absence de fracture, il est discuté en fonction du niveau de risque (T score < -3 ou ≤ -2,5 associé à âge > 60 ans, corticothérapie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, indice de masse corporelle < 19 kg/m², antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré, ménopause avant 40 ans).

En l'absence de comparaison directe entre les différents médicaments anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, raloxifène, téraparatide, ranélate de strontium), le choix du médicament sera essentiellement fonction des risques particuliers de ces médicaments chez un patient donné et des contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments.

Parmi les bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose, seuls ceux ayant démontré un effet préventif pour réduire à la fois les fractures vertébrales et périphériques, incluant celles du col du fémur, doivent être utilisés. Il s'agit des acides alendronique, risédronique et zolédronique.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

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 thromboembolique veineux accru, notamment chez celles ayant des antécédents d'un tel événement.

Les patientes doivent être informées du risque de DRESS et de l'importance d'arrêter immédiatement et définitivement le médicament en cas de manifestations évoquant un DRESS.

Données cliniques

- Les données disponibles depuis 2005 ont confirmé l'efficacité anti-fracturaire vertébrale et non vertébrale (y compris sur les fractures du col du fémur) du ranélate de strontium à 5 ans :
 - risque de fracture vertébrale à 4 ans : réduction absolue par rapport au placebo de 9,34 %, $p < 0,001$ (11,9 % à 3 ans) ;
 - risque de fracture non vertébrale : réduction absolue par rapport au placebo de 2,3 % à 5 ans, $p < 0,001$ (1,8 % à 3 ans).
- Il n'y a pas d'étude comparant l'efficacité du ranélate de strontium à celle des autres traitements anti-ostéoporotiques en termes de prévention des fractures.
- Les données de tolérance issues des études cliniques étendues à 5 ans, des études pharmaco-épidémiologiques et des données de pharmacovigilance ont confirmé le risque (identifié dans les essais avant mise sur le marché) d'événements thromboemboliques veineux, responsables en particulier d'embolies pulmonaires, ainsi que le risque de troubles du système nerveux central (troubles de la conscience, perte de mémoire, crises convulsives). De nouveaux effets indésirables ont été identifiés, en particulier un risque imprévisible de DRESS.

Intérêt du médicament

- En raison des inquiétudes liées au risque thrombo-embolique veineux et de DRESS, le service médical rendu* par PROTELOS doit être considéré comme modéré, et uniquement dans la population limitée aux patientes :
 - ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates ;
 - n'ayant pas de facteurs de risque thrombo-embolique veineux, parmi lesquels un antécédent d'événement thrombo-embolique veineux, un âge supérieur à 80 ans, une immobilisation...
- Considérant les risques thrombo-emboliques veineux et de DRESS, PROTELOS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique.
- Avis favorable au maintien du remboursement en ville et de la prise en charge à l'hôpital.

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

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

