

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

02 mars 2005

PROTELOS 2g, granulés pour suspension buvable
B/28 et B/56 sachets

Laboratoires SERVIER

ranélate de strontium

Liste I

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

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ranélate de strontium

1.2. Originalité

Nouveau principe actif qui agit en stimulant l'ostéoformation et en inhibant la résorption osseuse.

1.3. Indication

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. PROTELOS réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

1.4. Posologie

La dose quotidienne recommandée est d'un sachet de 2 g en une seule prise 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 granulés contenus dans le sachet doivent être mis en suspension dans un verre d'eau. Bien que des études d'utilisation aient montré la stabilité de la suspension de ranélate de strontium pendant 24 heures, celle-ci doit être bue immédiatement après sa préparation. Les patientes traitées par ranélate de strontium doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D si les apports alimentaires sont insuffisants.

Utilisation chez le 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.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30-70 ml/min). 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).

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique

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

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

L'efficacité et la sécurité d'emploi n'ayant pas été établies chez l'enfant et l'adolescent, le ranélate de strontium ne doit pas leur être administré.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004 :

M : Muscle et squelette
05 : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses
B : Médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
X : Autres médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
03 : Strontium ranélate

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

PROTELOS est le premier médicament de cette classe indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les bisphosphonates, les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERM) et les dérivés de la parathormone (tériparatide). Le calcium et la vitamine D sont utilisés le plus souvent en traitement adjuvant.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité clinique sont essentiellement représentées par les résultats à 3 ans de deux études de phase III, SOTI et TROPOS, conçues sur la base d'un protocole d'inclusion commun.

Etude SOTI

Objectif : 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.

Méthodologie :

- Essai randomisé, en double aveugle, multicentrique.
- Critères d'inclusion : femmes ménopausées depuis au moins 5 ans, avec une DMO lombaire inférieure ou égale à $0,840 \text{ g/cm}^2$ (T-score $\leq -2,4$ DS) et au moins un tassement vertébral ostéoporotique.
- Critères de non inclusion : maladies ou traitements affectant le métabolisme phospho-calcique ou osseux.
- Critère de jugement principal : nombre de patientes avec de nouvelles fractures vertébrales constatées par un examen radiologique annuel.
- Critères de jugement secondaires : nombre de patientes avec de nouvelles fractures vertébrales cliniques, nouvelles fractures non-vertébrales, variation de la taille debout, qualité de vie (échelle spécifique QUALIOST et échelle générique SF-36), variation de DMO lombaire et fémorale, marqueurs biochimiques du remodelage osseux.
- Le traitement (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.

- L'analyse principale des résultats a été faite à 3 ans dans la population en intention de traiter.

Résultats :

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes : T-score lombaire = -3,6 DS ; âge moyen de 69,7 ans ; nombre moyen de fractures vertébrales par patientes de 2,2.

Des radiographies rachidiennes ont été disponibles à la fin de l'étude pour 87 % des femmes incluses. L'analyse des fractures vertébrales a porté sur 723 patientes du groupe placebo et 719 du groupe PROTELOS.

Le tableau suivant synthétise les résultats portant sur le critère de jugement principal :

Etude SOTI : nombre de patientes avec nouvelles fractures vertébrales	placebo (n=723)	PROTELOS (n=719)	Réduction Risque Relatif Réduction Risque Absolu NNT
Patientes avec nouvelle fracture vertébrale à 3 ans (radiologique)	222 (32,8%)	139 (20,9%)	41% (p<0,001) 11,9% 9
Patientes avec nouvelle fracture vertébrale la 1 ^{ère} année	85 (12,2%)	44 (6,4%)	49% (p<0,001) 5,8% 17
Patientes avec nouvelle fracture vertébrale à 3 ans (clinique)	117 (17,4%)	75 (11,3%)	38% (p<0,001) 6,1% 16

A 3 ans, une réduction significative de 41% du nombre de patientes avec nouvelles fractures vertébrales a été observée dans le groupe PROTELOS par rapport au groupe placebo. La réduction du risque absolu a été de 11,9% et le nombre de patients à traiter pour éviter un événement fracturaire de 9.

Résultats sur des critères secondaires :

- Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes strontium et placebo pour le nombre de patientes avec au moins une nouvelle fracture non vertébrale.
- La perte de taille a été significativement moindre dans le groupe ranélate de strontium (- 7 mm) que dans le groupe placebo (- 9 mm).
- L'évaluation de la qualité de vie a montré le bénéfice de PROTELOS tant sur l'échelle spécifique QUALIOST que sur le score de perception de santé générale de l'échelle SF-36.
- La DMO moyenne (non ajustée) a augmenté de 14,4% au rachis lombaire et de 8.3% à l'extrémité supérieure du fémur dans le groupe strontium par rapport au groupe placebo.
- Comparativement au placebo, les marqueurs biochimiques de la formation osseuse ont augmenté et ceux de la résorption osseuse ont diminué.

Étude TROPOS

Objectif : démontrer l'efficacité et la tolérance de PROTELOS (n= 2554) par rapport au placebo (n= 2537), chez des femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique.

Méthode :

- Essai randomisé, en double aveugle, multicentrique, conduit simultanément et dans les mêmes centres que SOTI.
- Critères d'inclusion : femmes ménopausées depuis au moins 5 ans, avec une DMO fémorale inférieure ou égale à $0,600\text{g/cm}^2$, d'âge ≥ 74 ans ou d'âge ≥ 70 ans avec un facteur de risque.
- Critères de non inclusion : maladies ou traitement affectant le métabolisme phospho-calcique ou osseux.
- Critère de jugement principal : nombre de patientes avec nouvelles fractures non-vertébrales documentées.
- Critères de jugement secondaires : nombre de patientes avec nouvelles fractures non-vertébrales par site, vertébrales radiologiques et cliniques, variation de la taille debout, qualité de vie (échelle SF-36), variation de DMO, marqueurs biochimiques du remodelage osseux.
- Le traitement (2g/j) a été administré soit en une prise le soir au coucher (90% des malades), 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.
- L'analyse principale des résultats a été faite à 3 ans en intention de traiter.

Résultats :

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes : T-score fémoral = -3,1 DS ; âge moyen de 76,8 ans ; 54,8% des patientes avaient eu une fracture ostéoporotique prévalente (vertébrale et/ou non-vertébrale).

Des données sur les fractures non-vertébrales ont été disponibles chez 4932 patientes (96,8% de la population incluse). Les résultats pour les fractures vertébrales ont été disponibles chez 3 640 patientes (71,5% de la population incluse).

A 3 ans, une réduction de 16% du nombre de patientes avec nouvelles fractures non vertébrales a été observée dans le groupe PROTELOS par rapport au groupe placebo. La réduction du risque absolu a été de 1,8% et le nombre de patients à traiter pour éviter un événement fracturaire de 58. Cette étude a montré une réduction de 39% du nombre de patientes avec nouvelles fractures vertébrales dans le groupe PROTELOS par rapport au groupe placebo. La réduction du risque absolu a été de 7,5% et le nombre de patients à traiter pour éviter un événement fracturaire de 13

Etude TROPOS : nombre de patientes avec nouvelles fractures non-vertébrales	placebo (n=2 453)	PROTELOS (n=2 479)	Réduction Risque Relatif Réduction Risque absolu NNT
Nouvelle fracture non-vertébrale à 3 ans	276 (12,8%)	233 (11,0%)	16% (p=0,04) 1,8% 58

Etude TROPOS : nombre de patientes avec nouvelles fractures vertébrales	placebo (n=1 823)	PROTELOS (n=1 817)	Réduction Risque Relatif Réduction Risque absolu NNT
Nouvelles fractures vertébrales à 3 ans	321 (20,0%)*	202 (12,5%)*	39% (p<0,001) 7,5% 13

*Incidence estimée en utilisant la méthode Kaplan-Meier

Une analyse a posteriori a été réalisée dans un sous-groupe de patientes présentant un haut risque de fracture [défini par un T-score du col fémoral ≤ -3 DS (référence du laboratoire correspondant à $-2,4$ DS selon la classification NHANES III) et un âge ≥ 74 ans (n=1 977, soit 40% 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 de fracture de hanche de 36% par rapport au placebo :

Etude TROPOS : nombre de patientes avec nouvelles fractures de hanche	Placebo (n=995)	Protelos (n=982)	Réduction Risque Relatif Réduction risque Absolu NNT
Fracture de hanche à 3 ans	51 (6,4%)	32 (4,3%)	36% (p=0,046) 2,1% 47

- Une différence significative en faveur du groupe PROTELOS a été démontrée sur le score de l'échelle SF-36
- Les marqueurs biochimiques de la formation osseuse ont augmenté et ceux de la résorption osseuse ont diminué (Cf. RCP)

Analyse des données regroupées des études SOTI-TROPOS

Une analyse des données regroupées des études SOTI et TROPOS était prévue dans les protocoles. Cette analyse confirme les résultats de l'étude SOTI en ce qui concerne les fractures vertébrales, soit une réduction du risque relatif d'environ 41%. Le tableau ci-dessous rend compte des résultats concernant les fractures non vertébrales :

Etudes SOTI-TROPOS : nombre de patientes avec nouvelles fractures non vertébrales	Placebo (n=3 256)	Protelos (n=3 295)	Réduction Risque Relatif Réduction Risque Absolu NNT
Fracture non vertébrale à 3 ans	389 (11,9%)	331 (10,0%)	15% (p=0,033) 1,9% 52

Sur la population globale incluse dans les 2 études (n=6 740), 62,5% des patientes étaient encore sous traitement à trois ans.

Patientes avec ostéopénie :

Dans une analyse a posteriori chez des patientes issues des études SOTI et TROPOS combinées, patientes ayant des DMO initiales lombaires et/ou du col fémoral correspondant à des valeurs ostéopéniques (T score entre -1 et $-2,5$) et

n'ayant pas de fracture prévalente mais au moins un facteur additionnel de risque de fracture (n=176), PROTELOS a réduit le risque de première fracture vertébrale de 72% après 3 ans (incidence des fractures vertébrales de 3,6% avec le ranélate de strontium contre 12,0% avec le placebo).

Parmi les patientes ayant une fracture vertébrale prévalente, certaines avaient des DMO correspondant à des valeurs ostéopéniques. Après 3 ans de traitement, PROTELOS a réduit de façon significative le risque de première fracture vertébrale de 56% chez les patientes ayant des DMO lombaires ou fémorales ostéopéniques et de 37% chez les patientes ayant des DMO lombaires ostéopéniques.

Patientes âgées de 80 à 100 ans :

Une analyse des données regroupées des études SOTI/TROPOS a également été réalisée dans le sous-groupe des patientes âgées de 80 à 100 ans (n=1556). 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).

Résultats :

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion étaient : T-score lombaire = -2,7 DS, T-score fémoral = -3,3 DS ; âge moyen de 83,5 ans ; 48,9% des patientes avaient une fracture ostéoporotique vertébrale prévalente, 36,1% une fracture ostéoporotique non-vertébrale prévalente à l'inclusion.

Cette analyse a montré que chez les patientes âgées de plus de 80 ans, PROTELOS a réduit le risque relatif de survenue de nouvelles fractures vertébrales de 32% par rapport au placebo, après 3 ans de traitement. PROTELOS a également réduit le risque relatif de survenue de nouvelles fractures non vertébrales de 31%.

Données regroupées SOTI + TROPOS	placebo	PROTELOS®	Réduction Risque Relatif Réduction Risque Absolu NNT
Nouvelle fracture vertébrale à 3 ans	N= 452 100 (26,5%)	N=443 67 (19,1%)	32% (p=0,013) 7,4% 13
Nouvelle fracture non- vertébrale à 3 ans	N= 749 114 (19,7%)	N= 739 80 (14,2%)	31% (p=0,011) 5,5% 18

Effets indésirables

PROTELOS a été étudié dans des essais cliniques ayant inclus près de 8000 patientes. La sécurité d'emploi à long terme a été évaluée dans les études de phase III chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, traitées jusqu'à 56 mois soit par 2 g/jour de ranélate de strontium (n=3 352) soit par placebo (n=3 317).

L'incidence globale des événements indésirables n'a pas été différente de celle du placebo et ces événements ont été généralement légers et transitoires. 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 annuelle d'événements veineux thromboemboliques observée sur 4 ans a été d'approximativement 0,7% avec un risque relatif de 1,42 (IC 1,02 ; 1,98,

p=0,036) chez les patientes traitées par ranélate de strontium par rapport au placebo.

Des troubles du système nerveux ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez les patients traitées par ranélate de strontium, comparativement au placebo : troubles de la conscience (2,5% vs. 2,0%), perte de mémoire (2,4% vs. 1,9%) et crises convulsives (0,3% vs. 0,1%).

Conclusion

Les données d'efficacité clinique sont essentiellement représentées par les résultats à 3 ans de deux études versus placebo (SOTI et TROPOS), conçues sur la base d'un protocole d'inclusion commun.

Selon les résultats de chacune des études, un traitement par ranélate de strontium a permis de réduire la survenue de nouvelles fractures vertébrales chez les patientes avec ostéoporose post-ménopausique. Selon l'étude TROPOS, un traitement par ranélate de strontium a permis de réduire la survenue de nouvelles fractures non vertébrales.

Une analyse a posteriori de l'étude TROPOS a été réalisée dans un sous-groupe de patientes présentant un haut risque de fracture, âgées de plus de 74 ans (âge moyen 79,6 ans). Dans ce groupe de patientes, le ranélate de strontium a permis de réduire la survenue de nouvelles fractures de hanche.

Selon l'analyse des données regroupées des deux études, un traitement par ranélate de strontium a permis de réduire la survenue de nouvelles fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique.

Une analyse des données regroupées des deux études a été réalisée dans le sous-groupe des patientes âgées de 80 à 100 ans. Cette analyse a montré que, dans cette population, le ranélate de strontium a réduit la survenue de nouvelles fractures vertébrales et non vertébrales.

Bien qu'aucune comparaison directe n'ait été effectuée, et en admettant que les populations incluses dans les essais alendronate, risédronate et ranélate de strontium soient comparables, la quantité d'effet du ranélate de strontium semble globalement du même ordre de grandeur que celle qui a été en général observée, en termes de réduction du nombre de fractures, avec les bisphosphonates.

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.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'ostéoporose post-ménopausique se caractérise par une augmentation du risque de fracture dont certaines peuvent être graves et engager par leurs conséquences le pronostic vital, réduire l'autonomie et dégrader la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'ostéoporose.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses pour la majorité des femmes avec ostéoporose post-ménopausique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important

Intérêt en termes de santé publique :

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, leur contre-indications et les précautions d'emploi (appareil digestif, insuffisance rénale) n'étant pas négligeables, il serait intéressant de pouvoir disposer d'une alternative supplémentaire.

Un impact sur la morbidité, difficilement quantifiable au vu des données disponibles, est attendu, en particulier chez les patients de plus de 80 ans. Néanmoins, compte tenu des traitements pré-existants disponibles, malgré l'absence de données comparatives directes permettant de situer PROTELOS par rapport aux autres traitements disponibles, l'impact attendu de PROTELOS sur la morbidité est faible.

La transposabilité des résultats observés dans les études est acceptable.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité PROTELOS. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par PROTELOS est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

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).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'ostéoporose est responsable d'une augmentation du risque de fractures (vertèbres, extrémité supérieure du fémur, extrémité distale de l'avant-bras...)

Avant tout traitement, il convient de souligner l'importance de la prévention des chutes. De plus, les règles hygiéno-diététiques visent à préserver le capital osseux par l'activité physique en charge et un apport suffisant en calcium et vitamine D. La recherche et la correction de ces déficits sont un préalable indispensable à la mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique.

Une décision thérapeutique est proposée en fonction de l'âge, de l'existence de fractures par fragilité, de facteurs de risque et des résultats de la densitométrie pratiquée chez les femmes à risque.

Les bisphosphonates, les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERM) et les dérivés de la parathormone (tériparatide) sont les médicaments utilisés actuellement dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Cependant, seuls les bisphosphonates réduisent à la fois le risque de fractures vertébrales et de hanche. Le calcium et la vitamine D sont utilisés le plus souvent en traitement adjuvant. Les traitements de l'ostéoporose, comme dans le cas de toute maladie chronique, ne sont efficaces qu'en cas d'observance optimale.

Chez la femme ménopausée, en cas d'ostéoporose densitométrique ou déjà compliquée d'au moins une fracture vertébrale, le ranélate de strontium réduit le risque de fracture vertébrale ou de hanche. Chez la femme 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.

4.4. Population cible

La population cible de PROTELOS est représentée par les femmes présentant une ostéoporose post-ménopausique. Elle 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), la population féminine de plus de 50 ans était de 11,5 millions au 1^{er} 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 présentant 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.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

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.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%