



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

05 juillet 2006

Vu la saisine de l'UNCAM sur la base de l'article R 161-71.3 du code de la sécurité sociale, vu l'article L 161-39 du code de la sécurité sociale et vu l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale, la commission de la transparence redéfinit le périmètre des indications remboursables des spécialités indiquées dans l'ostéoporose :

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

Laboratoires SERVIER

ranélate de strontium

Liste I

Date de l'AMM : 21 septembre 2004

Motif de la demande : Redéfinition du périmètre des indications remboursables

Avis complémentaire à l'avis précédent modifiant le périmètre des indications remboursables et actualisant la population cible et la place dans la stratégie thérapeutique.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ranélate de strontium

1.2. Indication

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

1.3. 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. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS (2 mars 2005)

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée par le laboratoire.

3. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

3.1. Service médical rendu

Les dernières recommandations de l'AFSSAPS¹ sur le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ne modifient pas le service médical rendu par ces spécialités.

3.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Ostéoporose post-ménopausique

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 2006², 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 de 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/m², 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 médicaments anti-ostéoporotiques disponibles, 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 du patient et de ses contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments.

Parmi les bisphosphonates indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, l'alendronate (FOSAMAX® 10 mg et 70 mg et les autres spécialités à base d'alendronate 10 mg et 70 mg, FOSAVANCE® - alendronate et de vitamine D) et le risédronate (ACTONEL® 5 mg et 35 mg) réduisent à la fois le risque de fracture vertébrale et de hanche.

L'etidronate (DIDRONEL® 400 mg et génériques) a une place réduite à l'heure actuelle, compte tenu d'un niveau de preuve anti-fracturaire inférieur à celui de l'alendronate et du risédronate. De plus, l'etidronate n'a pas démontré d'efficacité sur les fractures non vertébrales.

² AFSSAPS. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique janvier 2006.

L'ibandronate (BONVIVA® 2,5 mg et 150 mg) diminue la récurrence des fractures vertébrales chez les femmes ostéoporotiques de moins de 80 ans, mais il n'a pas montré d'efficacité sur les fractures non vertébrales.

Le ranélate de strontium (PROTELOS®) réduit à la fois le risque de fracture vertébrale et de hanche.

Le téraparatide (FORSTEO®) est réservé aux ostéoporoses sévères, c'est à dire compliquées d'au moins deux fractures vertébrales. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de hanche, a été démontrée. La durée du traitement devra être limitée à 18 mois. Le relais sera pris par un autre médicament en particulier un bisphosphonate.

Le raloxifène (EVISTA®, OPTRUMA®) réduit le risque de fractures vertébrales et n'a pas démontré d'efficacité sur les fractures non vertébrales.

Concernant le traitement hormonal de la ménopause (THM), il est indiqué pour le traitement des troubles climatiques notamment les bouffées de chaleur avec retentissement sur la qualité de vie. Le THM devra être instauré à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible avec une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque. Il peut également être indiqué en deuxième intention chez les femmes, à distance de la ménopause, ayant un risque élevé de fractures en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-ostéoporotiques.

Selon les données disponibles sur les effets osseux et la tolérance de ces médicaments, la durée de traitement préconisée est de 18 mois pour le téraparatide, et de 4 à 5 ans pour les bisphosphonates, le raloxifène et le ranélate de strontium. La prolongation du traitement au delà de cette période devra être basée sur une réévaluation du risque fracturaire à la fin du traitement.

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.

3.3. Population cible

Selon l'indication de l'AMM, la population cible de PROTELOS est représentée par les femmes présentant une ostéoporose post-ménopausique.

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), 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.

Seule une partie de cette population est justiciable d'un traitement médicamenteux.

Le remboursement de l'acte d'ostéodensitométrie étant récent en France, on ne dispose pas de données permettant d'estimer la sous-population des patientes ostéoporotiques sans fracture ayant un T score < -3 ou un T score ≤ -2,5 associé à plusieurs autres facteurs de risque de fracture.

3.4. **Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable au maintien de 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.

3.4.1 Périmètre de remboursement

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/m², 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).

3.4.2 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

3.4.3 Taux de remboursement : 65%