

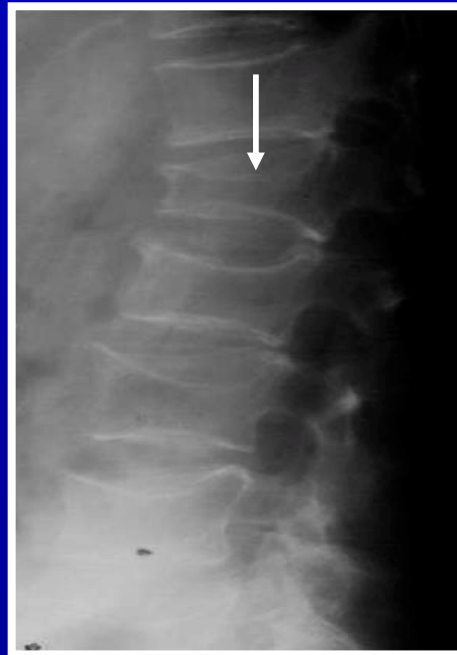
Réduire le risque fracturaire rapidement et pour longtemps

Professeur Philippe BERTIN

29 novembre 2008

LES DIFFÉRENTS TYPES DE FRACTURES OSTÉOPOROTIQUES

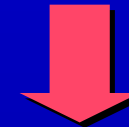
- Extrémité distale du radius : 40 000/an
- Tassement vertébral : 65 000/an
- Extrémité supérieure du fémur : 50 000 – 75 000/an



Prévenir la cascade fracturaire

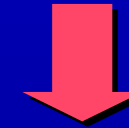


Fracture du poignet¹



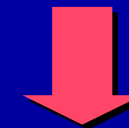
X 2 le risque de

Fracture vertébrale²



X 5 le risque de

Fracture de la hanche³



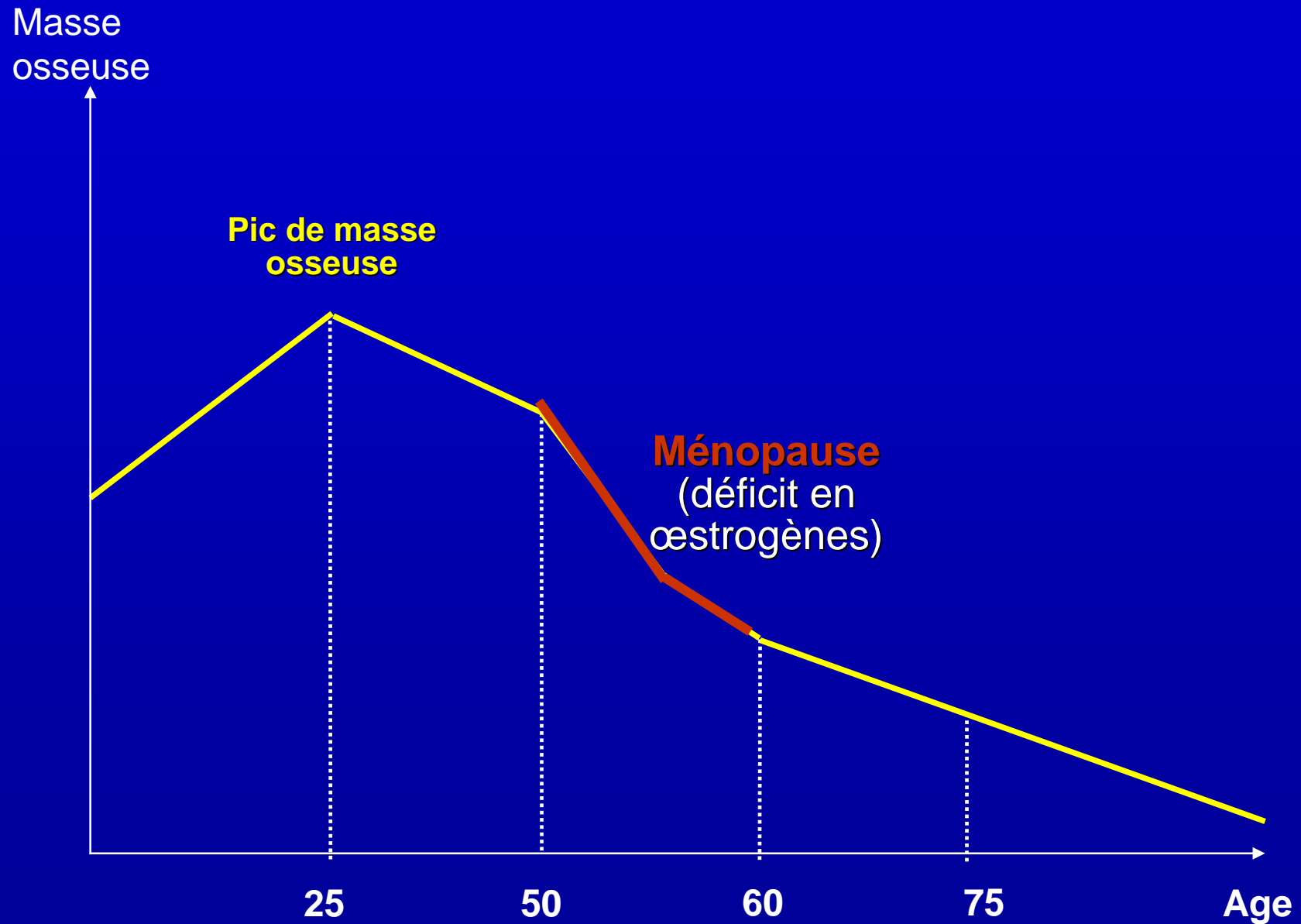
X 2 le risque de

Décès

1. Klotzbuecher CM et al. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 721 –739. 2. Nguyen N et al. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1921 –1928.

3. Vestergaard P et al. *Calcif Tissue Int.* 2007: Abstract 501-M.

OSTÉOPOROSE, AGIR TÔT



PROTELOS

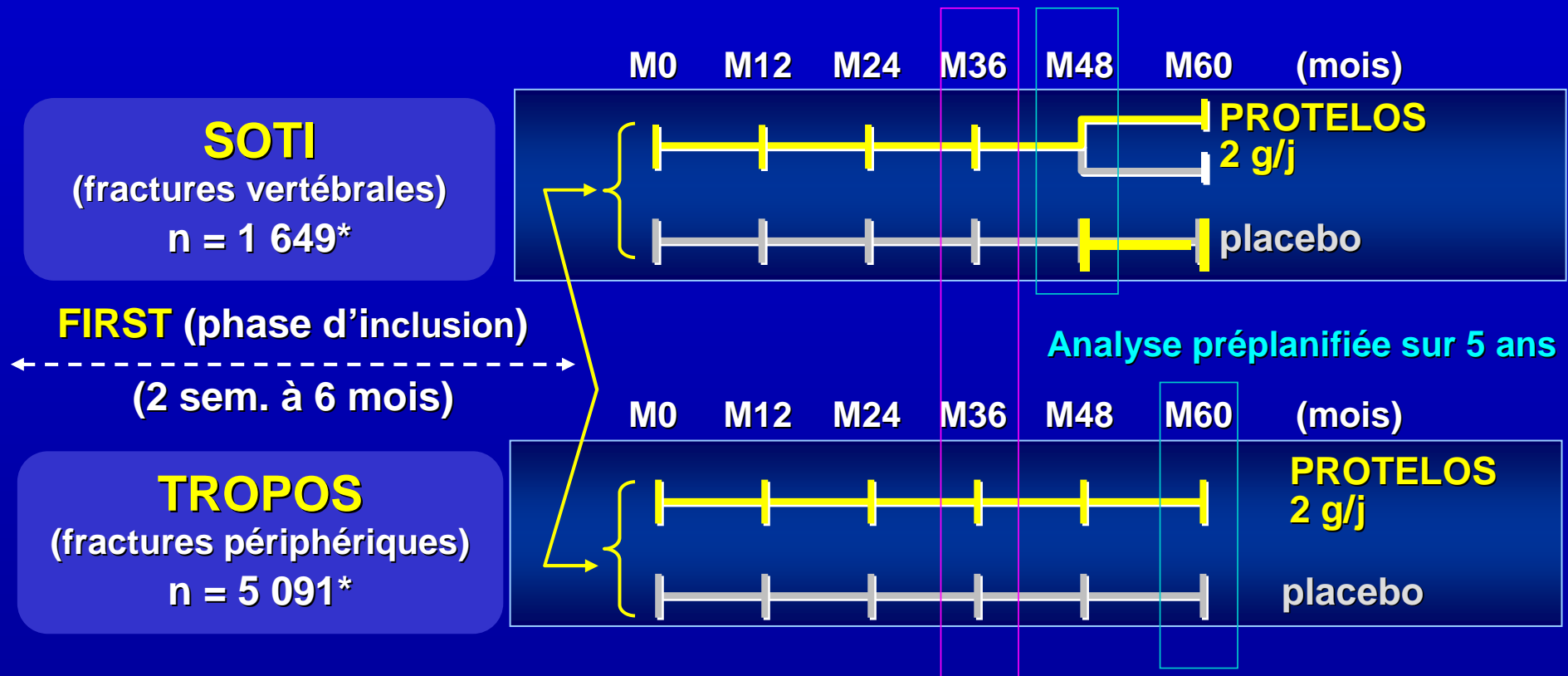
- **Efficacité anti-fracturaire quels que soient la gravité de l'OP et l'âge des patientes**

- Efficacité anti-fracturaire dès le début de l'ostéoporose
- Efficacité anti-fracturaire chez les plus âgées
- Efficacité contre la fracture de hanche
- Tolérance
- Efficacité anti-fracturaire à long terme
- Efficacité sur l'évolution de la cyphose
- Bénéfices sur les facteurs de qualité de vie

Programme d'évaluation de l'efficacité antifracturaire de PROTELOS

Analyse principale sur 3 ans

Analyse préplanifiée sur 4 ans



- Études multicentriques randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo jusqu'au 60^{ème} mois
- Analyse en intention de traiter (ITT) : patientes randomisées ayant pris au moins 1 sachet de ranélate de strontium ou de placebo et pour lesquelles on dispose d'au moins une radiographie après l'inclusion
- Supplémentation en calcium et vitamine D tout au long des études selon les apports alimentaires

Analyses SOTI et TROPOS : caractéristiques des patientes à l'inclusion

	PROTELOS (n = 2536)	placebo (n = 2546)
Âge (années)	74,1 (6,1)	74,0 (6,2)
Durée depuis la ménopause (années)	25,9 (7,8)	26,0 (8,2)
Fracture vertébrale prévalente (% patientes)	n = 2535	n = 2545
• 1 fracture	21,0	22,7
• ≥ 2 fractures	37,5	36,2
Fracture non vertébrale prévalente (% patientes)	37,5	36,2
T-score au col fémoral	- 3,0 (0,7)	- 3,0 (0,7)
T-score lombaire	- 3,0 (1,6)	- 3,0 (1,6)

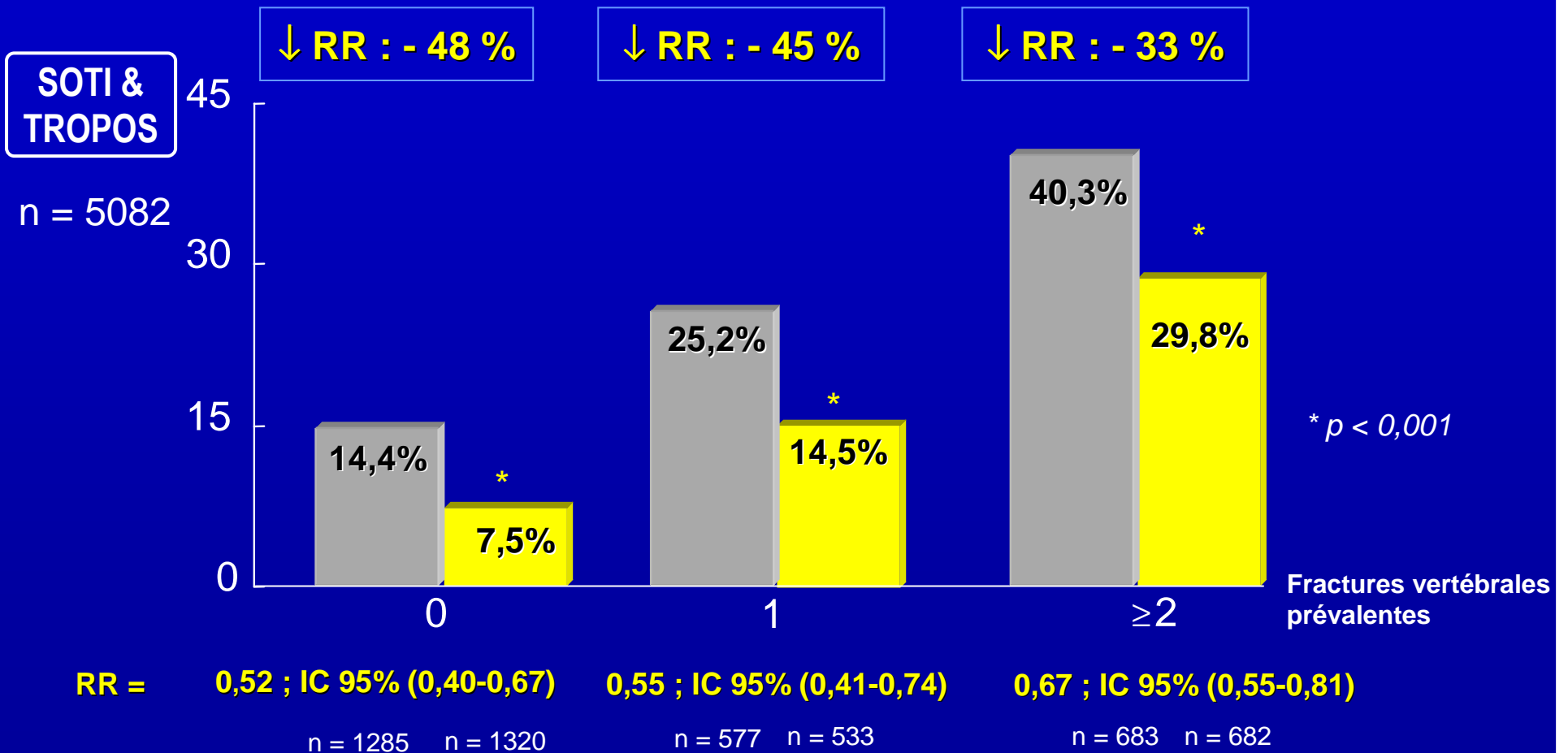
Moyenne (ET)

PROTELOS réduit le risque de fractures vertébrales

quelle que soit la sévérité de l'ostéoporose

Incidence des fractures vertébrales sur 3 ans (%)

■ placebo
■ PROTELOS 2g/j



Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors *JBMR*, 2006;21:536-542

PROTELOS réduit le risque de fractures vertébrales

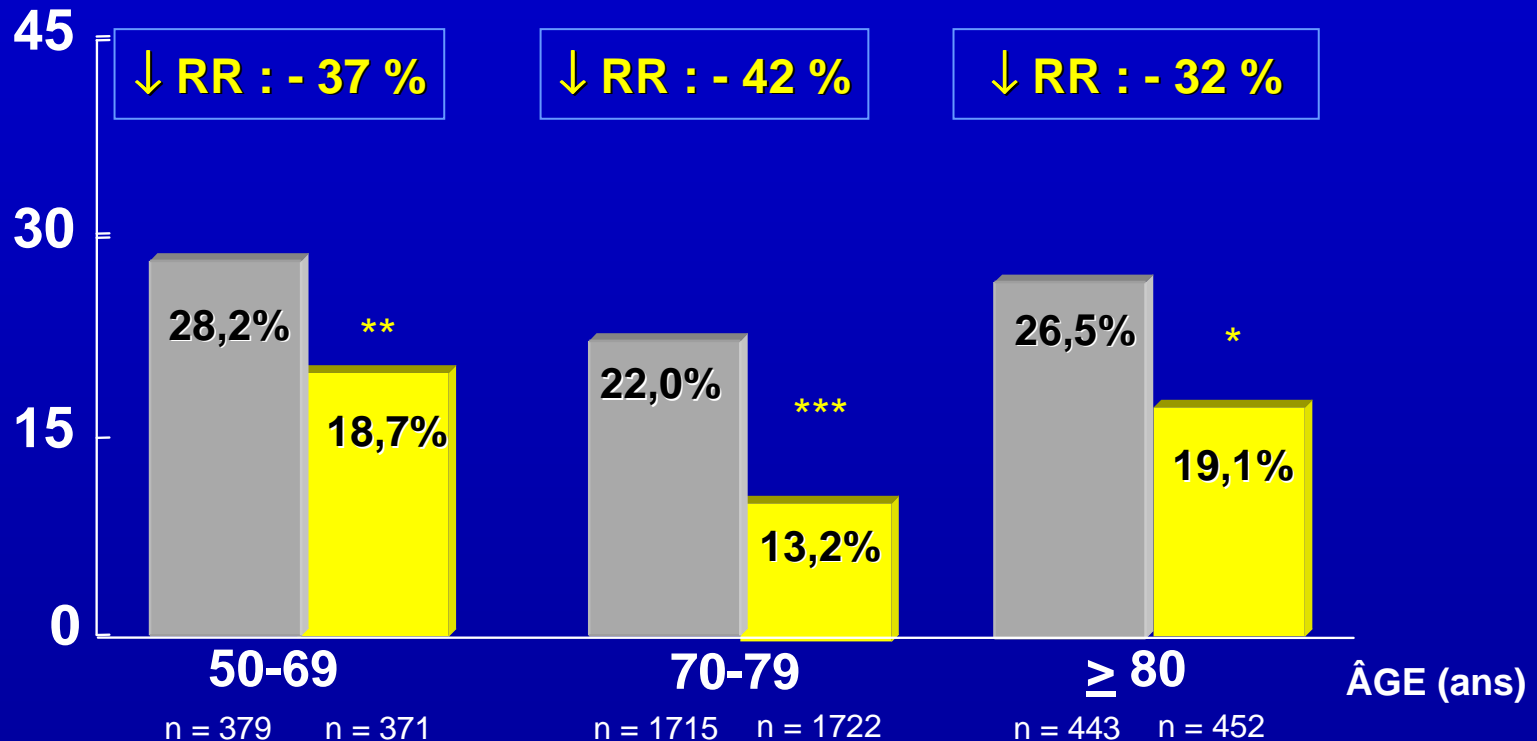
quel que soit l'âge de la patiente

Incidence des fractures vertébrales sur 3 ans (%)

■ placebo
■ PROTELOS 2g/j

SOTI & TROPOS

n = 5082



RR = 0,63 ; IC 95% (0,46-0,85) ** p = 0,003
0,58 ; IC 95% (0,48-0,68) *** p < 0,001
0,68 ; IC 95% (0,50-0,92) * p = 0,013

PROTELOS

- ▣ Efficacité anti-fracturaire quels que soient la gravité de l'OP et l'âge des patientes

- ▣ **Efficacité anti-fracturaire dès le début de l'ostéoporose**

- ▣ Efficacité anti-fracturaire chez les plus âgées

- ▣ Efficacité contre la fracture de hanche

- ▣ Tolérance

- ▣ Efficacité anti-fracturaire à long terme

- ▣ Efficacité sur l'évolution de la cyphose

- ▣ Bénéfices sur les facteurs de qualité de vie

Méthodologie

- Analyse réalisée sur 353 patientes, âgées de 50 à 65 ans, issues de l'étude SOTI
 - 168 sous PROTELOS
 - 185 sous Placebo
- Caractéristiques de la population :
 - Âge moyen : $60,0 \pm 3,5$ ans
 - T-score lombaire : $-3,6 \pm 1,1$
 - T-score au col fémoral : $-2,5 \pm 0,8$
 - 80,5% des patientes avaient une fracture vertébrale prévalente et 23,0% une fracture non-vertébrale prévalente.

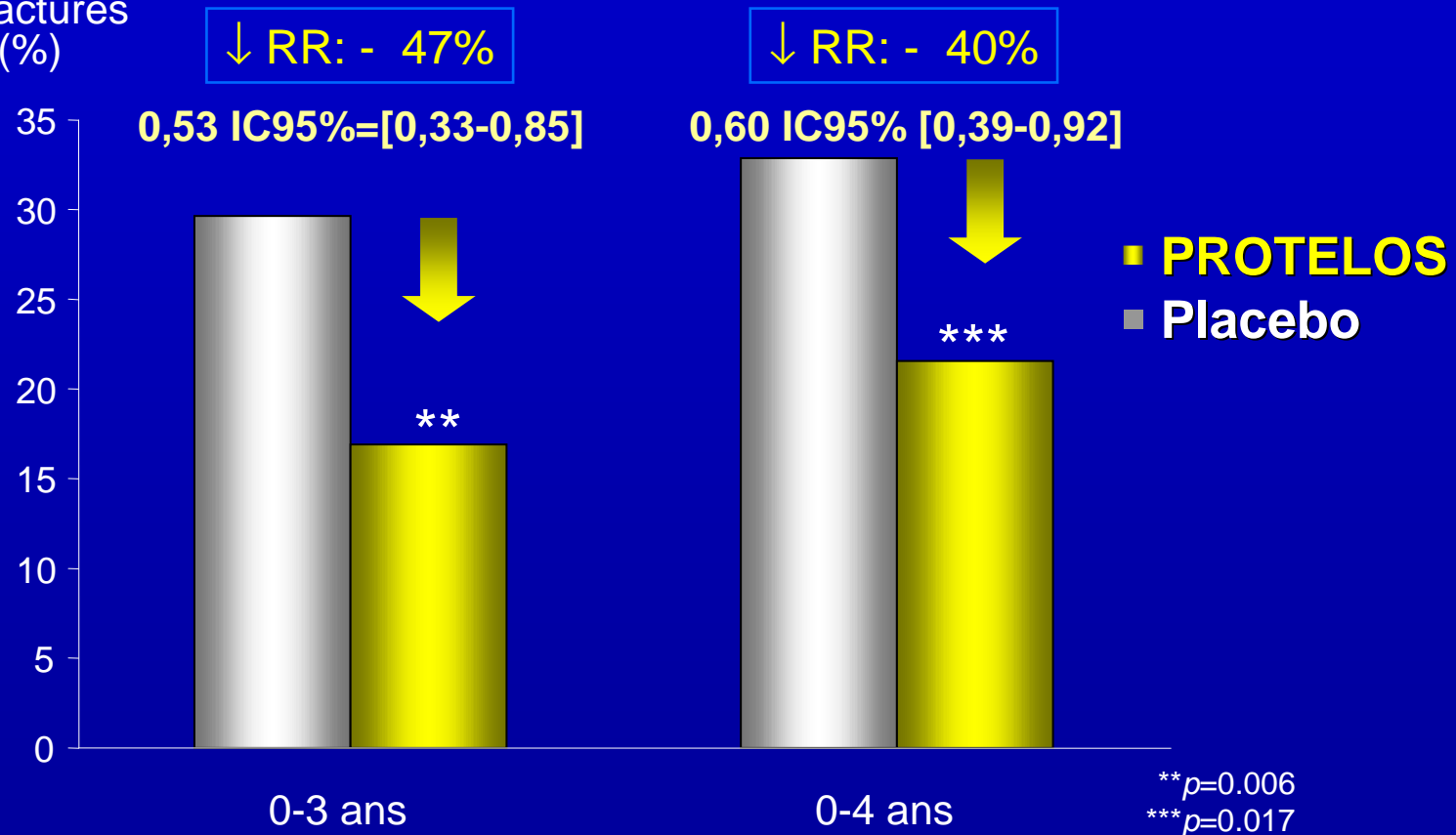
PROTELOS : une efficacité à long terme chez les patientes jeunes (50-65 ans)*

Réduction du risque de fractures vertébrales sur 4 ans

Patientes avec de
nouvelles fractures
vertébrales (%)

SOTI

n = 353



* Chez les femmes ménopausées de 50 à 60 ans, en absence de fracture, avec un T-score < -2,5 DS, un traitement peut être discuté en fonction des facteurs de risque associés

Devogelaer J-P, Fechtenbaum J, Kolta S et al. Strontium ranelate demonstrates efficacy over 3 and 4 years against vertebral fracture in young postmenopausal women (50-65 years) with severe osteoporosis. *Osteoporos. Int.* (2008) 19 (suppl 1) : OC 27

PROTELOS

- Efficacité anti-fracturaire quels que soient la gravité de l'OP et l'âge des patientes
- Efficacité anti-fracturaire dès le début de l'ostéoporose
- **Efficacité anti-fracturaire chez les plus âgées**
- Efficacité contre la fracture de hanche
- Tolérance
- Efficacité anti-fracturaire à long terme
- Efficacité sur l'évolution de la cyphose
- Bénéfices sur les facteurs de qualité de vie

Caractéristiques à l'inclusion des patientes de plus de 80 ans

	PROTELOS	Placebo
	N = 739	N = 750
Âge (ans)	83.5 (3.0)	83.5 (2.9)
Durée depuis la ménopause (années)	35.3 (6.1)	35.4 (6.4)
T-score lombaire	-2.7 (1.7)	-2.8 (1.7)
T-score au col fémoral	-3.3 (0.7)	-3.3 (0.7)
Au moins 1 fracture vertébrale prévalente (% patientes)	46.4	51.4
Au moins une fracture non-vertébrale prévalente (% patientes)	37.1	35.1

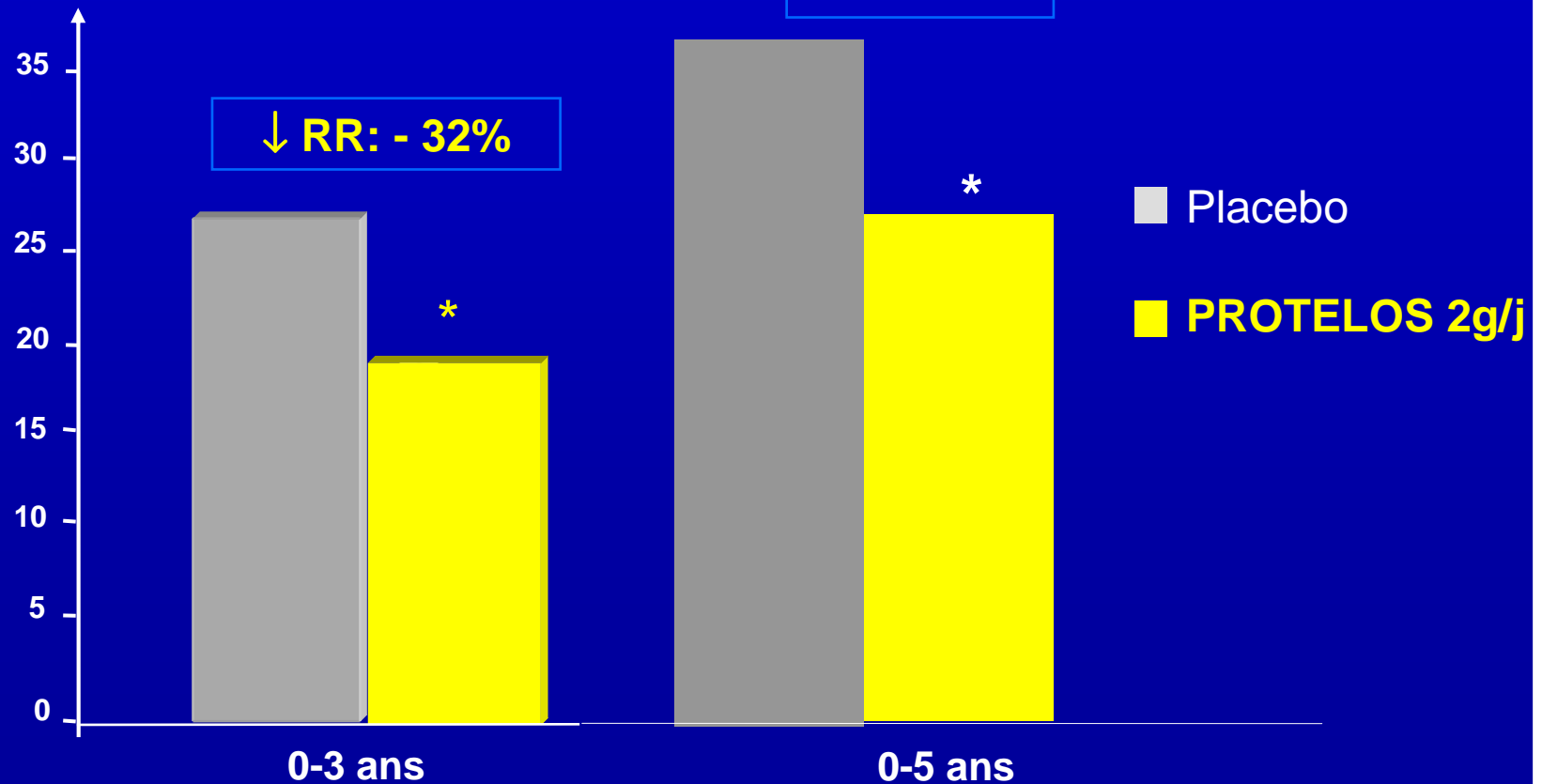
PROTELOS : une efficacité à long terme chez les patientes âgées (plus de 80 ans)

Réduction du risque de fractures vertébrales sur 5 ans

SOTI
+
TROPOS

n = 896

Incidence de fractures (%)



PROTELOS

- ▣ Efficacité anti-fracturaire quels que soient la gravité de l'OP et l'âge des patientes
- ▣ Efficacité anti-fracturaire dès le début de l'ostéoporose
- ▣ Efficacité anti-fracturaire chez les plus âgées
- **Efficacité contre la fracture de hanche**
 - ▣ Tolérance
 - ▣ Efficacité anti-fracturaire à long terme
 - ▣ Efficacité sur l'évolution de la cyphose
 - ▣ Bénéfices sur les facteurs de qualité de vie

Étude TROPOS :

caractéristiques des patientes à l'inclusion

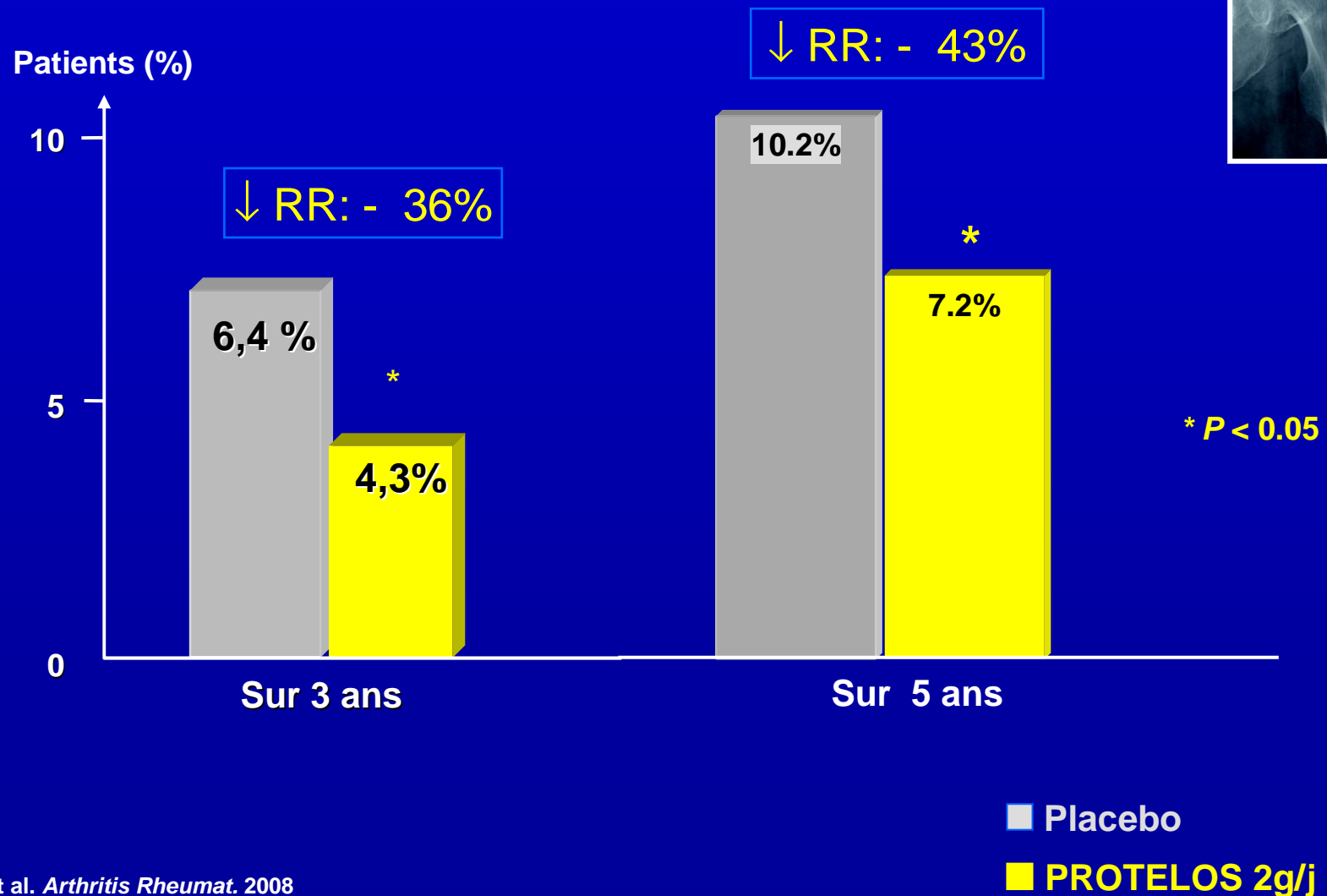
	PROTELOS (n = 2479)	placebo (n = 2453)
Âge (années)	76,7 (5,0)	76,8 (5,0)
Durée depuis la ménopause (années)	28,4 (7,3)	28,5 (7,5)
Au moins 1 fracture ostéoporotique prévalente (% patientes)	55,4	54,2
T-score au col fémoral	- 3,13 (0,59)	- 3,13 (0,60)
T-score hanche total	- 2,7 (0,94)	- 2,7 (0,96)
T-score lombaire	- 2,83 (1,63)	- 2,84 (1,62)

Moyenne (ET)

Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *JCEM* 2005, 90(5):2816-2822.

PROTELOS : une efficacité à long terme sur le risque de fracture de la hanche

TROPOS



CONCLUSION 1

PROTELOS

- **Une efficacité anti-fracturaire démontrée**
 - précocement (dès 1 an) et sur 5 ans
 - quels que soient la sévérité de l'ostéoporose et l'âge de la patiente (chez les plus jeunes comme chez les âgées)
 - sur tous les sites: fractures vertébrales, périphériques et de hanche

PROTELOS

- ▣ Efficacité anti-fracturaire quels que soient la gravité de l'OP et l'âge des patientes
- ▣ Efficacité anti-fracturaire dès le début de l'ostéoporose
- ▣ Efficacité anti-fracturaire chez les plus âgées
- ▣ Efficacité contre la fracture de hanche
- **Tolérance**
 - ▣ Efficacité anti-fracturaire à long terme
 - ▣ Efficacité sur l'évolution de la cyphose
 - ▣ Bénéfices sur les facteurs de qualité de vie

Tolérance osseuse sur 5 ans

Le ranélate de strontium n'a montré aucun effet délétère sur la qualité osseuse ou sur la minéralisation

- Processus de minéralisation primaire de l'os nouvellement formé maintenu
- Délai de minéralisation osseuse inchangé

PROTELOS : Tolérance clinique

Analyse poolée SOTI et TROPOS sur 5 ans

Effets secondaires (% patientes)	PROTELOS 2g/j	placebo
	n = 3 352	n = 3 317
Nausée ^{\$}	7,1	4,6
Diarrhée ^{\$}	7,0	5,0
Céphalée	3,3	2,7
Dermatites	2,3	2,0
Eczéma	1,8	1,4
Pertes fécales	1,0	0,2

^{\$} Pas de différence significative entre les 2 groupes après les 3 premiers mois de traitement

PROTELOS : Tolérance clinique (suite)

Analyse SOTI et TROPOS

Incidence annuelle des événements veineux thromboemboliques observés sur 5 ans : 0,7%, (RR = 1,4 ; IC 95 % = [1,0;2,0] par rapport au placebo).

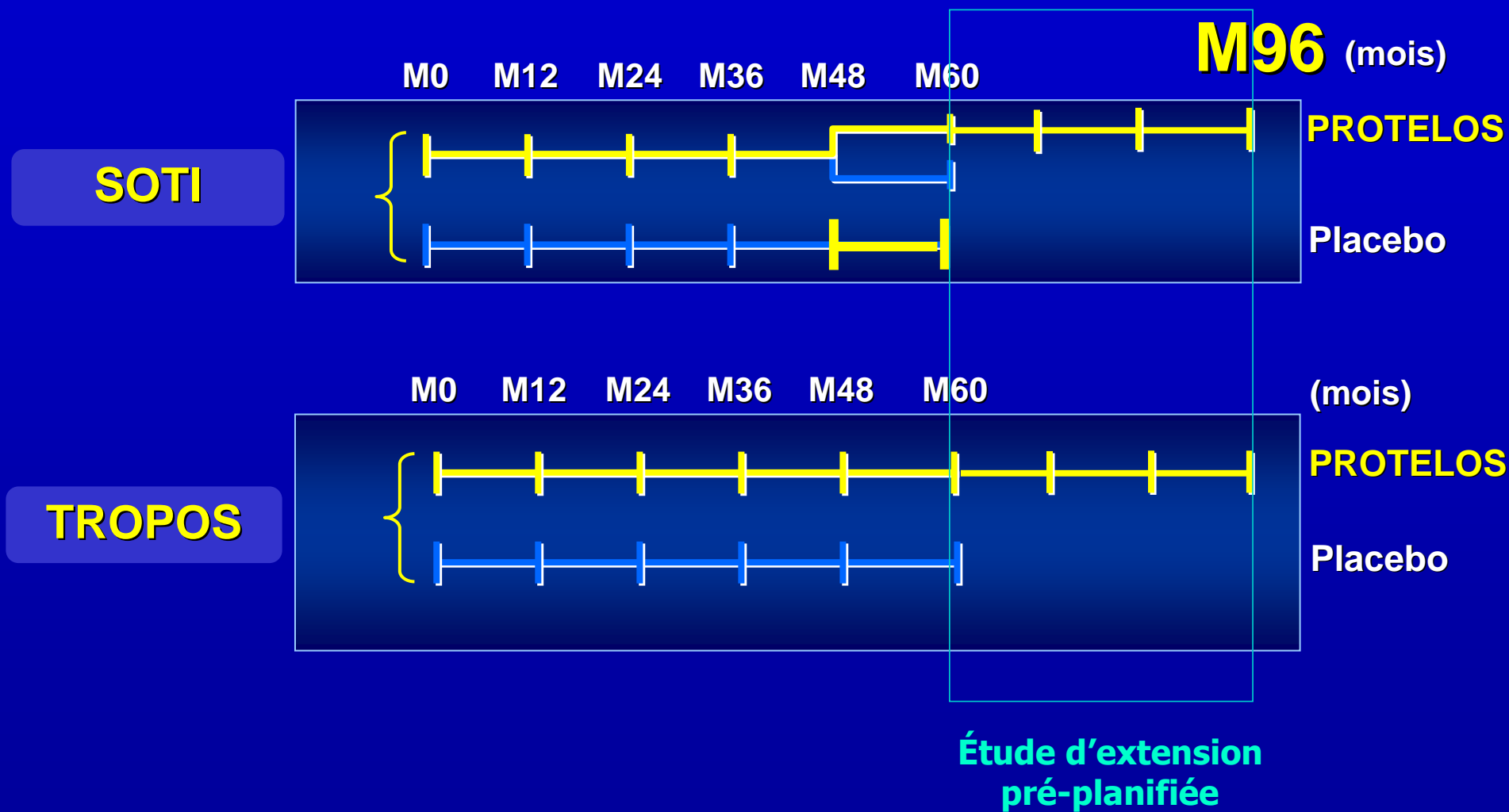
Suivi post-marketing

- 16 cas de suspicion de DRESS dans le monde: incidence très faible (1/30 000 à 1/50 000)
- Le syndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) = Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse survenant dans les **2 à 6 semaines** après le début du traitement responsable (30 molécules soit 746 spécialités pharmaceutiques sont concernées par ce syndrome)
- Conduite à tenir si une réaction cutanée apparaît :
⇒ **Arrêt immédiat du traitement et avis médical**

PROTELOS

- ▣ Efficacité anti-fracturaire quels que soient la gravité de l'OP et l'âge des patientes
- ▣ Efficacité anti-fracturaire dès le début de l'ostéoporose
- ▣ Efficacité anti-fracturaire chez les plus âgées
- ▣ Efficacité contre la fracture de hanche
- ▣ Tolérance
- ▣ **Efficacité anti-fracturaire à long terme**
- ▣ Efficacité sur l'évolution de la cyphose
- ▣ Bénéfices sur les facteurs de qualité de vie

Une expérience clinique sur 8 ans après une extension en ouvert de 3 ans



PROTELOS: Une efficacité maintenue sur 8 ans sur les fractures vertébrales

(SOTI+TROPOS)

Incidence cumulée de 0 à 3 ans

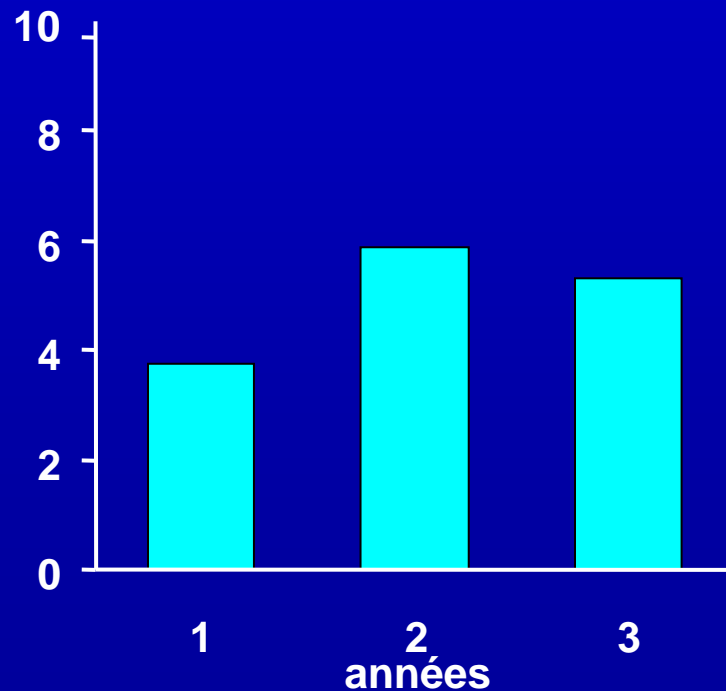
14.9%

Incidence cumulée de 5 à 8 ans *

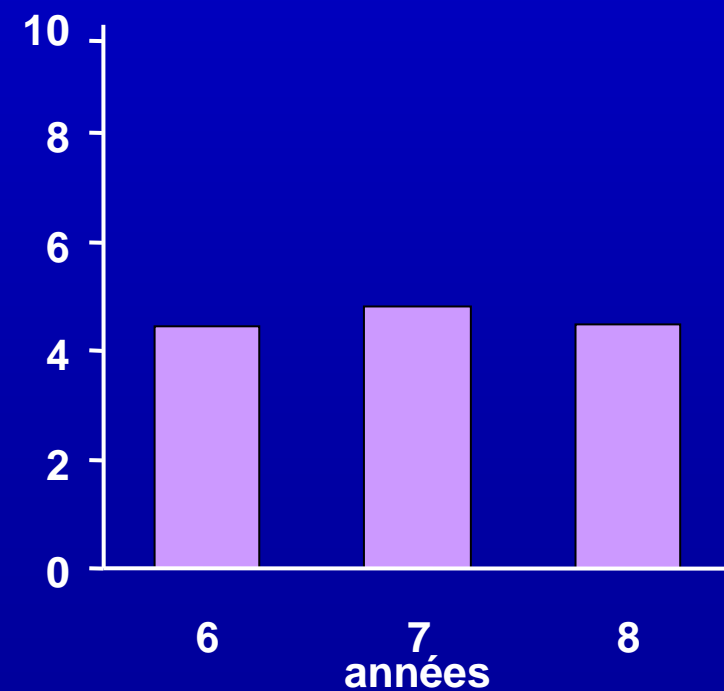
13.7%

NS

Incidence des fractures (%)



Incidence des fractures (%)



* Premières nouvelles fractures sur la période

Reginster JY *et al.* Strontium ranelate : 8 years efficacy on vertebral and non vertebral fractures:in post-menopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int* (2008) 19 (Suppl 1) P311.

PROTELOS: Une efficacité maintenue sur 8 ans sur les fractures non vertébrales

(SOTI+TROPOS)

Incidence cumulée 0-3 ans

11.2%



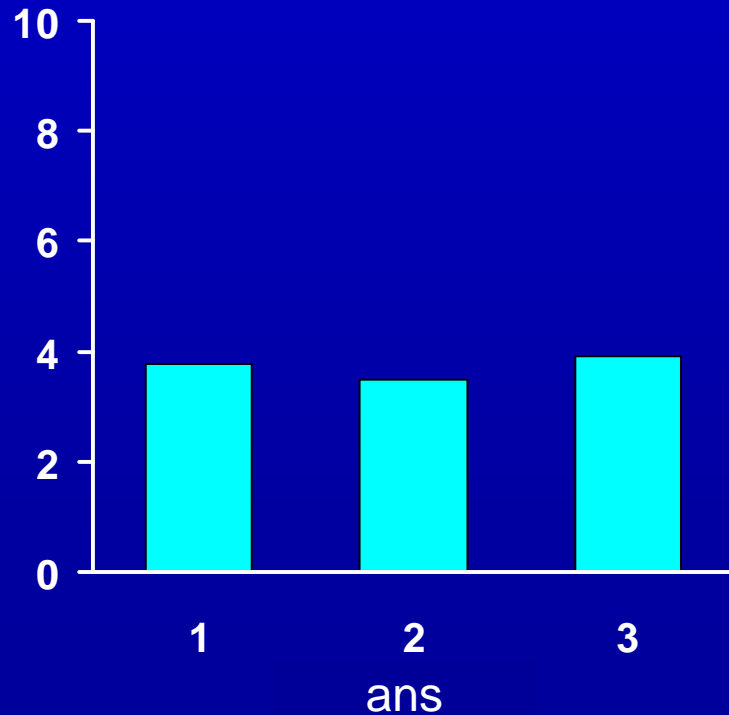
NS

Incidence cumulée 5-8 ans *

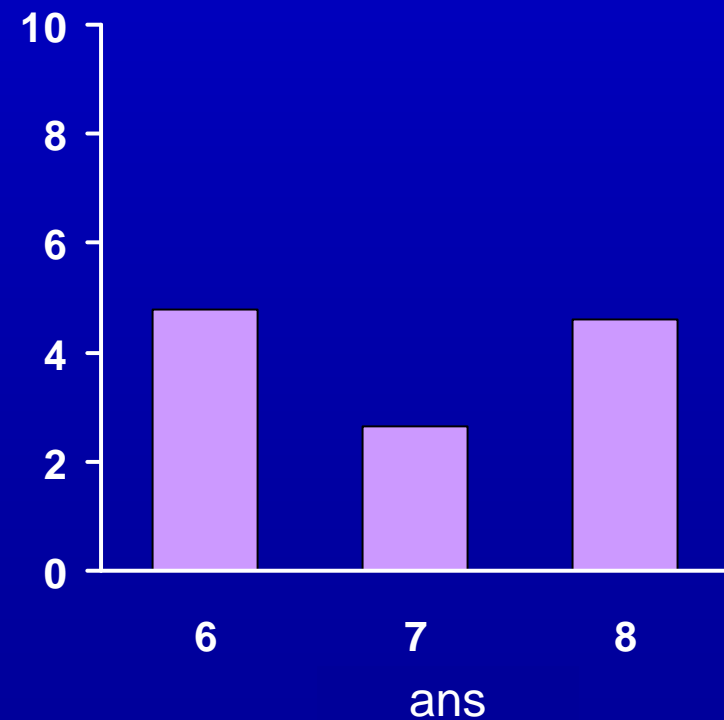
12%



Incidence des fractures (%)



Incidence des fractures (%)

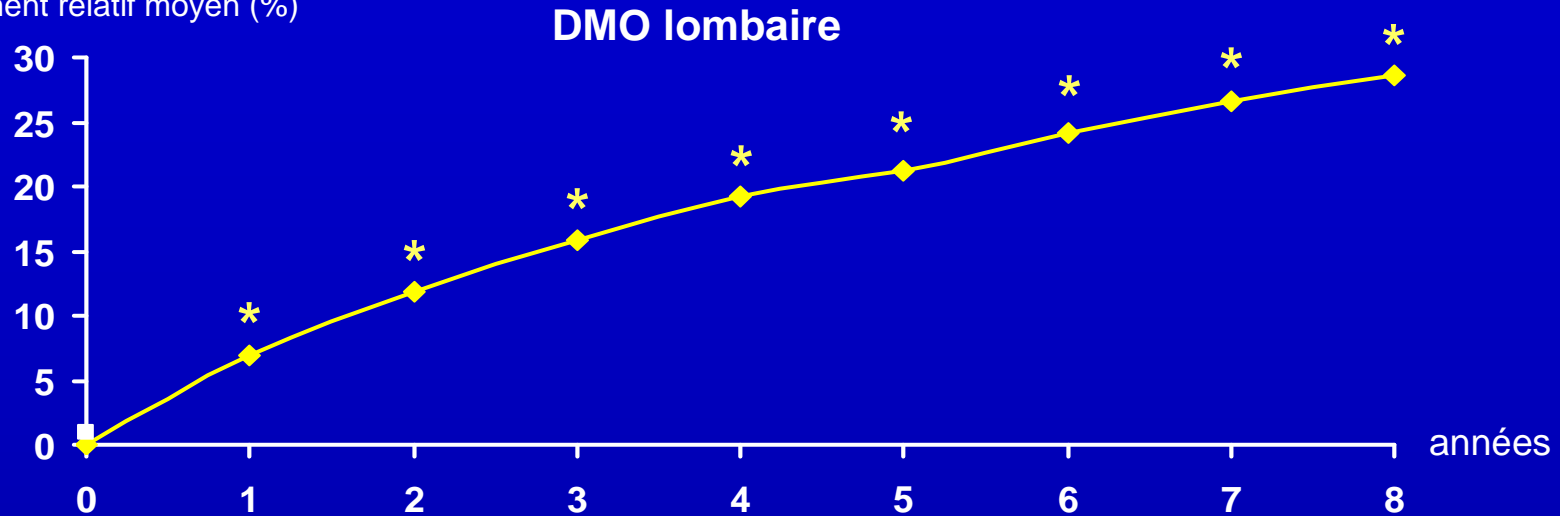


Reginster JY *et al.* Strontium ranelate : 8 years efficacy on vertebral and non vertebral fractures:in post-menopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int* (2008) 19 (Suppl 1) P311.

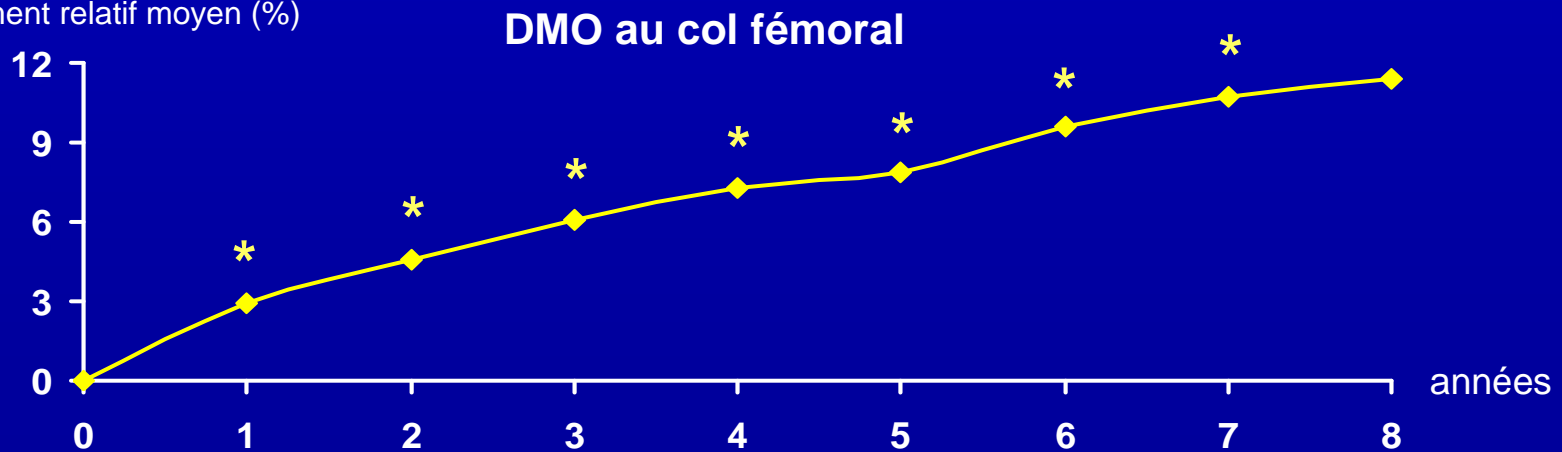
* Premières nouvelles fractures sur la période

PROTELOS: une augmentation de la DMO sur 8 ans

Changement relatif moyen (%)



Changement relatif moyen (%)



Reginster JY *et al.* Strontium ranelate : 8 years efficacy on vertebral and non vertebral fractures:in post-menopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int* (2008) 19 (Suppl 1) P311.

* $P < 0.001$

Observance des patientes traitées pendant 8 ans

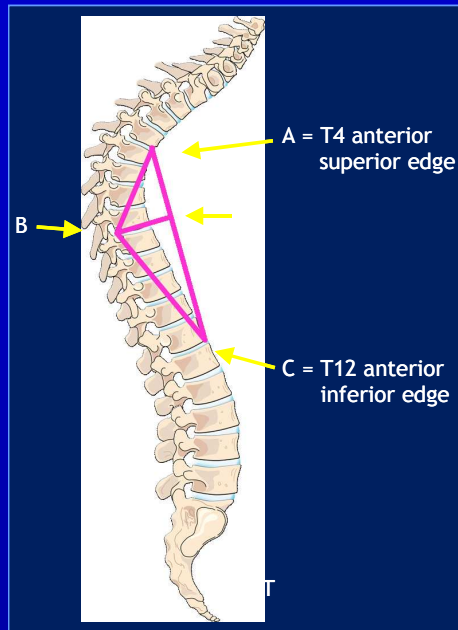
	Ranélate de strontium sur 8 ans
Patientes ayant terminé l'étude	69%
Durée moyenne de traitement	7.6 (0.8) ans
Compliance moyenne (%)	87.9% (12.9)

→ Bonne observance au traitement

PROTELOS

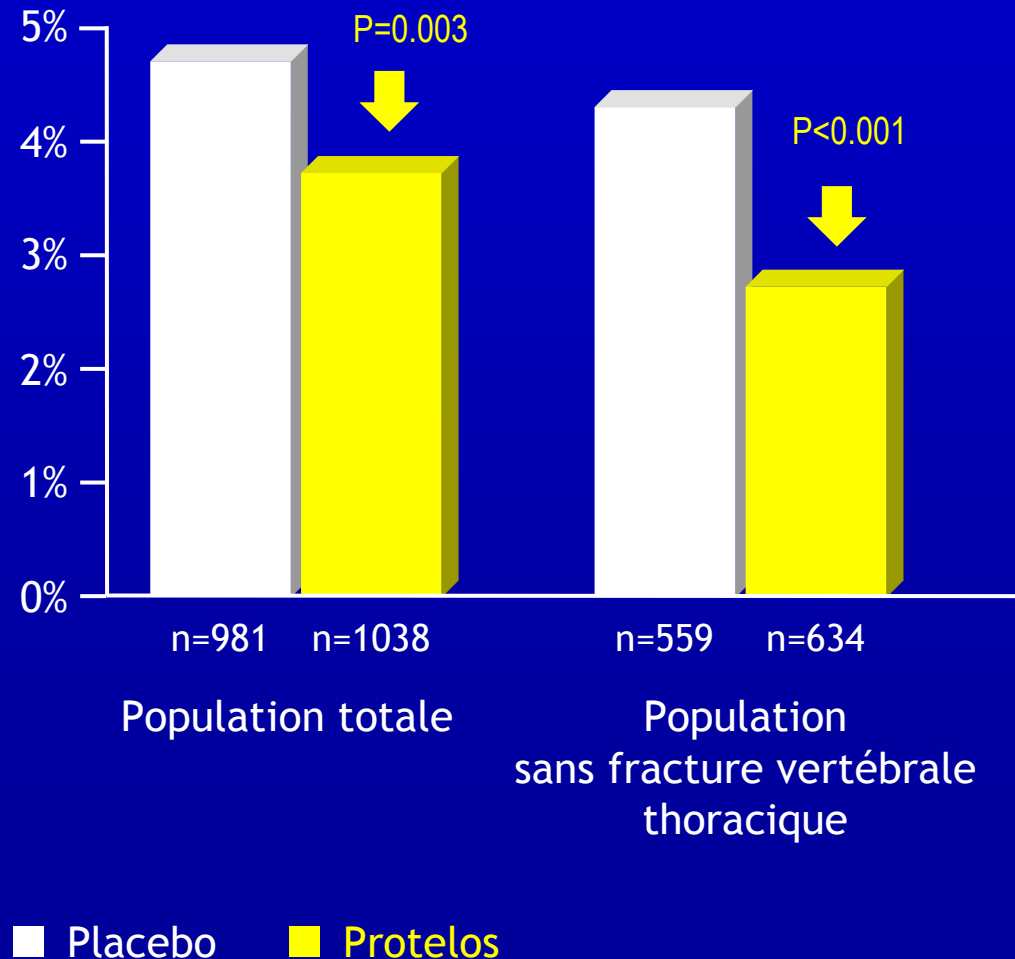
- ▣ Efficacité anti-fracturaire quels que soient la gravité de l'OP et l'âge des patientes
- ▣ Efficacité anti-fracturaire dès le début de l'ostéoporose
- ▣ Efficacité anti-fracturaire chez les plus âgées
- ▣ Efficacité contre la fracture de hanche
- ▣ Tolérance
- ▣ Efficacité anti-fracturaire à long terme
- **Efficacité sur l'évolution de la cyphose**
- ▣ Bénéfices sur les facteurs de qualité de vie

PROTELOS freine la progression de la cyphose thoracique



- Facteur de risque de fracture vertébrale
- Impact péjoratif sur l'état de santé général (atteintes respiratoire et digestive, chutes, mortalité chez les patientes âgées)

Variation relative de l'index de cyphose sur 3 ans

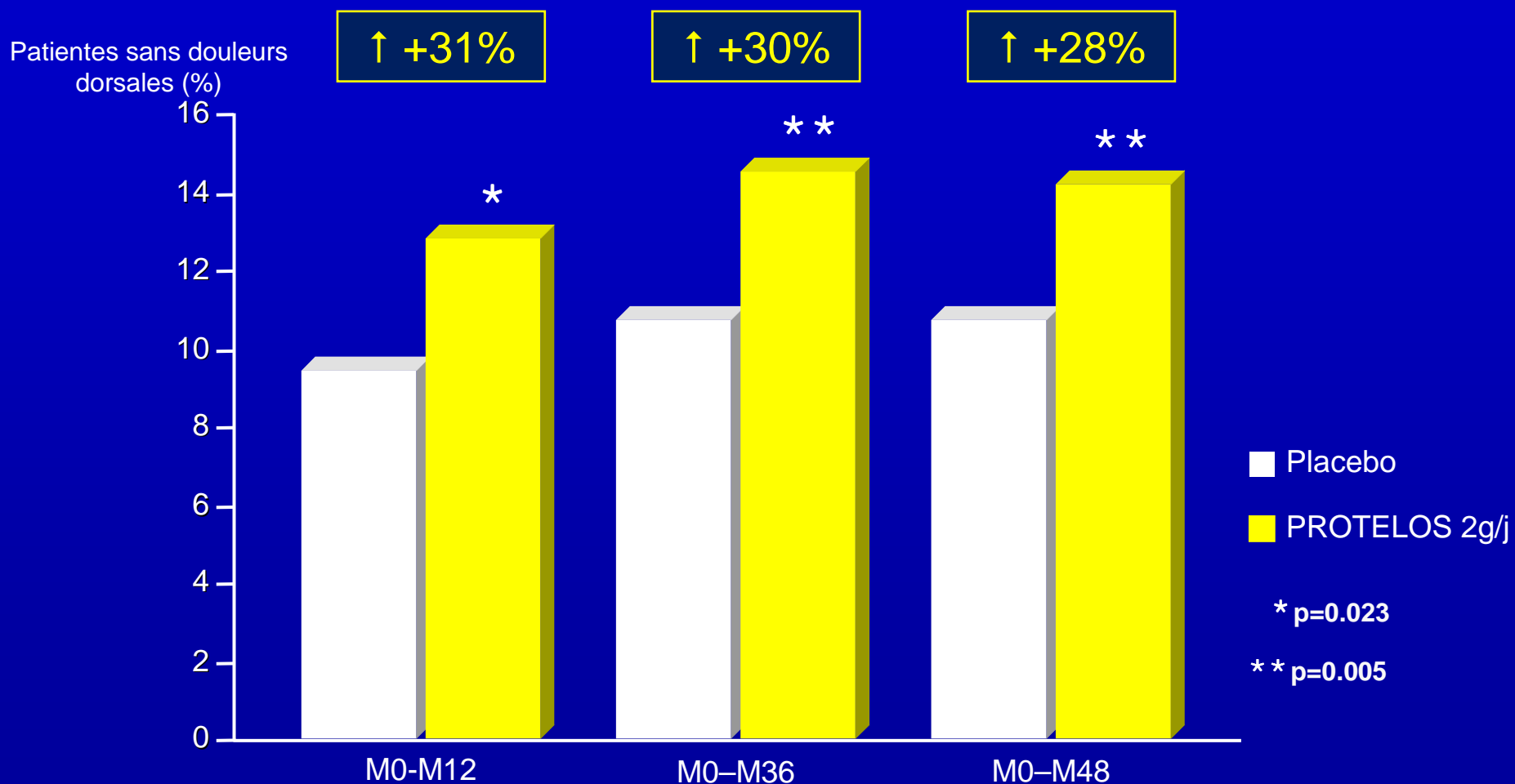


PROTELOS

- ▣ Efficacité anti-fracturaire quels que soient la gravité de l'OP et l'âge des patientes
- ▣ Efficacité anti-fracturaire dès le début de l'ostéoporose
- ▣ Efficacité anti-fracturaire chez les plus âgées
- ▣ Efficacité contre la fracture de hanche
- ▣ Tolérance
- ▣ Efficacité anti-fracturaire à long terme
- ▣ Efficacité sur l'évolution de la cyphose
- **Bénéfices sur les facteurs de qualité de vie**

PROTELOS améliore la symptomatologie des patientes ostéoporotiques

Précocement et à long terme



CONCLUSION

PROTELOS

- **Efficacité, dès le début de l'ostéoporose et quels que soient la sévérité de l'ostéoporose et l'âge de la patiente**
- **Efficacité à long terme sur les fractures vertébrales et de la hanche (5 et même 8 ans)**
- **Bonne tolérance et compliance au traitement sur 8 ans**
- **Des bénéfices cliniques au delà de l'efficacité anti-fracturaire : cyphose et douleurs dorsales**