

Actualités

1

Dénosumab (PROLIA et XGEVA)

Rappels sur le dénosumab

2

- Anticorps monoclonal IgG2 humain
- Inhibition de la formation des ostéoclastes par blocage du RANK ligand

- Indications :
 - Denosumab 60 mg **PROLIA** (1 injection SC/6 mois)
 - Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures
 - Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes avec cancer de la prostate et à risque élevé de fractures

 - Denosumab 120 mg **XGEVA** (1injection SC/4semaines)
 - Prévention des complications osseuses chez des patients atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses
 - Traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère

3

PROLIA

PGR PROLIA

4

Risques identifiés

- Hypocalcémie
- Infection de la peau → hospitalisation
- ONM
- Réaction d'hypersensibilité
- Fracture atypique du fémur
- Douleur musculo-squelettique

Risques potentiels

- **Infection**
- **Hypocalcémie après arrêt du traitement**
- Complications de consolidation de fractures
- Risque carcinogène
- Effets cardiovasculaires
- Immunogénicité
- Ostéonécrose hors mâchoire incluant conduit auditif externe

Données sur PROLIA

5

- **En France entre le 01/01/2015 et le 30/09/2017**
 - ✦ 840 notifications dont 325 graves et 1739 EI
 - ✦ Âge moyen : 72,4 +/- 10,4 ans
- **EI les plus fréquemment rapportés :**
 - ✦ Arthralgies (2,8%)
 - ✦ Douleurs dorsales (2,2%)
 - ✦ Douleurs (2,0%)
 - ✦ Rashes (1,8%)
 - ✦ Paresthésies (0,7%)
 - ✦ Diarrhées (0,7%)
 - ✦ Hyperhidrose (0,2%)
 - ✦ Ostéomyélite (0,1%)

Propositions pour PROLIA

6

- Ajout à la rubrique 4.8 (EI)
 - ✦ **Paresthésie**
 - ✦ **Arthralgie**
 - ✦ Diarrhée (présent dans RCP XGEVA)
 - ✦ Hyperhidrose (présent dans RCP XGEVA)
- Renforcer l'information des prescripteurs sur le **risque infectieux** notamment le risque d'**ostéomyélite**
- Faire un suivi à long terme pour évaluer les risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires

PROLIA et risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement

7

- Rares cas en France de **fractures vertébrales multiples à l'arrêt** du traitement
- Facteur explicatif : **diminution de la densité minérale osseuse liée à un effet rebond** de la résorption osseuse après l'arrêt du traitement
- Recommandations de la Société Française de Rhumatologie et du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses :

Instaurer, en relais de PROLIA, un traitement par bisphosphonate oral ou injectable pour une période de 6 à 12 mois

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Prolia-denosumab-et-risque-potentiel-de-fractures-vertebrales-multiples-a-l-arret-du-traitement-Point-de-situation>

8

XGEVA

PGR XGEVA

9

Risques identifiés

- Hypocalcémie
- ONM
- Réaction d'hypersensibilité
- Douleur musculo-squelettique
- Hypercalcémie après l'arrêt du traitement chez les patients en croissance osseuse

Risques potentiels

- Risque infectieux
- Risque cardiovasculaire
- Malignité
- Ostéonécrose hors mâchoire incluant conduit auditif externe
- Immunogénicité
- Troubles de la fonction thyroïdienne
- Retard diagnostic de la tumeur osseuse maligne à cellule géante
- Hypercalcémie à l'arrêt du ttt en dehors des patients en croissance osseuse

Données nationales XGEVA

10

- En France entre le 01/01/2015 et le 30/09/2017
 - ✦ 494 notifications dont 350 graves et 810 EI
 - ✦ Âge moyen : 66 +/- 14,1 ans
- EI les plus fréquemment rapportés :
 - ✦ **Ostéonécrose de la mâchoire** (13,6%)
 - ✦ **Hypocalcémie** (11,7%)
 - ✦ Ostéomyélite (0,5%)
 - ✦ Pneumonie (0,2%)
 - ✦ Cellulite (0,2%)

Modifications apportées au RCP depuis mars 2015

11

• Ajouts

- ✦ Contre-indication chez les patients présentant des lésions non cicatrisées résultant d'une chirurgie buccodentaire (XGEVA)
- ✦ En 4.4 et 4.8 « fréquence rare : **ostéonécrose du conduit auditif externe** »

• Suppression

- ✦ Risque de cataracte (septembre 2017) après une étude en double aveugle

• Lettres aux professionnels de santé concernant XGEVA

- ✦ Rappel de la CI « lésions cicatrisées »
- ✦ Carte d'information sur le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) à remettre au patient par le prescripteur

Propositions pour XGEVA

12

- Ajouts en 4.8 (Effets indésirables)
 - ✦ Ostéomyélite
 - ✦ Pneumonie (présent dans RCP PROLIA)
 - ✦ Cellulite (présent dans RCP PROLIA)

| risque infectieux

 - ✦ Éruption cutanée (présent dans RCP PROLIA)
 - ✦ Érythème
- En raison du doute sur la distribution de la carte d'information patient sur le **risque d'ONM**, formation d'un groupe de travail avec les ordres professionnels pour rappeler ce risque

XGEVA et risque de second cancer primitif

13

- Cas de **second cancer primitif** rapportés plus fréquemment chez des patients présentant un cancer avancé traités par XGEVA que chez ceux traités par acide zolédronique
- Incidence cumulée de cas de nouveau cancer primitif à un an:
 - ✦ 1,1% pour dénosumab
 - ✦ 0,6% pour acide zolédronique
- **Aucun profil particulier** de type de cancer ou de groupe de cancer relié au traitement mis en évidence

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/XGEVA-denosumab-Risque-de-second-cancer-primitif-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Conclusion

14

- Poursuite du suivi national de pharmacovigilance
- **Réévaluation régulière du rapport B/R du dénosumab**
- Rédaction de **recommandations sur le risque d'ONM** avec un relais par les ordres professionnels