

Zoug, décembre 2016

**Prolia® (denosumab) – risque de fractures vertébrales multiples (FVM) liées à la perte minérale osseuse après l'arrêt du traitement par Prolia®**

Docteur,

En accord avec Swissmedic, AMGEN Switzerland AG souhaite porter à votre connaissance des informations importantes sur Prolia® et le risque de fractures vertébrales multiples (FVM) liées à la perte minérale osseuse après l'arrêt du traitement par Prolia®.

**Résumé**

- Des fractures vertébrales multiples (FVM) ont été rapportées dans des études cliniques et après l'autorisation de mise sur le marché après l'arrêt du traitement par Prolia® chez des patients atteints d'ostéoporose.
- Les FVM sont la plupart du temps imputables à une perte minérale osseuse après l'arrêt du traitement par Prolia®, en particulier chez les patients ayant des antécédents de fracture vertébrale.
- Si l'on s'en tient aux propriétés pharmacologiques de Prolia®, les effets sur la densité minérale osseuse (DO) et le remodelage osseux devraient être en recul après l'arrêt du traitement. Or, des études cliniques montrent que la DO après l'arrêt de Prolia® est à nouveau comparable aux valeurs mesurées avant le traitement. Toutefois, chez certains patients, la DO a diminué par rapport à la valeur initiale, avant le début du traitement par Prolia®.
- Dans le cadre du programme de développement clinique de Prolia®, la fréquence des FVM après l'arrêt du médicament a été estimée comme «occasionnelle» (inférieure à 1%). Lors d'études de phase III en vue de l'autorisation, menées chez des sujets présentant des FVM après l'arrêt de Prolia®, la durée moyenne du précédent traitement par Prolia® était de 4,5 années (fourchette: de 1,5 à 9,6 années) et la durée de latence jusqu'à

**l'apparition des FVM après l'arrêt de Prolia® était de 9,6 mois (fourchette: de 0,2 à 35,9 mois).**

### **Mesures et instructions/recommandations pour les spécialistes**

- Recommandez à vos patients de ne pas interrompre le traitement par Prolia® sans avis médical.
- Avant d'arrêter Prolia®, vous devriez évaluer le rapport bénéfice/risque individuel, sur la foi des données présentées ci-avant.
- Si vous décidez d'arrêter Prolia®, un examen de suivi approfondi des patients concernés est nécessaire.
- Il existe des données d'études cliniques montrant que la perte minérale osseuse a pu être réduite, après l'abandon de Prolia®, au profit d'un autre traitement anti-résorptif (p. ex. le bisphosphonate), mais elles sont limitées. Il a toutefois été rapporté que des patients n'ont pas suffisamment répondu au traitement par bisphosphonate.

Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour donner des recommandations concrètes sur la procédure à suivre après l'arrêt de Prolia®.

### **Informations supplémentaires**

Dans la littérature publiée également, des FVM liées à la perte osseuse ont été rapportées après l'arrêt du traitement par Prolia®. En outre, plusieurs publications ont décrit la diminution de l'effet de Prolia® après l'arrêt du traitement.

En collaboration avec Swissmedic, AMGEN prépare actuellement une actualisation des rubriques «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables» dans l'information professionnelle et l'information destinée aux patients de Prolia® pour refléter ces risques.

Si vous avez des questions ou besoin d'informations supplémentaires sur l'utilisation de Prolia®, veuillez contacter AMGEN Switzerland AG, Madame Carine Bast, Dammstrasse 21, 6301 Zoug (tél. 041 369 01 00).

## Communication supplémentaire

AMGEN Switzerland SA vous informera des nouveaux résultats et des recommandations sur ce thème.

### Annonce d'effets indésirables:

Pour le **signalement de tout effet indésirable** (EI), Swissmedic recommande aux personnes concernées d'utiliser l'outil de déclaration d'effets indésirables développé à cet effet. L'utilisation de l'Électronique Vigilance System (EIViS) permet de faire la déclaration des EI. Toutes les informations nécessaires sont disponibles sous [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) > Surveillance du Marché > Pharmacovigilance.

Avec nos salutations les meilleures,

**AMGEN Switzerland AG**

### Références

1. Anastasilakis A et al., Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation, *Osteoporos Int* 2016; 27: 1929-1930
2. Aubry-Rozier B et al., Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports *Osteoporos Int* 2016; 27: 1923-1925
3. Lamy O. et al., Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: nine clinical cases report, *J Clin Endocrinol Metab* 2016 doi: 10.1210/jc.2016-3170
4. Popp A et al., Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics, *Osteoporos Int* 2016; 27:1917-1921.
5. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:972–980. doi: 10.1210/jc.2010-1502.
6. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J, AMG 162 Bone Loss Study Group (2008) Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 43:222-229.
7. McClung MR et al., Management trends after 8 years of denosumab: follow up after a one-year observational phase of the Phase 2 extension study. *Endocrine Reviews* 2013; 34(3 Supplement):OR10-6.
8. Brown JP et al., Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: Analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) Trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28(4): 746-752
9. Brown JP et al., Bone remodeling in postmenopausal women who discontinued denosumab treatment: Off-treatment biopsy study. *J Bone Miner Res* 2011; 26(11): 2737-2744

10. Brown JP, Ferrari S, Gilchrist N, Beck Jensen, J-E, Pannacciulli N, Recknor C, Roux C, Smith S, Torring O, Valter I, Wagman RB, Wang AT, Cummings SR. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: Analysis from FREEDOM and its Extension. *J Bone Miner Res (ASBMR Annual Meeting Abstracts)* 2016; 31 (S1): S32-S33
11. Yusuf A, Guo H, Balasubramanian A, Pannacciulli N, Wagman R, Sprafka JM. Fracture risk after discontinuation of denosumab. *J Bone Miner Res (ASBMR Annual Meeting Abstracts)* 2016; 31 (S1): S102-S103
12. McClung MR, Wagman RB, Miller P, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int* 2016; Submitted