

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 octobre 2014

PROLIA 60 mg, solution injectable en flacon

B/1 (CIP : 34009 492 858 4 6)

PROLIA 60 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

B/1 (CIP : 34009 492 856 1 7)

**PROLIA 60 mg, solution injectable en seringue pré-remplie sous
plaquette thermoformée**

B/1 (CIP : 34009 492 855 5 6)

PROLIA 60 mg, solution injectable en seringue pré-remplie sécurisée

B/1 (CIP : 34009 492 857 8 5)

Laboratoire AMGEN SAS

DCI	denosumab
Code ATC (2013)	M05BX04 (médicament du traitement des maladies osseuses)
Motif de l'examen	Réévaluation des spécialités PROLIA à la demande de la Commission suite à des nouvelles données de tolérance.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication remboursable	« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. PROLIA réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 28/05/2010 (procédure centralisée) Rectificatifs du 26/08/2014, 15/03/2012, 23/10/2012, 15/11/2012, 17/01/2013, 25/04/2013, 25/07/2013 (modifications du RCP)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013	
	M	Muscle et squelette
	M05	Médicaments pour le traitement des désordres osseux
	M05B	Médicaments agissant sur la structure osseuse et sur la minéralisation
	M05BX	Autres médicaments agissant sur la minéralisation
	M05BX04	Denosumab

02 CONTEXTE

Dans l'avis d'inscription de PROLIA daté du 14 décembre 2011, la Commission de la transparence avait considéré, dans l'ostéoporose post-ménopausique à risque élevé de fracture, que :

- son rapport efficacité/effets indésirables était important **avec toutefois des incertitudes sur sa tolérance à long terme**,
- son service médical rendu était important,
- son amélioration du service médical rendu était mineure (ASMR IV) en deuxième intention en relais des bisphosphonates dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique.

Dans l'indication « perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate », la Commission avait considéré que le service médical rendu par PROLIA était insuffisant compte tenu de :

- l'absence de démonstration de son efficacité sur la prévention des fractures du col fémoral,
- des incertitudes sur son profil de tolérance à long terme,
- l'absence d'impact de PROLIA sur la santé publique,
- l'existence d'alternatives,
- du risque d'une durée d'exposition des patients à PROLIA supérieure à celle du traitement hormono-ablatif.

A noter que l'inscription de PROLIA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées aux collectivités, dans l'ostéoporose post-ménopausique, n'a été effective qu'en septembre 2013.

Depuis l'avis d'inscription, en 2011, le RCP de PROLIA a fait l'objet de modifications relatives aux rubriques "mises en garde et précautions d'emploi" et "effets indésirables".

Conformément à l'article R.163-12 du code de la Sécurité Sociale, le laboratoire exploitant doit informer la Commission « lorsqu'une modification significative intervient dans les données sur lesquelles a été fondée l'inscription ».

Ainsi, en mars 2013, le service d'évaluation des médicaments ayant eu connaissance de plusieurs modifications des données de tolérance de PROLIA, notamment des fractures atypiques du fémur, des réactions anaphylactiques et des cas sévères d'hypocalcémies rapportés au cours du suivi post-commercialisation, a demandé au laboratoire de lui fournir l'ensemble des données disponibles.

Le présent examen a pour objectif d'évaluer si les modifications intervenues depuis l'inscription sont susceptibles de modifier les précédentes conclusions de la Commission.

Pour information, le protocole de l'étude post-inscription demandée par la Commission en 2011 a été déposé au service d'évaluation des médicaments.

03 MODIFICATIONS APORTEES

Le RCP de PROLIA a été modifié depuis l'avis d'inscription (cf. ANNEXE). Les modifications ont principalement porté sur les rubriques suivantes :

► Indications thérapeutiques :

Depuis le 03/06/2014, PROLIA est indiqué dans traitement de l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé de fractures. Le laboratoire ne sollicite pas le remboursement des spécialités PROLIA dans cette nouvelle indication.

► Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Hypocalcémie

Le risque d'hypocalcémie observé dans les études de phase III réalisées chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique a été confirmé par les données de pharmacovigilance internationales (notification de 8 cas sévères imputables au denosumab).

Le paragraphe suivant a été rajouté :

« Plusieurs cas d'hypocalcémie symptomatique sévère ont été rapportés après la commercialisation, dont la majorité est apparue durant les premières semaines suivant l'initiation du traitement, mais ils peuvent survenir plus tard. »

La version actuelle du RCP souligne l'importance d'identifier les patients à risque d'hypocalcémie et recommande de doser la calcémie en cas de survenue de symptômes d'hypocalcémie.

Elle rappelle que les risques de développer une hypocalcémie et une élévation de l'hormone parathyroïdienne augmentent avec le degré d'insuffisance rénale et que le suivi régulier de la calcémie chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et dialysés est particulièrement important.

A titre informatif, le RCP initial de PROLIA comportait une contre-indication en cas d'hypocalcémie et des précautions d'emploi notamment chez les patients à risque (insuffisance rénale sévère).

Ostéonécrose de la mâchoire(ONM)

Les facteurs de risque d'ONM ont été ajoutés au RCP.

La version actuelle du RCP souligne l'importance d'évaluer ces facteurs de risque avant d'initier le traitement et rappelle les conseils à donner aux patients pour prévenir le risque d'ONM.

En cas d'ONM, le RCP recommande une interruption temporaire du traitement par PROLIA jusqu'au rétablissement complet.

Fractures fémorales atypiques

Un nouvel effet indésirable, considéré comme rare (entre $\geq 1/10\ 000$ cas et $< 1/1\ 000$), a été identifié, les fractures atypiques du fémur similaires à celles observées lors de traitement par les bisphosphonates. L'arrêt du traitement par PROLIA doit être envisagé en cas de suspicion de fracture atypique du fémur et après évaluation du rapport bénéfice/risque. Des mises en garde relatives à cet effet indésirable ont été ajoutées au RCP.

► Effets-indésirables :

Deux effets-indésirables ont été ajoutés :

- le risque de fractures atypiques du fémur,
- les douleurs musculosquelettiques.

Des exemples de manifestation d'hypocalcémie sévères observés en conditions réelles d'utilisation ont été ajoutés : « allongement de l'intervalle QT, tétanie, convulsions et état mental altéré ».

De plus, après la mise sur le marché de PROLIA, de rares événements d'hypersensibilité au médicament dont des cas de réaction anaphylactique ont été notifiés et sont à présent indiqués dans le RCP.

A titre informatif, le RCP initial de PROLIA comportait une contre-indication en cas d'hypersensibilité au denosumab ou à l'un des excipients.

► Fécondité, grossesse et allaitement :

Une étude chez le singe a confirmé que PROLIA ne doit pas être administré chez la femme enceinte.

Le paragraphe suivant a été rajouté :

« une toxicité sur la reproduction a été mise en évidence dans une étude conduite chez des singes cynomolgus exposés au denosumab pendant toute la gestation à des doses (exprimées en ASC) 119 fois plus élevée que la dose humaine. »

Le prochain PSUR relatif à PROLIA est attendu en mars 2015.

04 CONCLUSION DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de cette modification qui n'est pas de nature à modifier sa précédente évaluation.

ANNEXE :

Tableau comparant la version initiale du RCP (26/05/2010) avec la version actuelle (26/08/2014)

Les ajouts sont identifiés **en gras**

Les suppressions sont indiquées ~~en barré~~

Partie du RCP	Élément concerné	RCP du 26/05/2010	RCP du 26/08/2014
4.1 Indications thérapeutiques		Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.	Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures. Chez les femmes ménopausées Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.
4.2 Posologie et mode d'administration	<u>Posologie</u> <i>Insuffisance rénale</i> <i>Population pédiatrique</i>	La posologie recommandée de Prolia est de 60 mg administrée en dose unique une fois tous les six mois, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou l'arrière du bras. Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D (voir rubrique 4.4). <i>Insuffisance rénale</i> Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2). <i>Population pédiatrique</i> Prolia ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans car sa tolérance et son efficacité n'ont pas été étudiées chez ces patients. Chez l'animal, l'inhibition du complexe RANK/RANK ligand (RANKL) a été associée à une inhibition de la croissance osseuse et à une absence de poussée dentaire (voir également rubrique 5.3).	La posologie recommandée de Prolia est de 60 mg administrée en dose unique une fois tous les six mois, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras. Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D (voir rubrique 4.4). <i>Insuffisance rénale</i> Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4 pour les recommandations relatives à la surveillance de la calcémie). <i>Population pédiatrique</i> Prolia ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans car sa sécurité et son efficacité n'ont pas été étudiées chez ces patients. Chez l'animal, l'inhibition du complexe RANK/RANK ligand (RANKL) a été associée à une inhibition de la croissance osseuse et à une absence de poussée dentaire (voir également rubrique 5.3).

Partie du RCP	Élément concerné	RCP du 26/05/2010	RCP du 26/08/2014
4.3 Contre-indications	Hypersensibilité	- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.	- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi		<u>Précautions d'emploi</u> Avant l'instauration du traitement, toute hypocalcémie doit être corrigée par un apport adapté de calcium et de vitamine D. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou sous dialyse ont un risque plus élevé d'hypocalcémie. Une surveillance clinique des taux de calcium est recommandée chez les patients prédisposés à l'hypocalcémie. Certains patients recevant Prolia peuvent développer des infections cutanées (principalement des cellulites infectieuses) entraînant une hospitalisation (voir rubrique 4.8).	<u>Précautions d'emploi</u> Hypocalcémie Il est important d'identifier les patients présentant des facteurs de risque d'hypocalcémie. Avant l'instauration du traitement, toute hypocalcémie doit être corrigée par un apport adapté de calcium et de vitamine D. Une surveillance clinique du taux de calcium est recommandée avant chaque administration, et, chez les patients prédisposés à l'hypocalcémie, au cours des deux semaines suivant la dose initiale. Si des symptômes de l'hypocalcémie sont suspectés chez un patient au cours du traitement (voir rubrique 4.8 pour les symptômes) le taux de calcium doit être mesuré. Les patients doivent être encouragés à signaler tout symptôme d'hypocalcémie. Plusieurs cas d'hypocalcémie symptomatique sévère ont été rapportés après la commercialisation (voir rubrique 4.8), dont la majorité est apparue durant les premières semaines suivant l'initiation du traitement, mais ils peuvent survenir plus tard. Infections cutanées

Partie du RCP	Elément concerné	RCP du 26/05/2010	RCP du 26/08/2014
		Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter rapidement un médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes de cellulite infectieuse. Une ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été rapportée chez certains patients traités par denosumab ou par bisphosphonates, une autre classe d'inhibiteurs de la résorption osseuse. La majorité des cas est survenue dans un contexte de traitements anticancéreux ; certains cas se sont toutefois produits chez des patientes traitées pour une ostéoporose. Au cours des essais cliniques menés dans le cadre du traitement de l'ostéoporose, l'ONM a été rarement rapportée chez les patients recevant du denosumab à la dose de 60 mg tous les 6 mois. Des cas d'ONM ont été rapportés lors d'essais cliniques menés chez des patients atteints de cancer avancé et traités par une dose mensuelle de 120 mg de denosumab. Les facteurs de risque d'ONM connus sont un diagnostic de cancer avec lésions osseuses, des traitements concomitants (par exemple, chimiothérapie, anti-angiogéniques biologiques, corticoïdes, radiothérapie de la tête et du cou), une mauvaise hygiène buccale, des extractions dentaires et des comorbidités (par exemple, maladie dentaire préexistante, anémie, coagulopathie, infection) et un traitement antérieur par bisphosphonates.	Certains patients recevant Prolia peuvent développer des infections cutanées (principalement des cellulites infectieuses) entraînant une hospitalisation (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter rapidement un médecin en cas d'apparition de signes ou symptômes de cellulite infectieuse. <i>Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)</i> Au cours des essais cliniques menés dans le cadre du traitement de l'ostéoporose et après la commercialisation, l'ONM a été rarement rapportée chez les patients recevant du denosumab à la dose de 60mg tous les 6 mois. Des cas d'ONM ont été rapportés fréquemment lors d'essais cliniques menés chez des patients atteints de cancer avancé et traités par une dose mensuelle de 120mg de denosumab. Les facteurs de risque d'ONM connus sont un traitement antérieur par bisphosphonates, un âge avancé, une mauvaise hygiène buccale, des interventions dentaires invasives (par exemple extraction dentaire, implant dentaire, chirurgie buccale) et des comorbidités (par exemple maladie dentaire préexistante, anémie, coagulopathie, infection), le tabac, un diagnostic de cancer avec lésions osseuses, des traitements concomitants (par exemple,

Partie du RCP	Élément concerné	RCP du 26/05/2010	RCP du 26/08/2014
		Avant tout traitement par Prolia, un examen dentaire comprenant des soins préventifs appropriés doit être envisagé chez les patients présentant des facteurs de risques concomitants. Au cours du traitement, ces patients doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive. Au cours du traitement par Prolia, de bonnes pratiques d'hygiène buccale doivent être maintenues. Chez les patients développant une ONM lors d'un traitement par Prolia, une chirurgie dentaire peut exacerber cette situation. En cas de survenue d'une ONM lors du traitement par Prolia, il est important de baser l'appréciation clinique et la prise en charge du patient sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.	chimiothérapie, anti-angiogéniques biologiques, corticoïdes, radiothérapie de la tête et du cou). Il est important d'évaluer les facteurs de risque d'ONM des patients avant d'initier le traitement. Avant tout traitement par Prolia, un examen dentaire comprenant des soins préventifs appropriés est recommandé chez les patients présentant des facteurs de risques concomitants. Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène buccale, à faire des bilans dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme oral tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement au cours du traitement par Prolia. Au cours du traitement, les patients doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive. Chez les patients développant une ONM lors d'un traitement par Prolia, une chirurgie dentaire peut exacerber cette situation. La prise en charge d'un patient qui développe une ONM nécessite une collaboration étroite entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien oral expert de l'ONM. Une interruption temporaire du traitement doit être envisagée jusqu'au rétablissement complet de l'ONM et au contrôle des facteurs de risque lorsque cela est possible. <i>Fractures atypiques du fémur</i> Des fractures fémorales atypiques ont été rapportées chez des patients traités par Prolia

Partie du RCP	Élément concerné	RCP du 26/05/2010	RCP du 26/08/2014
		Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) pouvant entraîner des réactions allergiques.	(voir rubrique 4.8). Les fractures fémorales atypiques sont des fractures des régions sous-trochantériennes et diaphysaires du fémur pouvant survenir suite à un traumatisme minime ou même sans traumatisme. Ces fractures sont caractérisées par des aspects radiologiques spécifiques. Des fractures fémorales atypiques ont aussi été observées chez des patients présentant certaines comorbidités (par exemple carence en vitamine D, polyarthrite rhumatoïde, hypophosphatémie) et chez des patients traités par certains médicaments (par exemple des bisphosphonates, des glucocorticoïdes, des inhibiteurs de la pompe à protons). Ces événements sont également survenus sans traitement inhibiteur de la résorption osseuse. Les fractures similaires observées lors de traitement par les bisphosphonates sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par Prolia ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. L'arrêt du traitement par Prolia chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient. Pendant le traitement par Prolia, les patients doivent être informés que toute douleur nouvelle ou inhabituelle au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée. Les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Partie du RCP	Élément concerné	RCP du 26/05/2010	RCP du 26/08/2014
			Caoutchouc naturel sec Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) pouvant entraîner des réactions allergiques. Traitement concomitant avec d'autres médicaments contenant du denosumab Les patients traités par Prolia ne doivent pas recevoir simultanément d'autres médicaments contenant du denosumab (utilisé dans la prévention des complications osseuses chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses). Insuffisance rénale Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) ou dialysés ont plus de risque de développer une hypocalcémie. Les risques de développer une hypocalcémie et une élévation de l'hormone parathyroïdienne augmentent avec le degré d'insuffisance rénale. Un apport adéquat en calcium et vitamine D ainsi qu'un suivi régulier de la calcémie sont particulièrement importants chez ces patients, voir ci-dessus.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions		Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.	Dans une étude d'interaction, Prolia n'a pas affecté la pharmacocinétique du midazolam, qui est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Ainsi, Prolia ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par le CYP3A4.
4.6 Fécondité,	<u>Grossesse</u>	<u>Grossesse</u>	<u>Grossesse</u>

Partie du RCP	Élément concerné	RCP du 26/05/2010	RCP du 26/08/2014
grossesse et allaitement		Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Prolia chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Chez des souris génétiquement modifiées chez lesquelles le RANKL n'est pas exprimé par suppression du gène ("souris knockout"), les études suggèrent que l'absence de RANKL (cible du denosumab – voir rubrique 5.1) pourrait interférer avec le développement des ganglions lymphatiques du fœtus et entraîner des anomalies postnatales de la dentition et de la croissance osseuse (voir rubrique 5.3). Prolia ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.	Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Prolia chez la femme enceinte. Une toxicité sur la reproduction a été mise en évidence dans une étude conduite chez des singes cynomolgus exposés au denosumab pendant toute la gestation à des doses (exprimées en ASC) 119 fois plus élevée que la dose humaine (voir rubrique 5.3). Prolia ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. Les femmes découvrant une grossesse au cours du traitement par Prolia seront invitées à s'inscrire au Programme de Surveillance des Grossesses mis en place par Amgen. Les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la Notice : information de l'utilisateur.
	<u>Allaitement</u>	<u>Allaitement</u> Le passage du denosumab dans le lait maternel humain n'a pas été étudié. Les études réalisées chez des souris knockout suggèrent que l'absence de RANKL au cours de la gestation peut perturber la maturation de la glande mammaire, entraînant des complications de l'allaitement post-partum (voir rubrique 5.3). La décision d'interrompre l'allaitement ou le traitement par Prolia doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour le nouveau-né/nourrisson et du bénéfice du traitement par Prolia pour la mère.	<u>Allaitement</u> Le passage du denosumab dans le lait maternel humain n'a pas été étudié. Chez des souris génétiquement modifiées chez lesquelles le RANKL n'est pas exprimé par suppression du gène ("souris knockout"), les études suggèrent que l'absence de RANKL (cible du denosumab – voir rubrique 5.1) au cours de la gestation peut perturber la maturation de la glande mammaire, entraînant des complications de l'allaitement post-partum (voir rubrique 5.3). La décision d'interrompre l'allaitement ou le traitement par Prolia doit être prise en tenant compte du

Partie du RCP	Élément concerné	RCP du 26/05/2010	RCP du 26/08/2014
Section 4.8 Effets indésirables	Résumé du profil de sécurité	<u>Tableau résumé des effets indésirables</u> Dans le cadre des essais cliniques de phase II et III contrôlés contre placebo, la tolérance de Prolia a été évaluée chez 10 534 patients, comprenant les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (sur une période maximale de 5 ans) et les patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif.	bénéfice de l'allaitement maternel pour le nouveau-né/nourrisson et du bénéfice du traitement par Prolia pour la mère. Les femmes qui allaitent au cours du traitement par Prolia sont invitées à s'inscrire au Programme de Surveillance de l'Allaitement mis en place par Amgen. Les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la Notice : information de l'utilisateur. <u>Résumé du profil de sécurité</u> Le profil global de sécurité de Prolia a été comparable chez les patients atteints d'ostéoporose et chez les patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif dans cinq essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo. Des cas peu fréquents de cellulite, de rares cas d'hypocalcémie, d'hypersensibilité, d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture fémorale atypique (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.8 - Description d'effets indésirables sélectionnés) ont été observés avec Prolia. <u>Tableau récapitulatif des effets indésirables</u> Les données du tableau 1 ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés dans le cadre d'essais cliniques de phase II et III chez des patients atteints d'ostéoporose et de cancer de la prostate ou du sein recevant

Partie du RCP	Elément concerné	RCP du 26/05/2010	RCP du 26/08/2014																								
		Sur la base du taux d'événements observé sur 1 an, la convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables rapportés au cours de ces essais cliniques de phase II et III (voir tableau 1) : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence et de classification par organes, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. Tableau 1. Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques de phase II et de phase III contrôlés contre placebo chez des femmes souffrant d'ostéoporose post-ménopausique et des patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif <table><tr><th>Classe de systèmes d'organes MedDRA</th><th>Catégorie de fréquence</th><th>Effet indésirable</th></tr><tr><td rowspan="4">Infections et infestations</td><td>Fréquent</td><td>Infection urinaire</td></tr><tr><td rowspan="3">Fréquent</td><td>Infection des voies respiratoires supérieures</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>Diverticulite¹</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>Cellulite infectieuse¹</td></tr></table>	Classe de systèmes d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence	Effet indésirable	Infections et infestations	Fréquent	Infection urinaire	Fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures	Peu fréquent	Diverticulite ¹	Peu fréquent	Cellulite infectieuse ¹	un traitement hormono-ablatif et/ou les effets indésirables issus de notifications spontanées. Sur la base du taux d'incidence brut, les effets indésirables sont listés selon le système de classification par organe MedDRA et par ordre décroissant de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante (voir tableau 1) : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Tableau 1. Effets indésirables rapportés chez des patients atteints d'ostéoporose et des patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif <table><tr><th>Classe de systèmes d'organes MedDRA</th><th>Catégorie de fréquence</th><th>Effet indésirable</th></tr><tr><td rowspan="4">Infections et infestations</td><td>Fréquent</td><td>Infection urinaire</td></tr><tr><td rowspan="3">Fréquent</td><td>Infection des voies respiratoires supérieures</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>Diverticulite¹</td></tr><tr><td>Peu fréquent</td><td>Cellulite infectieuse¹</td></tr></table>	Classe de systèmes d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence	Effet indésirable	Infections et infestations	Fréquent	Infection urinaire	Fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures	Peu fréquent	Diverticulite ¹	Peu fréquent	Cellulite infectieuse ¹
Classe de systèmes d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence	Effet indésirable																									
Infections et infestations	Fréquent	Infection urinaire																									
	Fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures																									
		Peu fréquent	Diverticulite ¹																								
		Peu fréquent	Cellulite infectieuse ¹																								
Classe de systèmes d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence	Effet indésirable																									
Infections et infestations	Fréquent	Infection urinaire																									
	Fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures																									
		Peu fréquent	Diverticulite ¹																								
		Peu fréquent	Cellulite infectieuse ¹																								

Partie du RCP	Elément concerné	RCP du 26/05/2010			RCP du 26/08/2014		
			Peu fréquent	Diverticulite ¹		Peu fréquent	Infection auriculaire
			Peu fréquent	Cellulite infectieuse ¹	Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité au médicament¹
			Peu fréquent	Infection auriculaire		Rare	Réaction anaphylactique¹
		Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hypocalcémie ¹	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Hypocalcémie ¹
		Affections du système nerveux	Fréquent	Sciatique	Affections du système nerveux	Fréquent	Sciatique
		Affections oculaires	Fréquent	Cataracte ¹	Affections oculaires	Fréquent	Cataracte ¹
		Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation	Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Gêne abdominale
			Peu Fréquent	Eczéma			
		Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleurs des membres	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée
						Fréquent	Eczéma
					Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleurs des membres
						Très fréquent	Douleurs musculo-squelettiques¹
							Ostéonécrose¹

Partie du RCP	Élément concerné	RCP du 26/05/2010	RCP du 26/08/2014		
		L'analyse des données poolées de l'ensemble des études cliniques de phase II et de phase III, contrôlées contre placebo, a mis en évidence la survenue d'un syndrome pseudo-grippal avec un taux de 0,006 patient-année dans le groupe denosumab et un taux de 0,003 patient-année dans le groupe placebo. Bien que cette différence ait été identifiée par une analyse poolée, elle n'a pas été mise en évidence par l'analyse stratifiée qui a été utilisée pour calculer la fréquence de survenue des effets indésirables rapportés dans le tableau 1. Cette différence n'a pas été observée dans les études individuelles.		Rare Rare se de la¹ mâchoire¹ Fractures fémorales¹ atypiques¹	
	<u>Description de certains effets indésirables</u> <i>Hypocalcémie</i>	<u>Description de certains effets indésirables</u> <i>Hypocalcémie</i> Au cours de deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo menés chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, une diminution de la calcémie (< 1,88 mmol/l) après administration de Prolia a été observée chez environ 0,05 % des patientes (2 sur 4 050). Il n'a pas été rapporté de diminution de la calcémie (< 1,88 mmol/l) dans les deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo menés chez des patients recevant un traitement hormono-ablatif.	L'analyse des données poolées de l'ensemble des études cliniques de phase II et de phase III, contrôlées contre placebo, a mis en évidence la survenue d'un syndrome pseudo-grippal avec un taux brut d'incidence de 1,2 % dans le groupe denosumab et de 0,7 % dans le groupe placebo. Bien que cette différence ait été identifiée par une analyse poolée, elle n'a pas été mise en évidence par une analyse stratifiée. <u>Description de certains effets indésirables</u> <i>Hypocalcémie</i> Au cours de deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo menés chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, une diminution de la calcémie (< 1,88 mmol/l) après administration de Prolia a		

Partie du RCP	Élément concerné	RCP du 26/05/2010	RCP du 26/08/2014
	<i>Infections cutanées</i>	<i>Infections cutanées</i> Dans les essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo, l'incidence globale des infections cutanées a été similaire dans les groupes placebo et Prolia, que ce soit chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (placebo [1,2 %, 50 sur 4 041] <i>versus</i> Prolia [1,5 %, 59 sur 4 050]) ou chez les patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif (placebo [1,7 %, 14 sur 845] <i>versus</i> Prolia [1,4 %, 12 sur 860]). Des infections cutanées nécessitant une hospitalisation, correspondant principalement à des cas de cellulite infectieuse, ont été rapportées chez 0,1 % des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique recevant le placebo (3 sur 4 041) <i>versus</i> 0,4 % de celles recevant Prolia (16 sur 4 050). L'incidence des infections cutanées rapportées comme graves a été similaire dans les groupes placebo (0,6 %, 5 sur 845) et Prolia (0,6 %, 5 sur 860) au cours des essais menés dans le cancer du sein et de la prostate.	été observée chez environ 0,05 % des patientes (2 sur 4 050). Il n'a pas été rapporté de diminution de la calcémie (< 1,88 mmol/l) ni dans les deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo menés chez des patients recevant un traitement hormono-ablatif, ni dans l'essai clinique de phase III contrôlé contre placebo mené chez des hommes atteints d'ostéoporose. Après commercialisation, de rares cas d'hypocalcémie symptomatique sévère ont été signalés principalement chez des patients ayant un risque élevé d'hypocalcémie, traités par Prolia, la majorité des cas survenant durant les premières semaines suivant l'initiation du traitement. Parmi les exemples de manifestations cliniques d'hypocalcémie symptomatique sévère ont été observés : un allongement de l'intervalle QT, une tétanie, des convulsions et un état mental altéré (voir rubrique 4.4). Les symptômes d'hypocalcémie au cours des études clinique avec le denosumab incluait des paresthésies ou des raideurs musculaires, des contractions, des spasmes et des crampes musculaires. <i>Infections cutanées</i> Dans les essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo, l'incidence globale des infections cutanées a été similaire dans les groupes placebo et Prolia, que ce soit chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (placebo [1,2 %, 50 sur 4 041] <i>versus</i> Prolia [1,5 %, 59 sur 4 050]) ; chez des hommes atteints d'ostéoporose (placebo [0,8%, 1 sur 120]

Partie du RCP	Élément concerné	RCP du 26/05/2010	RCP du 26/08/2014
	<i>Ostéonécrose de la mâchoire</i> <i>Cataracte</i>	<i>Ostéonécrose de la mâchoire</i> Dans le programme d'études cliniques menées dans l'ostéoporose (8710 patients traités pendant plus d'un an), l'ONM a été rarement rapportée avec Prolia (voir rubrique 4.4). <i>Cataracte</i> Une différence dans la survenue des évènements indésirables de type cataracte a été observée (4,7 % denosumab, 1,2 % placebo) dans un seul essai clinique de phase III contrôlé contre placebo, mené chez des patients atteints de cancer de la prostate recevant un traitement anti-androgénique. Aucune différence n'a été observée chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique ou chez les femmes atteintes de cancer du sein non métastatique traitées par un inhibiteur de l'aromatase.	versus Prolia [0%, 0 sur 120]) ou chez les patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif (placebo [1,7 %, 14 sur 845] <i>versus</i> Prolia [1,4 %, 12 sur 860]). Des infections cutanées nécessitant une hospitalisation, correspondant principalement à des cas de cellulite infectieuse, ont été rapportées chez 0,1 % des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique recevant le placebo (3 sur 4 041) <i>versus</i> 0,4 % de celles recevant Prolia (16 sur 4 050). L'incidence des infections cutanées rapportées comme graves a été similaire dans les groupes placebo (0,6 %, 5 sur 845) et Prolia (0,6 %, 5 sur 860) au cours des essais menés dans le cancer du sein et de la prostate. <i>Ostéonécrose de la mâchoire</i> Dans les essais cliniques menés chez des patients atteints d'ostéoporose et d'un cancer du sein ou de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif (12 347 patients dont 9 912 traités ≥ 1 an), l'ONM a été rarement rapportée avec Prolia (voir rubrique 4.4). Fractures atypiques du fémur Dans le programme d'études cliniques menées dans l'ostéoporose, des fractures fémorales atypiques ont été rapportées, avec une fréquence rare, chez les patients traités par Prolia (voir rubrique 4.4). <i>Cataracte</i> Une différence dans la survenue des évènements indésirables de type cataracte a été observée (4,7 % denosumab, 1,2 % placebo) dans un seul

Partie du RCP	Élément concerné	RCP du 26/05/2010	RCP du 26/08/2014
			essai clinique de phase III contrôlé contre placebo, mené chez des patients atteints de cancer de la prostate recevant un traitement anti-androgénique. Aucune différence n'a été observée chez les femmes ménopausées ou chez les hommes atteints d'ostéoporose, ou chez les femmes atteintes de cancer du sein non métastatique traitées par un inhibiteur de l'aromatase. <i>Réactions d'hypersensibilité au médicament</i> Après la mise sur le marché, de rares événements d'hypersensibilité au médicament, incluant éruption, urticaire, gonflement du visage, érythème et des réactions anaphylactiques ont été rapportés chez des patients recevant Prolia. <i>Douleurs musculaires</i> Des douleurs musculosquelettiques, y compris des cas sévères, ont été signalées chez des patients traités par Prolia après la commercialisation. Dans les essais cliniques, les douleurs musculosquelettiques étaient très fréquentes dans le groupe denosumab et dans le groupe placebo. Les douleurs musculosquelettiques ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient peu fréquentes. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le

Partie du RCP	Élément concerné	RCP du 26/05/2010	RCP du 26/08/2014
			système national de déclaration – voir Annexe V .
Section 4.9: Surdosage		Aucun cas de surdosage n'a été rapporté pendant les essais cliniques. Prolia a été administré lors d'essais cliniques à des doses allant jusqu'à 180 mg toutes les 4 semaines (doses cumulées allant jusqu'à 1 080 mg sur 6 mois) et aucun effet indésirable autre que ceux décrits n'a été observé.	Aucun cas de surdosage n'a été rapporté pendant les essais cliniques. Le denosumab a été administré lors d'essais cliniques à des doses allant jusqu'à 180 mg toutes les 4 semaines (doses cumulées allant jusqu'à 1 080 mg sur 6 mois) et aucun effet indésirable autre que ceux décrits n'a été observé.

