

DENOSUMAB (PROLIA) - RISQUES D'ONM

UsOpRx 2023

RÉSUMÉ - BÉNÉFICES	RÉSUMÉ - RISQUES
<ol style="list-style-type: none">1. Prolia^{MD} (denosumab) est un traitement de deuxième intention pour le traitement de l'ostéoporose, limité à des indications spécifiques.2. Selon RUSHGQ, les sujets à qui on propose un traitement antirésorptif sont des personnes <u>ambulantes</u>, ayant un pronostic vital d'au moins 1 an. Ils devraient présenter un haut risque fracturaire, comme par exemple un antécédent de fracture de fragilisation antérieure.3. Selon RxFiles : « 1 à 3 ans d'espérance de vie est nécessaire pour espérer voir un bénéfice ».4. Le bénéfice est bien documenté auprès de femmes post-ménopausées (âge médian 72 ans) avec dx d'ostéoporose (étude Freedom) :<ul style="list-style-type: none">▪ Les résultats de Freedom démontrent qu'après trois ans de traitement par rapport à un placebo, il est possible d'éviter :<ul style="list-style-type: none">– 1 fracture vertébrale pour chaque 21 personnes traitées;– 1 fracture de la hanche pour chaque 200 personnes traitées;– 1 fracture non vertébrale (ex : poignet) pour chaque 67 femmes traitées.5. Les chutes ne sont pas une indication de maintenir ou d'amorcer un agent antirésorptif. D'autres facteurs de risque propres au patient doivent être présents. En présence de chutes à répétition, plusieurs organismes recommandent de revoir l'ensemble de la médication afin de limiter le nombre de principes actifs : cette intervention permet de diminuer de 30% le nombre de chutes, selon l'INSPQ.	<ol style="list-style-type: none">1. Les effets indésirables courants sont : maux de dos et douleurs articulaires; dermatite, hypocalcémie, et hypophosphatémie. Des infections sérieuses et de l'hypercholestérolémie sont possibles. Attn : il n'y a que peu de données si Clcréatinine < 15 ml/minute.2. L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) est une réaction grave, irréversible dont l'incidence est faible (<1% à 6% d'incidence). Il y a hétérogénéité dans l'apparition de cette réaction selon l'indication et l'intensité du traitement au denosumab. Mais son incidence s'avère plus élevée qu'avec les BP selon plusieurs sources (ad environ 6 X +). L'ostéonécrose est plus susceptible de survenir en présence d'autres facteurs de risque qui sont courants en gériatrie tels :<ul style="list-style-type: none">▪ Âge avancé, diagnostic concomitant de cancer;▪ Prise de corticostéroïdes, prise préalable de BP;▪ Mauvaise hygiène buccale/prothèses dentaires mal ajustées et interventions dentaires effractives;▪ Diabète, anémie ou coagulopathie.3. À l'arrêt du denosumab (dès deux doses), il y a un effet rebond important de risque fracturaire par perte de DMO. Il se manifeste en termes de fréquence de fractures vertébrales multiples (FVM) plus élevée. Le nombre médian de fractures vertébrales augmente dans les 7 à 20 mois (médiane 11) suivant la dernière injection de denosumab. Aucun schéma thérapeutique n'est validé pour l'instant afin d'éviter le risque de FVM à l'arrêt, tel la reprise d'un biphosphonate ou autre stratégie.4. La prise concomitante de Calcium 1000 mg et de vitamine D per os sont recommandées par le fabricant ou du moins un suivi de ces paramètres s'avère nécessaire. Cela contribue à la polypharmacie.

EN RÉSUMÉ :

Des bénéfices sur la réduction des fractures sont possibles après 3 ans d'utilisation continue, en co-médication avec calcium et vitamine D, particulièrement pour les fractures vertébrales. Les données proviennent surtout de l'étude Freedom auprès de femmes post-ménopausées dont l'âge médian était de 72 ans. La durée recommandée de la prise de denosumab n'est pas connue. La plupart des auteurs estiment que le denosumab est une option de deuxième intention pour des personnes avec diagnostic d'ostéoporose qui sont ambulantes avec une espérance de vie d'au moins 3 ans. Les effets indésirables ne sont pas négligeables mais leur incidence exacte n'est pas toujours disponible (pas de NNH). Il faut considérer les facteurs de risque propres au patient afin d'estimer les risques d'effets indésirables graves et irréversibles, telle que l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM).

RATIO BÉNÉFICES / RISQUE :

Ratio en **défaveur** lorsque :

- Espérance de vie limitée de moins de 3 ans;
- Présence de critères de fragilité; Cl créatinine < 15 ml/minute;
- Personne non mobile;
- Incapacité à la prise de suppléments per os (Ca++ et vitamine D); refus du suivi sanguin;
- Considérer les facteurs de risques d'effets indésirables rares (ONM) mais irréversibles et affectant la QoL surtout si la personne a un objectif de soins axé sur le confort.

DÉPRESCRIPTION :

La déprescription de denosumab en gériatrie/ hébergement est peu documentée par des recommandations validées. Le risque de rebond de fractures vertébrales suivant l'arrêt est bien documenté. Certains auteurs, dont le groupe publiant les critères *Stopp/Frail* 2017 se positionne contre l'usage de denosumab en présence de critères de fragilité invoquant le peu de pertinence à ce traitement. Le regroupement de gériatrie de l'APES a récemment publié des critères objectifs de fragilité.

RÉFÉRENCES :

Judith Everts-Graber et coll. Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2022 Feb;37(2):340-348. doi: 10.1002/jbmr.4472. Epub 2021 Nov 30.

Ana Boquete-Castro et coll Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res* 2016 Mar;27(3):367-75. doi: 10.1111/clr.12556.

Athanasios D Anastasilakis et coll. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 May; 107(5): 1441–1460. PMID: 34922381.

American Geriatrics Society. Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *JAGS* 2019. 67:674–694.

Stopp frail 2017

Cummings et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis Freedom. *N Engl J Med* 2009 Aug 20;361(8):756-65.