|  |  |
| --- | --- |
| **acide zolédronique** | **PHARMACODYNAMIE** [(début page)](#pub) |

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des pathologies osseuses, bisphosphonates (code ATC : M05BA08).

***Mécanisme d'action :***

L'acide zolédronique appartient à la classe des bisphosphonates azotés ; il agit principalement sur l'os. C'est un inhibiteur de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes.

***Effets pharmacodynamiques :***

L'action sélective des bisphosphonates sur l'os est basée sur leur forte affinité pour l'os minéralisé.

La principale cible moléculaire de l'acide zolédronique dans l'ostéoclaste est l'enzyme farnésyl pyrophosphate synthétase. La longue durée d'action de l'acide zolédronique s'explique par son affinité élevée de liaison pour le site actif de la farnésyl pyrophosphate (FPP) synthétase et sa forte affinité de liaison pour l'os minéral.

Le traitement par Acide zolédronique réduit rapidement la vitesse de renouvellement osseux, à partir de taux postménopausiques élevés. Les valeurs minimales s'observent après 7 jours pour les marqueurs de résorption, et après 12 semaines pour les marqueurs de formation. Ensuite, les marqueurs osseux se stabilisent dans la gamme des valeurs préménopausiques. Aucune réduction progressive des marqueurs de remodelage osseux n'a été observée en cas d'administration annuelle répétée.

***Efficacité clinique dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique (PFT) :***

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'Acide zolédronique 5 mg une fois par an pendant 3 années consécutives ont été démontrées chez des femmes ménopausées (7736 femmes âgées de 65 à 89 ans) ayant soit une densité minérale osseuse (DMO) équivalente à un T-score du col du fémur <= - 1,5 et au moins deux fractures vertébrales légères ou une modérée prévalentes, soit un T-score du col du fémur <= - 2,5, avec ou sans fracture vertébrale prévalente. 85 % des patients n'avaient jamais reçu de bisphosphonates. Les femmes qui ont fait l'objet d'une évaluation pour l'incidence des fractures vertébrales n'ont reçu aucun traitement anti-ostéoporotique concomitant, alors que ces traitements étaient autorisés chez les femmes ayant participé aux évaluations des fractures de hanche et de toutes les fractures cliniques. Les traitements anti-ostéoporotiques concomitants incluaient calcitonines, raloxifène, tamoxifène, traitement hormonal de substitution, tibolone, mais excluaient les autres bisphosphonates. Toutes les femmes ont reçu 1000 à 1500 mg de calcium-élément et 400 à 1200 UI de vitamine D quotidiennement.

*Effets sur les fractures vertébrales morphométriques :*

Acide zolédronique a réduit significativement l'incidence d'une nouvelle fracture vertébrale ou plus, sur une période de 3 ans, et ceci dès la première année (voir tableau 2).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tableau 2 : Efficacité sur les fractures vertébrales à 12, 24 et 36 mois | | | | |
| Résultat | Acide zolédronique (%) | Placebo (%) | Réduction absolue de l'incidence des fractures en % (IC) | Réduction relative de l'incidence des fractures en % (IC) |
| Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-1 an) | 1,5 | 3,7 | 2,2 (1,4-3,1) | 60 (43-72)\* |
| Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-2 ans) | 2,2 | 7,7 | 5,5 (4,4-6,6) | 71 (62-78)\* |
| Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-3 ans) | 3,3 | 10,9 | 7,6 (6,3-9,0) | 70 (62-76)\* |

\*  p < 0,0001

Chez les patientes âgées de 75 ans et plus traitées par Acide zolédronique , une réduction de 60 % du risque de fracture vertébrale a été observée en comparaison aux patientes sous placebo (p < 0,0001).

*Effets sur les fractures de hanche :*

Une réduction significative de 41 % du risque de fractures de hanche a été observée sous Acide zolédronique , sur une période de 3 ans (IC à 95 %, 17 % à 58 %). Le taux d'incidence des fractures de hanche était de 1,44 % chez les patients traités par Acide zolédronique par rapport à 2,49 % chez les patientes traitées par placebo. La réduction du risque a été de 51 % chez les patientes n'ayant jamais pris de bisphosphonates et de 42 % chez les patientes qui avaient pris un traitement anti-ostéoporotique concomitant.

*Effets sur toutes les fractures cliniques :*

Toutes les fractures cliniques ont été vérifiées par radiographie. Le tableau 3 présente une synthèse des résultats.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tableau 3 : Comparaisons des traitements concernant l'incidence des fractures cliniques sur une période de 3 ans | | | | |
| Résultat | Acide zolédronique (N = 3875) incidence (%) | Placebo (N = 3861) incidence (%) | Réduction absolue sur l'incidence des fractures en % (IC) | Réduction relative sur l'incidence des fractures en % (IC) |
| Toute fracture clinique(1) | 8,4 | 12,8 | 4,4 (3,0 ; 5,8) | 33 (23 ; 42)\*\* |
| Fracture vertébrale clinique(2) | 0,5 | 2,6 | 2,1 (1,5 ; 2,7) | 77 (63 ; 86)\*\* |
| Fracture non vertébrale(1) | 8,0 | 10,7 | 2,7 (1,4 ; 4,0) | 25 (13 ; 36)\* |

\*  p-value < 0,001

\*\*  p-value < 0,0001

(1)  A l'exclusion des fractures des doigts, des orteils et des os de la face.

(2)  Y compris fractures cliniques dorsales et fractures cliniques vertébrales lombaires.

*Effet sur la densité minérale osseuse (DMO) :*

Par rapport au placebo, Acide zolédronique a augmenté significativement la DMO au rachis lombaire, à la hanche et au radius distal, à chaque mesure (6, 12, 24 et 36 mois). Sur une période de 3 ans l'augmentation de la DMO du groupe Acide zolédronique par rapport au groupe placebo a été de 6,7 % au rachis lombaire, de 6,0 % au fémur total, de 5,1 % au col fémoral et de 3,2 % au radius distal.

*Histologie osseuse :*

Un an après l'administration de la troisième dose annuelle, des biopsies osseuses ont été effectuées au niveau de la crête iliaque chez 152 patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique traitées par Acide zolédronique (n = 82) ou par placebo (n = 70). L'analyse histomorphométrique a révélé une réduction de 63 % du remodelage osseux. Chez les patientes traitées par Acide zolédronique , il n'a pas été observé d'ostéomalacie, de fibrose médullaire ou de formation d'os tissé. Le marquage à la tétracycline a été détecté sur les 82 biopsies, à l'exception d'une, chez les patientes traitées par Acide zolédronique . L'analyse par microtomodensitométrie (µCT) a révélé une augmentation du volume osseux trabéculaire et une préservation de l'architecture de l'os trabéculaire chez les patientes traitées par Acide zolédronique par rapport aux patientes recevant le placebo.

*Marqueurs de renouvellement osseux :*

Les phosphatases alcalines spécifiques osseuses (PASO), les taux sériques du propeptide N-terminal du collagène de type I (P1NP) et les taux sériques de bêta-C-télopeptides (ß-CTx) ont été évalués à intervalles réguliers au cours de l'étude dans des sous-groupes incluant 517 à 1246 patientes. A 12 mois, le traitement par une dose annuelle de 5 mg d'Acide zolédronique a réduit significativement les PASO de 30 % par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 28 % en dessous des valeurs initiales. A 12 mois, le P1NP a été réduit significativement de 61 % par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 52 % en dessous des valeurs initiales. A 12 mois, les taux de ß-CTx ont été réduits significativement de 61 % par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 55 % en dessous des valeurs initiales. Pendant toute cette période, les marqueurs de remodelage osseux se situaient dans la gamme des valeurs préménopausiques à la fin de chaque année. Une administration répétée n'a pas entraîné une réduction supplémentaire des marqueurs du remodelage osseux.

*Effet sur la taille :*

Au cours de l'étude sur 3 ans dans l'ostéoporose postménopausique, la taille a été mesurée annuellement en utilisant un stadiomètre. Le groupe Acide zolédronique a montré une perte de taille moindre de 2,5 mm environ par rapport au placebo (IC à 95 % : 1,6 mm, 3,5 mm [p < 0,0001]).

*Jours d'incapacité :*

Acide zolédronique a réduit significativement le nombre moyen de jours d'activité limitée et de jours d'alitement du fait de douleurs rachidiennes de 17,9 jours par rapport à 11,3 jours dans le groupe placebo. Acide zolédronique a également réduit significativement le nombre moyen de jours d'activité limitée et de jours d'alitement du fait de fractures de 2,9 jours par rapport à 0,5 jour dans le groupe placebo (p < 0,01 pour toutes les valeurs).

***Efficacité clinique dans le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fractures après une fracture de hanche récente (RFT) :***

L'incidence des fractures cliniques, incluant les fractures vertébrales, non vertébrales et les fractures de hanche a été évaluée chez 2127 hommes et femmes âgés de 50 à 95 ans (âge moyen 74,5 ans) ayant une fracture de hanche récente, secondaire à un traumatisme modéré (dans les 90 jours) et suivis sous traitement pendant environ 2 ans. Environ 42 % des patients avaient un T-score au col fémoral inférieur à - 2,5 et 45 % des patients avaient un T-score au col fémoral supérieur à - 2,5. Acide zolédronique a été administré une fois par an au moins jusqu'à ce que 211 patients dans la population aient une fracture clinique confirmée. Les taux de vitamine D n'étaient pas mesurés en routine mais une dose de charge en vitamine D (50 000 à 125 000 UI par voie orale ou intramusculaire) était donnée à la plupart des patients 2 semaines avant la perfusion. Tous les patients ont reçu 1000 à 1500 mg de calcium-élément et 800 à 1200 UI de vitamine D par jour. 95 % d'entre eux ont reçu leur perfusion 2 semaines ou plus après intervention sur la fracture. Le délai médian de perfusion était d'environ 6 semaines après l'intervention. Le critère principal d'efficacité était l'incidence des fractures cliniques pendant toute la durée de l'étude.

*Effets sur toutes les fractures cliniques :*

Les taux d'incidence des fractures cliniques sont présentés dans le tableau 4.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tableau 4 : Comparaisons des traitements concernant l'incidence des fractures cliniques | | | | |
| Résultat | Acide zolédronique (N = 1065) incidence (%) | Placebo (N = 1062) incidence (%) | Réduction absolue sur l'incidence des fractures en % (IC) | Réduction relative sur l'incidence des fractures en % (IC) |
| Toute fracture clinique(1) | 8,6 | 13,9 | 5,3 (2,3 ; 8,3) | 35 (16 ; 50)\*\* |
| Fracture vertébrale clinique(2) | 1,7 | 3,8 | 2,1 (0,5 ; 3,7) | 46 (8 ; 68)\* |
| Fracture non vertébrale(1) | 7,6 | 10,7 | 3,1 (0,3 ; 5,9) | 27 (2 ; 45)\* |

\*  p-value < 0,05

\*\*  p-value < 0,01

(1)  A l'exclusion des fractures des doigts, des orteils et des os de la face.

(2)  Y compris fractures cliniques vertébrales, dorsales et lombaires.

Cette étude n'était pas conçue pour montrer une différence significative sur les fractures de hanche mais une réduction sur les nouvelles fractures de hanche a été observée.

La mortalité toutes causes confondues a été de 10 % dans le groupe traité par Acide zolédronique (101 patients) et de 13 % dans le groupe traité par placebo (141 patients). Ceci correspond à une réduction de 28 % de la mortalité, toutes causes confondues (p = 0,01).

L'incidence sur le retard de consolidation de la fracture de hanche a été comparable entre Acide zolédronique (34 [3,2 %]) et le placebo (29 [2,7 %]).

*Effets sur la densité minérale osseuse (DMO) :*

Dans l'étude Horizon-RFT, le traitement par Acide zolédronique a significativement augmenté la DMO au fémur total et au col fémoral comparé au placebo, à toutes les mesures. Une augmentation de 5,4 % au fémur total et de 4,3 % au col fémoral a été observée sous Acide zolédronique , en comparaison au placebo durant les 24 mois.

***Efficacité clinique chez les hommes :***

Dans l'étude Horizon-RFT, 508 hommes ont été randomisés dans l'étude et 185 patients ont eu une évaluation de leur DMO à 24 mois. A 24 mois, une augmentation significative de 3,6 % de la DMO du fémur total a été observée chez les patients traités par Acide zolédronique de façon similaire à celle observée dans l'étude Horizon-PFT chez les femmes ménopausées. L'étude n'était pas conçue pour montrer une réduction sur les fractures cliniques chez les hommes ; l'incidence des fractures cliniques a été de 7,5 % chez les hommes traités par Acide zolédronique versus 8,7 % chez les hommes sous placebo.

Dans une autre étude réalisée chez les hommes (étude CZOL446M2308), à 24 mois, le pourcentage d'augmentation de la DMO au rachis lombaire après une perfusion annuelle d'Acide zolédronique était non inférieur à celui observé après une prise hebdomadaire d'alendronate.

***Efficacité clinique dans l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale :***

L'efficacité et la sécurité d'Acide zolédronique dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie orale a été évaluée dans une étude randomisée, multicentrique, en double-aveugle, stratifiée, contrôlée de 833 hommes et femmes âgés de 18 à 85 ans (âge moyen chez les hommes 56,4 ans ; pour les femmes 53,5 ans) traités avec 7,5 mg/jour de prednisone orale (ou équivalent). Les patients ont été stratifiés selon la durée d'utilisation des glucocorticoïdes avant randomisation (<= 3 mois versus > 3 mois). La durée de l'essai était de 1 an. Les patients ont été randomisés soit dans le groupe Acide zolédronique 5 mg perfusion unique soit dans le groupe risédronate 5 mg/jour par voie orale pendant 1 an. Tous les patients ont reçu une supplémentation de 1000 mg de calcium-élément plus 400 à 1000 UI de vitamine D par jour. L'efficacité était démontrée si une non-infériorité par rapport au risédronate était montrée à 12 mois séquentiellement au regard du pourcentage de la DMO au rachis lombaire comparé à la normale dans les sous-groupes traitement et prévention respectivement. La majorité des patients a continué à recevoir une corticothérapie durant toute la durée de l'étude.

*Effet sur la densité minérale osseuse :*

L'augmentation de la DMO a été significativement plus importante dans le groupe traité par Acide zolédronique au rachis lombaire et au col fémoral à 12 mois comparé au risédronate (tous p < 0,03). Dans le sous-groupe de patients recevant des glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois avant la randomisation, Acide zolédronique a augmenté la DMO au rachis lombaire de 4,06 % versus 2,71 % pour le risédronate (différence moyenne : 1,36 % ; p < 0,001). Dans le sous-groupe de patients ayant reçu des glucocorticoïdes pendant 3 mois ou moins avant la randomisation, Acide zolédronique a augmenté la DMO au rachis lombaire de 2,60 % versus 0,64 % pour le risédronate (différence moyenne : 1,96 % ; p < 0,001). L'étude n'était pas conçue pour montrer une réduction sur les fractures cliniques par rapport au risédronate. L'incidence des fractures a été de 8 pour les patients traités par Acide zolédronique versus 7 pour les patients traités par risédronate (p = 0,8055).

***Efficacité clinique dans le traitement de la maladie de Paget :***

Acide zolédronique a été étudié chez des hommes et femmes âgés de plus de 30 ans atteints de la maladie de Paget principalement légère à modérée (taux médians de phosphatases alcalines sériques 2,6 à 3,0 fois la limite supérieure de la normale en fonction de l'âge à l'inclusion dans l'étude) et confirmée par radiographies.

L'efficacité d'une perfusion de 5 mg d'acide zolédronique versus 30 mg de risédronate par jour pendant 2 mois a été démontrée dans deux essais comparatifs de 6 mois. A 6 mois, Acide zolédronique a montré des taux de réponse et de normalisation des phosphatases alcalines sériques (PAS) de 96 % (169/176) et 89 % (156/176) comparé à 74 % (127/171) et 58 % (99/171) pour le risédronate (p < 0,001 pour toutes les valeurs).

Avec les résultats regroupés, une diminution équivalente des scores de la sévérité de la douleur et du retentissement fonctionnel a été observée sur 6 mois par rapport à la situation initiale pour Acide zolédronique et le risédronate.

Les patients classés comme répondeurs à la fin de l'étude principale de 6 mois ont été éligibles pour entrer dans une période de suivi prolongé. Après une durée moyenne de suivi de 3,8 ans à partir de la perfusion initiale, sur 153 patients traités par Acide zolédronique et 115 patients traités par le risédronate inclus dans l'étude d'observation prolongée, la proportion de patients sortis de la phase d'observation prolongée du fait de la nécessité de suivre un nouveau traitement (d'après un jugement clinique) a été plus élevée pour le risedronate (48 patients ou 41,7 %) que pour l'acide zolédronique (11 patients ou 7,2 %). Le délai moyen de sortie de la période d'observation prolongée afin de recevoir un nouveau traitement pour la maladie de Paget a été plus long pour l'acide zolédronique (7,7 ans) que pour le risedronate (5,1 ans).

Six patients, pour lesquels une réponse thérapeutique a été observée 6 mois après le traitement par Acide zolédronique , ont de nouveau été traités par Acide zolédronique dans le cadre d'une rechute apparue après une durée moyenne de suivie de 6,5 ans à partir du traitement initial. 5 des 6 patients, avaient un taux de phosphatases alcalines sériques compris dans l'intervalle de valeurs normales à 6 mois (dernière observation reportée, LOCF).

L'histologie osseuse a été évaluée 6 mois après le traitement par 5 mg d'acide zolédronique chez 7 patients atteints de la maladie de Paget. Les résultats de la biopsie osseuse ont mis en évidence un os de qualité normale, sans signe d'altération du remodelage osseux et sans signe de défaut de minéralisation. Ces résultats étaient cohérents avec la normalisation du remodelage osseux mise en évidence par les marqueurs biochimiques osseux.

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Acide zolédronique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Paget, l'ostéoporose postménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures, l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé des fractures et la prévention des fractures cliniques après une fracture de hanche chez les hommes et les femmes (pour les informations concernant l'usage pédiatrique : cf Posologie et Mode d'administration).