

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **OSNUVO™**

tériparatide injectable (source ADNr), Norme du fabricant

Solution stérile
250 mcg/mL (600 mcg dans une solution de 2,4 mL)

Injection sous-cutanée

Agent ostéoformateur

AVIR Pharma Inc.
660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4
www.avirpharma.com

Date d'approbation initiale :
13 janvier 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 215409

OSNUVO™ est une marque de commerce d'AVIR Pharma Inc.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (<18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (>65 ans).....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.3 Administration	6
4.4 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	7
7 DESCRIPTION	8
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
8.1 Populations particulières.....	10
8.1.1 Femmes enceintes.....	10
8.1.2 Allaitement	10
8.1.3 Enfants.....	10
8.1.4 Personnes âgées	10
8.1.5 Femmes ménopausées.....	11
9 EFFETS INDÉSIRABLES	11
9.1 Aperçu des effets indésirables	11
9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	11
9.3 Résultats de laboratoire anormaux	15
9.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	16
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
10.1 Aperçu	16
10.2 Interactions médicament-médicament	16
10.3 Interactions médicament-aliment	17
10.4 Interactions médicament-plante médicinale	18

10.5	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	18
11	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
11.1	Mode d'action	18
11.2	Pharmacodynamique.....	18
11.3	Pharmacocinétique.....	21
12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	23
13	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		25
14	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
15	ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS	26
15.1	Conception de l'essai comparatif et aspects démographiques de l'étude.....	26
15.2	Résultats de l'étude comparative	27
15.2.1	Études comparatives de biodisponibilité.....	27
15.2.1.1	Pharmacocinétique.....	27
15.2.2	Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité.....	28
15.2.2.1	Efficacité	28
15.2.2.2	Innocuité	28
15.2.2.3	Immunogénicité.....	28
16	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE COMPARATIVES ET NON CLINIQUES.....	28
16.1	Les données pharmacodynamiques comparatives et non cliniques	28
16.2	Toxicologie comparative	29
17	ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE	29
17.1	Conception de l'essai clinique et aspects démographiques de l'étude utilisant la tériparatide injectable (source ADNr)	29
17.2	Résultats de l'étude	33
18	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE	43
19	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	45
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT		46

Osnuvo [tériparatide injectable (source ADNr)] est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à Forteo^{®1}.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications ont été accordées en fonction de la similarité entre Osnuvo et le médicament biologique de référence Forteo.

Osnuvo [tériparatide injectable (source ADNr)] est indiqué pour :

- Traiter l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées chez qui le risque de fracture est élevé ou chez qui un autre traitement contre l'ostéoporose a échoué ou n'a pas été toléré.
- Augmenter la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose sévère primaire ou causée par un hypogonadisme chez qui un autre traitement contre l'ostéoporose a échoué ou n'a pas été toléré. Les effets de la tériparatide sur le risque de fracture chez les hommes n'ont pas été démontrés.
- Traiter l'ostéoporose associée à une thérapie systémique prolongée aux glucocorticoïdes chez les hommes et les femmes qui ont un risque accru de fractures.

Le diagnostic d'ostéoporose sévère peut être confirmé par une faible masse osseuse ou la présence ou des antécédents de fractures ostéoporotiques. Les fractures non vertébrales se manifestent habituellement par des signes cliniques, alors que les fractures vertébrales peuvent également se manifester par une dorsalgie, une diminution de la taille ou une cyphose.

1.1 Enfants (<18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'Osnuvo n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. Osnuvo n'est pas indiqué pour l'utilisation chez les enfants ou chez les jeunes adultes dont les épiphyses sont ouvertes. (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières - Enfants**).

1.2 Personnes âgées (>65 ans)

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du tériparatide (source ADNr) au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières - Personnes âgées**).

2 CONTRE-INDICATIONS

Osnuvo est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité au tériparatide ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir

¹ Forteo est une marque déposée de tériparatide injectable (source ADNr) de Eli Lilly and Company

une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

- hypercalcémie préexistante;
- insuffisance rénale grave;
- maladie osseuse métabolique autre que l'ostéoporose primaire ou cortisonique (y compris l'hyperparathyroïdie et la maladie osseuse de Paget);
- élévation inexpiquée de la concentration de phosphatase alcaline;
- antécédents de radiothérapie externe ou interne touchant le squelette;
- métastases osseuses ou antécédents de tumeurs squelettiques malignes;
- femmes enceintes ou qui allaitent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**);
- enfants ou jeunes adultes dont les épiphyses sont ouvertes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Les médecins doivent se familiariser avec la monographie complète avant de prescrire Osnuvo [tériparatide injectable (source ADN_r)]. Osnuvo ne doit être prescrit que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles. Chez le rat, la tériparatide a entraîné une augmentation de l'incidence d'ostéosarcome proportionnelle à la dose et à la durée du traitement à un degré d'exposition systémique 3 à 60 fois celui chez les humains ayant reçu une dose de 20 mcg.

On doit éviter de prescrire Osnuvo aux patients qui présentent au départ un risque accru d'ostéosarcome (voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogénicité**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La première injection d'Osnuvo doit être administrée dans un endroit où le patient peut s'asseoir ou s'allonger, au cas où il éprouverait des symptômes d'hypotension orthostatique
- Les patients doivent recevoir un supplément de calcium et de vitamine D si l'apport alimentaire est inadéquat.
- La durée maximale d'exposition à la tériparatide à vie est de 24 mois (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Général**).
- OSNUVO ne devrait pas être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- On n'a pas de données sur l'innocuité et l'efficacité de l'administration d'Osnuvo par voie intraveineuse ou intramusculaire.

- Après l'interruption du traitement par la téraparatide, les patients peuvent continuer avec d'autres traitements contre l'ostéoporose.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée d'Osnuvo est de 20 mcg une fois par jour. Osnuvo doit être injecté par voie sous-cutanée dans la cuisse ou la paroi abdominale.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation dans la population pédiatrique < 18 ans ou chez les jeunes adultes (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières - Enfants**).

Chez les personnes âgées ≥ 65 ans, aucune modification posologique n'est requise (voir **INDICATIONS, Personnes âgées** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières - Personnes âgées**).

4.3 Administration

- Osnuvo est une solution pour injection limpide et incolore. Osnuvo ne doit pas être utilisé si elle est trouble, colorée ou elle contient des particules visibles.
- Osnuvo est fournie dans une cartouche. Une cartouche contient 2,4 mL de solution avec 600 mcg de téraparatide (source ADNr) (correspondant à 250 mcg/mL).
- Osnuvo doit être administré à l'aide du système d'administration du médicament dédié multidose réutilisable (stylo) et des aiguilles d'injection qui sont indiqués comme étant compatibles dans les instructions fournies avec le stylo. Le stylo et les aiguilles d'injection ne sont pas fournis avec Osnuvo. Osnuvo ne doit pas être utilisé avec un autre stylo.
- Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection (voir **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**). Des instructions d'utilisation incluses dans la boîte du système d'administration sont également disponibles pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo.
- Avant d'utiliser le stylo pour la première fois, le patient doit lire et comprendre les instructions.
- Chaque cartouche et stylo doivent être utilisés par un seul patient. Le stylo peut être utilisé avec des aiguilles pour stylo compatibles dont la liste est indiquée dans les instructions d'utilisation du stylo. Une nouvelle aiguille pour stylo stérile doit être utilisée à chaque injection.
- Le numéro de lot de la cartouche et la date de sa première injection doivent être inscrits par le patient sur un calendrier.
- Après chaque injection, Osnuvo doit être remis au réfrigérateur. Une fois insérée, la cartouche ne doit pas être retirée du stylo pendant les 28 jours d'utilisation.
- La date de péremption figurant sur l'étiquette de la cartouche doit toujours être vérifiée avant d'insérer la cartouche dans le stylo. Afin d'éviter toute erreur médicamenteuse, il convient de s'assurer au moment d'utiliser une nouvelle cartouche qu'il y a au moins un mois entre la date du jour et la date de péremption.
- Osnuvo ne doit pas être transféré dans une seringue. Les cartouches vides ne doivent pas être remplies de nouveau.

4.4 Dose oubliée

Si une dose d'Osnuvo a été oubliée ou n'a pas été prise à l'heure habituelle, elle doit être administrée dès que possible. N'utilisez pas une dose double pour rattraper une dose oubliée. Ne faites pas plus d'une injection le même jour.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé durant les essais cliniques de la tériparatide injectable (source ADNr). La tériparatide injectable (source ADNr) a été administrée à des doses uniques allant jusqu'à 100 mcg ainsi qu'à des doses répétées pouvant atteindre 60 mcg par jour pendant 6 semaines. En cas de surdosage, on pourrait s'attendre, entre autres, à un retard de l'effet hypercalcémiant et à un risque d'hypotension orthostatique. Des nausées, vomissements, étourdissements et céphalées pourraient également survenir.

Parmi les rapports non sollicités reçus depuis la commercialisation, il y a eu des cas où le contenu entier d'un stylo de tériparatide (source ADNr) (jusqu'à 800 mcg) a été administré en une seule dose par erreur. Les effets passagers signalés comprenaient nausées, faiblesse/léthargie et hypotension. Dans certains cas, le surdosage n'a entraîné aucun effet indésirable. Aucun décès associé à un surdosage n'a été signalé.

Traitement du surdosage – Il n'y a pas d'antidote spécifique pour la tériparatide (source ADNr). Si on soupçonne un surdosage, il convient d'interrompre l'administration de tériparatide, de surveiller les taux sériques de calcium et de phosphore et de prendre des mesures d'appoint convenables, comme l'hydratation.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution stérile / 250 mcg/mL (600 mcg dans une solution de 2,4 mL)	Acétate de sodium trihydraté, acide acétique (glacial), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), eau pour injection, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), mannitol et métacrésol.

Osnuvo est fourni dans une cartouche de 3 mL (verre de Type I siliconé), avec un bouchon-piston (bromobutyle) et un joint (joint en aluminium et caoutchouc).

Chaque cartouche contient au moins 28 doses de 20 mcg (par 80 mL). Ceci correspond à 2,4 mL of de solution de tériparatide (source ADNr) contenant 600 micrograms of tériparatide (source ADNr).

1 ou 3 cartouche(s) sont emballées dans une barquette en plastique fermée par un opercule en aluminium et placée dans une boîte en carton.

Tous les formats peuvent ne pas être commercialisés.

7 DESCRIPTION

Osnuvo [tériparatide injectable (source ADNr)] renferme une parathormone humaine recombinante (1-34) [rhPTH(1-34)] dont la séquence est identique à celle des 34 acides aminés N-terminaux (fragment biologiquement actif) de la parathormone humaine, qui comporte 84 acides aminés.

La tériparatide est produite à partir d'une souche d'*E. coli* modifiée à l'aide de la technologie de recombinaison de l'ADN (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

L'innocuité et l'efficacité de la tériparatide injectable (source ADNr) ont été évaluées jusqu'à 2 ans dans les études GHAC, GHAI, GHBJ et GHCA (durée médiane de 19 mois chez les femmes dans l'étude A et de 10 mois chez les hommes dans l'étude GHAI). Une autre étude clinique (GHBZ) a évalué l'innocuité et l'efficacité de la tériparatide injectable (source ADNr) jusqu'à 3 ans. Ainsi, la durée maximale d'exposition à la tériparatide injectable (source ADNr) à vie est de 24 mois.

Au cours des essais cliniques, la fréquence de la lithiase urinaire a été semblable chez les patients traités par la tériparatide injectable (source ADNr) et ceux recevant un placebo. Toutefois, la tériparatide injectable (source ADNr) n'a pas été évaluée en présence de lithiase urinaire active. Si on soupçonne une lithiase urinaire active ou une hypercalciurie préexistante, il faut envisager la mesure de l'excrétion urinaire de calcium. La tériparatide injectable (source ADNr) doit être administrée avec prudence en présence de lithiase urinaire active ou récente, en raison du risque d'exacerbation de cette affection.

Cancérogénicité

Deux essais biologiques de cancérogénicité ont été réalisés chez des rats Fischer 344. Durant ces essais, les rats ont reçu quotidiennement des injections sous-cutanées de tériparatide (source ADNr) à des doses produisant un degré d'exposition systémique 3 à 60 fois celui chez les humains ayant reçu une injection sous-cutanée de 20 mcg (selon une comparaison des SSC). Le traitement par la tériparatide (source ADNr) a entraîné une incidence accrue de tumeurs osseuses, notamment d'ostéosarcomes, qui s'accompagnait d'augmentations de la masse osseuse exagérées et proportionnelles à la dose. Ces études ont montré que l'apparition de tumeurs osseuses dépendait de la dose et de la durée d'exposition. La signification clinique des résultats obtenus chez le rat n'a pas été établie. Aucun cas d'ostéosarcome n'a été observé durant les essais cliniques sur la tériparatide (source ADNr).

On doit éviter de prescrire la tériparatide injectable (source ADNr) aux patients qui présentent au départ un risque accru d'ostéosarcome (p. ex., personnes atteintes de la maladie de Paget, enfants et jeunes adultes dont les épiphyses sont ouvertes, personnes ayant subi des radiothérapies touchant le squelette, etc.).

Conduite et capacité de faire fonctionner des machines

La prudence est de mise lors de la conduite ou l'opération d'un véhicule ou de machinerie potentiellement dangereuse. (Voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension** ci-dessous).

Hypotension

Dans le cadre d'essais cliniques de courte durée sur la tériparatide, des épisodes isolés d'hypotension orthostatique transitoire ont été observés. En général, ces épisodes commençaient dans les 4 heures suivant l'administration de la dose et disparaissaient d'eux-mêmes en l'espace de quelques minutes ou de quelques heures. Ils survenaient après les quelques premières doses, étaient soulagés quand le patient s'allongeait et n'empêchaient pas la poursuite du traitement. Les patients présentant des symptômes associés à une hypotension ne doivent pas conduire ni faire fonctionner de la machinerie jusqu'à ce qu'ils n'aient plus de symptômes.

Surveillance et épreuves de laboratoire

- **Calcium sérique** : La tériparatide injectable (source ADNr) a produit des augmentations transitoires du taux de calcium sérique, l'effet maximal ayant été observé environ 4 à 6 heures après l'administration de la dose. Le taux de calcium sérique revenait généralement à la valeur initiale, ou presque, 16 heures après l'administration de la dose. Il importe de garder ces effets en tête, car les taux de calcium sérique observés durant les 16 heures suivant l'administration de la dose pourraient refléter l'effet pharmacologique de la tériparatide (source ADNr). Aucun cas d'hypercalcémie persistante n'a été observé pendant les essais cliniques sur la tériparatide injectable (source ADNr). Si une hypercalcémie persistante est décelée, il convient d'interrompre le traitement par la tériparatide injectable (source ADNr) jusqu'à ce que la cause de l'hypercalcémie soit connue.
- On ne doit pas administrer la tériparatide aux patients atteints d'un trouble hypercalcémique sous-jacent connu, comme une hyperparathyroïdie primitive (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- **Calcium urinaire** : La tériparatide injectable (source ADNr) augmente l'excrétion urinaire de calcium, mais la fréquence de l'hypercalciurie pendant les essais cliniques a été semblable chez les patients traités par la tériparatide injectable (source ADNr) et ceux recevant un placebo (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Excrétion urinaire de calcium**).
- **Fonction rénale** : Aucun effet indésirable cliniquement important sur les reins n'a été observé pendant les études cliniques. Les évaluations comprenaient : clairance de la créatinine, taux d'azote uréique, de créatinine et d'électrolytes dans le sérum, densité et pH urinaires, et examen du sédiment urinaire. Aucune évaluation à long terme n'a été effectuée chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave, en dialyse aiguë ou chronique, ou ayant un greffon rénal fonctionnel. Il convient de faire preuve de prudence en cas d'insuffisance rénale modérée ou grave.

- **Acide urique sérique** : La tériparatide injectable (source ADNr) produit une hausse du taux d'acide urique sérique. Dans les essais cliniques, 2,8 % des patients traités par la tériparatide injectable (source ADNr) avaient des taux d'acide urique sérique dépassant la limite supérieure de la normale, comparativement à 0,7 % des patients recevant un placebo. Cependant, l'hyperuricémie n'a pas augmenté la fréquence de la goutte, de l'arthralgie ou de la lithiase urinaire.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

Osnuvo ne doit pas être administré aux femmes enceintes. L'effet d'Osnuvo sur le développement du fœtus humain n'a fait l'objet d'aucune étude. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par Osnuvo. En cas de grossesse, il convient d'interrompre le traitement par Osnuvo (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

8.1.2 Allaitement

Aucune étude clinique visant à déterminer si la tériparatide passe dans le lait maternel n'a été menée. OSNUVO ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

8.1.3 Enfants

La sécurité et l'efficacité de tériparatide injectable (source ADNr) n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique. On doit éviter d'employer Osnuvo chez les enfants (< 18 ans) et les jeunes adultes dont les épiphyses sont ouvertes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

8.1.4 Personnes âgées

Parmi les femmes ménopausées ayant reçu la tériparatide injectable (source ADNr) au cours de l'essai sur le traitement de l'ostéoporose portant sur 1 637 femmes, 75 % avaient au moins 65 ans et 23 % avaient au moins 75 ans. Aucune différence significative n'a été observée pour ce qui est de la réponse osseuse et aucune nouvelle observation relative à l'innocuité n'a été faite chez les personnes âgées recevant la tériparatide (source ADNr) par rapport aux patientes plus jeunes.

Parmi les hommes ayant reçu la tériparatide injectable (source ADNr) au cours de l'essai sur le traitement de l'ostéoporose portant sur 437 hommes, 39 % avaient au moins 65 ans et 13 % avaient au moins 75 ans. Les paramètres d'évaluation de l'efficacité anti-fracturaire n'ont pas été évalués chez ces patients. Aucune différence significative n'a été observée pour ce qui est de la réponse osseuse et aucune nouvelle observation relative à l'innocuité n'a été faite chez les personnes âgées recevant la tériparatide (source ADNr) par rapport aux patients plus jeunes.

Sur les 214 patients ayant reçu la tériparatide injectable (source ADNr) lors de l'essai sur l'ostéoporose cortisonique (induite par les glucocorticoïdes) avec comparateur actif, 28 % avaient au moins 65 ans et 9 % au moins 75 ans. Aucune différence significative n'a été observée pour ce qui est de la réponse osseuse et aucune nouvelle observation relative à l'innocuité n'a été faite chez les personnes âgées (≥ 65) recevant la tériparatide par rapport aux patients plus jeunes.

8.1.5 Femmes ménopausées

Avant d'instaurer un traitement par Osnuvo chez des femmes préménopausées atteintes d'ostéoporose cortisonique il faut prendre en considération les éléments suivants : les facteurs de risque comme une faible densité minérale osseuse (DMO), la durée du traitement et la dose des glucocorticoïdes, les fractures antérieures, les antécédents familiaux, un taux de renouvellement osseux élevé, le niveau d'activité pathologique sous-jacente, de faibles taux de stéroïdes sexuels ou un faible indice de masse corporelle.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé Osnuvo à Forteo (médicament biologique de référence) se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

9.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de la tériparatide a été évaluée dans le cadre de 24 essais cliniques menés auprès de plus de 2 800 hommes et femmes. Quatre essais cliniques à long terme de phase 3 ont été menés, soit un vaste essai multicentrique, à double insu, contrôlé par placebo portant sur 1637 femmes ménopausées, un essai multicentrique, à double insu, contrôlé par placebo portant sur 437 hommes, et deux essais contrôlés contre substance active menés auprès de 393 femmes ménopausées. Les doses de tériparatide (source ADNr) variaient de 5 à 100 mcg par jour dans les essais de courte durée et de 20 à 40 mcg par jour dans les essais à long terme. Au total, 1943 sujets ayant participé aux essais ont reçu la tériparatide (source ADNr); 815 d'entre eux ont reçu 20 mcg par jour et 1 107 ont reçu 40 mcg par jour. Durant les essais cliniques à long terme, 1137 patients ont été exposés à la tériparatide (source ADNr) pendant plus d'un an (500 à des doses de 20 mcg par jour et 637 à des doses de 40 mcg par jour). La durée maximale d'exposition à la tériparatide était de 2 ans. Les effets indésirables associés à la tériparatide injectable (source ADNr) étaient habituellement légers et n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.

L'innocuité de la tériparatide (source ADNr) a également été évaluée lors d'un essai de phase 3 randomisé, à double insu, à double placebo, contrôlé par agent actif portant sur 428 femmes et hommes atteints d'ostéoporose cortisonique. Les patients ont reçu soit la tériparatide (source ADNr) à 20 mcg par jour et un placebo administré par voie orale (n = 214), soit 10 mg/jour d'alendronate, et un placebo administré par injection (n = 214) pendant une période allant jusqu'à 3 ans.

Une autre étude randomisée, multinationale, multicentrique, ouverte de phase 3 a été menée auprès de 868 patients afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un traitement continu par la tériparatide (source ADNr) à 20 mcg/jour pendant une période allant jusqu'à 24 mois.

9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Au cours des deux essais cliniques de phase 3 contrôlés par placebo menés auprès de femmes ménopausées et d'hommes, un effet indésirable a entraîné l'arrêt précoce du traitement chez 5,6 % des patients recevant un placebo et chez 7,1 % des patients traités par la téraparatide injectable (source ADNr).

Le tableau 2 donne la liste des effets indésirables survenus chez au moins 2 % des femmes ménopausées et des hommes traités par la téraparatide au cours des essais cliniques de phase 3 contrôlés par placebo et chez plus de patients traités par la téraparatide (source ADNr) que de patients recevant le placebo. Ce tableau ne rend pas compte de la causalité.

Tableau 2 Effets indésirables survenus durant les essais cliniques contrôlés par placebo (sans égard à la causalité)^a

	Téraparatide injectable (source ADNr) (N = 691) (% des patients)	Placebo (N = 691) (% des patients)
Organisme entier		
Douleur	21,3%	20,5%
Asthénie	8,7%	6,8%
Céphalée	7,5%	7,4%
Cervicalgie	3,0%	2,7%
Système cardio-vasculaire		
Hypertension	7,1%	6,8%
Syncope	2,6%	1,4%
Angine de poitrine	2,5%	1,6%
Appareil digestif		
Nausées	8,5%	6,7%
Constipation	5,4%	4,5%
Dyspepsie	5,2%	4,1%
Diarrhée	5,1%	4,6%
Vomissements	3,0%	2,3%
Trouble gastro-intestinal	2,3%	2,0%
Trouble dentaire	2,0%	1,3%
Métabolisme		
Hyperuricémie	2,8%	0,7%
Appareil locomoteur		
Arthralgie	10,1%	8,4%
Crampes aux jambes	2,6%	1,3%
Système nerveux		
Étourdissements	8,0%	5,4%
Insomnie	4,3%	3,6%
Dépression	4,1%	2,7%
Vertige	3,8%	2,7%

	Tériparatide injectable (source ADNr) (N = 691) (% des patients)	Placebo (N = 691) (% des patients)
Appareil respiratoire		
Rhinite	9,6%	8,8%
Aggravation de la toux	6,4%	5,5%
Pharyngite	5,5%	4,8%
Dyspnée	3,6%	2,6%
Pneumonie	3,9%	3,3%
Peau et annexes		
Éruption cutanée	4,9%	4,5%
Transpiration	2,2%	1,7%
^a Effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins 2 % des patients ayant reçu la tériparatide (source ADNr) à raison de 20 mcg/jour sans égard à l'évaluation de la causalité par les chercheurs cliniques. Terminologie COSTART.		

Les effets indésirables liés au traitement considérés par les chercheurs cliniques comme ayant un lien de causalité avec la tériparatide injectable (source ADNr), signalés par au moins 1 % des patients traités par la tériparatide et plus souvent dans ce groupe que dans le groupe placebo étaient : étourdissements, nausées, arthralgie, asthénie et céphalées. Il pourrait également y avoir un lien de cause à effet entre le traitement par la tériparatide injectable (source ADNr) et les crampes aux jambes.

REMARQUE : Les taux d'incidence de l'hypertension, de la syncope, de la dyspepsie, de la rhinite et de la pharyngite ont été moins élevés chez les patients traités par la tériparatide (source ADNr) à raison de 40 mcg par jour (soit le double de la dose recommandée) que chez ceux recevant un placebo.

Durant la phase principale de 18 mois d'un essai clinique en double insu, à double placebo, contrôlé par agent actif portant sur des femmes et des hommes atteints d'ostéoporose cortisonique, un effet indésirable lié au traitement a entraîné l'arrêt précoce chez 31 (15 %) des patients traités par la tériparatide injectable (source ADNr) (N = 214) et chez 25 (12 %) des patients traités par l'alendronate (N = 214). Au cours de 24 mois, un effet indésirable lié au traitement a entraîné l'abandon précoce de 35 (16,4 %) patients traités par la tériparatide (source ADNr) injectable (N = 214) et de 27 (12,6 %) patients traités par l'alendronate (N = 214).

Le tableau 3 donne la liste des effets indésirables liés au traitement signalés par au moins 1 % des patients traités par la tériparatide injectable (source ADNr) ou l'alendronate à 10 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 24 mois dans le cadre d'un essai clinique portant sur des femmes et des hommes atteints d'ostéoporose cortisonique.

Tableau 3 Effets indésirables liés au traitement^a signalés par ≥ 1 % des patients traités par la tériparatide injectable à 20 mcg par jour ou l'alendronate à 10 mg par jour dans le cadre d'un essai clinique principal mené chez des femmes et des hommes atteints d'ostéoporose cortisonique. Étude B3D-US-GHBZ, données à 24 mois

	Tériparatide injectable (source ADNr) (N = 214) (% des patients)	Alendronate (N = 214) (% des patients)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	7,0%	2,3%
Douleurs abdominales hautes	3,3%	3,3%
Vomissements	2,8%	3,3%
Douleurs abdominales	1,4%	0,9%
Dyspepsie	1,4%	0,9%
Ulcère gastrique	0%	1,4%
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Spasme musculaire	0,9%	1,9%
Troubles du système nerveux central		
Étourdissements	3,3%	0,9%
Céphalées	3,3%	0,9%
^a Considérés comme pouvant être liés au traitement par les chercheurs cliniques. Terminologie MedDRA (version 10.0).		

L'étude de 24 mois, B3D-EW-GHCA (EUROFORS), était une étude multinationale, multicentrique, prospective ouverte de phase 3/4 portant sur des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. Elle comportait deux sous-études où toutes les patientes recevaient la tériparatide (source ADNr) à 20 mcg/jour plus des suppléments de calcium et de vitamine D pendant les 12 premiers mois. Dans le cadre de la sous-étude 1, les patientes ont été réparties au hasard pour recevoir soit la tériparatide (source ADNr) à 20 mcg/jour, soit le raloxifène à 60 mg/jour, soit aucun traitement pendant une année de plus. Dans le cadre de la sous-étude 2, toutes les patientes recevaient la tériparatide (source ADNr) à 20 mcg/jour pendant 24 mois. Toutes les patientes ont reçu des suppléments de calcium et de vitamine D.

Le **tableau 4** donne la liste des effets indésirables liés au traitement signalés par au moins 1 % des patientes. La plupart des rapports d'effets indésirables possiblement liés au traitement sont survenus au cours des six premiers mois de l'étude.

Tableau 4 Effets indésirables liés au traitement^a signalés par ≥ 1 % des patientes traitées par la téraparatide injectable (source ADNr) à 20 mcg par jour dans le cadre d'un essai clinique mené chez des femmes atteintes d'ostéoporose. Étude B3D-EW-GHCA, données à 24 mois

	Téraparatide injectable (source ADNr) (N = 866) (% des patients)
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	8,0%
Diarrhée	1,2%
Vomissements	1,3%
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Crampes musculaires	4,3%
Arthralgie	1,7%
Douleur dans les membres	1,0%
Dorsalgie	1,3%
Troubles du système nerveux central	
Céphalées	4,4%
Étourdissements	2,9%
Vertige	1,5%
Autres	
Hypercalcémie	3,1%
Érythème au point d'injection	1,3%
^a Considérés comme pouvant être liés au traitement par les chercheurs cliniques. Terminologie MedDRA (version 7.0).	

Immunogénicité - Dans le cadre d'un vaste essai clinique, des anticorps ayant eu une réaction croisée avec la téraparatide (source ADNr) ont été décelés chez 2,8 % des femmes ayant reçu la téraparatide injectable (source ADNr). En général, ces anticorps étaient décelés pour la première fois après 12 mois de traitement et leur nombre diminuait après l'arrêt du traitement. Les anticorps n'ont pas eu d'effets sur le calcium sérique ni sur la réponse de la DMO (densité minérale osseuse).

9.3 Résultats de laboratoire anormaux

Calcium sérique - La téraparatide injectable (source ADNr) a provoqué des augmentations transitoires du calcium sérique, l'effet maximal ayant été observé environ 4 à 6 heures après l'administration de la dose. Les taux de calcium sériques mesurés au moins 16 heures après l'administration de la dose n'étaient pas différents de ceux mesurés avant le traitement. Pendant les essais cliniques, on a observé au moins un épisode d'hypercalcémie transitoire dans les 4 à 6 heures suivant l'administration de téraparatide injectable (source ADNr) chez 1,5 % des femmes et aucun des hommes recevant un placebo, comparativement à 11,1 % des femmes et 6,0 % des hommes traités par la téraparatide injectable (source ADNr). Le pourcentage des patients traités par la téraparatide injectable (source ADNr) dont l'hypercalcémie transitoire a été confirmée par des mesures consécutives a été de 3,0 % chez les femmes et de 1,3 % chez les hommes.

9.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Depuis la commercialisation de la tériparatide injectable (source ADNr) à l'échelle mondiale, les effets indésirables suivants ont été signalés :

- Réactions allergiques possibles peu après l'injection : dyspnée aiguë, œdème bucco-facial, urticaire généralisée, douleurs thoraciques (moins de 1 patient traité sur 1 000). Depuis sa première commercialisation en 2002, des rapports non sollicités d'anaphylaxie (sans égard à l'évaluation de la causalité) ont été faits très rarement (moins de 1 patient traité sur 25 000). Dans ces très rares cas, les patients présentaient habituellement d'autres diagnostics qui pouvaient expliquer les manifestations ou l'absence de manifestation lors de la reprise du traitement.
- Des cas de tumeurs osseuses et d'ostéosarcomes ont été signalés rarement après la commercialisation. Le rapport de cause à effet avec l'emploi de la tériparatide injectable (source ADNr) n'est pas clair. Des études de surveillance à long terme des ostéosarcomes sont en cours.
- Lors de l'analyse des données post-commercialisation relatives aux tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées, les taux de cas signalés pour les hommes et les femmes sont équivalents.
- Hypercalcémie supérieure à 2,76 mmol/L (< 1 patient traité sur 100).
- Hypercalcémie supérieure à 3,25 mmol/L (< 1 patient traité sur 1 000).
- Les spasmes musculaires, par exemple au niveau des jambes ou du dos, sont signalés couramment (≥ 1 patient traité sur 100 et < 1 sur 10), parfois peu après l'administration de la première dose.
- Des spasmes dorsaux graves ont été signalés très rarement (< 1 patient traité sur 10 000).

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Aperçu

La tériparatide injectable (source ADNr) peut potentiellement interagir avec la digoxine (voir Error! Reference source not found. **Tableau 5**). Les interactions avec d'autres médicaments (incluant la thérapie hormonale) qui ont été étudiées ont indiqué aucune signification clinique avec l'administration concomitante.

Le potentiel pour d'autres types d'interactions n'a pas été étudié.

10.2 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le **tableau 5** sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 5 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Tériparatide injectable (source ADNr)	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Digoxine	EC 15 sujets en santé	L'administration d'une dose unique de tériparatide injectable (source ADNr) à 20 mcg n'a pas modifié l'effet de la digoxine à l'état d'équilibre sur l'intervalle de temps systolique (de l'apparition de l'onde Q à la fermeture de la valve aortique sur l'électrocardiogramme, une mesure de l'effet cardiaque à médiation calcique de la digoxine).	Des cas sporadiques portent à croire que les patients présentant une hypercalcémie seraient prédisposés à une intoxication digitalique. Étant donné que la tériparatide injectable (source ADNr) produit des augmentations transitoires du calcium sérique, on doit l'administrer avec prudence aux patients traités par la digoxine.
Furosémide	EC 9 sujets en santé, 17 patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (clairance de la créatinine de 13 à 72 mL/min)	L'administration concomitante de furosémide (20 à 100 mg, voie intraveineuse) avec la tériparatide (source ADNr) (40 mcg) a produit de légères hausses du taux de réponse au tériparatide (source ADNr) au niveau du calcium sérique (2%) et de l'excrétion de calcium dans les urines de 24 heures (37%)	La hausse n'a pas semblé importante sur le plan clinique.
Hydrochlorothiazide	EC 20 sujets en santé	L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide (25 mg) avec 40 mcg de tériparatide (source ADNr) n'a pas eu d'effet sur les taux de réponse du calcium sériques. L'excrétion de calcium dans les urines de 24 heures a diminué de 15%.	La diminution de l'excrétion de calcium dans les urines de 24 heures n'avait pas de signification clinique. On n'a pas étudié l'effet sur le calcium sérique d'une dose plus élevée d'hydrochlorothiazide administrée en concomitance avec la tériparatide (source ADNr).

Légende : EC = Essai clinique

10.3 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Osnuvo peut être pris avec ou sans aliment.

10.4 Interactions médicament- plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

10.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

La parathormone (PTH), une hormone endogène comportant 84 acides aminés, est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique dans les os et les reins. Les effets physiologiques de la PTH comprennent la régulation du métabolisme osseux, la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphate, de même que l'absorption intestinale du calcium. Les effets biologiques de la PTH et de la tériparatide (source ADNr) sont imputables à leur liaison à des récepteurs de surface spécifiques pour lesquels elles ont une forte affinité. La tériparatide et les 34 acides aminés N-terminaux de la PTH se lient à ces récepteurs avec le même degré d'affinité et exercent les mêmes effets physiologiques sur les os et les reins. On ne s'attend pas à ce que la tériparatide s'accumule dans les os ni dans les autres tissus.

Les effets de la tériparatide (source ADNr) sur le squelette dépendent du schéma d'exposition systémique. L'administration unique quotidienne de la tériparatide (source ADNr) favorise la formation de nouveaux tissus osseux sur les surfaces (périoste ou endoste) de l'os trabéculaire et de l'os cortical en stimulant davantage l'activité ostéoblastique que l'activité ostéoclastique. Au cours d'études chez le singe, la tériparatide (source ADNr) a amélioré la microarchitecture trabéculaire et a augmenté la masse et la résistance osseuses en stimulant la formation de nouveaux tissus osseux tant dans l'os spongieux que dans l'os cortical. Chez l'humain, les effets anabolisants de la tériparatide (source ADNr) se manifestent par une masse squelettique et une résistance osseuse accrues, ainsi que par une augmentation des marqueurs de la formation et de la résorption osseuses. Par contre, un excès constant de PTH endogène, comme c'est le cas en présence d'hyperparathyroïdie, peut être nocif pour le squelette, car il peut stimuler davantage la résorption osseuse que l'ostéof ormation.

11.2 Pharmacodynamique

Effets sur le métabolisme des minéraux - La tériparatide influence le métabolisme phosphocalcique de façon semblable aux effets connus de la PTH endogène (c.-à-d. hausses du calcium sérique et baisses du phosphore sérique).

Calcium sérique - L'administration de tériparatide (source ADNr) à 20 mcg une fois par jour entraîne une augmentation transitoire du taux de calcium sérique qui se manifeste environ 2 heures après l'administration de la dose et atteint un pic en l'espace de 4 à 6 heures (augmentation médiane de 0,1 mmol/L). Le taux de calcium sérique commence à diminuer environ 6 heures après l'administration de la dose et revient à la valeur initiale 16 à 24 heures après chaque dose.

Dans le cadre d'une étude clinique chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, la médiane des pics sériques de calcium mesurés 4 à 6 heures après l'administration de tériparatide injectable (source ADNr) était de 2,42 mmol/L à 12 mois. Le pic du taux de calcium

sérique est demeuré en deçà de 2,76 mmol/L chez plus de 99 % des femmes à chaque consultation. Aucun cas d'hypercalcémie soutenue n'a été observé.

Au cours de cette étude, le taux maximal de calcium sérique mesuré 4 à 6 heures après l'administration de la dose a dépassé la limite supérieure de la normale (2,64 mmol/L) au moins une fois chez 11,1 % des femmes traitées par la tériparatide injectable (source ADNr), comparativement à 1,5 % des femmes recevant le placebo. Le taux minimal de calcium sérique mesuré 24 heures après l'administration de la dose n'a pas changé par rapport au départ dans les deux groupes. Le pourcentage de femmes dont le taux de calcium sérique mesuré 4 à 6 heures après l'administration de la dose a dépassé la limite supérieure de la normale lors de mesures consécutives était de 3,0 % dans le groupe tériparatide (source ADNr) comparativement à 0,2 % dans le groupe placebo. Chez ces femmes, les doses du supplément de calcium ou de tériparatide injectable (source ADNr) ont été réduites. Le moment de la réduction des doses était à la discrétion du chercheur. Les ajustements de la dose de tériparatide injectable (source ADNr) ont été faits à différents intervalles après la première observation d'un taux de calcium sérique élevé (médiane de 21 semaines). Durant ces intervalles, aucun signe d'augmentation progressive du taux de calcium sérique n'a été observé.

Au cours d'une étude chez des hommes atteints d'ostéoporose primaire ou causée par un hypogonadisme, les effets sur le calcium sérique ont été semblables à ceux observés chez les femmes ménopausées. La médiane des pics sériques de calcium mesurés 4 à 6 heures après l'administration de tériparatide (source ADNr) était de 2,35 mmol/L à 12 mois. Le pic du taux de calcium sérique est demeuré en deçà de 2,76 mmol/L chez plus de 98 % des hommes à chaque consultation. Aucun cas d'hypercalcémie soutenue n'a été observé.

Au cours de cette étude, le taux maximal de calcium sérique mesuré 4 à 6 heures après l'administration de la dose a dépassé la limite supérieure de la normale (2,64 mmol/L) au moins une fois chez 6 % des hommes qui prenaient la tériparatide injectable (source ADNr) quotidiennement et chez aucun des hommes recevant le placebo. Le taux minimal de calcium sérique mesuré 24 heures après l'administration de la dose n'a pas changé par rapport au départ dans les deux groupes. Le pourcentage d'hommes dont le taux de calcium sérique mesuré 4 à 6 heures après l'administration de la dose a dépassé la limite supérieure de la normale lors de mesures consécutives était de 1,3 % dans le groupe tériparatide injectable (source ADNr) (2 hommes) comparativement à aucun des hommes recevant le placebo. Seules les doses du supplément de calcium ont été réduites chez ces hommes, bien que les doses de tériparatide injectable (source ADNr) pouvaient aussi être réduites (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Osnuvo n'a pas été étudié chez des patients présentant une hypercalcémie préexistante. On ne doit pas administrer la tériparatide (source ADNr) à ces patients en raison du risque d'exacerbation de l'hypercalcémie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Excrétion urinaire de calcium - Dans le cadre d'une étude à long terme (médiane de 19 mois) menée auprès de femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui recevaient 1 000 mg d'un supplément de calcium et au moins 400 UI de vitamine D, la tériparatide injectable (source ADNr) a entraîné une légère hausse de l'excrétion urinaire de calcium. Les valeurs médianes ont été plus élevées chez les patients traités par la tériparatide que chez ceux recevant le placebo, la différence ayant été de 0,76 mmol/jour (30 mg/jour) au 6^e mois et de 0,30 mmol/jour (12 mg/jour) au 12^e mois. Les valeurs médianes de l'excrétion urinaire de calcium étaient de

4,8 mmol/jour (190 mg/jour) au 6^e mois et de 4,2 mmol/jour (170 mg/jour) au 12^e mois. L'incidence de l'hypercalciurie (calcium urinaire > 7,5 mmol/jour ou 300 mg/jour) a été comparable à celle observée chez les sujets recevant le placebo.

Dans le cadre d'une étude à long terme (médiane de 10 mois) menée auprès d'hommes atteints d'ostéoporose qui recevaient 1 000 mg de calcium et au moins 400 UI de vitamine D, les effets de la tériparatide injectable (source ADNr) sur l'excrétion urinaire de calcium n'ont pas été constants. Les valeurs médianes étaient plus élevées chez les patients traités par la tériparatide que chez ceux recevant le placebo au 1^{er} mois (différence de 0,50 mmol/jour [20 mg/jour]), mais plus basses au 6^e mois (différence de 0,20 mmol/jour [8 mg/jour]). Les valeurs médianes de l'excrétion urinaire de calcium étaient de 5,6 mmol/jour (220 mg/jour) au 1^{er} mois et de 5,3 mmol/jour (210 mg/jour) au 6^e mois. L'incidence de l'hypercalciurie (calcium urinaire > 7,5 mmol/jour ou 300 mg/jour) a été comparable à celle observée chez les sujets recevant le placebo.

Phosphore et vitamine D - Au cours d'études évaluant des doses uniques, la tériparatide (source ADNr) a entraîné une phosphaturie transitoire et de légères baisses transitoires du taux de phosphore sérique. Toutefois, aucun cas d'hypophosphatémie (< 0,74 mmol/L ou 2,4 mg/dL) n'a été observé durant les études cliniques à long terme (médianes de 10 et 19 mois) sur la tériparatide injectable (source ADNr).

Dans le cadre des études cliniques sur l'administration quotidienne de tériparatide injectable (source ADNr), la concentration sérique médiane de 1,25-dihydroxyvitamine D à 12 mois avait augmenté de 19 % chez les femmes et de 14 % chez les hommes par rapport au départ. Dans le groupe placebo, cette concentration avait diminué de 2 % chez les femmes et augmenté de 5 % chez les hommes. La concentration sérique médiane de 25-hydroxyvitamine D à 12 mois avait baissé de 19 % chez les femmes et de 10 % chez les hommes par rapport au départ. Dans le groupe placebo, cette concentration n'avait pas changé chez les femmes et avait augmenté de 1 % chez les hommes.

Effets sur les marqueurs du renouvellement osseux - L'administration quotidienne de tériparatide injectable (source ADNr) à des femmes ménopausées et des hommes atteints d'ostéoporose a stimulé l'ostéoformation, comme en témoignent les hausses rapides de la phosphatase alcaline sérique spécifique aux os (BSAP) et des propeptides du procollagène de type I (PICP), qui sont des marqueurs de l'ostéoformation. Les pics de concentration de PICP étaient supérieurs aux valeurs initiales par environ 41 % après un mois de traitement, puis revenaient aux valeurs initiales, ou presque, à 12 mois. Les concentrations de BSAP avaient augmenté après un mois de traitement et ont continué d'augmenter plus lentement du 6^e au 12^e mois. Les concentrations maximales de BSAP ont été 45 % et 23 % plus élevées que les valeurs initiales chez les femmes et les hommes respectivement. Après l'arrêt du traitement, les concentrations de BSAP sont revenues vers les valeurs initiales. Les hausses des marqueurs de l'ostéoformation s'accompagnaient d'augmentations secondaires des marqueurs de la résorption osseuse, N-télopeptides urinaires (NTX) et désoxypyridinoline urinaire (DPD), ce qui concorde avec le couplage physiologique de la formation et de la résorption osseuses au cours du remodelage osseux. Les changements des concentrations de BSAP, de NTX et de DPD ont été légèrement moins marqués chez les hommes que chez les femmes, ce qui pourrait être attribuable au moindre degré d'exposition systémique à la tériparatide (source ADNr) chez les hommes.

Pharmacodynamie chez les femmes et les hommes atteints d'ostéoporose cortisonique

Ostéoporose cortisonique - Le principal effet des glucocorticoïdes sur les cellules osseuses est d'inhiber l'activité ostéoblastique (formation d'os). Les glucocorticoïdes augmentent aussi la résorption osseuse.

Effets sur les marqueurs du renouvellement osseux - Au cours de 18 mois (phase principale) de traitement dans le cadre d'un essai clinique à double insu, à double placebo, contrôlé par agent actif de 36 mois portant sur des patients atteints d'ostéoporose cortisonique qui ont reçu la tériparatide injectable (source ADNr) à 20 mcg/jour ou l'alendronate à 10 mg/jour, l'administration quotidienne de tériparatide injectable (source ADNr) a stimulé l'ostéoformation comme le montre l'augmentation par rapport au départ des concentrations sériques des marqueurs biochimiques de la formation osseuse, dont la BSAP, le PICP et le propeptide amino-terminal du collagène de type I (PINP) (voir **Tableau 6**). La tériparatide a également stimulé la résorption osseuse comme indiqué par les augmentations des concentrations sériques du télopeptide C-terminal du collagène de type 1 (CTX) par rapport au départ. L'alendronate à 10 mg/jour a provoqué une diminution par rapport au départ des concentrations sériques de BSAP, PICP, PINP et CTX (voir **Tableau 6**). Les effets de la tériparatide (source ADNr) sur les marqueurs du renouvellement osseux chez les patients atteints d'ostéoporose cortisonique étaient similaires d'un point de vue qualitatif aux effets observés chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui ne prenaient pas de glucocorticoïdes.

Tableau 6 Variations médianes^{a, b} des biomarqueurs osseux par rapport au départ chez des patients atteints d'ostéoporose cortisonique

Durée du traitement	PINP (mcg/L)		BSAP (mcg/L)		PICP (mcg/L)		CTX (pmol/L)	
	Tériparatide injectable (source ADNr)	ALN						
1 mois	64	- 17	19	- 5	36	- 12	11	- 46
6 mois	70	- 50	31	- 20	0	- 27	45	- 56
18 mois	35	- 48	16	- 21	- 11	- 28	9	- 64

^a Les variations médianes chez les patients traités par la tériparatide injectable (source ADNr) étaient significativement différentes ($p < 0,01$) de celles chez les patients traités par l'alendronate (ALN) pour chacun des biomarqueurs à toutes les mesures.

^b Les valeurs représentent les variations médianes avec $n = 54$ à 99 pour les 4 biomarqueurs à divers moments.

Concentrations de calcium et de phosphore - Dans le cadre de l'étude sur les patients atteints d'ostéoporose cortisonique, les effets de la tériparatide injectable (source ADNr) sur les taux sériques de calcium et de phosphore ont été semblables à ceux observés chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui ne prenaient pas de glucocorticoïdes.

11.3 Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption de la tériparatide (source ADNr) injectée par voie sous-cutanée est importante; selon l'ensemble des données recueillies après l'administration de doses de 20, 40 et 80 mcg de tériparatide dans la paroi abdominale, la biodisponibilité absolue est d'environ 95 %. L'absorption et l'élimination s'effectuent rapidement. La concentration sérique du peptide atteint un pic environ 30 minutes après l'injection sous-cutanée d'une dose de 20 mcg, puis

revient à une valeur non quantifiable en l'espace de 3 heures. Les concentrations molaires maximales de tériparatide (source ADNr) atteignent brièvement 4 ou 5 fois la limite supérieure de la normale pour la PTH endogène.

Métabolisme : Aucune étude sur le métabolisme ou l'excrétion de la tériparatide (source ADNr) n'a été menée. Toutefois, les mécanismes du métabolisme et de l'élimination de la PTH (1-34) et de la PTH endogène intacte sont décrits en détail dans des articles publiés. On croit que le métabolisme périphérique de la PTH est tributaire des mécanismes enzymatiques hépatiques non spécifiques, suivis d'une excrétion par les reins.

Distribution et Élimination : La clairance totale de la tériparatide (source ADNr) (environ 62 L/h chez les femmes et 94 L/h chez les hommes) est supérieure au débit plasmatique hépatique normal, ce qui est conforme à la clairance hépatique et extra-hépatique. Le volume de distribution, après une injection intraveineuse, est d'environ 0,12 L/kg. La variabilité d'un sujet à l'autre de la clairance totale et du volume de distribution est de 25 à 50%. La demi-vie sérique de la tériparatide est de 5 minutes quand elle est injectée par voie intraveineuse et d'à peu près une heure quand elle est injectée par voie sous-cutanée.

La demi-vie est plus longue pour l'administration par voie sous-cutanée en raison du temps requis pour l'absorption à partir du point d'injection.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Les propriétés pharmacocinétiques de la tériparatide (source ADNr) n'ont pas été évaluées chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières - Enfants**).

Personnes âgées : Aucune différence quant aux propriétés pharmacocinétiques de la tériparatide (source ADNr) n'a été décelée entre des sujets d'âges différents (sujets de 31 à 85 ans).

Sexe : Bien que le degré d'exposition systémique à la tériparatide (source ADNr) soit environ 20 à 30 % moins élevé chez les hommes que chez les femmes, la posologie recommandée est de 20 mcg par jour pour les deux sexes.

Grossesse et allaitement : La pharmacocinétique de tériparatide (source ADNr) n'a pas été évaluée chez les femmes enceintes et qui allaitent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Femmes enceinte, et Allaitement**).

Origine ethnique : L'effet de la race sur les concentrations sériques de tériparatide (source ADNr) n'a pas été déterminé.

Insuffisance cardiaque : Aucune différence cliniquement significative n'a été observée quant à la pharmacocinétique, la tension artérielle, la fréquence du pouls et d'autres paramètres d'innocuité après l'administration de deux doses de 20 mcg de tériparatide injectable (source ADNr) à 13 patients présentant une insuffisance cardiaque stable (classes I à III de la *New York Heart Association* et autres signes de dysfonction cardiaque). Il n'y a pas de données sur des patients atteints d'insuffisance cardiaque grave.

Insuffisance hépatique : Des enzymes protéolytiques non spécifiques du foie (peut-être des cellules de Kupffer) provoquent le clivage de la PTH (1-34) et de la PTH (1-84) en fragments qui sont surtout éliminés de la circulation principalement par les reins. Aucune étude n'a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Aucune différence sur le plan pharmacocinétique n'a été observée chez 11 patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 72 mL/min) qui ont reçu une dose unique de tériparatide (source ADNr). Chez 5 patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la SSC et la demi-vie ($t_{1/2}$) de la tériparatide (source ADNr) ont augmenté de 73 % et 77 % respectivement. La concentration sérique maximale de tériparatide (source ADNr) n'a pas augmenté. Aucune étude n'a été menée chez des patients dialysés pour cause d'insuffisance rénale chronique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver la cartouche au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) en tout temps. Ne pas congeler. Garder la cartouche dans l'emballage en carton extérieur pour la tenir à l'abri de la lumière.

Après avoir inséré la cartouche à l'intérieur du stylo, l'assemblage du stylo et de la cartouche doit être remis au réfrigérateur immédiatement après utilisation.

Ne pas conserver le stylo avec l'aiguille attachée. Ne pas retirer la cartouche du stylo après la première utilisation.

La stabilité chimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant 28 jours au maximum entre 2°C et 8°C durant sa période de conservation. En cours d'utilisation, toute autre condition de durée et de conservation est de la responsabilité de l'utilisateur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Osnuvo est fourni dans une cartouche. Les cartouches d'Osnuvo doivent être utilisées dans un dispositif de stylo dédié multidose réutilisable et ne doivent pas être utilisées avec un autre stylo. Aucun stylo ni aucunes aiguilles d'injection ne sont fournis avec ce produit, cependant ils sont fournis séparément.

Chaque cartouche et stylo doivent être utilisés par un seul patient. Le stylo peut être utilisé avec des aiguilles pour stylo compatibles dont la liste est indiquée dans les instructions d'utilisation du stylo. Une nouvelle aiguille pour stylo stérile doit être utilisée à chaque injection.

Le numéro de lot de chaque cartouche et la date de sa première injection doivent être inscrits par le patient sur un calendrier.

Après chaque injection, Osnuvo doit être remis au réfrigérateur. Une fois utilisée, la cartouche ne doit pas être retirée du stylo pendant les 28 jours d'utilisation. Le patient doit consulter les instructions d'utilisation du stylo.

Ne pas utiliser Osnuvo si la solution est trouble, colorée ou contient des particules.

La date de péremption figurant sur l'étiquette de la cartouche doit toujours être vérifiée avant d'insérer la cartouche dans le stylo. Afin d'éviter toute erreur médicamenteuse, il convient de s'assurer au moment d'utiliser une nouvelle cartouche qu'il y a au moins un mois entre la date du jour et la date de péremption.

Osnuvo ne doit pas être transféré dans une seringue. Les cartouches vides ne doivent pas être remplies de nouveau.

Les patients et fournisseurs de soins appelés à utiliser Osnuvo doivent recevoir de la part d'un professionnel de la santé qualifié une formation et des instructions sur l'utilisation appropriée du stylo-injecteur. Il est important de lire, de bien comprendre et de suivre les instructions relatives à l'utilisation du stylo qui se trouvent dans le guide de l'utilisateur du stylo, sans quoi, des doses inexacts pourraient être administrées.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Tériparatide

Nom chimique : Tériparatide

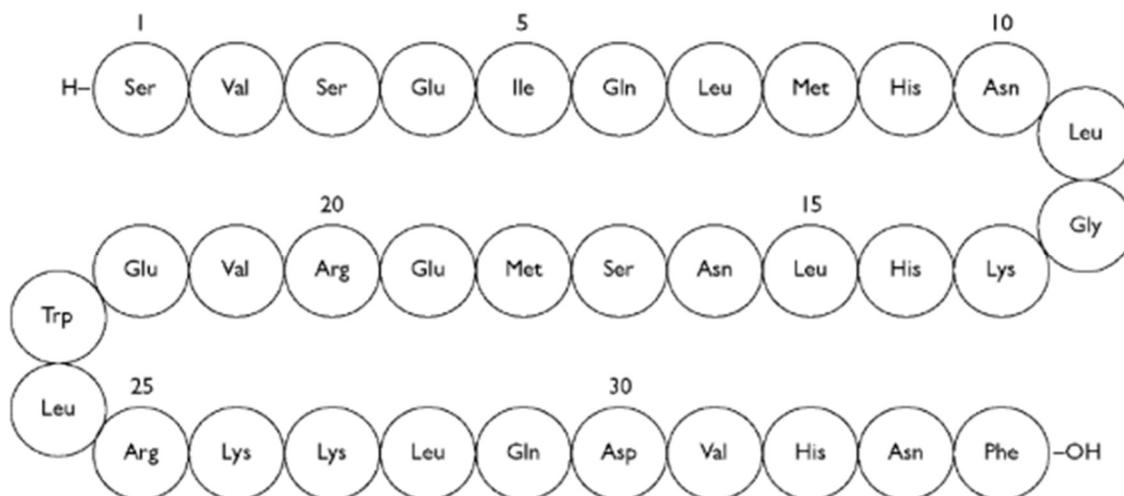
La tériparatide est un fragment recombinant d'une séquence de 34 acides aminés N-terminaux de la parathormone humaine naturelle : parathormone humaine recombinante (1-34), [rhPTH(1-34)].

Formule moléculaire : $C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$

Masse moléculaire : 4115,14 Daltons

Formule de structure :

Séquence d'acides aminés :



Propriétés physicochimiques : La tériparatide est une solution protéique limpide et incolore dans un tampon, pH de 3,8 à 4,5.

Caractéristiques du produit

*Tériparatide, rhPTH (1-34), produit sur *E. coli* par la technique de l'ADN recombinant. Le tériparatide est identique à la séquence des 34 acides aminés de l'extrémité amino-terminale de la parathormone humaine endogène.

15 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS

15.1 Conception de l'essai comparatif et aspects démographiques de l'étude

Les études cliniques qui ont servi à appuyer la similarité entre Osnuvo et le médicament biologique de référence Forteo (Forsteo^{®2}, tel que commercialisé en Europe), comprennent :

- RGB-10-001 : Une étude monocentrique, randomisée, à double insu, à dose unique (20 mcg/ 80 mL), de biodisponibilité comparative, en chassé-croisé comparant Osnuvo et Forteo chez des femmes adultes préménopausées en santé.
- RGB1023O31 : Une étude comparative de phase III d'Osnuvo et Forteo en groupes parallèles, multicentrique, randomisée, de non infériorité, et à l'insu de l'évaluateur chez des hommes et des femmes postménopausées atteints d'ostéoporose présentant un risque élevé de fracture.

Un aperçu des conceptions des études et des caractéristiques démographiques des patients participants est présenté dans le **tableau 7**.

Tableau 7 Résumé de la conception de l'essai et des données démographiques sur les patients

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
RGB-10-001	Étude PK comparative de phase I, randomisée, à double insu, à dose unique, en chassé-croisé comparant deux groupes	Test : Osnuvo 20 mcg, SC Référence : Forsteo (obtenu de l'Europe) 20 mcg, SC	Adultes en santé 53 sujets	29 ans (18 – 48)	Femmes
RGB1023O31	Étude comparative de phase III en groupes parallèles, multicentrique, randomisée, contrôlée par un médicament actif, à l'insu de l'évaluateur	Traitement de base : Calcium (640 mg/jour) et vitamine D (400 UI/jour) Test : Osnuvo 20 mcg, SC Une fois par jour pour 52 semaines Référence : Forteo (obtenu du Japon) 20 mcg, SC Une fois par jour pour 52 semaines	Patients atteints d'ostéoporose primaire présentant un risque élevé de fracture 250 sujets	70,4 ans (55 -85)	Hommes (9) et femmes post-ménopausées (241)

PK = Pharmacocinétique; SC = Injection sous-cutanée

² Forsteo est une marque déposée pour le téraparatide injectable (source ADNr) commercialisé en Europe par Eli Lilly and Company.

RGB-10-001

La pharmacocinétique d'Osnuvo a été comparée avec Forsteo (obtenu de l'Europe) chez des femmes préménopausées en santé, qui ne sont pas enceintes, âgées entre 18 et 55 ans.

Les sujets étaient principalement des caucasiens (98%), pesant en moyenne 62 kg (entre 51 et 83 kg), avec un IMC moyen de 23 kg/m² (entre 19 et 27 kg/m²).

RGB1023O31

L'innocuité et l'efficacité d'Osnuvo administré une fois par jour jusqu'à 52 semaines ont été comparées à celles de Forsteo (obtenu au Japon) dans une étude clinique comparative, multicentrique, contrôlée par un médicament actif, randomisée, à l'insu de l'évaluateur chez des hommes et des femmes postménopausées atteints d'ostéoporose primaire, qui présentaient un risque élevé de fracture.

Parmi les 250 patients de l'ensemble d'analyse intégral, les sujets étaient principalement des femmes (96,4%), pesant en moyenne 48,79 kg (entre 35,0 et 76,5 kg) avec un IMC moyen de 21,29 kg/m² (entre 14,9 et 34,5 kg/m²). Les sujets avaient une DMO moyenne de la colonne lombaire (L2-L4) au départ de 0,6275 g/cm² (entre 0,334 et 0,835 g/cm²) et le pourcentage de sujets avec une utilisation antérieure de bisphosphonates était de 4,4%.

15.2 Résultats de l'étude comparative

15.2.1 Études comparatives de biodisponibilité

15.2.1.1 Pharmacocinétique

Tableau 8 Tableau résumé des données de la biodisponibilité comparative (non corrigé pour la puissance) chez 52 femmes en bonne santé

Tériparatide (source ADNr) (1 x 20 mcg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test^a	Référence^b	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 94.12%^d
ASC _t (pg·heure/mL)	91,5 98,1 (37,8%)	98,8 104,4 (32,8%)	92,6	86,1 – 99,6
ASC _i ^e (pg·heure/mL)	103,5 109,4 (34,6%)	113,7 118,6 (28,9%)	90,9	84,6 – 97,5
C _{max} (pg/mL)	82,4 87,5 (38,6%)	88,4 94,1 (36,5%)	92,3	85,7 – 99,4
T _{max} ^c (heures)	0,3 (40,3)	0,4 (36,4)		
T _½ ^c (heures)	0,7 (40,9)	0,8 (37,6)		

^a Osnuvo (tériparatide source ADNr), par AVIR Pharma Inc.

^b Forsteo (tériparatide source ADNr), par Eli Lilly Netherland B.V.

^c Moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

^d Dû à la conception de l'essai en deux phases

^e n = 51 pour le groupe Test et n=50 pour le groupe Référence

15.2.2 Études comparatives sur l'innocuité et l'efficacité

15.2.2.1 Efficacité

Les résultats du paramètre d'efficacité principal ont démontré la comparabilité entre Osnuvo et Forteo.

L'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence du taux de variation moyen ajusté de la DMO de la colonne lombaire (L2-L4) respectait la marge d'équivalence pré-spécifiée ($\pm 2,8\%$). La différence dans le taux de variation de la moyenne and l'IC 95% entre les groupes Osnuvo et Forteo était de $-0,65\%$ [$-2,17\%$ à $0,87\%$] (**Tableau 9**).

Tableau 9 Analyse de la covariance du taux de variation de la DMO de la colonne lombaire (L2-L4) à la semaine 52 (Ensemble d'analyse intégral)

Taux de variation de la DMO de la colonne lombaire (L2-L4) (%)		ANCOVA	
Groupe de traitement	Moyenne (Intervalle)	Moyenne ajustée ^a	
		Différence entre les groupes ^b [IC 95%]	
Osnuvo (N = 121)	8,94 (-6,3, 24,5)	7,36	-0,65 [-2,17, 0,87]
Forteo (N = 124)	9,65 (-3,0, 26,6)	8,01	

DMO = Densité minérale osseuse

^a Taux de variation moyen de la DMO de la colonne lombaire (L2-L4) ajusté pour la valeur au départ de la DMO de la colonne lombaire (L2-L4) et le statut d'emploi antérieur de bisphosphonates

^b Groupe Osnuvo – Groupe Forteo

*Note : L'analyse principale est basée sur la dernière observation rapportée. Une analyse utilisant le Modèle mixte de mesures répétées a confirmé les résultats de l'analyse principale; la différence ajustée (intervalle de confiance [IC] 95% bilatéral des moyennes entre les groupes Osnuvo et Forteo était $0,61\%$ [$-2,10\%$, $0,89\%$].

15.2.2.2 Innocuité

Le type, l'incidence, le délai d'apparition, la sévérité et l'issue des effets indésirables et des réactions indésirables du médicament étaient comparables entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.

15.2.2.3 Immunogénicité

Étude RGB1023031

Aucun sujet dans le groupe de Osnuvo n'a été testé positif pour l'anticorps anti-tériparatide. Deux sujets dans le groupe Forteo ont été testés positifs pour l'anticorps anti-tériparatide; les deux étaient négatifs pour l'activité neutralisante.

16 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE COMPARATIVES ET NON CLINIQUES

16.1 Les données pharmacodynamiques comparatives et non cliniques

Études *in vitro*

L'activation du récepteur de la parahormone humaine (PTHr1) résulte en l'augmentation de la concentration intracellulaire de cAMP. Par conséquent, les tests biologiques basés sur les cellules mesurent la libération de cAMP après la liaison et l'activation de tériparatide au récepteur PTHr1 en utilisant les lignées cellulaires d'ostéosarcome de rat (UMR-106) et de l'humain (Saos-2). La liaison au récepteur a également été un attribut évalué dans les études comparatives utilisant une ELISA compétitive. Les résultats des études comparatives sont résumés ci-dessous :

Test biologique sur la lignée cellulaire d'ostéosarcome de rat UMR-106 : Les résultats de puissance pour les lots de Forsteo étaient comparables à ceux des lots de Osnuvo. Selon ces données, Forsteo et Osnuvo sont comparables en ce qui concerne la puissance établie par le test biologique sur la lignée cellulaire UMR-106.

Test biologique sur la lignée cellulaire d'ostéosarcome de l'humain Saos-2 : Les résultats de puissance pour les lots de Forsteo étaient comparables à ceux des lots de Osnuvo. Selon ces données, Forsteo et Osnuvo sont comparables en ce qui concerne la puissance établie par le test biologique Saos-2.

Activité de liaison au récepteur PTHr1 : Les résultats de liaison au récepteur pour les lots de Forsteo étaient comparables à ceux des lots de Osnuvo. Selon ces données, Forsteo et Osnuvo sont comparables en ce qui concerne la liaison au récepteur PTHr1.

Études *in vivo*

La pharmacodynamie *in vivo* d'Osnuvo ont été comparée à celle de Forsteo dans une étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie de 4 semaines effectuée chez des rats femelles Sprague-Dawley âgées de 4 semaines. Des doses de 10 ou 40 µg/kg de poids corporel/jour ont été administrées une fois par jour à ces animaux par injection par voie sous-cutanée. Les effets ont été principalement observés à 40 µg/kg de poids corporel/jour, avec seulement des changements légers observés à 10 µg/kg de poids corporel/jour. Les effets observés ont été généralement comparables entre Osnuvo et Forsteo à chaque dose.

16.2 Toxicologie comparative

Le profil de toxicité d'Osnuvo a été comparé à celui de Forsteo dans une étude de toxicité à doses répétées de 4 semaines chez des rats Sprague-Dawley mâles et femelles (âgés de 8 à 9 semaines). Des doses de 30, 100 ou 300 µg/kg de poids corporel/jour ont été administrées une fois par jour à ces animaux. L'incidence et la sévérité des effets liés au traitement ont été généralement comparables entre les groupes Osnuvo et Forsteo à chaque dose. Aucun effet secondaire spécifique à Osnuvo n'a été observé.

17 ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

17.1 Conception de l'essai clinique et aspects démographiques de l'étude utilisant la tériparatide injectable (source ADNr)

Un aperçu des conceptions des études et des caractéristiques démographiques des patients participants pour chacune des études cliniques est présenté dans le **tableau 10**.

Tableau 10 Résumé de la conception de l'essai et des données démographiques sur les patients utilisant la tériparatide

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Études cliniques chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère					
B3D-MC-GHAC	Double insu, contrôlée par placebo	Placebo, tériparatide injectable (source ADNr) à 20 mcg ou tériparatide (source ADNr) à 40 mcg. SC, une fois par jour. Durée maximale de 24 mois (médiane : 19 mois)	Ostéoporose postménopausique (1 637)	69,5 ans (42 à 86 ans)	Femmes
Études cliniques chez des hommes atteints de fracture due à l'ostéoporose primaire ou causée par un hypogonadisme					
B3D-MC-GHAJ	Double insu, contrôlée par placebo	Placebo, tériparatide injectable (source ADNr) à 20 µg ou tériparatide (source ADNr) à 40 mcg. SC, une fois par jour. Durée maximale de 14 mois (médiane : 10 mois).	Ostéoporose primaire (idiopathique) ou causée par un hypogonadisme (437)	58,7 ans (28 à 85 ans)	Hommes
Études cliniques chez des hommes et des femmes ayant une ostéoporose associée à un traitement prolongé par des glucocorticoïdes					
B3D-US-GHBZ	Double insu, contrôlée par agent actif	Placebo (par voie orale et injection), tériparatide injectable (source ADNr) à 20 mcg, SC, une fois par jour, alendronate à 10 mg/jour par voie orale. Durée de 36 mois : phase primaire de 18 mois; phase de prolongation de 18 mois.	Ostéoporose cortisonique (428)	57 ans (22 à 89 ans)	Hommes et femmes

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Études cliniques portant sur le traitement continu pendant 24 mois par la téraparatide					
B3D-EW-GHCA	Étude en mode ouvert, multicentrique, prospective de phases 3 et 4 avec 2 sous-études. Sous-étude 1: randomisée avec 3 groupes de traitement. Sous-étude 2: tous les patients reçoivent la téraparatide pendant 24 mois.	Téraparatide injectable (source ADNr) à 20 mcg/jour pendant 24 mois dans le groupe de traitement 1 de la sous-étude 1 et la sous-étude 2, et pendant 12 mois dans les groupes de traitement 2 et 3 de la sous-étude 2. Chlorhydrate de raloxifène à 60 mg/jour pendant les 12 mois suivants dans le groupe de traitement 2 de la sous-étude 1. Toutes les femmes recevaient des suppléments de 500 mg/jour de calcium élémentaire et 400-800 UI/jour de vitamine D.	Sous-étude 1 : 632 Sous-étude 2 : 234 (Total : 866)	69,9 ans (55 à 92,1 ans)	Femmes post-ménopausées

SC = Injection sous-cutanée

Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées (Étude B3D-MC-GHAC)

L'innocuité et l'efficacité de la téraparatide (source ADNr) administrée une fois par jour pendant un maximum de 24 mois (médiane : 19 mois) ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique à double insu, contrôlée par placebo, menée auprès de 1 637 femmes ménopausées (âge moyen : 69,5 ans) atteintes d'ostéoporose sévère (score T moyen : - 2,6). Parmi ces femmes, 541 ont reçu la téraparatide injectable (source ADNr) à la dose de 20 mcg. Toutes ces femmes ont reçu 1 000 mg de calcium et au moins 400 UI de vitamine D par jour. Au début de l'étude, 90 % des femmes avaient au moins une fracture vertébrale diagnostiquée par radiographie. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la survenue de nouvelles fractures vertébrales diagnostiquées par radiographie, définies comme étant des variations de la hauteur de vertèbres qui n'étaient pas déformées auparavant.

Traitement pour augmenter la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose primaire ou causée par un hypogonadisme (Étude B3D-MC-GHAJ)

L'innocuité et l'efficacité de la téraparatide injectable (source ADNr) administrée une fois par jour pendant un maximum de 14 mois (médiane : 10 mois) ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique à double insu, contrôlée par placebo, menée auprès de 437 hommes (âge moyen: 58,7 ans) atteints d'ostéoporose primaire (idiopathique) ou causée par un hypogonadisme (téraparatide injectable (source ADNr) à 20 mcg, n = 151). Tous ces hommes ont reçu 1 000 mg de calcium et au moins 400 UI de vitamine D par jour. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la variation de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire.

Traitement des femmes et des hommes atteints d'ostéoporose cortisonique (Étude B3D-US-GHBZ)

L'ostéoporose cortisonique touche les femmes et les hommes. La perte de la DMO survient rapidement après l'instauration du traitement par des glucocorticoïdes et peut se poursuivre pendant un traitement prolongé. L'innocuité et l'efficacité de la tériparatide injectable (source ADNr) administrée une fois par jour ont été évaluées dans le cadre d'un essai multicentrique, randomisé, à double insu, à double placebo, contrôlé par agent actif portant sur 83 hommes et 345 femmes suivant une thérapie systémique aux glucocorticoïdes (équivalant à ≥ 5 mg/jour de prednisone pendant ≥ 3 mois consécutifs avant la sélection des participants à l'étude) et ayant un score T de la DMO de la hanche totale, du col du fémur ou de la colonne lombaire ≤ -2 ou ≥ 1 fracture de fragilisation et un score T de la DMO de la hanche totale, du col du fémur ou de la colonne lombaire ≤ -1 . Les patients recevaient la tériparatide injectable (source ADNr) à 20 mcg/jour plus un placebo par voie orale (N = 214) ou l'alendronate à 10 mg/jour plus une injection de placebo (N = 214). Les patients recevaient des suppléments de calcium (1 000 mg/j) et de vitamine D (800 UI/j).

L'âge moyen des patients atteints d'ostéoporose cortisonique était de 57 ans (tranche d'âge de 22 à 89 ans). La dose médiane de glucocorticoïde au départ (équivalent prednisone) était de 7,5 mg et la durée médiane du traitement par les glucocorticoïdes était de 1,3 an. La DMO lombaire moyenne (É-T) au départ était de $0,85 \pm 0,13$ g/cm² et le score T de $-2,5 \pm 1$. En tout, 27 % des patients avaient des fractures vertébrales existantes et 43 % avaient des fractures non vertébrales antérieures. Les patients étaient atteints de maladies chroniques qui nécessitaient un traitement prolongé par les glucocorticoïdes, y compris 73 % qui avaient des troubles rhumatologiques ou d'autres troubles musculosquelettiques ou des articulations et 14 % qui avaient des troubles respiratoires. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes tériparatide (source ADNr) et alendronate pour ce qui est des caractéristiques au départ.

Traitement continu de 2 ans de l'ostéoporose par la tériparatide injectable (source ADNr) chez les femmes ménopausées (Étude B3D-EW-GHCA)

L'étude B3D-EW-GHCA était une étude multinationale, multicentrique, prospective, ouverte, de phases 3 et 4, de 24 mois, menée auprès de patientes ambulatoires qui étaient des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère et ayant subi au moins 1 fracture de fragilisation clinique (76 % avaient reçu des inhibiteurs de la résorption osseuse). Elle comportait 2 sous-études où toutes les patientes recevaient la tériparatide injectable (source ADNr) à 20 mcg/jour pendant les 12 premiers mois.

La sous-étude 1 (étude contrôlée, randomisée, menée en parallèle) portait sur des femmes ménopausées ayant un score T de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale ou du col du fémur de 2,5 écarts-types (E-T) en dessous de la fourchette des valeurs de référence chez les femmes préménopausées en santé et au moins 1 fracture vertébrale clinique ou une fracture de fragilisation non vertébrale préexistante dans les 3 années précédant la sélection. Les 3 groupes de traitement de la sous-étude 1 étaient les suivants :

- groupe de traitement 1 - tériparatide injectable (source ADNr) à 20 mcg/jour pendant 24 mois
- groupe de traitement 2 - tériparatide injectable (source ADNr) à 20 mcg/jour pendant 12 mois, suivi du raloxifène à 60 mg/jour pendant 12 mois

- groupe de traitement 3 - tériparatide injectable (source ADNr) à 20 mcg/jour pendant 12 mois, puis aucun traitement pendant les 12 prochains mois

Sous-étude 2 (étude non contrôlée, toutes les patientes recevaient la tériparatide injectable (source ADNr) à 20 µg/jour pendant 24 mois) : Les patientes répondaient aux critères de la sous-étude 1 et présentaient un des critères suivants : (a) une nouvelle fracture de fragilisation clinique vertébrale ou non vertébrale confirmée malgré la prise d'un traitement antirésorptif au cours de l'année précédant cette fracture; ou (b) un score T de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale ou du col du fémur de 3 écarts-types (E-T) ou plus en dessous de la fourchette des valeurs de référence chez les femmes préménopausées en santé malgré la prise d'un traitement antirésorptif pendant les 2 dernières années; ou (c) une baisse de la DMO $\geq 3,5$ % à n'importe quel site du squelette malgré la prise d'un traitement antirésorptif pendant les 2 dernières années. Ainsi, toutes les patientes de la sous-étude 2 avaient eu une réponse clinique inadéquate à un traitement antérieur contre l'ostéoporose.

L'âge moyen au début de la sous-étude 2 (N = 234) était de 70,2 ans. Parmi les patients ayant participé à cette étude, 99,1 % avaient déjà suivi un traitement antirésorptif antérieur et 99,6 % avaient des antécédents de fractures de fragilisation. L'étude B3D-EW-GHCA est différente de la plupart des études cliniques sur la tériparatide (source ADNr) qui portaient sur des patients n'ayant jamais été traités ou des patients ayant fait un usage antérieur limité des inhibiteurs de la résorption osseuse. De plus cette étude, portait aussi sur des patientes ostéoporotiques présentant un risque élevé qui n'avaient pas répondu à d'autres inhibiteurs de la résorption osseuse.

17.2 Résultats de l'étude

Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées (Étude B3D-MC-GHAC)

Effet sur l'incidence des fractures

Nouvelles fractures vertébrales - Comparativement à la prise de suppléments de calcium et de vitamine D seulement, la tériparatide injectable (source ADNr) prise en association avec ces suppléments a significativement réduit le risque de présenter au moins une nouvelle fracture vertébrale de 14,3 % chez les femmes recevant le placebo à 5,0 % chez celles traitées par la tériparatide (source ADNr) ($p < 0,001$). Voir **Tableau 11**. La réduction absolue du risque était de 9,3 % et la réduction relative, de 65 %. Il faudrait administrer la tériparatide injectable (source ADNr) à 11 femmes pendant une durée médiane de 19 mois pour prévenir au moins une nouvelle fracture vertébrale. La tériparatide injectable (source ADNr) s'est révélée efficace pour réduire le risque de fractures vertébrales indépendamment de l'âge, de la vitesse du renouvellement osseux au départ ou de la densité minérale osseuse (DMO) au départ.

Tableau 11 Effet de la téraparatide injectable (source ADNr) sur l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose

	Placebo (N = 448) (%)	Téraparatide injectable (source ADNr) (N = 444) (%)	Réduction absolue du risque (%)	IC à 95 % (%)	Valeur P
Nouvelle fracture (≥ 1)	14,3	5,0	9,3	(5,3, 13,4)	< 0,001
Fractures multiples (≥ 2)	4,9	1,1	3,8	(1,3, 6,2)	0,001
Fracture modérée ou grave (≥ 1)	9,4	0,9	8,5	(5,4, 11,5)	< 0,001

Pourcentages comparés d'un groupe de traitement à l'autre à l'aide du test exact de Fisher.
Intervalle de confiance (IC) selon la méthode Fleiss.

Effet sur la diminution de la taille – Au cours de l'étude, on a observé une diminution de la taille dans les deux groupes de traitement. La diminution moyenne a été de 3,61 mm chez les femmes recevant le placebo et de 2,81 mm chez celles traitées par la téraparatide injectable (source ADNr). Parmi les 86 femmes ménopausées qui ont subi des fractures vertébrales, la diminution de la taille a été significativement inférieure chez les femmes traitées par la téraparatide injectable (source ADNr) que chez celles recevant le placebo ($p = 0,001$).

Effet sur les dorsalgies – La téraparatide injectable (source ADNr) a significativement réduit l'incidence et la gravité des dorsalgies. Chez les femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique, il y a eu une réduction de 26 % ($p = 0,017$) du nombre de nouveaux cas de dorsalgies ou de cas d'aggravation des dorsalgies signalés spontanément, par rapport au placebo.

Nouvelles fractures ostéoporotiques non vertébrales – Le **tableau 12** présente l'effet de la téraparatide injectable (source ADNr) sur le risque de fractures non vertébrales. La téraparatide injectable (source ADNr) a significativement réduit le risque de fractures non vertébrales de 5,5 % dans le groupe placebo à 2,6 % dans le groupe traité par la téraparatide injectable (source ADNr) ($p < 0,05$). La réduction absolue du risque a été de 2,9 % et la réduction relative, de 53 %.

Tableau 12 Effets de la tériparatide injectable (source ADNr) sur le risque de nouvelles fractures non vertébrales chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose

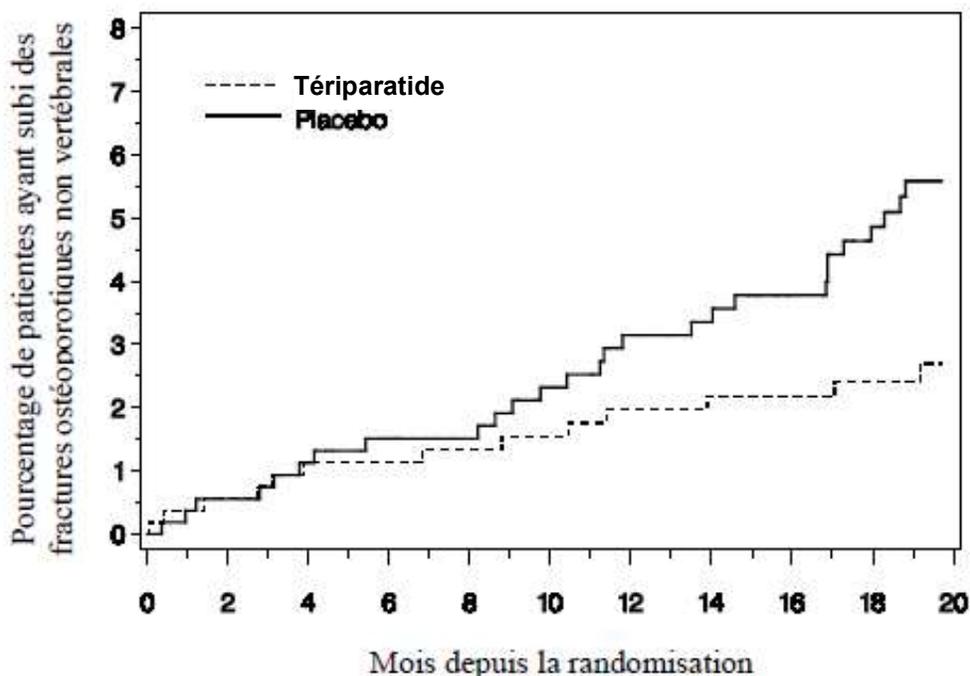
Partie du squelette	Tériparatide injectable (source ADNr) ^a N = 541	Placebo ^a N = 544	Réduction du risque absolu (%)	IC à 95 % (%)	Valeur p
Poignet	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	0,9	(- 0,3, 2,2)	0,178
Côtes	3 (0,6 %)	5 (0,9 %)	0,4	(- 0,8, 1,6)	0,726
Hanche	1 (0,2 %)	4 (0,7 %)	0,6	(- 0,4, 1,5)	0,374
Cheville/pied	1 (0,2 %)	4 (0,7 %)	0,6	(- 0,4, 1,5)	0,374
Humérus	2 (0,4 %)	2 (0,4 %)	0,0	(- 0,9, 0,9)	1,000
Bassin	0	3 (0,6 %)	0,6	(- 0,3, 1,4)	0,249
Autre	6 (1,1 %)	8 (1,5 %)	0,4	(- 1,2, 1,9)	0,789
Total	14 (2,6 %) ^b	30 (5,5 %)	2,9	(0,4, 5,5)	0,020

^a Données indiquées en nombre (%) de femmes ayant présenté des fractures.

Pourcentages comparés d'un groupe de traitement à l'autre à l'aide du test exact de Fisher. Intervalle de confiance (IC) selon la méthode Fleiss.

Le pourcentage cumulé de femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose ayant subi de nouvelles fractures non vertébrales a été moins élevé chez les femmes traitées par la tériparatide injectable (source ADNr) que chez celles recevant le placebo (voir **figure 1**).

Figure 1 Pourcentage cumulé des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose ayant subi de nouvelles fractures ostéoporotiques non vertébrales*



* Ce graphique regroupe toutes les fractures énumérées au **tableau 12** ci-dessus.

Efficacité anti-fracturaire pendant le suivi post-thérapeutique - Au terme du traitement par la tériparatide injectable (source ADNr), 1 262 des femmes ménopausées ayant participé à l'essai de base ont été inscrites à une étude de suivi post-thérapeutique. Après 18 mois, environ 50 % des femmes de chacun des groupes de traitement de l'essai de base avaient commencé un traitement homologué contre l'ostéoporose (autre que la tériparatide injectable (source ADNr)) choisi par leur médecin. On a offert à toutes ces femmes de prendre 1 000 mg de calcium et au moins 400 UI de vitamine D par jour.

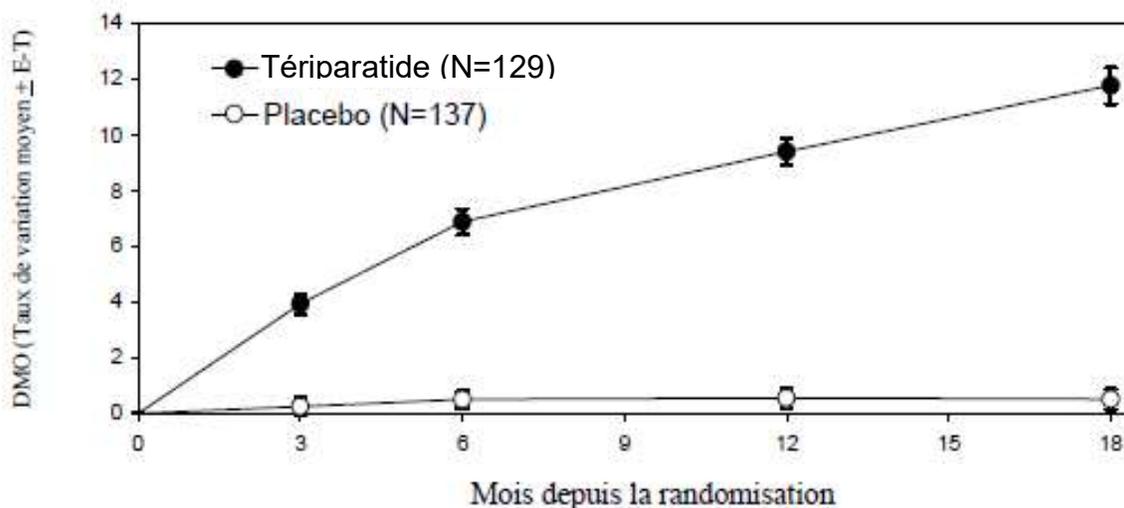
Au cours d'une période médiane de 18 mois après l'arrêt du traitement par la tériparatide injectable (source ADNr), on a observé une réduction significative (40 %) du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales chez les femmes qui avaient été traitées par la tériparatide injectable (source ADNr) par rapport à celles qui avaient reçu le placebo. (La réduction du risque relatif a été semblable avec [41 %] et sans [37 %] traitement contre l'ostéoporose). Pendant la même période d'observation, la réduction du risque de fractures de fragilisation non vertébrales a été de 42 % chez les femmes qui avaient été traitées par la tériparatide injectable (source ADNr) comparativement à celles qui avaient reçu le placebo.

Les résultats de cette étude démontrent que peu importe la démarche thérapeutique adoptée pendant la période de suivi, le risque de fracture était moins élevé chez les femmes qui avaient été traitées par la tériparatide injectable (source ADNr) auparavant.

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

La tériparatide injectable (source ADNr) a augmenté la DMO de la colonne lombaire chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. La **figure 2** illustre les augmentations statistiquement significatives observées après 3 mois et pendant le reste du traitement.

Figure 2 Évolution de la DMO de la colonne lombaire des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose traitées par la tériparatide ou recevant un placebo (femmes pour lesquelles on avait des données pour toutes les mesures)



($p < 0,001$ pour la tériparatide par rapport au placebo à chaque mesure)

On a également observé des augmentations statistiquement significatives de la DMO du col du fémur, de la hanche totale et de l'organisme entier chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose traitées par la tériparatide injectable (source ADNr) (voir **tableau 13**).

Tableau 13 Taux de variation moyen de la DMO entre le début et la fin de l'étude* chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose ayant reçu la tériparatide injectable (source ADNr) ou un placebo

	Tériparatide injectable (source ADNr) N = 541	Placebo N = 544	Différence entre les traitements	IC à 95 % (%)
DMO de la colonne lombaire	9,7	1,1	8,6 ^a	(7,8, 9,4)
DMO du col du fémur	2,8	- 0,7	3,5 ^b	(2,8, 4,2)
DMO de la hanche totale	2,6	- 1,0	3,6 ^b	(2,8, 4,4)
DMO du trochanter	3,5	- 0,2	3,7 ^b	(2,9, 4,5)
DMO de l'intertrochanter	2,6	- 1,3	3,9 ^b	(3,0, 4,8)
DMO du triangle de Ward	4,2	- 0,8	5,0 ^b	(3,5, 6,5)
DMO corporelle totale	0,6	- 0,5	1,0 ^b	(0,4, 1,7)
DMO du tiers distal du radius	- 2,1	- 1,3	- 0,8	(- 1,7, 0,0)
DMO du radius ultradistal	- 0,1	- 1,6	1,5	(- 0,2, 3,3)

* Analyse en intention de traiter; report prospectif des dernières observations

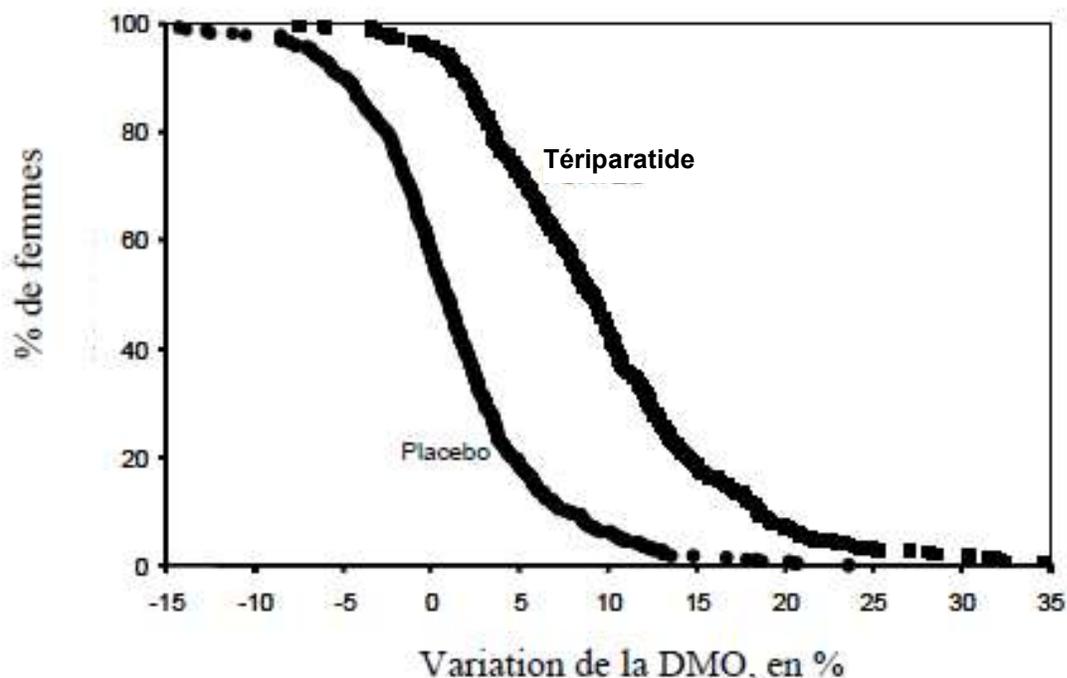
^a p < 0,001 par rapport au placebo

^b p < 0,05 par rapport au placebo

Pourcentages comparés d'un groupe de traitement à l'autre à l'aide du test T.

La **figure 3** illustre la distribution cumulée du taux de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ pour le groupe traité par la tériparatide injectable (source ADNr) et le groupe placebo. Une augmentation de la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ a été observée chez 96 % des femmes ménopausées traitées par la tériparatide injectable (source ADNr) (voir **figure 3**). La DMO de la colonne lombaire a augmenté d'au moins 5 % chez 72 % des patientes traitées par la tériparatide injectable (source ADNr) et d'au moins 10 % chez 44 % de ces patientes.

Figure 3 Pourcentage des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose chez qui le taux de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ a été au moins aussi élevé que la valeur sur l'axe des x (durée médiane du traitement : 19 mois).



Histologie osseuse - Les effets de la tériparatide injectable (source ADNr) sur l'histologie osseuse ont été évalués en pratiquant des biopsies de la crête iliaque chez 35 femmes ménopausées traitées pendant 12 à 24 mois par des suppléments de calcium et de vitamine D et des doses de 20 ou 40 µg par jour de tériparatide injectable (source ADNr). Une minéralisation normale a été observée sans indice de toxicité cellulaire. Les nouveaux tissus osseux formés avec la tériparatide injectable (source ADNr) étaient de qualité normale (comme en témoigne l'absence d'os tissé et de myélofibrose). La tériparatide injectable (source ADNr) a augmenté de façon significative le volume et la connectivité de l'os spongieux, a amélioré la morphologie trabéculaire en favorisant une structure plus lamellaire et a augmenté l'épaisseur corticale.

Traitement pour augmenter la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose primaire ou causée par un hypogonadisme (Étude B3D-MC-GHAJ)

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

La tériparatide injectable (source ADNr) a augmenté la DMO de la colonne lombaire chez des hommes atteints d'ostéoporose primaire ou causée par un hypogonadisme. Des augmentations statistiquement significatives ont été observées après 3 mois et pendant le reste du traitement. Après une période de traitement médiane de 10 mois, la DMO du rachis avait augmenté en moyenne de 5,4 % et celle de la hanche totale de 0,7 % par rapport au placebo. La tériparatide injectable (source ADNr) s'est révélée efficace pour augmenter la DMO de la colonne lombaire indépendamment de l'âge, de la vitesse du renouvellement osseux au départ et de la DMO au départ. Les effets de la tériparatide injectable (source ADNr) sur d'autres parties du squelette sont présentés au **tableau 17**.

Tableau 14 Taux de variation moyen de la DMO entre le début et la fin de l'étude* chez des hommes atteints d'ostéoporose primaire ou causée par un hypogonadisme ayant reçu la tériparatide injectable (source ADNr) ou un placebo pendant une période médiane de 10 mois

	Tériparatide injectable (source ADNr) N = 151	Placebo N = 147	Différence entre les traitements	IC à 95 % (%)
DMO de la colonne lombaire	5,9	0,5	5,3 ^a	(4,4, 6,3)
DMO du col du fémur	1,5	0,3	1,2 ^b	(0,3, 2,2)
DMO de la hanche totale	1,2	0,5	0,6	(- 0,0, 1,3)
DMO du trochanter	1,3	1,1	0,2	(- 0,7, 1,1)
DMO de l'intertrochanter	1,2	0,6	0,6	(- 0,2, 1,3)
DMO du triangle de Ward	2,8	1,1	1,8	(- 0,2, 3,7)
DMO corporelle totale	0,4	- 0,4	0,8	(- 0,1, 1,6)
DMO du tiers distal du radius	- 0,5	- 0,2	- 0,3	(- 0,9, 0,3)
DMO du radius ultradistal	- 0,5	- 0,3	- 0,2	(- 1,1, 0,7)

* Analyse en intention de traiter; report prospectif des dernières observations

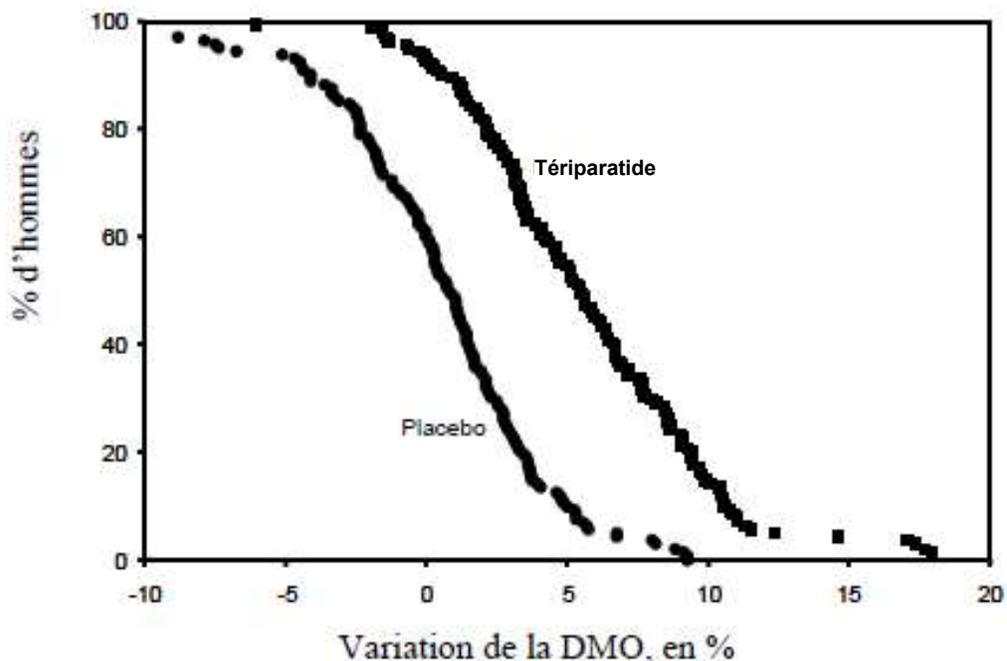
^a p < 0,001 par rapport au placebo

^b p < 0,05 par rapport au placebo

Pourcentages comparés d'un groupe de traitement à l'autre à l'aide du test T.

La **figure 4** illustre la distribution cumulée du taux de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ pour le groupe tériparatide injectable (source ADNr) et le groupe placebo. Une augmentation de la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ a été observée chez 94 % des hommes traités par la tériparatide injectable (source ADNr) pendant une période médiane de 10 mois. La DMO de la colonne lombaire a augmenté d'au moins 5 % chez 53 % des patients traités par la tériparatide injectable (source ADNr) et d'au moins 10 % chez 14 % de ces patients.

Figure 4 Pourcentage des hommes atteints d'ostéoporose primaire ou causée par un hypogonadisme chez qui le taux de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ a été au moins aussi élevé que la valeur sur l'axe des x (durée médiane du traitement : 10 mois).



Traitement des femmes et des hommes atteints d'ostéoporose cortisonique (Étude B3D-US-GHBZ)

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Chez les patients atteints d'ostéoporose cortisonique, la tériparatide injectable (source ADNr) et l'alendronate avaient tous les deux significativement augmenté la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ dès 3 mois et pendant les 24 mois de traitement. Le **tableau 15** montre la variation moyenne de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale et du col du fémur du début du traitement au moment de l'examen du critère d'évaluation principal à 18 mois chez des patients atteints d'ostéoporose cortisonique qui avaient été traités par la tériparatide injectable (source ADNr) ou l'alendronate. L'analyse dans le **tableau 15** comprenait tous les patients pour qui on avait une mesure de la DMO au départ et au moins une autre après le début de l'étude (analyse du report prospectif des dernières observations).

Tableau 15 Variation moyenne de la DMO (g/cm²) selon la méthode des moindres carrés du début à la fin de l'étude chez les femmes et les hommes atteints d'ostéoporose cortisonique pour qui on avait une mesure de la DMO au départ et au moins une mesure subséquente^a, données à 18 mois

	Tériparatide injectable (source ADNr) à 20 µg/jour (N = 214)		Alendronate à 10 mg/jour (N = 214)		Différence entre les traitements (IC à 95 %)
	n	Variation de la DMO (%)	n	Variation de la DMO (%)	
Colonne lombaire	198	0,059 (7,2 %)	195	0,028 (3,4 %)	0,031 (0,021, 0,041) ^b
Hanche totale	185	0,026 (3,6 %)	176	0,017 (2,2 %)	0,009 (0,003, 0,015) ^c
Col du fémur	185	0,024 (3,7 %)	176	0,014 (2,1 %)	0,010 (0,002, 0,018) ^d

^a Les variations réelles (taux de variation) de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale et du col du fémur du début à la fin de l'étude (report prospectif des dernières observations, 18 mois) dans un groupe étaient significatives ($p < 0,01$) avec la tériparatide injectable (source ADNr) et avec l'alendronate.

^b $p < 0,001$, la tériparatide injectable (source ADNr) par rapport à l'alendronate

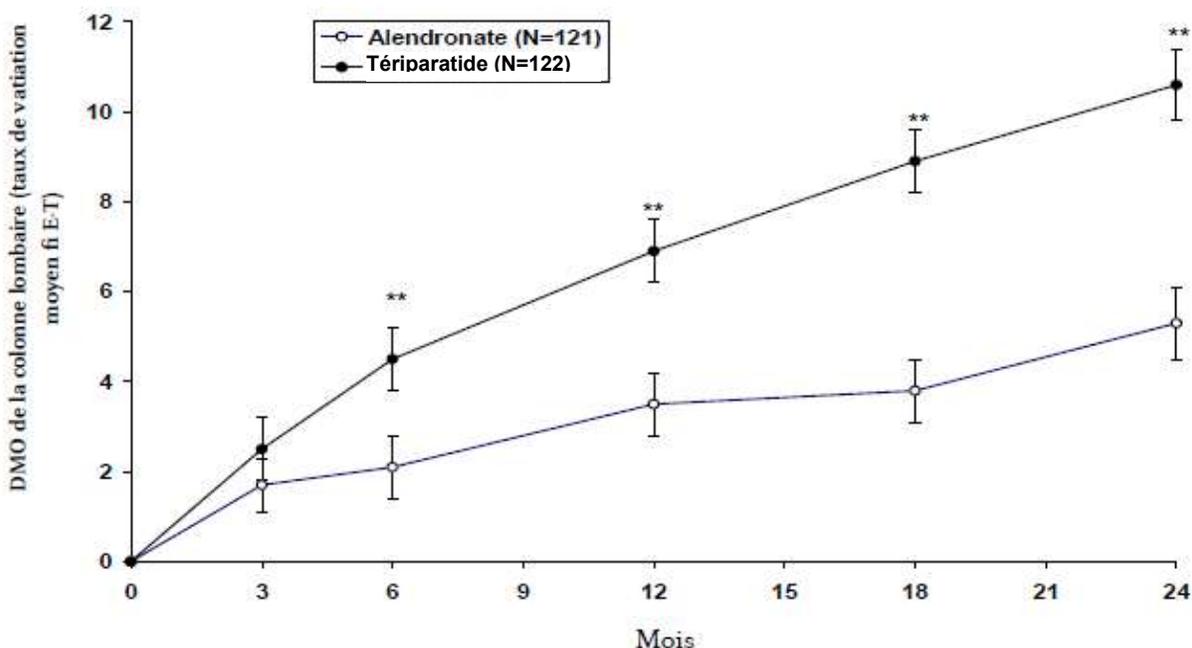
^c $p < 0,01$, la tériparatide injectable (source ADNr) par rapport à l'alendronate

^d $p < 0,05$, la tériparatide injectable (source ADNr) par rapport à l'alendronate

Les valeurs p entre les groupes de traitement ont été obtenues à l'aide du modèle d'analyse de la variance suivant :
Variation réelle de la DMO = traitement + région + emploi antérieur de bisphosphonates + sexe.

La **figure 5** montre le taux de variation moyen de la DMO de la colonne lombaire par rapport au départ chez les patients traités par la tériparatide injectable ou l'alendronate pour qui on avait des mesures de la DMO à chaque moment de l'étude. Après 6, 12, 18 et 24 mois de traitement, les augmentations de la DMO de la colonne lombaire entraînées par la tériparatide injectable étaient significativement plus élevées que celles observées avec l'alendronate ($p < 0,001$ pour la tériparatide injectable par rapport à l'alendronate). Les effets relatifs de la tériparatide injectable et de l'alendronate étaient cohérents dans les sous-groupes définis selon le sexe, l'âge, la région géographique, l'indice de masse corporelle, les maladies sous-jacentes, les fractures vertébrales préexistantes, la dose de glucocorticoïde au départ, l'utilisation antérieure de bisphosphonates et l'arrêt des glucocorticoïdes pendant l'essai.

Figure 5 Taux de variation de la DMO de la colonne lombaire (g/cm²) chez les femmes et les hommes atteints d'ostéoporose cortisonique (patients pour qui il y a des données au départ et à chaque visite jusqu'à 24 mois)



** p < 0,001, la téríparatide injectable (source ADNr) par rapport à l'alendronate

Les taux de variation moyens de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale et du col du fémur ont augmenté de 1,7 % (0,014 g/cm²), 0,9 % (0,007 g/cm²) et 0,4 % (0,002 g/cm²) de plus, respectivement, entre le dix-huitième et le vingt-quatrième mois chez les patients atteints d'ostéoporose cortisonique traités par la téríparatide injectable (source ADNr).

Effet sur les fractures vertébrales et non vertébrales

Durant la phase primaire de 18 mois de l'étude B3D-US-GHBZ, 18 patients du groupe alendronate et 13 du groupe téríparatide injectable (source ADNr) ont subi des fractures vertébrales ou non vertébrales. Un patient du groupe alendronate a subi les deux types de fractures.

Une analyse de 336 radiographies de la colonne vertébrale effectuées à 18 mois a montré que 10 (6,1 %) patients du groupe alendronate avaient subi une nouvelle fracture vertébrale par rapport à 1 (0,6 %) patient du groupe téríparatide injectable (source ADNr). De nouvelles fractures non vertébrales ont été signalées par 8 (3,7 %) des patients du groupe alendronate et 12 (5,6 %) de ceux du groupe téríparatide injectable (source ADNr). À 36 mois, l'analyse des radiographies de la colonne a montré que 13 des 169 patients (7,7 %) du groupe alendronate avaient subi une nouvelle fracture vertébrale par rapport à 3 des 173 patients du groupe téríparatide injectable (source ADNr) (1,7 %). Tandis que, 15 des 214 patients du groupe alendronate (7,0 %) avaient subi des fractures non vertébrales par rapport à 16 des 214 patients du groupe téríparatide injectable (source ADNr) (7,5 %).

Traitement continu de 2 ans de l'ostéoporose par la tériparatide injectable (source ADNr) chez les femmes ménopausées (Étude B3D-EW-GHCA)

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Dans le cadre de l'étude B3D-EW-GHCA, 503 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère et ayant subi une fracture de fragilisation au cours des 3 années précédentes (83 % avaient reçu un traitement contre l'ostéoporose) ont été traitées par la tériparatide injectable (source ADNr) pendant 24 mois au maximum. À 24 mois, les augmentations moyennes de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale et du col du fémur par rapport au départ étaient de 0,076 g/cm² (10,5 %), 0,018 g/cm² (2,6 %) et 0,024 g/cm² (3,9 %), respectivement. Les augmentations moyennes de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale et du col du fémur de 18 à 24 mois étaient de 0,011 g/cm² (1,4 %), 0,008 g/cm² (1,2 %) et 0,010 g/cm² (1,6 %), respectivement.

18 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

Toxicité aiguë – Deux études ont été conduites, chacune avec 344 rats Fischer. Les études ont indiqué que la tériparatide n'a pas d'effets toxiques aigus. Aucun décès n'est survenu chez des rats ayant reçu des doses de 1 000 mcg/kg (540 fois la dose chez l'humain) ni chez des souris ayant reçu des doses de 10 000 mcg/kg (2 700 fois la dose chez l'humain).

Toxicité à long terme - Les principaux effets produits par la tériparatide au cours des études sur les effets de doses répétées chez le rat et le singe d'une durée maximale d'un an ont été directement ou indirectement liés aux effets pharmacologiques connus de la PTH sur le métabolisme osseux et la régulation des ions minéraux. On estime que le degré d'exposition systémique des rats et des singes à la tériparatide aux niveaux sans effet nocif observé (NOAEL) dans le cadre des études à long terme était 2 à 5 fois supérieur à celui observé chez des humains ayant reçu une injection de la tériparatide injectable (source ADNr) à 20 mcg/jour.

Cancérogénicité - Deux essais biologiques de cancérogénicité ont été effectués chez des rats Fischer 344. Au cours de la première étude, des rats et rates ont reçu une injection sous-cutanée de 5, 30 ou 75 mcg/kg/jour de tériparatide pendant 24 mois à partir de l'âge de 2 mois. Ces doses ont produit, respectivement, des degrés d'exposition systémique 3, 20 et 60 fois supérieurs à celui observé chez des humains ayant reçu une injection sous-cutanée de 20 µg (selon une comparaison des SSC). Le traitement par la tériparatide a entraîné une augmentation marquée et proportionnelle à la dose de l'incidence d'ostéosarcomes, tumeur osseuse maligne rare, tant chez les rats que les rates. Des ostéosarcomes ont été observés à toutes les doses et l'incidence a atteint 40 à 50 % chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée. La tériparatide a également entraîné une augmentation proportionnelle à la dose du nombre d'ostéoblastomes et d'ostéomes chez les animaux des deux sexes. Aucun ostéosarcome, ostéoblastome ou ostéome n'a été observé chez les animaux témoins non traités. Chez le rat, les tumeurs osseuses s'accompagnaient d'une augmentation marquée de la masse osseuse et d'une hyperplasie focale des ostéoblastes.

La deuxième étude, d'une durée de 2 ans, a été menée afin de déterminer les effets de la durée du traitement et de l'âge de l'animal sur le développement des tumeurs osseuses. Des doses de 5 et 30 mcg/kg (équivalant à 3 et 20 fois le degré d'exposition produit chez l'humain par une dose de 20 mcg, selon une comparaison des SSC) ont été injectées par voie sous-cutanée à des rates âgées de 2 à 26 mois pendant des périodes différentes. Cette étude a montré que l'apparition d'ostéosarcomes, d'ostéoblastomes et d'ostéomes dépendait de la dose et de la

durée d'exposition. Des tumeurs osseuses ont été observées chez les rates impubères âgées de 2 mois qui ont reçu des doses de 30 mcg/kg/jour pendant 24 mois ou des doses de 5 ou 30 mcg/kg/jour pendant 6 mois. Des tumeurs osseuses ont également été observées chez les rates pubères âgées de 6 mois qui ont reçu des doses de 30 mcg/kg/jour pendant 6 ou 20 mois. Aucune tumeur n'a été décelée chez les rates pubères âgées de 6 mois qui ont reçu des doses de 5 mcg/kg/jour pendant 6 ou 20 mois. Selon les résultats, il n'y avait aucune différence en termes de susceptibilité aux tumeurs osseuses associées au traitement par la tériparatide entre les rates pubères et impubères.

La signification de ces résultats pour l'humain est inconnue. Aucun cas d'ostéosarcome n'a été observé durant les études cliniques sur la tériparatide.

Mutagénicité - La tériparatide n'a pas eu d'effets génotoxiques dans les tests suivants : le test d'Ames sur la mutagenèse des bactéries, l'analyse des mutations des cellules mamméliennes du lymphome de la souris, l'analyse des aberrations chromosomiques des cellules ovariennes de hamsters chinois avec et sans activation métabolique, et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris (tableau 17).

Altération de la fécondité - La tériparatide n'a pas eu d'effets sur la fécondité des rats et rates à des doses allant jusqu'à 300 mcg/kg (160 fois la dose chez l'humain selon la surface corporelle, en mcg/m²).

La tériparatide n'a entraîné aucun effet tératogène chez le rat, la souris et le lapin. Aucun effet important sur le développement des embryons/fœtus n'a été observé chez des rates et des souris femelles qui ont reçu des doses de tériparatide allant jusqu'à 1 000 mcg/kg (270 à 540 fois la dose chez l'humain selon la surface corporelle, en mcg/m²).

Des mortalités embryonnaires et fœtales ainsi que des réductions de la taille des portées sont survenues chez des lapines gravides ayant reçu des doses quotidiennes de 3 à 100 µg/kg de tériparatide. L'embryotoxicité observée chez les lapines peut être liée aux augmentations des taux sanguins de calcium ionisé.

Les effets sur le développement observés au cours d'une étude périnatale/postnatale chez le rat ont été limités à un léger retard de croissance des petits à des doses ≥ 225 mcg/kg (plus de 120 fois la dose chez l'humain selon la surface corporelle, en mcg/m²) et une diminution de l'activité motrice des petits à des doses de 1 000 mcg/kg.

Études de toxicologie spéciales - Chez le singe, l'administration de tériparatide par voie sous-cutanée à raison de 40 mcg/kg/jour pendant environ 4 mois a entraîné des modifications histologiques rénales qui étaient en grande partie réversibles et qui avaient eu un effet limité sur la fonction rénale. Toutefois, aucune modification histopathologique liée au médicament n'a été observée dans les reins de guenons pubères ovariectomisées qui ont reçu des doses de tériparatide allant jusqu'à 5 mcg/kg/jour pendant 12 ou 18 mois.

Deux études d'une durée limitée sur les effets de doses répétées, l'une de 2 semaines et l'autre, de 8 semaines, ont été menées chez le chien. Les groupes traités ont reçu soit des injections sous-cutanées quotidiennes de tériparatide soit des comprimés de tériparatide par voie transmuqueuse, dans les deux cas à raison de 2 µg/kg/jour au cours de l'étude de 2 semaines et de 0,5 µg/kg/jour au cours de l'étude de 8 semaines. Des augmentations transitoires légères à modérées du taux sanguin de calcium ionisé sont survenues dans tous les

groupes traités par la tériparatide au cours des deux études. Des lésions tubulaires rénales minimales à modérées sont apparues seulement chez les chiens ayant reçu la tériparatide par voie transmuqueuse pendant 8 semaines, et l'un des chiens a présenté des signes d'insuffisance rénale, soit des élévations de l'urémie et de la créatinémie accompagnées d'une hypercalcémie manifeste. Ces observations sont conformes au degré élevé de sensibilité des chiens aux effets hypercalcémians connus de la PTH.

19 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Forteo[®] (250 mcg/mL dans un stylo-injecteur pré-rempli contenant 3 mL; 250 mcg/mL dans un stylo-injecteur pré-rempli contenant 2.4 mL), numéro de contrôle de la présentation 128554, Monographie de produit, Eli Lilly Canada Inc. (9 février 2010)