

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

Pr **THYROGEN®**

Thyrotropine alfa pour injection

Poudre lyophilisée à reconstituer pour injection intramusculaire

1,1 mg / vial (0,9 mg/mL)

Thyréostimuline humaine

Classe ATC : H01AB01

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest
Toronto, ON
M2R 3T4
www.sanofi.ca

Date d'approbation initiale:
31 mai 2002

Date de révision:
11 avril 2024

s-a version 2.0 datée du 11 avril 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 284003

TABEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	6
1.2 Personnes âgées.....	6
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.3 Reconstitution	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée.....	8
4.6 Acquisition d'images et interprétation	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Allaitement	16
7.1.3 Enfants (< 18 ans)	16
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables	16
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	16
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques.....	23
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché	23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	24
9.4 Interactions médicament-médicament	24

9.5	Interactions médicament-aliment	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action	25
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	28
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	28
14	ESSAIS CLINIQUES.....	30
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	30
14.2	Résultats des études	37
15	MICROBIOLOGIE	43
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	43
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

THYROGEN® (thyrotropine alfa pour injection) est indiqué comme :

- Traitement d'appoint pour stimulation préthérapeutique en vue d'une ablation à l'iode radioactif du tissu thyroïdien résiduel chez des patients maintenus sous hormonothérapie thyroïdienne freinatrice (HTTF) qui ont subi une thyroïdectomie totale ou quasi totale pour un cancer bien différencié de la thyroïde, sans signe de cancer thyroïdien métastatique à distance.
- Agent diagnostique d'appoint pour le dosage de la thyroglobuline (Tg) sérique, avec ou sans scintigraphie à l'iode radioactif, pour le suivi des patients atteints d'un cancer bien différencié de la thyroïde.

Usages cliniques possibles :

1. Le traitement par THYROGEN® peut être utilisé en association avec l'iode radioactif (¹³¹I) pour l'ablation du tissu thyroïdien résiduel après une thyroïdectomie totale ou quasi totale chez des patients ne présentant aucun signe de cancer thyroïdien métastatique à distance.
2. Le dosage de la Tg rehaussé par THYROGEN® peut être utilisé chez les patients dont le taux de Tg est indécélable alors qu'ils se trouvent sous hormonothérapie thyroïdienne freinatrice (HTTF), dans le but d'écarter un diagnostic de cancer résiduel ou récurrent de la thyroïde.
3. Le dosage de la Tg rehaussé par THYROGEN® peut être utilisé chez les patients qui ont besoin d'un dosage de la Tg sérique et d'une scintigraphie à l'iode radioactif, mais qui refusent de suspendre leur HTTF pour subir ces tests.
4. Le traitement par THYROGEN® et le dosage de la Tg rehaussé par THYROGEN® peuvent être utilisés chez les patients qui sont incapables d'obtenir une réponse adéquate de leur thyroïdostimuline (ou TSH, pour *thyroid stimulating hormone*) endogène après sevrage de l'HTTF ou chez qui ce sevrage serait médicalement contre-indiqué.

Ce dont il faut tenir compte lors de l'utilisation de THYROGEN® :

1. Les cliniciens utilisent une vaste gamme d'activités d'iode radioactif pour parvenir à l'ablation du tissu résiduel. Les études publiées sur l'utilisation de THYROGEN® pour parvenir à l'ablation du tissu résiduel ont eu recours à des activités d'iode radioactif de 1,1 GBq (30 mCi) à 4,1 GBq (100 mCi) et l'étude de Genzyme a utilisé 3,7 GBq (100 mCi) ± 10 % chez tous les patients. De multiples facteurs influent sur la décision de l'activité d'iode radioactif à administrer pour un patient donné, par exemple, la taille du tissu résiduel (dépendant de l'ampleur de la résection chirurgicale) et le risque perçu de récurrence du cancer thyroïdien chez le patient (dépendant de l'âge du patient, du type et de la taille de la tumeur primaire et de l'étendue de la maladie). Les activités d'iode radioactif à hauteur de 3,7 GBq (100 mCi) ou plus permettent une ablation du tissu résiduel plus fréquemment que les activités moindres, mais peuvent être associées plus souvent à des complications du traitement par iode radioactif, comme douleur et œdème des glandes salivaires, sécheresse de la bouche persistante, sécheresse des yeux ou

dysgueusie. On dispose de plus en plus de données sur l'administration de THYROGEN® en association avec d'autres activités d'iode radioactif, en particulier avec des doses aussi faibles que 1,1 GBq (30 mCi), et deux essais prospectifs d'envergure, avec répartition aléatoire et dont les résultats ont été publiés, visant à comparer des doses de 1,1 GBq (30 mCi) et de 3,7 GBq (100 mCi) n'ont montré aucune différence importante quant aux taux d'ablation du tissu résiduel entre les deux activités d'iode radioactif et Thyrogen® avec des méthodes de suppression de l'hormone thyroïdienne pour la stimulation de la TSH.

2. **Même si le dosage de la Tg rehaussé par THYROGEN® est réalisé en association avec une scintigraphie à l'iode radioactif, il reste un risque de passer à côté d'un diagnostic de cancer de la thyroïde ou d'en sous-estimer l'ampleur. Par conséquent, un dosage de la Tg après sevrage de l'HTTF, allié à une scintigraphie à l'iode radioactif, continue d'être la modalité diagnostique standard pour confirmer la présence, la localisation et l'étendue d'un cancer de la thyroïde.**
3. Bien que THYROGEN® se soit révélé non inférieur au sevrage de l'HTTF, selon une absorption < 0,1 % du marqueur radioactif dans le lit thyroïdien à 24 heures dans une étude sur l'ablation post-chirurgicale du tissu thyroïdien résiduel, les données sur l'issue clinique à long terme sont limitées. Compte tenu de l'expérience clinique relativement restreinte avec THYROGEN® dans l'ablation du tissu résiduel, il est impossible de conclure que l'issue à long terme du cancer de la thyroïde serait équivalente après l'utilisation de THYROGEN® ou le recours au sevrage de l'HTTF pour l'élévation de la TSH avant l'ablation du tissu résiduel.
4. Les taux de Tg rehaussés par THYROGEN® sont en général inférieurs aux taux obtenus après sevrage de l'HTTF. Le degré de corrélation entre les taux de Tg rehaussés par THYROGEN® et les taux de Tg après sevrage de l'HTTF n'a pas fait l'objet d'études adéquates.
5. Un taux nouvellement décelable de Tg, une éventuelle élévation du taux de Tg après l'administration de THYROGEN®, ou un fort indice de suspicion de maladie métastatique, même si la scintigraphie à l'iode radioactif et THYROGEN® se révèle négative ou de faible degré, devraient justifier des examens plus approfondis, comme un test après sevrage de l'HTTF, afin de confirmer la localisation et l'étendue du cancer de la thyroïde. D'autre part, aucun des 31 patients étudiés dont les taux de Tg étaient indécélables avec THYROGEN® (< 2,5 ng/mL) ne souffrait de maladie métastatique. Par conséquent, un taux de Tg indécélable après rehaussement par THYROGEN® suggère l'absence de maladie cliniquement significative.
6. Les décisions quant à la réalisation d'une scintigraphie avec l'iode radioactif et THYROGEN®, en conjonction avec un dosage sérique de la Tg rehaussé par THYROGEN®, et quant au sevrage de l'HTTF, le cas échéant, sont complexes. Parmi les facteurs dont il faut tenir compte lors de telles décisions, mentionnons la sensibilité du dosage de Tg utilisé, le taux de Tg obtenu avec THYROGEN® et l'indice de suspicion à l'égard de lésions locales ou métastatiques, récurrentes ou persistantes. Lors des essais cliniques, les épreuves diagnostiques combinées, avec dosage de la Tg et scintigraphie, ont amélioré la précision diagnostique de THYROGEN® dans certains cas.

7. Les signes et symptômes d'hypothyroïdie qui accompagnent le sevrage de l'HTTF, sont évités avec THYROGEN® (voir PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES, 14 ESSAIS CLINIQUES, Signes et symptômes d'hypothyroïdie et Qualité de vie).

1.1 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Gériatrie (> 65 ans) : Selon les résultats d'essais contrôlés, aucune différence ne s'observe quant à l'innocuité et l'efficacité de THYROGEN® chez des patients adultes, qu'ils soient âgés de moins ou de plus de 65 ans.

Il faut analyser soigneusement le rapport bénéfices: risques chez les patients âgés à risque élevé qui présentent des tumeurs thyroïdiennes actives et/ou chez les patients atteints de maladie cardiaque (p. ex., valvulopathie, cardiomyopathie, coronaropathie ou problème actuel ou passé de tachyarrythmie) qui doivent recevoir THYROGEN®.

2 CONTRE-INDICATIONS

Patients qui présentent une hypersensibilité à Thyrogen® (thyrotropine alfa pour injection) ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans la composition de la préparation ou de son contenant. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités) Pour une liste complète de ces ingrédients, voir 0 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Thyrogen® (thyrotropine alfa pour injection) ne peut être administré que par voie intramusculaire. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les injections de Thyrogen® (thyrotropine alfa pour injection) doivent être administrées sous la surveillance d'un professionnel de la santé qui connaît bien la prise en charge du cancer de la thyroïde.
- Thyrogen® doit être administré uniquement par voie intramusculaire. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Un schéma à deux injections est recommandé pour l'administration de Thyrogen®.

Le schéma à deux injections se compose de Thyrogen® 0,9 mg par voie intramusculaire (i.m.), suivi d'une seconde injection de 0,9 mg i.m. 24 heures plus tard.

Après reconstitution avec 1,2 mL d'eau stérile pour injection, USP, 1,0 mL de solution (renfermant 0,9 mg de thyrotropine alfa), Thyrogen® est administré par **injection intramusculaire** dans le muscle fessier.

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée dans la population pédiatrique; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans cette population.

4.3 Reconstitution

Thyrogen® doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour injection. Un seul flacon de Thyrogen® est requis pour chaque injection.

Mode d'emploi (par technique aseptique)

Reconstitution :

Ajouter 1,2 mL d'eau stérile pour injection, USP, au flacon renfermant la poudre de Thyrogen®. Remuer délicatement le contenu du flacon jusqu'à dissolution complète. Ne pas agiter vigoureusement. Lorsque la solution est reconstituée selon le mode d'emploi, sa concentration est de 0,9 mg de thyrotropine alfa par mL.

La solution reconstituée de Thyrogen® doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser des flacons qui contiendraient des particules ou dont la solution serait trouble ou décolorée. Le pH de la solution reconstituée est de 6,5 – 7,5.

Prélever 1,0 mL de solution Thyrogen® à partir du flacon du produit. Cela correspond à environ 0,9 mg de thyrotropine alfa à injecter.

Thyrogen® ne renferme aucun agent de conservation.

La solution de Thyrogen® doit être injectée dans les trois heures qui suivent; par contre, la solution de Thyrogen® restera chimiquement stable pendant une période allant jusqu'à 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Il est important de noter que la sécurité microbiologique dépend des conditions d'asepsie durant la préparation de la solution.

Chaque flacon de Thyrogen® et chaque flacon de diluant est destiné à un usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

La préparation de Thyrogen® pour injection ne doit pas être mélangée à d'autres substances.

Tableau 1 – Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume approximatif disponible	Concentration nominale par mL
5 cc	1,2 mL	~ 1,2 mL	0,9 mg/mL

4.4 Administration

Thyrogen® ne doit être administré que par voie intramusculaire dans le muscle fessier. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

4.5 Dose oubliée

Sans objet

4.6 Acquisition d'images et interprétation

Les paramètres suivants ont été utilisés lors de la seconde étude de phase III et ils sont recommandés pour la scintigraphie à l'iode radioactif :

- Pour une scintigraphie ou pour un traitement à l'iode radioactif, administrer l'iode radioactif 24 heures après la dernière injection de Thyrogen®. La scintigraphie diagnostique doit être réalisée 48 heures après l'administration de l'iode radioactif, tandis que l'imagerie post-thérapeutique peut être retardée quelques jours de plus pour permettre un ralentissement de l'activité de base.
- Une activité diagnostique de 148 MBq (4 mCi) d'iode radioactif doit être utilisée.
- Les images du corps entier doivent être acquises pendant un minimum de 30 minutes et/ou doivent comporter au moins 140 000 coups.
- Pour des images simples (ponctuelles) des régions du corps, les temps de balayage doivent être de 10 à 15 minutes ou moins si le nombre minimum de coups est atteint plus tôt (c.-à-d., 60 000 coups pour une caméra à grand champ de visualisation, 35 000 coups pour une caméra à petit champ de visualisation).

Pour l'ablation à l'iode radioactif du tissu thyroïdien résiduel, l'activité d'iode radioactif est soigneusement choisie à la discrétion du spécialiste en médecine nucléaire.

Pour le dosage de la Tg sérique, l'échantillon sérique doit être prélevé 72 heures après l'injection finale de Thyrogen®.

5 SURDOSAGE

Les données sur l'exposition à une dose excédant la dose recommandée se limitent à des études cliniques et à un programme thérapeutique spécial. Trois patients des essais cliniques et un patient du programme thérapeutique spécial ont manifesté des symptômes après avoir reçu Thyrogen® (thyrotropine alfa pour injection) à des doses supérieures aux doses recommandées. Deux patients ont souffert de nausées après une dose i.m. de 2,7 mg et chez l'un de ces patients, l'incident s'est accompagné de faiblesse, d'étourdissements et de céphalées. Le troisième patient a manifesté des

nausées, des vomissements et des bouffées vasomotrices après avoir reçu une dose i.m. de 3,6 mg. Dans le cadre du programme thérapeutique spécial, un patient non thyroïdectomisé âgé de 77 ans a reçu quatre doses de Thyrogen® de 0,9 mg en six jours. Il a présenté une fibrillation auriculaire, une décompensation cardiaque et un infarctus du myocarde fatal deux jours plus tard.

Un autre patient inscrit à un essai clinique qui a reçu un bolus i.v. simple de 0,3 mg de Thyrogen® a présenté des signes marqués de nausées, vomissements, diaphorèse, hypotension (baisse de la TA de 115/66 mm Hg à 81/44 mm Hg) et tachycardie (accélération de la fréquence cardiaque de 75 à 117 bpm), 15 minutes après l'injection.

Au besoin, il faut envisager le traitement des symptômes en cas de problèmes cardiaques.

En cas de surdosage, on peut envisager une évaluation du bilan liquidien et l'administration de liquides et/ou d'un antiémétique.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Thyrogen® (thyrotropine alfa pour injection) est présenté sous la forme d'un produit stérile apyrogène lyophilisé. Il est offert avec une trousse qui contient deux flacons de 1,1 mg (7-26 IU/mg) de Thyrogen® (voir 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES).

Composition :

La composition quantitative de chaque flacon du médicament lyophilisé est :

Thyrotropine alfa	1.1 mg
Mannitol	36 mg
Phosphate de sodium	
Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté	1.4 mg
Hydrogénophosphate de disodium heptahydraté	3.7 mg
Chlorure de sodium	2.4 mg
Azote	qs

Thyrogen® ne contient aucun agent de conservation.

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Par injection intramusculaire dans le muscle fessier	Poudre lyophilisée/ 0,9 mg/mL ¹	Le produit ne contient aucun ingrédient non médicinal cliniquement important. Ingrédients non médicinaux : Mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydrogénophosphate de disodium heptahydraté, chlorure de sodium, azote, eau stérile pour injection

¹Thyrogen® est présenté sous forme de poudre lyophilisée stérile pour reconstitution dans un flacon de verre silicaté transparent de type 1 de 5,0 mL, surmonté d'un bouchon gris de butylcaoutchouc siliconé de 20 mm, d'une bague d'inviolabilité à anneau de rupture numéro 6 de 20 mm et d'une capsule de plastique faite d'un agent de diméthicone siliconant.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

L'utilisation intraveineuse a donné lieu à un déclenchement rapide des symptômes suivants : graves nausées, vomissements, diaphorèse, hypotension et tachycardie. Cela s'est produit chez un patient inscrit à un essai clinique qui avait reçu 0,3 mg de Thyrogen® sous forme de bolus i.v. simple, et qui a manifesté des signes marqués de nausées, vomissements, diaphorèse, hypotension (baisse de la TA de 115/66 mm Hg à 81/44 mm Hg) et tachycardie (accélération de la fréquence cardiaque de 75 à 117 bpm) 15 minutes après l'injection.

Les injections de Thyrogen® doivent être supervisées par un professionnel de la santé qui connaît bien la prise en charge du cancer de la thyroïde. Thyrogen® ne doit être administré que par voie intramusculaire dans le muscle fessier. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

La prudence s'impose lorsque Thyrogen® est administré à des patients qui ont déjà été traités au moyen de thyrostimuline d'origine bovine. Plus particulièrement, les patients qui ont déjà présenté des réactions d'hypersensibilité à la thyrostimuline bovine ou humaine pourraient être exposés à un risque plus grand à l'égard de telles réactions à Thyrogen® et les précautions appropriées s'imposent.

Le recours à la scintigraphie du corps entier (SCE) et au dosage de la Tg après l'administration de Thyrogen® améliore la sensibilité du dépistage des cellules thyroïdiennes cancéreuses résiduelles par rapport à l'utilisation de l'une ou de l'autre isolément.

En raison de l'augmentation des taux de TSH consécutive à l'administration de Thyrogen® (0,9 mg x 2), les patients atteints d'un cancer de la thyroïde porteurs d'une maladie métastatique, particulièrement localisée à des espaces confinés (p. ex., cerveau, moelle épinière, orbites ou tissus mous du cou) pourraient être sujets à un œdème localisé ou à une hémorragie en foyers au siège de ces métastases.

L'hypertrophie du tissu thyroïdien résiduel ou des métastases peut également survenir et risque d'entraîner des symptômes aigus selon la localisation anatomique du tissu. On recommande d'envisager une corticothérapie préthérapeutique pour les patients chez qui une expansion localisée de la tumeur risquerait de comprimer des structures anatomiques vitales (p. ex., trachée, système nerveux central ou métastases pulmonaires macroscopiques étendues) avant l'administration de Thyrogen® (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Le traitement d'appoint par Thyrogen® pour l'ablation à l'iode radioactif du tissu thyroïdien résiduel après une thyroïdectomie totale ou quasi totale ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent des métastases à distance de leur cancer de la thyroïde.

Il faut analyser soigneusement le rapport bénéfices:risques chez les patients âgés à risque élevé qui présentent des tumeurs thyroïdiennes actives et à qui on administre Thyrogen®. Cela peut entraîner des palpitations ou des troubles du rythme cardiaque (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L'élimination de Thyrogen® est significativement plus lente chez les patients souffrant de maladie rénale terminale et dépendants de la dialyse, ce qui résulte en une augmentation prolongée des taux de TSH (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L'expérience acquise depuis la mise en marché fait état de rares rapports d'incidents ayant entraîné la mort dans les 24 heures suivant l'administration de Thyrogen® à des patients présentant de nombreux problèmes médicaux graves. Pour les patients chez qui l'hyperthyroïdie induite par Thyrogen® risquerait d'avoir de graves conséquences, on peut envisager l'hospitalisation pour l'administration de Thyrogen® et pour une observation post-thérapeutique. Ces patients pourraient être entre autres ceux qui présentent une maladie cardiaque connue, ceux dont la maladie métastatique est étendue ou qui présentent d'autres maladies sous-jacentes graves connues.

Interprétation des résultats

Comme avec d'autres modalités diagnostiques, des résultats faux-négatifs sont possibles avec Thyrogen®. En présence d'un fort indice de suspicion de maladie métastatique persistante, une SCE avec dosage de la Tg doit être envisagée pour confirmer le diagnostic après un sevrage de l'HTTF.

Les anticorps antithyroglobuline (Tg) peuvent fausser les résultats du dosage de la Tg et rendre les taux de Tg impossibles à interpréter. Par conséquent, même en présence de résultats négatifs ou de bas grade à la scintigraphie avec l'iode radioactif et Thyrogen®, il faut envisager d'évaluer les patients plus en profondeur au moyen, par exemple, d'une scintigraphie de contrôle avec sevrage de l'HTTF, afin de déterminer la localisation et l'étendue du cancer de la thyroïde.

La présence d'anticorps dirigés contre la TSH n'a pas été signalée chez les patients traités à ce jour. Par contre, l'exposition a été limitée à 27 patients qui ont reçu Thyrogen® à plus d'une occasion dans le cadre des essais cliniques et qui sont demeurés séronégatifs. Plusieurs rapports ont mentionné des manifestations d'hypersensibilité, notamment urticaire, érythème cutané, prurit, bouffées vasomotrices et signes et symptômes respiratoires (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude animale à long terme n'a évalué la toxicité ou le potentiel cancérigène de Thyrogen®. Thyrogen® ne s'est pas révélé mutagène lors d'un test de mutation bactérienne inverse.

Chez les patients atteints de cancer de la thyroïde, plusieurs cas de croissance tumorale accélérée ont été signalés lors du sevrage de l'HTTF à des fins diagnostiques, par suite de l'élévation prolongée des taux de TSH.

Il existe une possibilité théorique que Thyrogen®, comme le sevrage de l'HTTF, entraîne une stimulation de la croissance tumorale. Lors d'essais cliniques sur la thyrotropine alfa, qui donne lieu à une augmentation de courte durée des taux de TSH, aucun cas de croissance tumorale n'a été signalé.

Par contre, en raison de l'augmentation des taux de TSH consécutive à l'administration de Thyrogen®, les patients atteints d'un cancer de la thyroïde porteurs d'une maladie métastatique, particulièrement localisée à des espaces confinés (par exemple, cerveau, moelle épinière, orbites ou tissus mous du cou) pourraient être sujets à un œdème localisé ou à une hémorragie en foyers au siège de ces métastases. Avant l'administration de Thyrogen®, on recommande d'envisager une corticothérapie préthérapeutique pour les patients chez qui une expansion localisée de la tumeur risquerait de comprimer des structures anatomiques vitales.

Cardiovasculaire

Trois patients inscrits aux essais cliniques et/ou au programme d'accès humanitaire ont souffert de thromboembolie. Parmi 152 patients inscrits à l'étude diagnostique TSH92-0601, un patient présentant des métastases étendues a subi une embolie pulmonaire fatale huit jours après avoir reçu Thyrogen®. Parmi 115 patients atteints de cancers avancés traités dans le cadre du programme d'accès humanitaire, deux ont souffert de thrombose veineuse profonde (TVP) au chapitre des réactions indésirables.

Dans la base de données établie après la mise en marché, on note plusieurs rapports de TVP et/ou d'embolie pulmonaire chez des patients ayant reçu Thyrogen®. Une patiente prenait un contraceptif oral concomitant et les autres patients avaient été hospitalisés pendant de longues périodes et/ou souffraient de maladie métastatique étendue avant l'incident thromboembolique.

La prudence s'impose lorsqu'on administre Thyrogen® à des patients qui ont des antécédents connus de maladie cardiaque en présence de reliquats thyroïdiens importants. Thyrogen® stimulerait les reliquats thyroïdiens, ce qui provoque une augmentation transitoire mais significative des taux d'hormones thyroïdiennes sériques lorsqu'il est administré à des patients présentant encore *in situ* des reliquats thyroïdiens substantiels. L'augmentation des taux d'hormones thyroïdiennes peut exacerber une maladie cardiaque sous-jacente. Le cas échéant, les médecins doivent appliquer les mesures prophylactiques qui s'imposent pour prévenir ou atténuer l'hyperthyroïdie, surveiller les patients pour tout signe d'aggravation de leur maladie cardiaque et, le cas échéant, traiter les signes et symptômes d'hyperthyroïdie et de maladie cardiaque.

Il faut analyser soigneusement le rapport bénéfices: risques associé au traitement par Thyrogen® chez les patients âgés à risque élevé souffrant de maladie cardiaque (p. ex., valvulopathie, cardiomyopathie, coronaropathie ou problème actuel ou passé de tachyarythmie).

Voir aussi : **Surdosage**

Dépendance et tolérance

Aucune étude n'a été réalisée.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée.

Considérations péri-opératoires

Sans objet.

Dépendance/tolérance

Aucune étude n'a été réalisée.

Endocrinien/métabolisme

Il faut analyser soigneusement le rapport bénéfices: risques lors de l'administration de Thyrogen® chez des patients âgés à risque élevé qui n'ont pas encore subi de thyroïdectomie.

Gastro-intestinal

Sans objet.

Génito-urinaire

Sans objet.

Hématologique

Trois patients inscrits aux essais cliniques et/ou au programme d'accès humanitaire ont souffert de thromboembolie. Parmi 152 patients inscrits à l'étude diagnostique TSH92-0601, un patient présentant des métastases étendues a subi une embolie pulmonaire fatale huit jours après avoir reçu Thyrogen®. Parmi 115 patients atteints de cancers avancés traités dans le cadre du programme d'accès humanitaire, deux ont souffert de thrombose veineuse profonde (TVP) au chapitre des réactions indésirables.

Dans la base de données établie après la mise en marché, on note plusieurs rapports de TVP et/ou d'embolie pulmonaire chez des patients ayant reçu Thyrogen®. Une patiente prenait un contraceptif oral concomitant et les autres patients avaient été hospitalisés pendant de longues périodes et/ou souffraient de maladie métastatique étendue avant l'incident thromboembolique.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Les organes d'élimination de la rhTSH (Thyréostimuline humaine recombinante) chez l'être humain n'ont pas été identifiés, mais les études précliniques donnent à penser qu'il y aurait participation du foie et des reins.

Voir aussi : **Pharmacologie détaillée**

Immunitaire

La présence d'anticorps anti-TSH n'a pas été signalée chez les patients traités par Thyrogen® lors des essais cliniques, bien que seulement 27 patients ayant reçu un traitement par Thyrogen® plus d'une fois aient subi un test de dépistage des anticorps anti-TSH. La présence d'anticorps susceptibles d'interférer avec les dosages de la TSH endogène ne peut être écartée.

Musculo-squelettique

Sans objet.

Neurologique

Quatre patients sur 55 (7,3 %) présentant des métastases au SNC ont manifesté une hémiplégie, une hémiparésie, une douleur ou une perte de vision aiguës dans les 72 heures suivant l'administration de Thyrogen®.

Ophtalmologique

Voir : Système neurologique ci-dessus.

Oreille/nez/gorge

Sans objet.

Peau

Voir : Sensibilité et résistance

Psychiatrique

Sans objet.

Rénal

Les organes d'élimination de la rhTSH chez l'être humain n'ont pas été identifiés, mais les études précliniques donnent à penser qu'il y aurait participation du foie et des reins.

Voir aussi : **Pharmacologie détaillée**

L'élimination de Thyrogen® est significativement plus lente chez les patients souffrant de maladie rénale terminale et dépendants de la dialyse, ce qui résulte en une augmentation prolongée des taux de TSH (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Respiratoire

Des cas d'œdème laryngé, de douleur au siège des métastases et de détresse respiratoire nécessitant une trachéotomie sont survenus. Une augmentation subite, rapide et douloureuse des récurrences locales de carcinomes papillaires a été signalée 12 à 48 heures après l'administration de Thyrogen®. Cette augmentation de volume s'est accompagnée de dyspnée, stridor et dysphonie. La corticothérapie a amené une amélioration clinique rapide.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Aucune étude n'a été réalisée.

- **Fonction sexuelle**

Aucune étude n'a été réalisée.

- **Risque tératogène**

On ignore en outre si Thyrogen® peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, ou s'il peut affecter la fertilité (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

Sensibilité/résistance

Plusieurs rapports ont fait état de réactions d'hypersensibilité (y compris urticaire, érythème, prurit, bouffées vasomotrices et symptômes respiratoires) nécessitant un traitement d'urgence.

Surveillance et tests de laboratoire

Le dosage de la TSH sérique 72 heures après la deuxième dose de Thyrogen® peut révéler des taux inférieurs aux 25 mU/L normalement observés chez les patients hypothyroïdiens. Lors d'études pharmacocinétiques, les pics sériques de TSH de 116 ± 38 mU/L ont été atteints dans les 3 à 24 heures suivant une dose simple de Thyrogen® (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Thyrogen® est doté d'une demi-vie d'élimination de 25 ± 10 heures; par conséquent, plusieurs jours après la deuxième dose de Thyrogen®, les taux sériques de TSH peuvent baisser sous les niveaux normalement observés chez les patients cancéreux hypothyroïdiens.

Lors d'essais cliniques, la norme de référence pour déterminer si un patient présentait un cancer de la thyroïde ou des reliquats thyroïdiens était un taux de Tg $\geq 2,0$ ng/mL et/ou une scintigraphie (soit diagnostique, soit post-thérapeutique) à l'état hypothyroïdien. Cette analyse a permis de vérifier si le dosage de la Tg réalisé après l'administration de Thyrogen® en améliorait la sensibilité diagnostique chez les patients dont le test était négatif sous HTTF, avec une valeur-seuil de 2,0 ng/mL. Il faut noter que les taux de Tg sous Thyrogen® sont en général inférieurs aux taux de Tg à l'état hypothyroïdien. Les médecins peuvent donc devoir utiliser un seuil de Tg limite plus bas que le taux de Tg à l'état hypothyroïdien lorsque Thyrogen® est administré.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune expérience réalisée. Aucune étude de reproduction animale ou de fertilité n'a été réalisée avec Thyrogen®. On ignore en outre si Thyrogen® peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, ou s'il peut affecter la fertilité. Thyrogen® ne doit être utilisé durant la grossesse que si l'avantage en surclasse le risque. Thyrogen® en association avec la scintigraphie diagnostique du corps entier à l'iode radioactif est contre-indiqué durant la grossesse en raison de l'exposition consécutive du fœtus à une dose élevée de substance radioactive.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments le sont, la prudence s'impose lorsque Thyrogen® est administré à une femme qui allaite. Les patientes doivent s'abstenir d'allaiter.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Selon les résultats d'essais contrôlés, aucune différence ne s'observe quant à l'innocuité et l'efficacité de Thyrogen® chez des patients adultes, qu'ils soient âgés de moins ou de plus de 65 ans.

Il faut analyser soigneusement le rapport bénéfices: risques chez les patients âgés à risque élevé qui présentent des tumeurs thyroïdiennes actives et/ou chez les patients atteints de maladie cardiaque (p. ex., valvulopathie, cardiomyopathie, coronaropathie ou problème actuel ou passé de tachyarythmie) qui doivent recevoir Thyrogen®.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données sur les réactions indésirables ont été tirées de la surveillance suivant la mise en marché et d'études cliniques. Le Tableau 3 ci-dessous présente les réactions indésirables observées chez 62 patients atteints de cancer de la thyroïde qui ont participé aux essais cliniques sur Thyrogen® appuyant l'indication à visée ablative (THYR-008-00 et THYR01605). Le Tableau 4 ci-dessous représente les réactions indésirables observées chez 381 patients atteints de cancer de la thyroïde qui ont participé aux essais cliniques sur Thyrogen® pour l'indication à visée diagnostique (TSH92-0601 et TSH95-0101).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Trois patients inscrits aux essais cliniques et/ou au programme d'accès humanitaire ont présenté une thromboembolie. Parmi 152 patients inscrits à l'étude diagnostique TSH92-0601, un patient présentant des métastases étendues a subi une embolie pulmonaire fatale huit jours après avoir reçu Thyrogen®. Parmi 115 patients atteints de cancers avancés traités dans le cadre du programme d'accès humanitaire, deux ont souffert de thrombose veineuse profonde (TVP) au chapitre des réactions indésirables.

Dans la base de données établie après la mise en marché, on note plusieurs rapports de TVP et/ou d'embolie pulmonaire chez des patients ayant reçu Thyrogen®. Une patiente prenait un contraceptif oral concomitant et les autres patients avaient été hospitalisés pendant de longues périodes et/ou souffraient de maladie métastatique étendue avant l'incident thromboembolique.

Indication à visée ablative des reliquats thyroïdiens

Les données sur les réactions indésirables pour l'indication à visée ablative du tissu thyroïdien résiduel proviennent de 62 patients qui ont reçu Thyrogen® comme traitement d'appoint pour l'ablation à l'iode radioactif des reliquats thyroïdiens dans l'étude THYR-008-00 et l'étude de suivi THYR01605.

Dans l'étude THYR-008-00, les patients ont été assignés aléatoirement après une thyroïdectomie au groupe Hypothyroïdien ou au groupe Euthyroïdien. Les patients assignés au groupe Euthyroïdien ont reçu 0,9 mg de Thyrogen® i.m. une fois par jour pendant deux jours avant de recevoir une activité ablative de ^{131}I ($3,7 \text{ GBq} \pm 10 \%$; 100 mCi) le jour suivant. Les patients assignés au groupe Hypothyroïdien n'ont pas reçu Thyrogen® avant l'ablation. Une activité ablative de ^{131}I ($3,7 \text{ GBq} \pm 10 \%$; 100 mCi) a été administrée. Huit (± 1) mois plus tard, les patients des deux groupes ont reçu Thyrogen® 0,9 mg i.m., une fois par jour pendant deux jours à des fins diagnostiques. Les réactions indésirables ont été recueillies dans le groupe Euthyroïdien pendant la période entière de huit mois, y compris cinq jours après la dose diagnostique de Thyrogen®. L'étude THYR01605 a été une étude de suivi réalisée sur une série de patients ayant participé à l'étude THYR-008-00, avec une période de suivi médian de 3,7 ans (allant de 3,4 à 4,4 ans) après l'ablation à l'iode radioactif. Par conséquent, l'étude comporte des données d'innocuité à long terme limitées.

Les réactions indésirables les plus couramment rapportées ($\geq 10 \%$) signalées lors de l'essai clinique THYR-008-00 ont été : insomnie (15,2 %), nausées (12,1 %), fatigue (12,1 %), nasopharyngite (12,1 %) et anxiété (12,1 %). Toutes les réactions indésirables signalées lors de l'étude THYR01605 ont été observées chez un seul patient. La fréquence de ces réactions indésirables a été de 3,7 %. Les réactions signalées chez les patients des essais sont résumées au Tableau 3.

Tableau 3 : Sommaire des réactions indésirables associées au traitement (selon les groupes Euthyroïdien et Hypothyroïdien) survenues chez des patients durant les études THYR-008-00 et THYR01605

	THYR-008-00						THYR01605					
	Groupe Euthyroïdien 33 patients			Groupe Hypothyroïdien 29 patients*			Ancien groupe Euthyroïdien 27 patients			Ancien groupe Hypothyroïdien 21 patients		
	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)
RI totales/patients présentant des RI	130	26	(78,8)	17	11	(37,9)	12	6	(22,2)	4	2	(9,5)
Troubles du système sanguin et lymphatique	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphadénopathie	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles cardiaques	2	2	(6,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Palpitations	2	2	(6,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acouphènes	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux	18	11	(33,3)	2	2	(6,9)	2	2	(7,4)	2	1	(4,8)
Nausées	7	4	(12,1)	1	1	(3,4)	1	1	(3,7)	1	1	(4,8)
Diarrhée	2	2	(6,1)	0	0	0	0	0	0	1	1	(4,8)
Sécheresse de la bouche	2	2	(6,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	THYR-008-00						THYR01605					
	Groupe Euthyroïdien 33 patients			Groupe Hypothyroïdien 29 patients*			Ancien groupe Euthyroïdien 27 patients			Ancien groupe Hypothyroïdien 21 patients		
	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)
Vomissements	0	0	0	0	0	0	1	1	(3,7)	0	0	0
Lèvres gercées	0	0	0	1	1	(3,4)	0	0	0	0	0	0
Constipation	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dysphagie	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hémorroïdes	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancréatite	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ulcère gastroduodéal	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trouble des glandes salivaires	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertrophie des glandes salivaires	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles généraux et problèmes au point d'injection	17	8	(24,2)	3	3	(10,3)	0	0	0	1	1	(4,8)
Fatigue	4	4	(12,1)	1	1	(3,4)	0	0	0	0	0	0
Malaise	3	3	(9,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthénie	3	2	(6,1)	0	0	0	0	0	0	1	1	(4,8)
Intolérance à la température	1	1	(3,0)	1	1	(3,4)	0	0	0	0	0	0
Cedème	0	0	0	1	1	(3,4)	0	0	0	0	0	0
Froideur des extrémités	2	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sensation de froid	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sensation de chaleur	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chaleur au point d'injection	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Irritabilité	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles hépatobiliaires	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cholélithiase	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles immunitaires	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Allergies multiples	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections et infestations	12	11	(33,3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngite	4	4	(12,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infection des voies urinaires	3	3	(9,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cellulite	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Otite	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infection des voies respiratoires basses	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pharyngite	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sinusite	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Douleur liée à l'intervention	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Analyses	2	2	(6,1)	5	5	(17,2)	0	0	0	0	0	0
Thyroglobuline présente	2	2	(6,1)	3	3	(10,3)	0	0	0	0	0	0
Augmentation des taux d'enzymes hépatiques	0	0	0	1	1	(3,4)	0	0	0	0	0	0
Augmentation de la thyroglobuline	0	0	0	1	1	(3,4)	0	0	0	0	0	0

	THYR-008-00						THYR01605					
	Groupe Euthyroïdien 33 patients			Groupe Hypothyroïdien 29 patients*			Ancien groupe Euthyroïdien 27 patients			Ancien groupe Hypothyroïdien 21 patients		
	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles de l'appétit	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	20	13	(39,4)	4	3	(10,3)	1	1	(3,7)	0	0	0
Dorsalgie	3	3	(9,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Douleur à l'épaule	3	3	(9,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arthralgie	3	2	(6,1)	1	1	(3,4)	0	0	0	0	0	0
Douleur au cou	2	2	(6,1)	1	1	(3,4)	0	0	0	0	0	0
Raideur musculosquelettique	2	2	(6,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Douleur aux extrémités	4	2	(6,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spasmes musculaires	1	1	(3,0)	1	1	(3,4)	1	1	(3,7)	0	0	0
Douleur osseuse	0	0	0	1	1	(3,4)	0	0	0	0	0	0
Raideur musculaire	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sensation de lourdeur	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles du système nerveux	15	8	(24,2)	3	1	(3,4)	4	3	(11,1)	1	1	(4,8)
Céphalées	3	3	(9,1)	0	0	0	1	1	(3,7)	0	0	0
Paresthésie	5	3	(9,1)	1	1	(3,4)	0	0	0	0	0	0
Agueusie	3	2	(6,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypoesthésie	2	2	(6,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Étourdissements	0	0	0	0	0	0	1	1	(3,7)	1	1	(4,8)
Trouble de l'attention	0	0	0	0	0	0	1	1	(3,7)	0	0	0
Syncope	0	0	0	0	0	0	1	1	(3,7)	0	0	0
Tremblements	1	1	(3,0)	1	1	(3,4)	0	0	0	0	0	0
Troubles de la mémoire	0	0	0	1	1	(3,4)	0	0	0	0	0	0
Migraine	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles psychiatriques	12	11	(33,3)	0	0	0	1	1	(3,7)	0	0	0
Insomnie	5	5	(15,2)	0	0	0	1	1	(3,7)	0	0	0
Anxiété	4	4	(12,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acrophobie	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dépression	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Agitation	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles rénaux et urinaires	2	2	(6,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glycosurie	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kyste rénal	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	2	2	(6,1)	0	0	0	1	1	(3,7)	0	0	0
Œdème des testicules	0	0	0	0	0	0	1	1	(3,7)	0	0	0
Douleur pelvienne	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Douleur aux testicules	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	11	9	(27,3)	0	0	0	1	1	(3,7)	0	0	0
Douleur pharyngolaryngée	3	3	(9,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Toux productive	2	2	(6,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	THYR-008-00						THYR01605					
	Groupe Euthyroïdien 33 patients			Groupe Hypothyroïdien 29 patients*			Ancien groupe Euthyroïdien 27 patients			Ancien groupe Hypothyroïdien 21 patients		
	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)
Congestion des sinus	1	1	(3,0)	0	0	0	1	1	(3,7)	0	0	0
Toux	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dysphonie	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspnée	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rhinorrhée	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serrement de gorge	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	10	8	(24,2)	0	0	0	2	2	(7,4)	0	0	0
Hyperhidrose	3	3	(9,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sécheresse de la peau	2	2	(6,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urticaire	2	2	(6,1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Phlyctène	0	0	0	0	0	0	1	1	(3,7)	0	0	0
Tendance accrue aux ecchymoses	0	0	0	0	0	0	1	1	(3,7)	0	0	0
Alopécie	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Érythème	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Décoloration de la peau	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Interventions chirurgicales et médicales	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Polypectomie nasale	1	1	(3,0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* En tout, 30 patients composaient le groupe Hypothyroïdien. Un patient du groupe Hypothyroïdien s'est retiré de l'étude avant la première évaluation de l'efficacité à huit mois en raison d'une réaction indésirable et il est exclu de cette analyse.

Indication à visée diagnostique

Les données sur les réactions indésirables proviennent de deux essais cliniques au cours desquels 381 patients ont reçu Thyrogen® (thyrotropine alfa pour injection).

Les réactions indésirables les plus couramment rapportées (≥ 10 %) lors de l'essai clinique TSH92-0601 ont été les nausées (17,1 %). Les réactions indésirables signalées chez les patients des études cliniques à l'appui de l'indication à visée diagnostique sont résumées au Tableau 4.

Tableau 4 : Sommaire des réactions indésirables associées au traitement survenues chez les patients durant les études TSH92-0601 et TSH95-0101

	TSH92-0601			TSH95-0101		
	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)
Nombre total de patients traités par Thyrogen®	152			229		
RI totales/patients ayant présenté des RI	65	42	(27,6)	143	79	(34,5)
Troubles du système sanguin et lymphatique	0	0	0	2	2	(0,9)
Anémie	0	0	0	1	1	(0,4)
Lymphadénopathie	0	0	0	1	1	(0,4)
Troubles cardiaques	0	0	0	3	3	(1,3)
Palpitations	0	0	0	2	2	(0,9)
Tachycardie	0	0	0	1	1	(0,4)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	0	0	0	1	1	(0,4)
Malaise à l'oreille	0	0	0	1	1	(0,4)
Troubles endocriniens	0	0	0	1	1	(0,4)
Douleur thyroïdienne	0	0	0	1	1	(0,4)
Troubles oculaires	0	0	0	2	2	(0,9)
Inflammation de l'œil	0	0	0	1	1	(0,4)
Douleur à l'œil	0	0	0	1	1	(0,4)
Troubles gastro-intestinaux	33	31	(20,4)	37	26	(11,4)
Nausées	27	26	(17,1)	18	16	(7,0)
Vomissements	3	3	(2,0)	10	8	(3,5)
Douleurs abdominales	1	1	(0,7)	3	2	(0,9)
Diarrhée	1	1	(0,7)	1	1	(0,4)
Malaise abdominal	1	1	(0,7)	0	0	0
Douleur abdominale haute	0	0	0	1	1	(0,4)
Constipation	0	0	0	1	1	(0,4)
Gastrite	0	0	0	1	1	(0,4)
Paresthésie orale	0	0	0	1	1	(0,4)
Malaise gastrique	0	0	0	1	1	(0,4)
Troubles généraux et problèmes au point d'injection	10	6	(3,9)	24	20	(8,7)
Fatigue	5	5	(3,3)	6	5	(2,2)
Pyrexie	0	0	0	4	4	(1,7)
Asthénie	0	0	0	3	3	(1,3)
Frissons	1	1	(0,7)	4	2	(0,9)
Sensation de chaleur	1	1	(0,7)	1	1	(0,4)
Sensation de froid	1	1	(0,7)	0	0	0
Douleur	1	1	(0,7)	0	0	0
Soif	1	1	(0,7)	0	0	0
Douleur thoracique	0	0	0	1	1	(0,4)
Inflammation	0	0	0	1	1	(0,4)
Malaise au point d'injection	0	0	0	1	1	(0,4)
Prurit au point d'injection	0	0	0	1	1	(0,4)
Œdème local	0	0	0	1	1	(0,4)
Ulcère	0	0	0	1	1	(0,4)

	TSH92-0601			TSH95-0101		
	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)
Infections et infestations	1	1	(0,7)	9	9	(3,9)
Grippe	0	0	0	4	4	(1,7)
Candidose	1	1	(0,7)	0	0	0
Nasopharyngite	0	0	0	1	1	(0,4)
Candidose œsophagienne	0	0	0	1	1	(0,4)
Parotidite	0	0	0	1	1	(0,4)
Pneumonie	0	0	0	1	1	(0,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	0	0	0	1	1	(0,4)
Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention	0	0	0	2	2	(0,9)
Malaise suivant l'intervention	0	0	0	1	1	(0,4)
Accident de la route	0	0	0	1	1	(0,4)
Analyses	0	0	0	3	3	(1,3)
Cholestérol sanguin anormal	0	0	0	1	1	(0,4)
Créatinine sanguine augmentée	0	0	0	1	1	(0,4)
Formule leucocytaire diminuée	0	0	0	1	1	(0,4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0	0	0	4	3	(1,3)
Anorexie	0	0	0	1	1	(0,4)
Baisse de l'appétit	0	0	0	1	1	(0,4)
Déshydratation	0	0	0	1	1	(0,4)
Hypercholestérolémie	0	0	0	1	1	(0,4)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	1	1	(0,7)	5	5	(2,2)
Douleur au cou	1	1	(0,7)	0	0	0
Arthralgie	0	0	0	1	1	(0,4)
Dorsalgie	0	0	0	1	1	(0,4)
Douleur musculosquelettique	0	0	0	1	1	(0,4)
Myalgie	0	0	0	1	1	(0,4)
Douleur à l'épaule	0	0	0	1	1	(0,4)
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)	0	0	0	1	1	(0,4)
Augmentation du volume néoplasique	0	0	0	1	1	(0,4)
Troubles du système nerveux	11	10	(6,6)	39	27	(11,8)
Céphalées	7	7	(4,6)	29	20	(8,7)
Étourdissements	4	3	(2,0)	3	3	(1,3)
Paresthésie	0	0	0	4	4	(1,7)
Dysgueusie	0	0	0	2	1	(0,4)
Tremblements	0	0	0	1	1	(0,4)
Troubles psychiatriques	3	2	(1,3)	4	4	(1,7)
Désorientation	1	1	(0,7)	0	0	0
Insomnie	1	1	(0,7)	0	0	0
Nervosité	1	1	(0,7)	0	0	0
Agitation	0	0	0	1	1	(0,4)
Claustrophobie	0	0	0	1	1	(0,4)
Labilité de l'humeur	0	0	0	1	1	(0,4)

	TSH92-0601			TSH95-0101		
	RI	Pts	(%)	RI	Pts	(%)
Troubles du sommeil	0	0	0	1	1	(0,4)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	0	0	0	1	1	(0,4)
Métrorragie	0	0	0	1	1	(0,4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	2	2	(1,3)	3	3	(1,3)
Dyspnée	1	1	(0,7)	0	0	0
Embolie pulmonaire	1	1	(0,7)	0	0	0
Épistaxis	0	0	0	1	1	(0,4)
Douleur pharyngolaryngée	0	0	0	1	1	(0,4)
Congestion des sinus	0	0	0	1	1	(0,4)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	3	3	(2,0)	2	2	(0,9)
Érythème	2	2	(1,3)	0	0	0
Urticaire	0	0	0	2	2	(0,9)
Érythème maculopapulaire	1	1	(0,7)	0	0	0
Troubles vasculaires	1	1	(0,7)	0	0	0
Hypotension	1	1	(0,7)	0	0	0

La présence d'anticorps dirigés contre la TSH n'a pas été signalée chez les patients traités par Thyrogen® lors des études cliniques, bien que seulement 27 patients ayant reçu un traitement par Thyrogen® plus d'une fois aient subi un test de dépistage des anticorps anti-TSH. La présence d'anticorps susceptibles d'interférer avec les dosages de la TSH endogène ne peut être écartée.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les très rares manifestations d'hypersensibilité à Thyrogen® signalées lors des essais cliniques, après la mise en marché du produit et dans le cadre de programmes thérapeutiques spéciaux chez des patients qui présentaient une maladie avancée, sont présentées par *Système-organe-classe* et incluent : *Troubles cutanés et sous-cutanés* - urticaire, éruptions cutanées, prurit, bouffées vasomotrices; et *Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* – signes et symptômes respiratoires incluant œdème laryngé, douleur au siège des métastases et détresse respiratoire nécessitant une trachéotomie. Une augmentation subite, rapide et douloureuse des récurrences locales des carcinomes papillaires a été signalée 12 à 48 heures après l'administration de Thyrogen®. Cette augmentation de volume s'est accompagnée de dyspnée, stridor et dysphonie. La corticothérapie a amené une amélioration clinique rapide.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

La surveillance épidémiologique après la mise en marché indique que les types de réactions les plus souvent signalées sont semblables à celles qui ont été notées lors des essais cliniques (céphalées, fatigue, nausées, vomissements, étourdissements, paresthésie, asthénie, diarrhée et réactions au point d'injection [p. ex malaise, douleur et prurit au point d'injection]). La croissance rapide et douloureuse des récurrences localisées de carcinomes papillaires a été signalée 12 à 48 heures après l'administration de Thyrogen®. Cette prolifération a été accompagnée de dyspnée, de stridor et de dysphonie. Une amélioration clinique rapide a été observée après l'administration d'une corticothérapie. On a aussi dénombré plusieurs rapports de réactions d'hypersensibilité (notamment urticaire, éruptions cutanées,

prurit, bouffées vasomotrices et troubles respiratoires ayant nécessité un traitement) après la mise en marché du produit.

L'expérience suivant la mise en marché indique que l'administration de Thyrogen® peut provoquer des symptômes pseudogrippaux transitoires (<48 heures), qui pourraient inclure fièvre (> 100° F/38° C), frissons/tremblements, myalgie/arthralgie, fatigue/asthénie/malaise, céphalées (non en foyers) et frissons.

Un patient non thyroïdectomisé de 77 ans présentant des antécédents de maladie cardiaque et de métastases à la moelle épinière qui a reçu quatre injections de Thyrogen® en l'espace de six jours dans le cadre d'un protocole thérapeutique spécial a présenté un infarctus du myocarde fatal, 24 heures après avoir reçu la dernière injection de Thyrogen®. Cet incident a été jugé en lien probable avec une hyperthyroïdie induite par Thyrogen® (voir 7 10MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les renseignements tirés de la surveillance après la mise en marché et de la littérature donnent à penser que l'élimination de Thyrogen® est significativement plus lente chez les patients souffrant de maladie rénale terminale et dépendants de la dialyse, ce qui résulte en une augmentation prolongée des taux de TSH. Les patients atteints de maladie rénale terminale qui reçoivent Thyrogen® peuvent présenter des taux de TSH nettement élevés pendant plusieurs jours après le traitement, ce qui peut entraîner un risque accru de céphalées et de nausées.

Les données suivant la mise en marché incluent des cas d'arythmies auriculaires chez des patients âgés souffrant de maladie cardiaque pré-existante qui ont reçu Thyrogen® et donnent à penser que l'utilisation de Thyrogen® dans ce groupe doit être soigneusement soupesée.

Dans la base de données établie après la mise en marché, on note plusieurs rapports de TVP et/ou d'embolie pulmonaire chez des patients ayant reçu Thyrogen®. Une patiente prenait un contraceptif oral concomitant et les autres patients avaient été hospitalisés pendant de longues périodes et/ou souffraient de maladie métastatique étendue avant l'incident thromboembolique.

De cas d'AVC ont été signalés chez des patientes pendant la période de surveillance après la mise en marché à l'échelle mondiale. La plupart de ces cas sont survenus dans les 72 heures suivant l'administration de Thyrogen®.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude formelle n'a porté sur les interactions entre Thyrogen® (thyrotropine alfa pour injection) et d'autres produits médicinaux. Lors des essais cliniques, aucune interaction n'a été observée entre Thyrogen® et les hormones thyroïdiennes triiodothyronine (T₃) et thyroxine (T₄) lors de leur administration concomitante.

L'utilisation de Thyrogen® permet de réaliser la scintigraphie à l'iode radioactif tandis que les patients sont euthyroïdiens sous T₃ et/ou T₄. Les données sur la cinétique de l'iode radioactif indiquent que l'élimination de l'iode radioactif est d'environ 50 % supérieure chez les sujets à l'état euthyroïdien plutôt

qu'hypothyroïdien en présence d'insuffisance rénale, ce qui donne lieu à un captage moindre de l'iode radioactif dans l'organisme au moment de l'épreuve d'imagerie. Ce facteur doit entrer en ligne de compte lorsqu'on choisit le degré d'activité d'iode radioactif à utiliser lors de l'épreuve d'imagerie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction n'a été établie avec des aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction n'a été établie avec des plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Lors d'essais cliniques, la norme de référence pour déterminer si un patient présentait un cancer de la thyroïde ou des reliquats thyroïdiens était un taux de Tg $\geq 2,0$ ng/mL et/ou une scintigraphie (soit diagnostique soit post-thérapeutique) à l'état hypothyroïdien. Cette analyse a permis de vérifier si le dosage de la Tg réalisé après l'administration de Thyrogen® en améliorait la sensibilité diagnostique chez les patients dont le test était négatif sous HTTF, avec une valeur-seuil de 2,0 ng/mL. Il faut noter que les taux de Tg sous Thyrogen® sont en général inférieurs aux taux de Tg à l'état hypothyroïdien. Les médecins peuvent donc devoir utiliser un seuil de Tg limite plus bas que le taux de Tg à l'état hypothyroïdien lorsque Thyrogen® est administré.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Thyrogen® (thyrotropine alfa pour injection) est une glycoprotéine hétérodimère produite au moyen d'une technologie d'ADN recombinant. Il est doté de propriétés biochimiques comparables à celles de la thyrostimuline (TSH) hypophysaire humaine. Le captage de la thyrotropine alfa aux récepteurs de la TSH sur les cellules épithéliales thyroïdiennes normales ou sur les tissus thyroïdiens cancéreux bien différenciés stimule le captage et l'organification de l'iode et la synthèse et la sécrétion de la thyroglobuline (Tg), de la triiodothyronine (T₃) et de la thyroxine (T₄).

Thyrogen® est une solution de rechange au sevrage de l'HTTF pour le traitement radioablatif et le suivi des patients qui ont des antécédents de cancer bien différencié de la thyroïde, tandis qu'ils restent euthyroïdiens sous HTTF.

10.2 Pharmacodynamie

Thyrogen® est doté de propriétés biochimiques comparables à celles de la TSH hypophysaire humaine. Le captage de la thyrotropine alfa aux récepteurs de la TSH sur les cellules épithéliales thyroïdiennes normales ou sur des tissus thyroïdiens cancéreux bien différenciés stimule le captage et l'organification de l'iode, et la synthèse et la sécrétion de la Tg, de la T₃ et de la T₄.

Chez les patients porteurs d'un cancer bien différencié de la thyroïde, une thyroïdectomie totale ou quasi totale est habituellement effectuée après un traitement par iode radioactif afin d'éliminer le tissu thyroïdien résiduel et les reliquats microscopiques de tissus malins. Les patients sont placés sous supplément d'hormones thyroïdiennes synthétiques pour remplacer l'hormone endogène et supprimer les taux sériques de TSH afin d'éviter une croissance tumorale stimulée par la TSH. Par la suite, les

patients sont soumis à un suivi pour le dépistage de tissu thyroïdien résiduel, de cancer résiduel ou de récurrence de cancer par dosage de la Tg avec ou sans scintigraphie à l'iode radioactif. Ce test de suivi est le plus efficace lorsqu'il est effectué sous stimulation de la TSH, soit alors que les patients demeurent sous HTTF et sont euthyroïdiens à l'aide de Thyrogen®, ou par dosage de la Tg et imagerie à l'iode radioactif après sevrage de l'HTTF.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de Thyrogen® a été étudiée chez 16 patients porteurs d'un cancer bien différencié de la thyroïde ayant reçu une dose i.m. simple de 0,9 mg. Après l'injection, des pics moyens de concentration de 116 ± 38 mU/L ont été atteints de 3 à 24 heures après l'administration (durée médiane dix heures). La demi-vie d'élimination apparente moyenne a été évaluée à 25 ± 10 heures. L'élimination de la TSH chez l'être humain n'a pas été entièrement élucidée, mais selon des études sur la TSH hypophysaire, le foie et le rein y participeraient.

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de [Thyrogen®] chez des adultes porteurs d'un cancer bien différencié de la thyroïde

	C_{max}	T_{max}	t_½ (h)	ASC_{0-∞}	CL	Vd
Dose unique moyenne	116 ± 38 mU/L	22 ± 8.5 h	25 ± 10 h	5088 ± 1728 mU·hr/L	36.3 ± 11.6 ml/min	68.7 ± 32.1 L

Absorption

Après une injection intramusculaire simple de 0,9 mg de thyrotropine alfa (préparation à 0,9 mg/mL), le pic plasmatique moyen $\pm$ É.-T. (C_{max}) a été de 116 ± 38 mU/L, et a été atteint en environ $22 \pm 8,5$ heures (T_{max}). L'ASC_{0→∞} a été de $5\,088 \pm 1\,728$ mU·h/L.

Distribution :

Comme la TSH endogène, la rhTSH se lie aux récepteurs de la TSH sur les cellules épithéliales thyroïdiennes. Le volume de distribution (Vd) est de $68,7 \pm 32,1$ L.

Métabolisme :

Étant donné que Thyrogen® est une forme recombinante hautement purifiée de la TSH endogène naturelle, on peut présumer que la voie métabolique de la rhTSH sera commune à celle de la TSH endogène (c.-à-d., décomposée par l'organisme en ses différents acides aminés).

Élimination :

La principale voie d'élimination de la TSH serait rénale et, dans une moindre mesure, hépatique. En revanche, des données précliniques sur la TSH humaine endogène hypophysaire (phTSH) montrent que le rein et le foie semblent être les principaux organes d'élimination de la phTSH (Szkudlinski et coll., 1995). La composition en glucides de la rhTSH diffère de celle de la phTSH par la présence de résidus d'acide sialique et l'absence de GalNAc sulfatée. Ces différences peuvent toutes deux contribuer à l'élimination moindre de la rhTSH par le foie et à son élimination accrue par le rein (Szkudlinski et coll., 1995). Selon ces données, le rein semble être le principal organe de l'élimination de la rhTSH plasmatique, une élimination de moindre envergure étant aussi attribuable au foie. Le taux de clairance

sérique chez l'être humain a été calculé à $36,3 \pm 11,6$ mL/min.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Thyrogen® (thyrotropine alfa pour injection) doit être conservé entre 2 et 8 °C. Après reconstitution avec 1,2 mL d'eau stérile pour injection, USP, chaque flacon doit être inspecté visuellement pour vérifier la présence de particules ou de décoloration avant usage. Les flacons qui présenteraient des particules ou une décoloration ne doivent pas être utilisés.

NE PAS UTILISER Thyrogen® après la date de péremption inscrite sur le flacon. Garder à l'abri de la lumière.

Il faut injecter la solution reconstituée dans les trois heures; toutefois, elle restera chimiquement stable pendant une période maximale de 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Il est important de savoir que l'innocuité microbiologique dépend des conditions aseptiques durant la préparation de la solution.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre: Thyrotropine alfa pour injection

Nom chimique : Thyréostimuline humaine recombinante (rhTSH)

Formule moléculaire et masse moléculaire

La formule moléculaire globale est : $C_{1039}H_{1602}N_{274}O_{307}S_{27}$

Masse moléculaire : La masse moléculaire de la TSH a été évaluée à partir de l'analyse de la séquence des acides aminés à environ 10 205 pour la sous-unité alpha et à 13 503 pour la sous-unité bêta. En raison des différences quant aux types de glycosylation observées dans la rhTSH, comparativement à la phTSH, et compte tenu du fait que la glycosylation est variable et hétérogène, la formule et la masse moléculaires fournies ici représentent celles du squelette théorique de la protéine seulement.

Formule de structure :

Séquence d'acides aminés de la sous-unité alpha de la thyrotropine alfa

La séquence d'acides aminés renferme 92 résidus comportant deux sites de N-glycosylation au niveau des résidus d'asparagine (Asn) 52 et 78 illustrés en caractères gras.

1	5	10	15	20															
Ala	Pro	Asp	Val	Gln	Asp	Cys	Pro	Glu	Cys	Thr	Leu	Gln	Glu	Asn	Pro	Phe	Phe	Ser	Gln
21	25	30	35	40															
Pro	Gly	Ala	Pro	Ile	Leu	Gln	Cys	Met	Gly	Cys	Cys	Phe	Ser	Arg	Ala	Tyr	Pro	Thr	Pro
41	45	50	55	60															
Leu	Arg	Ser	Lys	Lys	Thr	Met	Leu	Val	Gln	Lys	Asn	Val	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Cys	Cys
61	65	70	75	80															
Val	Ala	Lys	Ser	Tyr	Asn	Arg	Val	Thr	Val	Met	Gly	Gly	Phe	Lys	Val	Glu	Asn	His	Thr
81	85	90																	
Ala	Cys	His	Cys	Ser	Thr	Cys	Tyr	Tyr	His	Lys	Ser								

Séquence d'acides aminés de la sous-unité bêta de la thyrotropine alfa

La sous-unité bêta comporte 118 résidus comportant un seul site de N-glycosylation, illustré en caractères gras au niveau du résidu d'asparagine (Asn) 23.

1				5					10					15					20
Phe	Cys	Ile	Pro	Thr	Glu	Tyr	Thr	Met	His	Ile	Glu	Arg	Arg	Glu	Cys	Ala	Tyr	Cys	Leu
21				25					30					35					40
Thr	Ile	Asn	Thr	Thr	Ile	Cys	Ala	Gly	Tyr	Cys	Met	Thr	Arg	Asp	Ile	Asn	Gly	Lys	Leu
41				45					50					55					60
Phe	Leu	Pro	Lys	Tyr	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Val	Cys	Thr	Tyr	Arg	Asp	Phe	Ile	Tyr	Arg
61				65					70					75					80
Thr	Val	Glu	Ile	Pro	Gly	Cys	Pro	Leu	His	Val	Ala	Pro	Tyr	Phe	Ser	Tyr	Pro	Val	Ala
81				85					90					95					100
Leu	Ser	Cys	Lys	Cys	Gly	Lys	Cys	Asn	Thr	Asp	Tyr	Ser	Asp	Cys	Ile	His	Glu	Ala	Ile
101				105					110					115			118		
Lys	Thr	Asn	Tyr	Cys	Thr	Lys	Pro	Gln	Lys	Ser	Tyr	Leu	Val	Gly	Phe	Ser	Val		

Propriétés physicochimiques : La thyrotropine alfa (principe actif) est une hormone humaine fabriquée par technologie d'ADN recombinant. (Voir la section Caractéristiques du produit ci-dessous.)

Caractéristiques du produit :

La thyrotropine alfa (thyroestimuline humaine recombinante, rhTSH), l'ingrédient actif de Thyrogen®, est synthétisée dans une lignée cellulaire d'ovaires de hamster chinois (OHC) génétiquement modifiée. Il s'agit d'une glycoprotéine hétérodimère composée de deux sous-unités liées de façon non covalente : une sous-unité alpha de 92 résidus d'acides aminés comportant deux sites de N-glycosylation et une sous-unité bêta de 118 résidus comportant un site de N-glycosylation. La séquence d'acides aminés de la thyrotropine alfa est identique à celle de la thyroestimuline humaine hypophysaire.

La thyrotropine alfa est un mélange de variantes de glycosylation différentes de celles de la TSH humaine, en raison de l'absence de GalNAc sulfatée et d'un pourcentage supérieur de structures glucidiques plus ramifiées; de plus, les deux sites de glycosylation de la sous-unité alpha renferment un mélange d'oligosaccharides bi- et tri-antennaires complexes à fucosylation centrale. Les oligosaccharides retrouvés dans la rhTSH sont typiques des protéines thérapeutiques issues des lignées d'OHC.

L'activité spécifique de la thyrotropine alfa est étalonnée en fonction de la thyroestimuline recombinante humaine (ou rhTSH) utilisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme norme de référence. De cette façon, chaque lot de Thyrogen® se voit assigné une activité spécifique selon l'étalonnage international NIBSC 03/192. L'activité biologique de la thyrotropine alfa a été déterminée à non moins de 7-26 IU/mg par biodosage des cellules précaractérisées.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Essais cliniques sur Thyrogen® comme traitement d'appoint au traitement à l'iode radioactif pour obtenir une ablation du tissu thyroïdien résiduel :

Un essai clinique prospectif randomisé comparant les taux d'ablation du tissu thyroïdien résiduel obtenus après la préparation des patients soit par hypothyroïdie soit par Thyrogen® a été réalisé. Lors de sa conception en 2000, l'étude reposait sur des principes clés de suivi en vigueur à l'époque, incluant:

- utilisation de l'imagerie à l'iode radioactif pour évaluer la réussite de l'ablation;
- mesure exploratoire des taux sériques de Tg avec valeurs seuils de Tg rehaussée de 2 ng/mL indiquant une tumeur possible ou la persistance de reliquats;
- réalisation de la scintigraphie six à 12 mois après l'ablation (période de huit mois sélectionnée); et
- le captage de l'isotope en quantité trace dans le lit thyroïdien a été de portée clinique faible, voire nulle.

Les patients (n = 63) présentant un cancer bien différencié de la thyroïde à risque faible ont subi une thyroïdectomie quasi totale puis ont été répartis également entre le groupe Hypothyroïdien (TSH sérique > 25 µU /mL) et le groupe Euthyroïdien (remplacement de la thyroxine; TSH sérique < 5 µU/mL). Les patients du groupe Euthyroïdien ont alors reçu Thyrogen® 0,9 mg i.m. par jour pendant deux jours consécutifs, puis de l'iode radioactif 24 heures après la seconde dose de Thyrogen®. Tous les patients ont reçu 3,7 GBq d'iode radioactif ± 10 % (100 mCi) dans l'intention d'éliminer tout tissu thyroïdien résiduel. Le paramètre principal de l'étude, qui était la réussite de l'ablation, a été évalué huit mois plus tard au moyen d'une scintigraphie à l'iode radioactif rehaussée par Thyrogen®. L'ablation était jugée réussie chez les patients en l'absence de captage perceptible dans le lit thyroïdien à la scintigraphie ou, s'il était perceptible, le captage était inférieur à 0,1 %. La réussite de l'ablation a aussi été mesurée à l'aide de deux critères secondaires : un dosage de la Tg rehaussé par Thyrogen® de moins de 2 ng/mL (chez les patients dont les taux d'anticorps anti-Tg étaient absents ou faibles seulement et qui ne présentaient aucun captage perceptible au niveau du lit thyroïdien à la scintigraphie à l'iode radioactif. Des scintigraphies du cou ont été utilisées plutôt que des scintigraphies du corps entier. Une marge de non-infériorité de 20 % a été sélectionnée comme différence cliniquement critique de l'effet thérapeutique, ce qui était approprié pour cette étude au moment où la dose maximum d'iode radioactif en traitement externe pour l'ablation du tissu thyroïdien résiduel était de 1,1 GBq (29,9 mCi) et le taux de succès pour une première tentative d'ablation en externe était d'environ 80 % ou moins.

Le Tableau 6 présente les données démographiques de l'étude THYR-008-00 et le Tableau 7 résume les résultats de cette évaluation :

**Tableau 6 – THYR-008-00 : Sommaire des caractéristiques démographiques et de base des patients
(Tous les patients randomisés)**

Paramètre	Hypothyroïdien (n = 30)	Euthyroïdien (n = 33)	Global (n = 63)
Âge au moment du consentement (ans)			
Moyen (É.-T.)	43,2 (12,50)	44,5 (12,27)	43,9 (12,29)
Médian	41,0	47,0	45,0
Éventail	20,0-63,0	20,0-68,0	20,0-68,0
Sexe, n (%)			
Femmes	24 (80,0)	26 (78,8)	50 (79,4)
Hommes	6 (20,0)	7 (21,2)	13 (20,6)
Race, n (%)			
Blanche	29 (96,7)	31 (93,9)	60 (95,2)
Noire	0	1 (3,0)	1 (1,6)
Hispanique	0	1 (3,0)	1 (1,6)
Asiatique	0	0	0
Autre	1 (3,3)	0	1 (1,6)
Poids (kg)			
Moyen (É.-T.)	69,5 (14,37)	75,6 (16,90)	72,7 (15,92)
Médian	68,0	73,0	72,0
Éventail	48,6-95,8	48,6-125,0	48,6-125,0
Antécédents de cancer de la thyroïde, n (%)			
Papillaire	24 (80,0)	29 (87,9)	53 (84,1)
Folliculaire	1 (3,3)	1 (3,0)	2 (3,2)
Mixte	5 (16,7)	3 (9,1)	8 (12,7)
Classification du siège de la tumeur			
Tumeur primaire, n (%)			
T0	0	1 (3,0)	1 (1,6)
T1	4 (13,3)	8 (24,2)	12 (19,0)
T2	22 (73,3)	22 (66,7)	44 (69,8)
T3	0	0	0
T4	4 (13,3)	2 (6,1)	6 (9,5)
Ganglions lymphatiques régionaux, n (%)			
NX*	3 (10,0)	2 (6,1)	5 (7,9)
N0	16 (53,3)	20 (60,6)	36 (57,1)
N1	6 (20,0)	8 (24,2)	14 (22,2)
N1a	2 (6,7)	2 (6,1)	4 (6,3)
N1b	3 (10,0)	1 (3,0)	4 (6,3)
Métastases à distance, n (%)			
MX**	5 (16,7)	4 (12,1)	9 (14,3)
M0	25 (83,3)	29 (87,9)	54 (85,7)
M1	0	0	0

* Les ganglions lymphatiques régionaux n'ont pas pu être évalués.

** La présence de métastases à distance n'a pas pu être évaluée.

La randomisation a permis de distribuer avec succès les caractéristiques clés des patients entre les deux groupes (Hypothyroïdien et Euthyroïdien). Comme le montre le tableau précédent, l'âge moyen et les types de cancer étaient similaires entre les deux groupes. Douze patients présentaient des tumeurs T1 et une répartition plus détaillée a révélé que deux patients étaient T1N0 dans le groupe Euthyroïdien, mais qu'il n'y avait aucun de ces patients (T1N0) dans le groupe Hypothyroïdien. On dénombrait deux

patients T4 dans le groupe Euthyroïdien et quatre patients T4 dans le groupe Hypothyroïdien.

Tableau 7 – Résultats de l'étude clinique THYR-008-00 sur l'ablation des tissus résiduels*

Groupe ^a	Ablation selon divers critères à 8 mois [n/N (%)]		
	Activité au lit thyroïdien < 0,1%	Tg sérique < 2 ng/mL ^b	Aucune activité perceptible au lit thyroïdien ^c
Sevrage de l'HTTF ^d (n = 30)	28/28 (100)	18/21 (86)	24/28 (86)
rhTSH ^e (n = 33)	32/32 (100)	23/24 (96)	24/32 (75)

* Un patient a reçu une sous-dose de Thyrogen®, un patient a présenté des métastases pulmonaires non soupçonnées et la scintigraphie de suivi d'un autre patient était mal positionnée. Ces trois patients ont été exclus de l'analyse.

^a 60 patients sur les 63 randomisés ont mené le protocole à terme et présentaient des scintigraphies évaluables.

^b Analyse limitée aux patients ne présentant pas d'anticorps anti-Tg au moment de la sélection.

IC à 95 % pour la différence des taux d'ablation, rhTSH moins sevrage de l'HTTF = - 6,9 % à 27,1 %.

^c Interprétation par deux des trois examinateurs.

IC à 95 % pour la différence des taux d'ablation, rhTSH moins sevrage de l'HTTF = - 30,5 % à 9,1 %.

^d Sevrage de l'HTTF : Sevrage de l'hormonothérapie thyroïdienne freinatrice

^e Un patient du groupe sous rhTSH a reçu 0,2 GBq (5,6 mCi) au lieu de 0,1 GBq (4 mCi) comme prévu lors de la réalisation de la scintigraphie de suivi; ce patient est resté dans l'analyse.

Les patients du groupe Euthyroïdien (Thyrogen®) ont été soumis à une irradiation sanguine moindre parce que le temps de persistance de l'iode radioactif était plus court chez les patients euthyroïdiens. La dose sanguine moyenne été calculée au moyen d'une méthode standardisée en médecine nucléaire et conforme aux normes du MIRD Committee de la Society of Nuclear Medicine. Le calcul a été basé sur un rayon présumé des vaisseaux sanguins de 0,2 mm. Dans les analyses post-hoc, la dose sanguine spécifique absorbée a été significativement moindre après l'administration de rhTSH (médiane 0,255 mGy/MBq, éventail 0,179 à 0,458 mGy/MBq, n = 32) qu'après le sevrage de l'HTTF (médiane 0,361 mGy/MBq, éventail 0,190 à 0,820 mGy/MBq, n = 27) ($p = 0,0001$; test de Wilcoxon). On ignore si une baisse de l'exposition à la radiation s'accompagne de bénéfices cliniques.

Une étude de suivi a été réalisée sur les patients qui avaient auparavant mené l'étude initiale à terme. Le principal objectif de l'étude de suivi était de confirmer le statut de l'ablation du tissu thyroïdien résiduel à l'aide d'une scintigraphie statique du cou à l'iode radioactif rehaussé par Thyrogen® après un suivi médian de 3,7 ans (de 3,4 à 4,4 ans) suivant l'ablation à l'iode radioactif.

Soixante-et-un patients thyroïdectomisés (hommes et femmes) ont participé à l'étude originale et devaient être inclus dans l'étude de suivi. Cinquante-et-un patients ont été inscrits dans cette étude; 48 ont reçu Thyrogen® pour une scintigraphie du corps entier ou du cou pour dépistage du tissu résiduel et/ou un dosage de la Tg.

Tableau 8 – Sommaire des caractéristiques démographiques et de base des patients (tous les patients ayant signé un consentement éclairé pour participer à l'étude THYR01605)

Paramètre	Ancien groupe Hypothyroïdien (n = 23)	Ancien groupe Euthyroïdien (n = 28)	Global (n = 51)
Âge au moment du consentement (ans)			

Paramètre	Ancien groupe Hypothyroïdien (n = 23)	Ancien groupe Euthyroïdien (n = 28)	Global (n = 51)
Moyen (É.-T.)	47,6 (12,70)	49,0 (12,37)	48.3 (12.42)
Médian	45,0	52,0	49.0
Éventail	24,0-67,0	24,0-71,0	24.0-71.0
Sexe, n (%)			
Femmes	18 (78)	23 (82)	41 (80)
Hommes	5 (22)	5 (18)	10 (20)
Race, n (%)			
Blanche	23 (100)	27 (96)	50 (98)
Noire	0	1 (4)	1 (2)
Poids (kg)			
N	22	25	47
Moyen (É.-T.)	69,8 (14,00)	77,2 (18,25)	73.8 (16.65)
Médian	71,0	72,6	72.6
Éventail	46,0-95,0	50,2-121,0	46.0-121.0
Antécédents de cancer de la thyroïde, n (%)			
Papillaire	20 (87)	25 (89)	45 (88)
Folliculaire	0	0	0
Mixte	3 (13)	3 (11)	6 (12)
Classification du siège de la tumeur			
Tumeur primaire, n (%)			
T0	0	0	0
T1	3 (13)	7 (25)	10 (20)
T2	17 (74)	19 (68)	36 (71)
T3	0	0	0
T4	3 (13)	2 (7)	5 (10)
Ganglions lymphatiques régionaux, n (%)			
NX*	1 (4)	1 (4)	2 (4)
N0	12 (52)	18 (64)	30 (59)
N1	6 (26)	7 (25)	13 (25)
N1a	2 (9)	1 (4)	3 (6)
N1b	2 (9)	1 (4)	3 (6)
Métastases à distance, n (%)			
MX**	3 (13)	3 (11)	6 (12)
M0	20 (87)	25 (89)	45 (88)
M1	0	0	0

* Les ganglions lymphatiques régionaux n'ont pas pu être évalués.

** La présence de métastases à distance n'a pas pu être évaluée.

À noter, neuf patients (distribués de façon similaire entre les deux groupes traités : cinq de l'ancien groupe Hypothyroïdien et quatre de l'ancien groupe Euthyroïdien) ont reçu un traitement par ¹³¹I (environ 3,7 GBq [100 mCi] ou plus) durant la période entre la fin de l'étude THYR-008-00 et le début de cette étude de suivi et n'ont pas été considérés admissibles pour l'évaluation d'efficacité. À l'exclusion de ces neuf patients qui ont été traités à l'iode radioactif dans l'intervalle, en tout, 37 patients ont été admissibles au suivi, ont fourni des renseignements médicaux intérimaires, ont accepté de recevoir Thyrogen®, ont subi un dosage de la Tg sérique et ont subi une scintigraphie diagnostique à l'iode radioactif.

Par conséquent, on dispose de données d'efficacité limitées auprès d'un sous-ensemble de patients. Voir Tableaux – Sommaire des caractéristiques démographiques et de base des patients (tous les patients ayant signé un consentement éclairé pour participer à l'étude THYR01605) Tableau 9 et Tableau 10.

Tableau 9 – Sommaire de l'ablation du tissu thyroïdien résiduel à la Visite 4; population en intention de traiter

Captage au niveau du lit thyroïdien	Hypothyroïdien (n = 18) n (%)	Euthyroïdien (n = 25) n (%)	IC à 95 % de la différence des taux d'ablation
Négatif (aucun captage perceptible)	17 (94)	21 (84)	(-28,3, 7,4)
Positif	1 (6)	4 (16)	
Captage < 0,1 % aux scintigraphies avec captage perceptible	1 (6)	4 (16)	
Aucun captage perceptible ou captage < 0,1 %	18 (100)	25 (100)	

Noter : Les pourcentages se fondent sur le nombre de patients dans chacun des groupes traités pour lesquels les données ont été observées/interprétables.

Noter : Les captages perceptibles dans le lit thyroïdien ont été évalués par trois examinateurs centraux indépendants. Les statistiques montrées pour les captages (négatifs/positifs) se fondent sur le score de la majorité des évaluations des examinateurs.

Noter : Dans les cas où les trois examinateurs ne s'entendaient pas, ces résultats ont été exclus du tableau.

Tableau 10 – Sommaire de l'ablation du tissu thyroïdien résiduel à la Visite 4; population en intention de traiter, à l'exclusion des patients ayant reçu un traitement à l'iode radioactif additionnel

Captage au niveau du lit thyroïdien	Hypothyroïdien (n = 15) n (%)	Euthyroïdien (n = 22) n (%)	IC à 95 % de la différence des taux d'ablation
Négatif (aucun captage perceptible)	14 (93)	18 (82)	(-32,0, 9,0)
Positif	1 (7)	4 (18)	
Captage < 0,1 % aux scintigraphies avec captage perceptible	1 (7)	4 (18)	
Aucun captage perceptible ou captage < 0,1 %	15 (100)	22 (100)	

Noter : Les pourcentages se fondent sur le nombre de patients dans chacun des groupes traités pour lesquels les données ont été observées/interprétables.

Noter : Les captages perceptibles dans le lit thyroïdien ont été évalués par trois examinateurs centraux indépendants. Les statistiques montrées pour les captages (négatifs/positifs) se fondent sur le score de la majorité des évaluations des examinateurs.

Noter : Dans les cas où les trois examinateurs ne s'entendaient pas, ces résultats ont été exclus du tableau.

La réussite de l'ablation peut aussi être déduite lorsque le taux de Tg sérique rehaussé par Thyrogen® est < 2 ng/mL, même si un taux de Tg inférieur est utilisé comme critère par certains experts. La présence d'anticorps antithyroglobuline peut rendre les résultats des dosages de thyroglobuline ininterprétables. En tout, 17 patients de l'ancien groupe Hypothyroïdien et 20 patients de l'ancien groupe Euthyroïdien présentaient des taux d'anticorps antithyroglobuline < 5 unités/mL. En outre, il est

important de reconnaître que la Tg retrouvée dans le sérum de ces patients peut provenir soit du tissu thyroïdien résiduel ou soit de petites tumeurs résiduelles présentes dans les ganglions lymphatiques du cou ou d'ailleurs. En fait, dans cette étude, 15 patients sur 51 présentaient une atteinte des ganglions cervicaux dès le début de l'étude THYR-008-00. Fait important, l'utilisation de Thyrogen® avec 3,7 GBq (100 mCi) d'iode radioactif était uniquement destinée à l'obtention d'une ablation du tissu thyroïdien résiduel normal et non à l'élimination de tous les foyers tumoraux.

En résumé, 19 patients sur 20 (95 %) du groupe Hypothyroïdien et 24 patients sur 25 (96 %) du groupe Euthyroïdien ont subi l'ablation avec succès, le dosage de la Tg rehaussé < 2 ng/mL servant de critère de réussite (IC à 95 % de la différence des taux d'ablation de - 11,3 % à 13,3 %). Lorsque les neuf patients qui ont été traités à l'iode radioactif pendant la période intérimaire entre les deux études sont exclus de cette analyse (bien que l'on ait mesuré les taux de Tg chez seulement six de ces patients), le taux de Tg rehaussé < 2 ng/mL survient chez 16 patients sur 16 (100 %) du groupe Hypothyroïdien et chez 22 patients sur 22 (100 %) du groupe Euthyroïdien. Donc, tous ces patients ont subi l'ablation.

Dans la cohorte de 51 patients admissibles au suivi prolongé, aucun n'a présenté de récurrence manifeste du cancer pendant la durée médiane de suivi de 3,7 ans (de 3,4 à 4,4 ans). Dans l'ensemble, 48 patients sur 51 (94 %) ne manifestaient aucun signe de récurrence de cancer, un patient du groupe Euthyroïdien (Thyrogen®) présentait peut-être une récurrence de cancer (mais on ignore s'il s'agissait d'une récurrence véritable ou d'une persistance de la tumeur à partir d'une atteinte régionale notée au début de l'étude THYR-008-00) et deux patients n'ont pas pu être évalués. Le statut à l'égard de la récurrence du cancer pour les dix patients qui n'ont pas été inscrits était inconnu.

Selon une publication, l'hypothyroïdie s'est accompagnée d'un meilleur taux de succès que Thyrogen®, bien que dans cette étude, l'iode radioactif ait été administré 48 heures plutôt que 24 heures après la seconde dose de Thyrogen®.

Deux études prospectives d'envergure et avec répartition aléatoire, soit les études HiLo (Mallick) et ESTIMABL (Schlumberger), ont comparé les méthodes d'ablation du tissu thyroïdien résiduel chez des patients atteints d'un cancer de la thyroïde différencié et ayant subi une thyroïdectomie. Dans le cadre de ces deux études, les patients ont été répartis de façon aléatoire dans l'un des quatre groupes de traitement suivants : Thyrogen® + 1,1 GBq (30 mCi) d'iode radioactif 131I; Thyrogen® + 3,7 GBq (100 mCi) d'iode radioactif 131I; suppression de l'hormone thyroïdienne + 1,1 GBq (30 mCi) d'iode radioactif 131I; ou suppression de l'hormone thyroïdienne + 3,7 GBq (100 mCi) d'iode radioactif 131I. Les patients ont été évalués environ huit mois plus tard.

Dans le cadre de l'étude HiLo, 438 patients (stades tumoraux T1 à T3, Nx, N0 et N1, M0) de 29 centres ont été répartis au hasard. Le paramètre principal était des taux de Tg rehaussés par la rhTSH < 2 ng/mL et/ou une scintigraphie du corps entier. Une scintigraphie à l'iode radioactif et un dosage rehaussé de la Tg (n = 421) ont révélé que le taux de réussite de l'ablation était d'environ 86 % dans les quatre groupes de traitement. La marge d'erreur de tous les intervalles de confiance à 95 % pour les différences était de ±10 %, ce qui montre plus précisément la non-infériorité de la faible activité d'iode radioactif par rapport à l'activité plus élevée (voir le Tableau 11).

L'analyse de sous-groupes de patients atteints d'un cancer à un stade tumoral T3 ou N1 a montré des taux de succès de l'ablation comparable à ceux de l'ensemble de la cohorte. Chez les patients atteints de cancer à des stades tumoraux T3 et N1, les résultats rapportés sont inférieurs à ceux de l'ensemble de la cohorte, quoique cette petite sous-population de patients (n = 2 - 12) dont les cancers sont de stades

tumoraux T3 et N1 permette difficilement de tirer des conclusions.

Dans le cadre de l'étude ESTIMABL, 752 patients atteints d'un cancer de la thyroïde à faible risque (stades tumoraux pT1 [< 1 cm] et N1 ou Nx, pT1 [> 1 à 2 cm] et tout stade N, ou pT2 N0, tous les patients au stade M0) et provenant de 24 centres ont été répartis au hasard. Le paramètre principal était des taux de Tg rehaussés par la rhTSH inférieurs à 1 ng/mL et une échographie du cou. D'après les données des 684 patients évaluable, le taux global de réussite de l'ablation, évalué par scintigraphies du cou et des dosages rehaussés de la Tg, était de 92% , et aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les quatre groupes (voir le tableau Tableau 12).

Il est à noter qu'on ne dispose pas encore de données à long terme (de plus de neuf mois, environ) sur l'utilisation d'une plus faible activité d'iode radioactif. Ces études montrent la non-infériorité de Thyrogen®, par rapport à la suppression de l'hormone thyroïdienne, pour la stimulation préthérapeutique en association avec l'iode radioactif. Ces études montrent également que l'administration d'une faible activité d'iode radioactif en association avec Thyrogen® est un traitement efficace (et offrant une exposition réduite à la radiation) pour l'ablation post-chirurgicale du tissu thyroïdien résiduel.

Les résultats des deux essais sont résumés ci-dessous.

Tableau 11 – Taux de réussite de l'ablation du tissu résiduel dans l'étude Hilo

	Thyrogen® *	Suppression de l'hormone thyroïdienne	Total
Faible dose d'iode radioactif	91/108 (84,3 %)	91/106 (85,8 %)	182/214 (85,0 %)
Dose élevée d'iode radioactif	92/102 (90,2 %)	92/105 (87,6 %)	184/207 (88,9 %)
Total	183/210 (87,1 %)	183/211 (86,7 %)	366/421 (86,9 %)

IC à 95 % pour la différence du taux d'ablation (faible dose moins dose élevée) : $-10,2\%$ à $2,6\%$

IC à 95 % pour la différence du taux d'ablation (Thyrogen® moins suppression de l'hormone thyroïdienne) : $-6,0\%$ à $6,8\%$

Tableau 12 – Taux de réussite de l'ablation du tissu résiduel dans l'étude ESTIMABL

	Thyrogen® *	Suppression de l'hormone thyroïdienne	Total
Faible dose d'iode radioactif	160/177 (90,4 %)	156/170 (91,8 %)	316/347 (91,1 %)
Dose élevée d'iode radioactif	159/171 (93,0 %)	156/166 (94,0 %)	315/337 (93,5 %)
Total	319/348 (91,6 %)	312/336 (92,9 %)	631/684 (92,3 %)

IC à 95 % pour la différence du taux d'ablation (faible dose moins dose élevée) : $-5,8\%$ à $0,9\%$

IC à 95 % pour la différence du taux d'ablation (Thyrogen® moins suppression de l'hormone thyroïdienne) : $-4,5\%$ à $2,2\%$

Qualité de vie - Indication du traitement à visée ablative des reliquats thyroïdiens :

La qualité de vie (QV) a été mesurée au moyen de l'échelle SF-36 Health Survey, un instrument standardisé auto-administré par les patients qui évalue la QV parmi huit domaines mesurant le fonctionnement physique et mental. À l'évaluation de la Semaine 4, 29 patients sur 30 du groupe Hypothyroïdien et 33 patients sur 33 (100%) du groupe Euthyroïdien (traités par Thyrogen®) ont complété tous les domaines du questionnaire. Une amélioration de la QV pour le groupe Euthyroïdien traité par Thyrogen®, comparativement au groupe Hypothyroïdien, a été observée dans cinq domaines du SF-36 Health Survey sur huit (fonctionnement physique, rôle physique, vitalité, fonctionnement social et santé mentale).

Essais cliniques sur Thyrogen® comme outil diagnostique d'appoint :

Deux essais cliniques de phase III ont été réalisés auprès de 358 patients évaluable porteurs d'un cancer bien différencié de la thyroïde, afin de comparer les scintigraphies du corps entier (SCE) à l'iode radioactif (^{131}I) obtenues 48 heures après l'administration de Thyrogen® (thyrotropine alfa pour injection), à des SCE consécutives à un sevrage de l'HTTF. L'un de ces essais a aussi comparé les taux de thyroglobuline (Tg) après l'administration de Thyrogen® chez des sujets sous HTTF (hormonothérapie thyroïdienne freinatrice) et chez des sujets soumis à un sevrage de l'HTTF. Tous les dosages de la Tg ont été réalisés dans un laboratoire central à l'aide de techniques de radio-immunodosage, avec une sensibilité fonctionnelle de 2,0 ng/mL. Seuls les patients chez qui l'ablation a réussi (c.-à-d., patients ayant subi une thyroïdectomie totale ou quasi totale [ablation des deux lobes et de la majeure partie de l'isthme de la glande thyroïde], avec ou sans traitement ablatif à l'iode radioactif et chez qui l'iode était capté à < 1 % dans le lit thyroïdien à la scintigraphie après sevrage de l'HTTF) et qui n'ont pas développé d'anticorps antithyroglobuline perceptibles ont été inclus dans l'analyse des données sur la Tg. Le taux de Tg maximum a été obtenu 72 heures après la dernière injection de Thyrogen® et cette valeur a été utilisée dans l'analyse (voir 0

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique).

14.2 Résultats des études

Résultats des scintigraphies diagnostiques du corps entier à l'iode radioactif

Scintigraphie du corps entier seule

Lors d'un essai (TSH 95-0101), l'efficacité de Thyrogen® à déceler les reliquats thyroïdiens et les cancers de la thyroïde à l'aide d'une scintigraphie du corps entier (SCE) à l'iode radioactif a été comparée au sevrage de l'HTTF standard chez 220 patients en intention de traiter (IdT) qui présentaient des scintigraphies évaluable. Les résultats de la comparaison sont présentés ci-dessous, aux Tableaux Tableau 13 et Tableau 14.

Les SCE sous Thyrogen® pour la population globale et les sous-groupes ont été statistiquement comparables, quoique non identiques aux SCE après sevrage de l'HTTF. Comme l'illustrent les Tableaux Tableau 13 et Tableau 14, chez certains patients sous Thyrogen®, la SCE s'est révélée plus sensible. Dans la majorité des épreuves discordantes, par contre, la SCE après sevrage de l'HTTF, a été plus sensible. Bien que différent sur le plan quantitatif, l'écart entre les SCE discordantes ne s'est pas révélé statistiquement significatif.

Tableau 13 – Sommaire des résultats des scintigraphies du corps entier (SCE)* 0,9 mg de Thyrogen® q 24 h x 2 doses

Catégorie de patients	Global (n = 113)	SCE POSITIVE (n = 48)	Patients métastatiques** (n = 19)
SCE sous Thyrogen® ≥ SCE en hypothyroïdie [IC à 95 %]	104/113 (92,0 %) [85-96 %]	39/48 (81,3 %) [66,9-90,6 %]	15/19 (78,9 %) [53,9-93,0 %]
SCE en hypothyroïdie ≥ SCE sous Thyrogen® [IC à 95 %]	110/113 (97,3 %) [91,9-99,3 %]	45/48 (93,8 %) [81,8-98,4 %]	18/19 (94,7 %) [71,9-99,7 %]
Concordance	101 (89,4 %)	36 (75,0 %)	14 (73,7 %)
Discordance en faveur de Thyrogen® *	12 (10,7 %)	12 (25,0 %)	5 (26,3 %)
en faveur de l'état hypothyroïdien	3 (2,7 %)	3 (6,3 %)	1 (5,3 %)
valeur p	9 (8,0 %)	9 (18,8 %)	4 (21,1 %)
	0,146	0,146	0,375

≥ : Équivalent à ou plus sensible que

IC : Intervalle de confiance

* Toutes les scintigraphies ont été réalisées avec 148 MBq (4 mCi) d'iode radioactif.

**Les SCE alliées au dosage de la Tg après administration de Thyrogen®, avec une valeur seuil ≥ 2 ng/mL, ont permis de dépister tous les patients porteurs d'un cancer métastatique.

Tableau 14 – Sommaire des résultats des scintigraphies du corps entier (SCE)* 0,9 mg de Thyrogen® q 72 h x 3 doses

Catégories de patients	Global (n = 107)	SCE positives (n = 60)	Patients métastatiques (n = 30)**
SCE sous Thyrogen® ≥ SCE en hypothyroïdie [IC à 95 %]	99/107 (92,5 %) [85,4-96,5 %]	99/107 (92,5 %) [85,4-96,5 %]	26/30 (86,7 %) [68,4-95,6 %]
SCE en hypothyroïdie ≥ SCE sous Thyrogen® [IC à 95 %]	102/107 (95,3 %) [88,9-98,3 %]	102/107 (95,3 %) [88,9-98,3 %]	29/30 (96,7 %) [80,9-99,8 %]
Concordance	94 (87,9 %)	94 (87,9 %)	25 (83,3 %)
Discordance en faveur de Thyrogen®	13 (12,2 %)	13 (12,2 %)	5 (16,7 %)
en faveur de l'état hypothyroïdien	5 (4,7 %)	5 (4,7 %)	1 (3,3 %)
valeur p	8 (7,5 %)	8 (7,5 %)	4 (13,3 %)
	0,581	0,581	0,375

≥ : Équivalent ou plus sensible que

IC : Intervalle de confiance

* Toutes les scintigraphies ont été réalisées avec 148 MBq (4 mCi) d'iode radioactif.

**Les SCE alliées au dosage de la Tg après administration de Thyrogen®, avec une valeur seuil ≥ 2 ng/mL, ont permis de dépister tous les patients porteurs d'un cancer métastatique.

SCE diagnostique alliée à un dosage de la Tg

Dans la pratique clinique, la SCE diagnostique est réalisée en concomitance avec le dosage de la Tg. Lors d'un essai, l'efficacité de Thyrogen® à mettre au jour des reliquats ou un cancer thyroïdiens lors de l'utilisation concomitante de la SCE et du dosage de la Tg a été évaluée chez 163 patients non porteurs d'anticorps anti-Tg ayant subi avec succès une ablation de la thyroïde (schéma à deux doses n = 78; schéma à trois doses n = 85). Lors de cette étude, 125 patients sur 163 présentaient des reliquats ou un cancer thyroïdiens, définis par un taux de Tg ≥ 2 ng/mL ou une scintigraphie diagnostique ou post-thérapeutique positive à l'état hypothyroïdien

Avec le schéma à deux doses de Thyrogen®, la prévalence des patients présentant des reliquats ou un cancer thyroïdiens a été de 57/78 (73 %). En alliant une SCE sous Thyrogen® et un dosage de la Tg rehaussé par Thyrogen®, 50 patients sur 57 (88 %) ont été correctement identifiés. Utilisées en concomitance, ces mesures ont permis de dépister correctement les neuf patients porteurs de maladie métastatique confirmée à la SCE post-thérapeutique. Avec le schéma à trois doses, le nombre de patients présentant des reliquats ou un cancer thyroïdiens a été de 68/85 (80 %). En alliant la SCE sous Thyrogen® et un dosage de la Tg rehaussé par Thyrogen®, 63 patients sur 68 (92,6 %) ont été correctement identifiés, tout comme les 23 patients porteurs de maladie métastatique.

En résumé, ces mesures utilisées en concomitance, ont permis d'identifier les 32 patients porteurs de maladie métastatique confirmée. Ces données et les discordances entre les SCE rappellent l'importance d'utiliser concomitamment la SCE et le dosage de la Tg.

Tableau 15 – Utilité clinique de la SCE alliée au dosage de la Tg après administration de Thyrogen® pour déceler des reliquats ou un cancer thyroïdiens

Schéma posologique	Cancer ou reliquats thyroïdiens	Patients traités par iode radioactif	Patients métastatiques
0,9 mg Thyrogen® q 24 h x 2 doses	50/57 (88 %)	27/28 (96 %)	9/9 (100 %)
0,9 mg Thyrogen® q 72 h x 3 doses	63/68 (93 %)	45/46 (98 %)	23/23 (100 %)

Dosage de la Tg seul

Souvent, dans le suivi des patients atteints d'un cancer de la thyroïde, les taux de Tg sont vérifiés alors que le patient continue de prendre son HTTF; les effets potentiellement invalidants de l'hypothyroïdie peuvent ainsi être évités. Lors de la seconde étude de phase III, les taux de Tg rehaussés par Thyrogen® ont été comparés aux taux de départ (c.-à-d., tandis que le patient se trouvait sous HTTF).

Dépistage de reliquats ou d'un cancer thyroïdiens

Avec le schéma à deux doses de la seconde étude de phase III, 58 patients présentant des reliquats ou un cancer thyroïdiens ont été dénombrés. Par contre, un patient de ce groupe a été exclu, car son taux de Tg n'avait pas été évalué sous rehaussement par Thyrogen®. Les taux de Tg rehaussés par Thyrogen® ont permis d'identifier correctement 41 patients sur 57 (72 %), dont les neuf patients porteurs d'un cancer métastatique avéré, dix patients dont le lit thyroïdien avait capté l'iode, 19 patients présentant des taux de Tg élevés (≥ 10 ng/mL) et trois patients présentant des taux de Tg élevés (< 10 ng/mL). Sans rehaussement par Thyrogen®, le dosage de la Tg sous HTTF a permis d'identifier correctement 21 patients sur 58 (36 %).

Lors du schéma à trois doses de la seconde étude de phase III, on a dénombré 68 patients porteurs de reliquats ou d'un cancer thyroïdiens; par contre, quatre patients ont été exclus du Tableau 16, car on ne disposait pas de leurs valeurs de Tg sous HTTF. Les taux de Tg rehaussés par Thyrogen® ont permis d'identifier correctement 52 patients sur 68 (77 %), dont les 23 patients porteurs d'un cancer métastatique avéré, 16 patients dont le lit thyroïdien avait capté l'iode, les sept patients présentant des taux de Tg élevés (≥ 10 ng/mL) et six patients présentant des taux de Tg élevés (< 10 ng/mL). Sans

rehaussement par Thyrogen®, le dosage des taux de Tg sous HTTF a permis d'identifier correctement 31 patients sur 64 (48 %).

Tableau 16 – Dépistage de reliquats ou d'un cancer thyroïdiens au moyen du dosage de la Tg rehaussé par Thyrogen® et sous HTTF

Catégorie	2 doses		3 doses	
	Thyrogen® **	HTTF	Thyrogen®	HTTF***
Métastatique	9/9	5/9	23/23	18/21
Lit thyroïdien seulement	10/20	5/21	16/29	5/27
Tg élevée seulement (≥ 10 ng/mL)*	19/20	11/20*	7/7	6/7
Tg légèrement élevée seulement (2 ng/mL - 10 ng/mL)	3/8	0/8	6/9	2/9
TOTAL	41/57 (72 %)	21/58 (36 %)	52/68 (77 %)	31/64 (48 %)

* Inclut un patient dont la classification à la SCE était indéterminée

** Pour un patient, on ne disposait pas des valeurs de Tg sous Thyrogen®.

*** Pour quatre patients, on ne disposait pas des valeurs de Tg sous HTTF et ils ont été exclus.

À noter : Chez quatre patients sur neuf (schéma à deux doses) et chez trois patients sur 21 (schéma à trois doses) porteurs de maladie métastatique, aucun tissu thyroïdien résiduel n'a été décelé alors qu'ils se trouvaient sous HTTF. Les données relatives à ces patients sont présentées au Tableau 14 ci-dessous.

Tableau 17 – Dépistage du cancer métastatique au moyen du dosage de la Tg rehaussé par Thyrogen® non révélé par le dosage de la Tg sous HTTF

Dose	Nbre de patients	Stade TNM	Classe de SCE sous Thyrogen® **	Classe de SCE en hypothyroïdie*	Tg sous HTTF (ng/mL)	Tg sous Thyrogen® * - 72 h (ng/mL)	Tg en hypothyroïdie (ng/mL)	Classe de SCE post-thérapeutique*
2 doses	201	3	1	2B	1,5	16,5	9,0	2B
	202	1	1	1	0,9	5,2	22,0	2B
	310	1	4A	4A	0,5	6,9	11,8	4A
	1 426	1	0	0	0,5	5,4	25,3	2B
3 doses	207	1	1	1	1,5	22,2	32,8	3B
	311	1	1	1	0,5	2,0	16,5	2B
	1 713	3	0	3A	1,6	8,7	45,4	3A

* American Joint Committee on Cancer, 1992

Ces résultats montrent clairement que les dosages de Tg rehaussés par Thyrogen® ont amélioré la sensibilité du dosage de la Tg pendant que les patients continuaient de prendre leur HTTF pour le dépistage des reliquats ou d'un cancer thyroïdiens. Thyrogen® a en moyenne fait augmenter de 26 % la sensibilité du dosage de la Tg pour les trois valeurs seuils. Par conséquent, Thyrogen® peut être utilisé pour accroître la sensibilité du dosage de la Tg sous HTTF lors du suivi à long terme des patients.

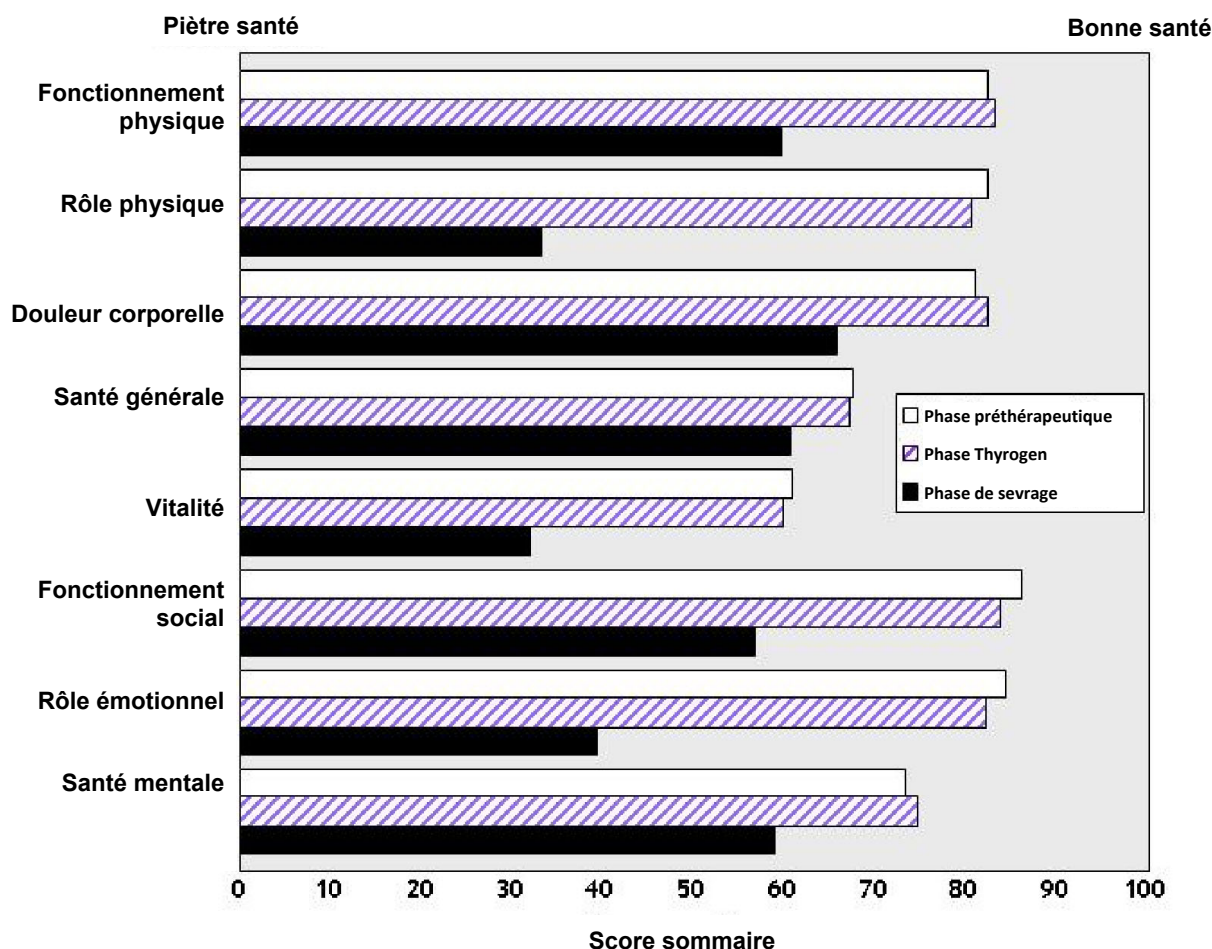
Qualité de vie – Indication à visée diagnostique :

La qualité de vie (QV) a été mesurée au moyen de l'échelle SF-36 Health Survey, un instrument standardisé auto-administré par les patients qui évalue la QV parmi huit domaines mesurant le fonctionnement physique et mental. Après l'administration de Thyrogen®, peu de changements ont été observés comparativement aux valeurs de départ pour les huit domaines liés à la qualité de vie du SF-

36. Après le sevrage de l'HTTF, une détérioration statistiquement significative a été notée dans les huit domaines du SF-36 liés à la qualité de vie. La différence entre les groupes traités s'est révélée statistiquement significative ($p < 0,0001$) en faveur de Thyrogen® pour les huit domaines de la qualité de vie, par rapport au sevrage de l'HTTF. (FIGURE 1)

**FIGURE 1 – RÉSULTATS DU SF-36 HEALTH SURVEY
DOMAINES LIÉS À LA QUALITÉ DE VIE**

INDICATION À VISÉE DIAGNOSTIQUE

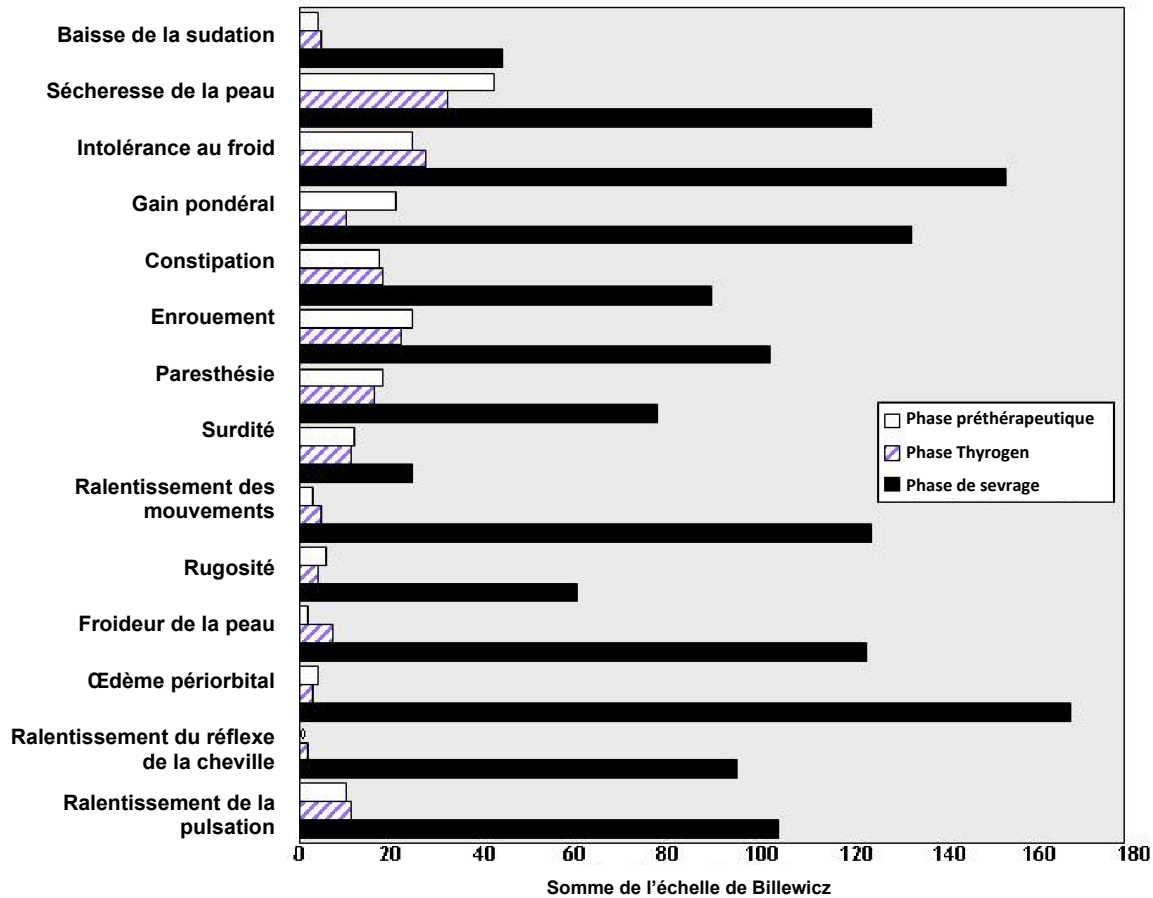


Signes et symptômes d'hypothyroïdie – Indication à visée diagnostique :

L'administration de Thyrogen® n'a pas été associée aux signes et symptômes de l'hypothyroïdie qui accompagnaient le sevrage de l'hormone thyroïdienne mesurée par l'échelle de Billewicz (FIGURE 2). Une aggravation statistiquement significative de tous les signes et symptômes a été observée durant la phase hypothyroïdienne ($p < 0,01$).

FIGURE 2 – ÉVALUATION DES SYMPTÔMES D'HYPOTHYROÏDIE
ÉCHELLE DE BILLEWICZ
0,9 MG de Thyrogen® q 24 h x 2 doses

INDICATION À VISÉE DIAGNOSTIQUE



15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Sommaire des études pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques de Thyrogen® (thyrotropine alfa pour injection)/rhTSH ont été évalués par la mesure de l'iode radioactif capté et par l'évaluation du fonctionnement de la thyroïde (taux sériques de T₃, T₄, thyroglobuline et TSH) après l'administration intramusculaire de doses simples et de doses répétées à des singes macaques, par la mesure des taux plasmatiques de T₄ après l'administration intrapéritonéale de l'agent à des souris et par la mesure de la production de c-AMP dans une préparation microsomique bovine *in vitro*.

Chez les singes macaques, le captage de l'iode radioactif a augmenté environ du double avec des doses répétées (2 unités [environ 0,3 unités/kg] trois jours consécutifs) chez les deux animaux, mais les résultats ont été équivoques après une administration simple (2 unités) car le captage de l'iode n'a augmenté que chez un seul animal. Dans tous les cas, le captage a été plus élevé 20 heures après l'administration de l'iode radioactif que six heures après. Chez les souris, la stimulation des taux de T₄ a été suffisamment constante pour permettre l'utilisation de ce modèle comme biodosage. Thyrogen® s'est aussi révélé capable de moduler la production de c-AMP dans une préparation microsomique bovine, encore une fois d'une manière constante entre les différents lots, de manière à permettre l'utilisation de cette méthode pour mesurer la variation entre les lots.

Chez les singes macaques, des augmentations du double ou du triple des taux de T₄ et de T₃ ont été observées six heures après une seule injection de rhTSH, mais les taux de Tg sont restés inchangés. La concentration plasmatique de TSH a diminué de plus de 500 µUI/mL à la fin de la période post-thérapeutique de 26 heures. Dans l'étude correspondante sur des doses multiples, une même élévation de la T₃ a été observée. À noter, les taux plasmatiques de TSH au cours de la période de 24 heures suivant la dose finale ont diminué de 100 à 10 µUI/mL. Ces données laissent supposer que dans un contexte de doses multiples, une concentration plasmatique de TSH allant de 10 à 100 µUI/mL est efficace pour faire augmenter les taux de T₃, de T₄ et de Tg, comparativement à une réponse moins prononcée après l'administration d'une seule dose associée à un pic plasmatique plus élevé. Cela suggère clairement qu'une concentration plasmatique soutenue déclenche plus efficacement la sécrétion des hormones thyroïdiennes qu'un pic supérieur de plus courte durée. La différence entre les taux plasmatiques de TSH obtenus avec les administrations simples et répétées d'une même dose n'a pas encore été élucidée.

Ces études montrent que Thyrogen®/rhTSH peut moduler de manière prévisible et constante un certain nombre de phénomènes physiologiquement pertinents et importants. L'éventail des concentrations plasmatiques observées dans les études sur des doses simples et des doses répétées ont *grosso modo* été similaires aux C_{max} observées lors des études pharmacocinétiques, ce qui confirme que les réponses pharmacodynamiques observées sont survenues avec un éventail physiologiquement pertinent de concentrations plasmatiques.

Il faut également noter que les doses administrées étaient proches des doses faibles et intermédiaires utilisées lors de l'étude de toxicité sur des doses répétées chez les primates et identiques aux doses utilisées lors de l'étude sur les doses simples. Étant donné que les doses qui ont donné lieu à une réponse pharmacodynamique physiologiquement pertinente n'ont pas entraîné de réactions indésirables lors des études de toxicité, les doses choisies pour ces études précliniques concorderaient avec une marge de sécurité acceptable.

Les différences pharmacocinétiques observées entre la rhTSH et la TSH dérivée de l'hypophyse humaine peuvent être attribuables à des différences affectant la fraction glucidique. La rhTSH est fortement sialylée comparativement à la TSH humaine hypophysaire qui est surtout sulfatée. Chez les rats, la rhTSH est éliminée principalement par le rein, tandis que la TSH hypophysaire humaine est éliminée principalement par le foie (Szkudlinski et coll.).

Aucune étude pharmacodynamique spécifique n'a été réalisée chez l'être humain. Les données pharmacodynamiques générales ont été recueillies dans le contexte des études d'innocuité et d'efficacité.

Sommaire des études pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Thyrogen® a été évaluée dans le cadre d'une série d'études chez des singes cynomolgus après l'administration de doses simples par voie i.v. et de doses simples et répétées par voie i.m.

Après une simple dose intraveineuse de rhTSH, la clairance plasmatique s'est effectuée en deux phases. On a noté une demi-vie d'élimination de phase rapide d'environ 35 minutes et une phase post-distribution d'environ 10 heures. L'élimination de phase rapide a donné lieu à des valeurs semblables aux valeurs obtenues lors des études chez des sujets humains euthyroïdiens effectuées avec la TSH hypophysaire humaine purifiée, soit 54 et 100 minutes. Ces données indiquent que le schéma clinique proposé, selon lequel les patients subiraient un dépistage deux fois l'an pendant une période allant jusqu'à dix ans, ne donnerait pas lieu à une accumulation de Thyrogen®.

Le lien entre la dose de rhTSH et la $C_{\max}$ s'est révélé linéaire après des doses intramusculaires simples et répétées, mais n'a pas témoigné d'un lien constant avec la $T_{\max}$. Les valeurs de $C_{\max}$ ont concordé entre les schémas à doses simples et multiples, allant d'environ 32,5 à 780 $\mu\text{UI/mL}$ à des doses de 0,36 et 0,572 UI/kg , respectivement. Ces résultats concordent avec les conclusions des études pharmacodynamiques.

La comparaison des données toxicocinétiques et pharmacocinétiques associées à des doses simples chez le singe et l'être humain à qui des doses comparables avaient été administrées, a révélé qu'en dépit de pics plasmatiques similaires, le temps d'atteinte du pic plasmatique a été plus long chez l'être humain que chez le singe. De même, la demi-vie plasmatique a été plus longue chez l'être humain que chez le singe, ce qui était prévisible, compte tenu de l'effet allométrique d'échelle sur le taux de clairance plasmatique lié à la masse corporelle. La similarité des valeurs de $C_{\max}$ a porté les auteurs à conclure que l'exposition des organes chez le primate serait semblable à l'exposition obtenue chez l'être humain, moyennant une dose équivalente. Chez l'être humain, il est généralement accepté que la réponse dynamique souhaitée s'obtient lorsque des taux de TSH > 25 mU/L sont atteints.

Les concentrations plasmatiques de T₃ et de T₄ ont augmenté de manière dose-dépendante après les administrations simples et répétées. Après les deux schémas, les valeurs de T₄ sont restées élevées 24 heures après les doses, bien que la rhTSH ait considérablement diminué pendant cette période et qu'elle soit presque revenue aux valeurs préthérapeutiques environ 48 heures après une administration simple et 144 heures après des administrations répétées.

Les baisses du cholestérol sérique qui sont associées à des augmentations des taux d'hormonothérapie thyroïdienne ont été similaires à tous les niveaux et se sont révélées indépendantes du nombre de doses administrées. L'absence de lien dose-réponse a donné à penser que l'effet maximum puisse être atteint avec la dose la plus faible. Une baisse des triglycérides sériques a été observée après des doses répétées, mais non après la dose simple, ce qui donne à penser qu'une élévation soutenue des taux de T₃ et/ou de T₄ est nécessaire pour provoquer un effet sur les triglycérides.

Une évaluation pharmacocinétique préliminaire a été réalisée lors de l'étude de phase I/II, bien que le nombre de patients traités au moyen des diverses doses ait été trop petit pour que l'on puisse tirer des conclusions définitives. Une étude plus complète sur les profils pharmacocinétiques de Thyrogen® chez l'être humain a été réalisée (TSH94-0301) selon un protocole randomisé, à deux volets, avec double permutation des groupes ayant pour but de déterminer les profils pharmacocinétiques de Thyrogen®, y compris l'absorption, la distribution et l'élimination, et de comparer la biodisponibilité de deux préparations du produit. L'étude a réuni 20 patients présentant un cancer bien différencié de la thyroïde, dont 16 ont été inclus dans l'analyse pharmacocinétique.

Les patients du premier groupe ont reçu un schéma qui prévoyait la permutation de deux préparations de Thyrogen®, en doses intramusculaires simples de 0,9 mg, pour en comparer la biodisponibilité. Pour les patients du deuxième groupe, la permutation d'une dose de 0,3 mg de Thyrogen® a permis la comparaison entre une préparation intramusculaire (i.m.) et une préparation intraveineuse (i.v.). Par contre, le deuxième groupe a été aboli après que le premier patient ayant reçu une injection i.v. de Thyrogen® ait présenté des nausées, des vomissements et une diaphorèse marqués dans les 15 minutes suivant l'injection.

Les résultats de l'étude ont indiqué que les deux préparations différentes administrées au cours des essais cliniques de phase III ont donné lieu à une biodisponibilité comparable. Les résultats de l'étude sur la préparation à 0,9 mg/mL ont fait état d'une concentration sérique maximum moyenne (C_{max}) de TSH de 116 ± 38 mU/L, avec un temps moyen d'atteinte de la concentration sérique maximum (T_{max}) de 13 ± 8 heures. L'analyse a indiqué une demi-vie d'élimination moyenne (T_{1/2}) de 22 ± 8 heures et un taux de clairance moyen (Cl) de 36 ± 12 mL/min.

TOXICOLOGIE

Sept études précliniques ont été réalisées afin d'évaluer le potentiel toxicologique de Thyrogen® (thyrotropine alfa pour injection). Les études *in vivo* ont porté sur des doses simples et des doses répétées et ont été réalisées sur des primates et des rongeurs. Un test de mutation bactérienne inverse (test de Ames) a été effectué pour évaluer son potentiel mutagène. Dans l'ensemble, les études ont révélé ce qui suit :

Aucun effet toxique lié à la dose n'a été observé avec la rhTSH lors des études sur des doses simples ou répétées chez les rongeurs à des niveaux atteignant 50 fois la dose humaine prévue.

Aucun effet toxique lié à la dose n'a été observé lors des études sur des doses simples ou répétées chez

des primates à des niveaux atteignant dix fois la dose humaine prévue.

Thyrogen® n'a présenté aucun potentiel mutagène, déterminé par le test de mutation bactérienne inverse.

Aucune étude de toxicité à long terme chez l'animal n'a permis d'évaluer le potentiel cancérigène de Thyrogen®. L'absence de mutagénicité de Thyrogen® lors du test de mutation bactérienne inverse et le profil d'impuretés ne suggèrent pas l'existence d'un risque appréciable. L'administration de Thyrogen® à des rongeurs selon un schéma posologique semblable à celui qui est prévu pour l'être humain n'a donné lieu à aucune des anomalies structurelles bien caractérisées pouvant suggérer un potentiel d'oncogénicité après une exposition prolongée. Le Tableau 18 résume les études précliniques.

Tableau 18 – Résumé des études précliniques

Numéro de l'étude	HWI 6354-100	HWI 6354-101	HWI 6354-104	HWI 6354-105	HWI 6354-108	Numéro inexistant	MA G96CD61.502
Titre de l'étude	Étude sur la toxicité aiguë de la rhTSH après administration par voie I.M. et I.V. chez le rat	Étude sur la toxicité aiguë de la rhTSH après administration de doses répétées par voie I.M. chez le rat	Étude sur la pharmacocinétique de la rhTSH après administration d'une dose unique par voie I.M. chez le singe	Étude sur la pharmacocinétique de la rhTSH après administration de doses multiples par voie I.M. chez le singe	Étude sur la pharmacocinétique de la rhTSH après administration d'une dose unique par voie I.V. chez le singe	Étude sur le captage de l'iode chez le singe	Évaluation de Thyrogen® ^{MC} par test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames)
Type d'étude	Toxicité	Toxicité	Pharmacologie/toxicité	Pharmacologie/toxicité	Pharmacocinétique	Pharmacodynamique	Mutagenèse
Durée	14 jours	20 jours	18 jours	22 jours	18 jours	10 jours	n.d.
Espèces animales	Rats Crl:CDBR	Rats Crl:CDBR	Singes cynomolgus	Singes cynomolgus	Singe cynomolgus	Singe macaque	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100TA1535, TA1537 <i>Escherichia coli</i> WB2 uvrA
Nombre d'animaux	45 femelles, 45 mâles	45 femelles, 45 mâles	3 femelles, 3 mâles	3 femelles, 3 mâles	2 femelles, 2 mâles	4 femelles	n.d.
Posologie	0, 0,14, 1,4 et 7,1 UI/kg x 1 jour	0, 0,14, 0,71 et 1,4 UI/kg x 5 jours	0,04, 0,4 et 0,57 UI/kg x 1 jour	0,04, 0,14 et 0,57 UI/kg x 3 jours	0,57 UI/kg x 1 jour	2 UI x 1 jour et 2 UI x 3 jours	Jusqu'à 5 000 µg/boîte de Petri pour toutes les souches
Administration	Injection I.M. et I.V.	Injection I.M.	Injection I.M.	Injection I.M.	Injection I.V.	Injection I.M.	<i>in vitro</i>
Résultats	Aucun effet indésirable proportionnel à la dose	Aucun effet indésirable proportionnel à la dose	Bien toléré, légère diminution des taux de cholestérol Sécrétion de T ₃ et T ₄ observée	Bien toléré, légère diminution des taux de cholestérol Sécrétion de T ₃ et T ₄ observée	Demi-vie d'élimination rapide (35 minutes), demi-vie post-distribution de 9,8 heures.	Augmentation du captage de l'iode 131 Activité <i>in vivo</i> manifeste Sécrétion de T ₃ et T ₄ observée	Non mutagène

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **THYROGEN®**

thyrotropine alfa pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **THYROGEN®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **THYROGEN®**.

Mises en garde et précautions importantes

- Thyrogen® doit être injecté uniquement dans un muscle; il ne doit pas être administré en perfusion dans une veine.

Pour quoi Thyrogen® est-il utilisé?

Si vous avez déjà subi une chirurgie pour ablation de la thyroïde en raison d'un cancer de la thyroïde, il est important de vous faire suivre régulièrement pour vous assurer que le cancer n'est pas réapparu. Votre médecin voudra peut-être vous traiter ou vous faire subir des tests pour vérifier si le cancer est revenu ou s'il s'est propagé à d'autres parties de votre corps ou vous administrer d'autres traitements. En général, deux types de tests sont utilisés : l'un est une analyse sanguine appelée dosage de la thyroglobuline, ou Tg, l'autre est une épreuve d'imagerie appelée scintigraphie du corps entier (SCE).

Thyrogen® vous permet de subir le test sans avoir à cesser de prendre vos médicaments pour la thyroïde.

Thyrogen® peut être utilisé lors de ces tests chez les patients :

- qui ne peuvent tolérer l'arrêt de leur médicament pour la thyroïde en raison de symptômes de sevrage tels que l'hypothyroïdie (contre-indication médicale);
- qui ne veulent pas cesser leur médicament pour la thyroïde pour subir le test;
- dont l'organisme ne fabrique pas suffisamment de TSH (thyroïdostimuline) après l'arrêt de leur médicament pour la thyroïde.

Votre traitement doit être supervisé par un professionnel de la santé qui connaît bien la prise en charge du cancer de la thyroïde.

Comment Thyrogen® agit-il?

Thyrogen® est une thyroïdostimuline humaine recombinante (rhTSH) fabriquée en laboratoire. Étant donné qu'il est comme la TSH que le corps fabrique normalement, il force les cellules de la thyroïde à faire trois choses pendant une brève période :

- Fabriquer de la thyroglobuline et la sécréter dans votre circulation sanguine
- Absorber l'iode radioactif
- Éliminer le tissu thyroïdien qui reste après la chirurgie pour enlever la glande thyroïde (ablation)

du tissu résiduel) chez les patients à risque faible (Thyrogen® [thyrotropine alfa], plus un traitement à l'iode radioactif peut être utilisé alors que vous continuez de prendre votre hormone thyroïdienne).

Seules les cellules thyroïdiennes ou les cellules d'un cancer bien différencié de la thyroïde qui se sont propagées à d'autres parties de votre organisme peuvent effectuer ces trois choses.

Quels sont les ingrédients dans Thyrogen®?

Ingrédients médicinaux : thyrotropine alfa (thyréostimuline humaine recombinante)

Ingrédients non médicinaux : Mannitol, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydrogénophosphate de disodium heptahydraté, chlorure de sodium, azote, eau stérile pour injection

Thyrogen® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Thyrogen® est présenté sous forme de poudre stérile qui, une fois mélangée à de l'eau stérile, constitue une solution à injecter par voie intramusculaire dans le muscle fessier.

Ne prenez pas Thyrogen® si :

Vous avez déjà manifesté une réaction allergique (par exemple, urticaire, érythème, démangeaisons, troubles respiratoires) à la thyréostimuline (TSH) bovine (provenant de la vache) ou humaine ou à l'un ou l'autre des ingrédients de ce médicament ou si vous avez déjà souffert de maladie cardiaque ou de maladie rénale.

Vous ne devez pas utiliser Thyrogen® si vous êtes enceinte. Vous ne devez pas allaiter après un traitement par Thyrogen® à moins que votre médecin ne vous dise qu'il n'y a plus de danger.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Thyrogen®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Vous présentez des métastases à distance (cancer de la thyroïde ailleurs qu'au cou).
- Vous souffrez de maladie rénale, surtout si vous êtes sous dialyse.
- Votre médecin décide que vous pourriez avoir besoin d'une corticothérapie préthérapeutique.
- Vous êtes enceinte, pourriez le devenir ou allaitez.
- Vous avez une allergie à ce médicament, à ses ingrédients ou aux composantes de son contenant.
- Vous avez des antécédents de maladie cardiaque.
- Vous prenez quelque autre médicament ou traitement que ce soit, y compris des produits que vous pouvez vous procurer sans ordonnance, des plantes médicinales ou des médicaments artisanaux.

Une scintigraphie du corps entier devrait être effectuée 48 à 72 heures après l'administration d'iode radioactif (72 à 96 heures après la dernière injection de Thyrogen®).

Autres mises en gardes à connaître :

Les injections de Thyrogen® doivent être supervisées par un professionnel de la santé qui connaît bien la prise en charge du cancer de la thyroïde.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez y compris les médicaments; les vitamines; les minéraux; les suppléments naturels; ou les produits de médecine alternative.

Il n'existe aucune interaction médicamenteuse connue avec les hormones thyroïdiennes que vous prenez peut-être.

Comment prendre Thyrogen® :

Les injections de Thyrogen® doivent être supervisées par un professionnel de la santé qui connaît bien la prise en charge du cancer de la thyroïde.

Thyrogen® doit être administré uniquement dans le muscle fessier. La solution de Thyrogen® ne doit jamais être administrée dans une veine.

Thyrogen® doit être reconstitué avec 1,2 mL d'eau stérile pour injection, USP. Un seul flacon de Thyrogen® est nécessaire pour chaque injection.

La solution reconstituée de Thyrogen® doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser de flacon contenant des particules étrangères ou dont le contenu est trouble ou d'une couleur douteuse.

1,0 mL de solution de Thyrogen® tirée du flacon correspond à 0,9 mg de thyrotropine alfa à injecter.

Dose habituelle :

Un schéma à deux injections est recommandé pour l'administration de Thyrogen®. Thyrogen® 0,9 mg par voie intramusculaire (i.m.) suivie d'une seconde injection de 0,9 mg i.m. 24 heures plus tard.

Lorsque vous subissez une scintigraphie à l'iode radioactif, votre médecin vous administrera l'iode radioactif 24 heures après votre dernière injection de Thyrogen®. La scintigraphie diagnostique doit être effectuée de 48 à 72 heures après l'administration de l'iode radioactif (de 72 à 96 heures après la dernière injection de Thyrogen®).

Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
Thyrogen®	Thyrogen®	Iode radioactif		SCE ± dosage de Tg
Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi

Pour le dosage de la thyroglobuline (Tg) sérique, votre médecin ou votre infirmière prélèveront un échantillon sanguin 72 heures après la dernière injection de Thyrogen®.

Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
Thyrogen®	Thyrogen®			Dosage de Tg sérique
Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Thyrogen®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Vous pourriez présenter des nausées, de la faiblesse, des étourdissements, des maux de tête, des vomissements et des bouffées de chaleur.

Vous pourriez aussi présenter ces symptômes, ou une sensation de faiblesse, des étourdissements, de la transpiration ou une accélération de la pulsation si vous recevez accidentellement Thyrogen® dans une veine plutôt que dans le muscle.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une injection de Thyrogen®, veuillez communiquer avec votre médecin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Thyrogen®?

En prenant Thyrogen®, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

Effets secondaires très courants :

Survenus chez plus de 10 patients sur 100 (plus de 10 % des patients).

- Insomnie, anxiété
- Fatigue
- Écoulement nasal, maux de gorge

Effets secondaires courants :

Survenus chez 1 à 10 patients sur 100 (entre 1 % et 10 % des patients).

- Diarrhée, vomissements, sécheresse des lèvres ou de la bouche, constipation, hémorroïdes, douleur lors de la prise d'aliments, enflure des glandes salivaires (glandes salivaires des joues et de la bouche ou sous la mâchoire)
- Transpiration, sécheresse de la peau, phlyctène, ecchymose (bleu) au moindre choc, toux, perte des cheveux, changements de couleur de la peau
- Symptômes de la grippe, inflammation ou congestion des sinus
- Raideur, spasmes ou contractions musculaires
- Maux de tête, sensation de picotements, tremblements/frissons, migraines, troubles d'attention ou de mémoire, sens du toucher ou du goût anormal
- Sensation de malaise, faiblesse, enflure, chaleur au point d'injection, sensation de froid, sensation de chaleur, irritabilité, fièvre, frissons
- Dépression, agitation
- Ganglions lymphatiques douloureux ou enflés
- Tintements d'oreilles

Effets secondaires moins fréquents :

Ces effets secondaires peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100 (moins de 1 %).

- Baisse de l'appétit, déshydratation
- Infection à levure
- Nervosité, agitation, changements de l'humeur, troubles du sommeil
- Inconfort au point d'injection, démangeaisons au point d'injection,
- Inflammation (œil, doigt), soif
- Saignements menstruels
- Saignements de nez

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Nausées	X		
COURANT			
Troubles respiratoires et hypersensibilité (réactions allergiques) qui peuvent inclure : gêne respiratoire, serrement de gorge ou enrouement; Urticaire, érythème, démangeaisons, rougeurs, enflure du visage; Douleur au corps ou près de la tumeur, Étourdissements ou sensation de faiblesse; Palpitations/pulsations irrégulières			X
RARE			
Accélération de la pulsation; Déclenchement subit de rougeur, douleur et/ou enflure à la jambe			X
FRÉQUENCE INCONNUE			
Accident vasculaire cérébral (avec des symptômes tels que : faiblesse / engourdissement du corps, maux de tête sévères, troubles de la parole)			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Seul un professionnel de la santé peut préparer le médicament et vous l'administrer.

Conserver entre 2 et 8 °C (au réfrigérateur). La solution reconstituée doit être injectée dans les trois heures. Toutefois, la solution restera stable pendant une période allant jusqu'à 24 heures lorsqu'elle est mélangée et conservée adéquatement entre 2 et 8 °C pour éviter la contamination.

Garder le flacon dans son carton d'emballage pour le protéger de la lumière.

Ne pas utiliser après la date d'expiration inscrite sur l'étiquette.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Thyrogen® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sanofi.ca , ou peut être obtenu en téléphonant sanofi-aventis Canada Inc., au 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 11 avril 2024

Thyrogen® est une marque déposée de Genzyme Corporation.