

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

16 octobre 2013

**THYROGEN 0,9 mg, poudre pour solution injectable**

B/2 (CIP : 34009 357 770 5 8)

Laboratoire GENZYME

DCI	Thyrotropine alpha
Code ATC	H01AB01 (hormone du lobe antérieur de l'hypophyse et analogues)
Motif de l'examen	<b>Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	« Thyrogen est indiqué pour la stimulation pré-thérapeutique en association <b>avec 30 mCi (1,1 GBq) à 100 mCi (3,7 GBq) d'iode radioactif</b> en vue de l'ablation des reliquats de tissus thyroïdiens par l'iode radioactif chez les patients ayant subi une thyroïdectomie quasi-totale ou totale en raison d'un cancer de la thyroïde bien différencié et qui ne présentent aucun signe de métastases à distance du cancer de la thyroïde. »

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 09/03/2000 Rectificatif : 22/11/2012 (modification du libellé d'indication de l'AMM concernant la dose d'iode radioactif utilisée en vue de l'ablation des reliquats de tissus thyroïdiens chez les patients ayant subi une thyroïdectomie quasi-totale ou totale en raison d'un cancer de la thyroïde bien différencié et qui ne présentent aucun signe de métastases à distance du cancer de la thyroïde).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes autorisés radiopharmaceutiques, prescription réservée aux spécialistes et services endocrinologie, prescription réservée aux spécialistes et services maladies métaboliques, prescription réservée aux spécialistes et services médecine interne, prescription réservée aux spécialistes et services oncologie médicale.
Conditions actuelles de prise en charge	Collectivités

## 02 CONTEXTE ET NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Un rectificatif de l'AMM de THYROGEN introduit la possibilité d'utiliser THYROGEN en association à une dose d'iode radioactif comprise entre **30 à 100 mCi** et non plus seulement 100 mCi comme indiqué précédemment pour la stimulation pré-thérapeutique en vue de l'ablation des reliquats de tissus thyroïdiens chez les patients ayant subi une thyroïdectomie quasi-totale ou totale en raison d'un cancer de la thyroïde bien différencié et qui ne présentent aucun signe de métastases à distance du cancer de la thyroïde.

## 03 NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Ce rectificatif fait suite à la publication de deux études : l'étude HiLo<sup>1</sup> et l'étude ESTIMABL<sup>2</sup>. Ces deux études ont comparé des méthodes d'ablation des reliquats de tissus thyroïdiens chez des patients atteints de cancer de la thyroïde bien différencié ayant subi une thyroïdectomie. Dans ces deux études, les patients ont été randomisés dans quatre groupes de traitement : 30 ou 100 mCi d'iode radioactif, chacun des deux dosages pouvant être administrés soit après sevrage des hormones thyroïdiennes soit après administration de THYROGEN.

L'étude HiLo a inclus 438 patients (stades tumoraux T1-T3, Nx, N0 et N1, M0) dans 29 centres au Royaume-Uni. Le taux de réussite de l'ablation évaluée par scintigraphie et les concentrations de thyroglobuline stimulées était 85,0 % dans le groupe recevant 30 mCi contre 88,9 % dans le groupe recevant 100 mCi. Le taux de réussite de l'ablation évaluée dans le groupe THYROGEN était 87,1 % versus 86,7 % chez les patients préparés par sevrage aux hormones thyroïdiennes. Tous les intervalles de confiance à 95 % des différences entre les groupes étaient de  $\pm 10$  %, permettant de conclure à la non-infériorité. Le taux de réussite pour le groupe THYROGEN + 30 mCi était de 84,3 %, il était de 90,2 % pour le groupe THYROGEN + 100 mCi et de 87,6 % pour le groupe sevrage + 100 mCi.

<sup>1</sup> Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med 2012; 366: 1674-1685

<sup>2</sup> Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med 2012; 366: 1663-1673

L'étude ESTIMABL a inclus 752 patients atteints d'un cancer de la thyroïde à faible risque (stades tumoraux pT1 < 1 cm et N1 ou Nx, pT1 >1-2 cm et tout stade N, ou pT2 N0, tous les patients M0) dans 24 centres en France. Sur 684 patients évaluables, le taux de réussite global de l'ablation évalué par une échographie thyroïdienne et les concentrations de Tg stimulées a été de 92 %, sans différence statistique entre les quatre groupes.

## 04 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

---

Les rectificatifs du RCP concernent principalement les rubriques suivantes :

- ▶ 4.1 Indications thérapeutiques
- ▶ 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi
- ▶ 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.**

[Tableau face / face comparant le RCP en vigueur à la dernière version soumise en CT](#)

Version précédente du 24 août 2011	Nouvelle version du 22 novembre 2012
<p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b></p> <p>Thyrogen 0,9 mg de poudre pour solution injectable</p>	<p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b></p> <p>Thyrogen 0,9 mg de poudre pour solution injectable</p>
<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>Chaque flacon de Thyrogen contient une valeur nominale de 0,9 mg de thyrotropine alfa. Après reconstitution, chaque flacon de Thyrogen contient 0,9 mg de thyrotropine alfa dans 1,0 mL. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>Chaque flacon de Thyrogen contient une valeur nominale de 0,9 mg de thyrotropine alfa. Après reconstitution, chaque flacon de Thyrogen contient 0,9 mg de thyrotropine alfa dans 1,0 mL. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b></p> <p>Poudre pour solution injectable. Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé.</p>	<p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b></p> <p>Poudre pour solution injectable. Poudre lyophilisée blanche à blanc cassé.</p>

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Thyrogen est indiqué pour la préparation à la réalisation du dosage de la thyroglobuline (Tg) sérique associé ou non à la scintigraphie à l'iode radioactif pour la détection de tissu thyroïdien résiduel et de cancer bien différencié de la thyroïde, chez des patients thyroïdectomisés, maintenus sous traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes (TFHT).

Les patients à faible risque atteints d'un cancer bien différencié de la thyroïde et qui présentent une concentration de Tg sérique non détectable sous TFHT et aucune augmentation de la concentration de Tg après stimulation par la TSH humaine recombinante peuvent être surveillés grâce au dosage de leur concentration de Tg après stimulation par la TSH humaine recombinante.

Thyrogen est indiqué pour la stimulation pré-thérapeutique en association avec 100 mCi (3,7 GBq) d'iode radioactif en vue de l'ablation des reliquats de tissus thyroïdiens par l'iode radioactif chez les patients ayant subi une thyroïdectomie quasi-totale ou totale en raison d'un cancer de la thyroïde bien différencié et qui ne présentent aucun signe de métastases à distance du cancer de la thyroïde.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Il est souhaitable que Thyrogen soit mis en oeuvre par des médecins expérimentés dans la prise en charge du cancer de la thyroïde.

#### Posologie

La posologie recommandée est de deux injections uniquement intramusculaires de 0,9 mg de thyrotropine alfa, réalisées à 24 heures d'intervalle.

#### Enfants

Etant donné le manque de données relatives à l'administration de Thyrogen chez l'enfant, elle doit être exceptionnelle.

#### Patients âgés

Les résultats des essais contrôlés ne montrent aucune différence en termes de sécurité et d'efficacité de Thyrogen entre les patients adultes de moins de 65 ans et ceux de plus de 65 ans, lorsque Thyrogen est utilisé à des fins diagnostiques.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

#### Insuffisance rénale/hépatique

Les informations issues de la surveillance après commercialisation, ainsi que les informations publiées, laissent penser que l'élimination de Thyrogen est significativement plus lente chez les patients dialysés en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), ce qui entraîne une augmentation des taux de TSH pendant plusieurs jours après le traitement. Cela pourrait entraîner une augmentation des risques de céphalées et de nausées. Il n'existe aucune étude portant sur d'autres schémas posologiques de Thyrogen chez les patients atteints d'IRCT pour recommander une diminution de dose réduite dans cette population.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose d'iode radioactif administrée doit être évaluée avec soin par le spécialiste en médecine nucléaire.

L'administration de Thyrogen à des patients atteints d'insuffisance hépatique ne nécessite pas de précautions particulières.

#### Mode d'administration

Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, 1,0 mL de solution (0,9 mg de thyrotropine alfa) est administré par injection intramusculaire dans la fesse. Voir la rubrique 6.6 pour

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Thyrogen est indiqué pour la préparation à la réalisation du dosage de la thyroglobuline (Tg) sérique associé ou non à la scintigraphie à l'iode radioactif pour la détection de tissu thyroïdien résiduel et de cancer bien différencié de la thyroïde, chez des patients thyroïdectomisés, maintenus sous traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes (TFHT).

Les patients à faible risque atteints d'un cancer bien différencié de la thyroïde et qui présentent une concentration de Tg sérique non détectable sous TFHT et aucune augmentation de la concentration de Tg après stimulation par la TSH humaine recombinante peuvent être surveillés grâce au dosage de leur concentration de Tg après stimulation par la TSH humaine recombinante.

Thyrogen est indiqué pour la stimulation pré-thérapeutique en association **avec 30 mCi (1,1 GBq)** à 100 mCi (3,7 GBq) d'iode radioactif en vue de l'ablation des reliquats de tissus thyroïdiens par l'iode radioactif chez les patients ayant subi une thyroïdectomie quasi-totale ou totale en raison d'un cancer de la thyroïde bien différencié et qui ne présentent aucun signe de métastases à distance du cancer de la thyroïde (**voir section 4.4**).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Il est souhaitable que Thyrogen soit mis en oeuvre par des médecins expérimentés dans la prise en charge du cancer de la thyroïde.

#### Posologie

La posologie recommandée est de deux injections uniquement intramusculaires de 0,9 mg de thyrotropine alfa, réalisées à 24 heures d'intervalle.

#### Population pédiatrique

Etant donné le manque de données relatives à l'administration de Thyrogen chez l'enfant, elle doit être exceptionnelle.

#### Patients âgés

Les résultats des essais contrôlés ne montrent aucune différence en termes de sécurité et d'efficacité de Thyrogen entre les patients adultes de moins de 65 ans et ceux de plus de 65 ans, lorsque Thyrogen est utilisé à des fins diagnostiques.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

#### Insuffisance rénale/hépatique

Les informations issues de la surveillance après commercialisation, ainsi que les informations publiées, laissent penser que l'élimination de Thyrogen est significativement plus lente chez les patients dialysés en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), ce qui entraîne une augmentation des taux de TSH pendant plusieurs jours après le traitement. Cela pourrait entraîner une augmentation des risques de céphalées et de nausées. Il n'existe aucune étude portant sur d'autres schémas posologiques de Thyrogen chez les patients atteints d'IRCT pour recommander une diminution de dose réduite dans cette population.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose d'iode radioactif administrée doit être évaluée avec soin par le spécialiste en médecine nucléaire.

L'administration de Thyrogen à des patients atteints d'insuffisance hépatique ne nécessite pas de précautions particulières.

#### Mode d'administration

Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, 1,0 mL de solution (0,9 mg de

les instructions de manipulation.

Pour la scintigraphie à l'iode radioactif ou l'ablation, l'iode radioactif doit être administré 24 heures après la dernière injection de Thyrogen. L'examen scintigraphique de diagnostic doit avoir lieu 48 à 72 heures après l'administration de l'iode radioactif, alors que la scintigraphie post-ablation peut être retardée de quelques jours pour permettre à l'activité de fond de diminuer.

Pour le dosage de la thyroglobuline sérique (Tg) dans le cadre du suivi, l'échantillon de sérum doit être prélevé 72 heures après la dernière injection de Thyrogen.

Dans le cadre du suivi post-thyroidectomie de patients atteints de cancer bien différencié de la thyroïde, le dosage de Tg après stimulation par Thyrogen doit suivre les recommandations officielles.

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la thyroestimuline bovine ou humaine ou à l'un des excipients.
- Grossesse (voir section 4.6)

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Thyrogen ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Lorsque Thyrogen est utilisé comme alternative au sevrage en hormones thyroïdiennes, la sensibilité la plus élevée pour la détection de reliquats thyroïdiens ou de cancer est obtenue par l'association d'une scintigraphie du corps entier et du dosage de Tg. Des résultats faux négatifs peuvent se produire après stimulation par Thyrogen. S'il subsiste un doute important quant à la présence de métastases, il faut envisager une scintigraphie du corps entier et un dosage de la thyroglobuline après sevrage.

La présence d'autoanticorps antithyroglobuline est attendue chez 18 à 40% des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde. Ces anticorps peuvent induire un résultat faussement normal du dosage de la Tg sérique. Par conséquent, la recherche d'anticorps antithyroglobuline doit être associée au dosage de la Tg.

Une évaluation consciencieuse du rapport bénéfice/risque doit être réalisée avant d'administrer Thyrogen aux patients âgés à haut risque atteints d'une cardiopathie (par ex., cardiopathie valvulaire, cardiomyopathie, maladie coronarienne et antécédents de tachyarythmie ou tachyarythmie en cours y compris fibrillation auriculaire) qui n'ont pas subi de thyroidectomie.

On sait que Thyrogen entraîne une augmentation transitoire mais notable de la concentration sérique en hormone thyroïdienne lorsqu'il est administré aux patients qui conservent une quantité importante de tissus thyroïdiens in situ. Il convient donc de faire preuve de prudence chez les patients ayant une quantité importante de tissus thyroïdiens résiduels.

**Dans l'étude pivot sur l'administration de Thyrogen en vue de la stimulation pré-thérapeutique avant l'ablation des reliquats de tissus thyroïdiens par l'iode radioactif (<sup>131</sup>I) chez des patients ayant subi une thyroidectomie quasi-totale ou totale en raison d'un cancer de la thyroïde bien différencié, de l'iode radioactif (<sup>131</sup>I) avec une activité de 100 mCi/3,7 GBq a été utilisée. L'expérience de l'association de la thyroestimuline humaine recombinante avec d'autres activités d'iode radioactif, en particulier avec des activités faibles d'environ 30 mCi (1GBq), est très limitée. L'efficacité de la thyroestimuline humaine recombinante en association à une activité d'iode radioactif faible, pour la stimulation pré-thérapeutique en vue d'une ablation, n'a pas été démontrée.**

Effet sur la croissance et/ou la taille tumorale :

thyrotropine alfa) est administré par injection intramusculaire dans la fesse. Voir la rubrique 6.6 pour les instructions de manipulation.

Pour la scintigraphie à l'iode radioactif ou l'ablation, l'iode radioactif doit être administré 24 heures après la dernière injection de Thyrogen. L'examen scintigraphique de diagnostic doit avoir lieu 48 à 72 heures après l'administration de l'iode radioactif, alors que la scintigraphie post-ablation peut être retardée de quelques jours pour permettre à l'activité de fond de diminuer.

Pour le dosage de la thyroglobuline sérique (Tg) dans le cadre du suivi, l'échantillon de sérum doit être prélevé 72 heures après la dernière injection de Thyrogen.

Dans le cadre du suivi post-thyroidectomie de patients atteints de cancer bien différencié de la thyroïde, le dosage de Tg après stimulation par Thyrogen doit suivre les recommandations officielles.

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la thyroestimuline bovine ou humaine ou à l'un des excipients **mentionnés à la rubrique 6.1.**
- Grossesse (voir section 4.6)

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Thyrogen ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Lorsque Thyrogen est utilisé comme alternative au sevrage en hormones thyroïdiennes, la sensibilité la plus élevée pour la détection de reliquats thyroïdiens ou de cancer est obtenue par l'association d'une scintigraphie du corps entier et du dosage de Tg. Des résultats faux négatifs peuvent se produire après stimulation par Thyrogen. S'il subsiste un doute important quant à la présence de métastases, il faut envisager une scintigraphie du corps entier et un dosage de la thyroglobuline après sevrage.

La présence d'autoanticorps antithyroglobuline est attendue chez 18 à 40% des patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde. Ces anticorps peuvent induire un résultat faussement normal du dosage de la Tg sérique. Par conséquent, la recherche d'anticorps antithyroglobuline doit être associée au dosage de la Tg.

Une évaluation consciencieuse du rapport bénéfice/risque doit être réalisée avant d'administrer Thyrogen aux patients âgés à haut risque atteints d'une cardiopathie (par ex., cardiopathie valvulaire, cardiomyopathie, maladie coronarienne et antécédents de tachyarythmie ou tachyarythmie en cours y compris fibrillation auriculaire) qui n'ont pas subi de thyroidectomie.

On sait que Thyrogen entraîne une augmentation transitoire mais notable de la concentration sérique en hormone thyroïdienne lorsqu'il est administré aux patients qui conservent une quantité importante de tissus thyroïdiens in situ. Il convient donc de faire preuve de prudence chez les patients ayant une quantité importante de tissus thyroïdiens résiduels.

**Les données à long terme d'utilisation d'une dose plus faible d'iode radioactif ne sont pas encore disponibles.**

Chez des patients atteints de cancer de la thyroïde, plusieurs cas de stimulation de la croissance tumorale pendant le sevrage en hormones thyroïdiennes pour des procédures diagnostiques ont été attribués à l'élévation prolongée de la concentration circulante de thyrostimuline (TSH).

Il existe une possibilité théorique que Thyrogen, tout comme l'élévation de la TSH endogène lors de l'arrêt du traitement hormonal substitutif thyroïdien, entraîne une stimulation de la croissance tumorale. Lors des essais cliniques avec la thyrotropine alfa, qui produit une augmentation de courte durée de la concentration sérique de TSH, aucun cas de croissance tumorale n'a été signalé.

Du fait de l'élévation des concentrations en TSH après l'administration de Thyrogen, les patients présentant d'un cancer de la thyroïde avec métastases, en particulier lorsque ces dernières sont situées dans des espaces restreints tels que le cerveau, la moelle épinière et l'orbite ou lorsque la maladie infiltre le cou, peuvent présenter un œdème local ou une hémorragie focale au site des métastases provoquant une augmentation de la taille tumorale. Ceci peut entraîner des symptômes aigus en fonction de la localisation anatomique du tissu. Par exemple, des cas d'hémiplégie, d'hémi-parésie ou de perte de la vision ont été signalés chez les patients atteints de métastases du SNC. Un œdème laryngé, une détresse respiratoire nécessitant une trachéotomie et une douleur des foyers métastatiques ont également été signalés après l'administration de Thyrogen. Il est recommandé d'envisager un traitement préalable par corticostéroïdes chez les patients dont le développement local de la tumeur peut compromettre les structures anatomiques vitales.

#### Informations importantes concernant certains composants de Thyrogen

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par injection, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il n'a pas été mené d'études d'interactions entre Thyrogen et d'autres médicaments. Lors des essais cliniques, on n'a pas observé d'interactions entre Thyrogen et les hormones thyroïdiennes triiodothyronine (T<sub>3</sub>) et thyroxine (T<sub>4</sub>) administrées concomitamment.

L'utilisation de Thyrogen permet de réaliser une scintigraphie à l'iode radioactif alors que les patients sont euthyroïdiens grâce au traitement par hormones thyroïdiennes. Les données de cinétique de l'iode radioactif indiquent que lorsque la fonction rénale est réduite, la clairance de l'iode radioactif est d'environ 50 % plus importante en euthyroïdie qu'en hypothyroïdie, ce qui entraîne une moindre rétention d'iode radioactif dans le corps au moment de la scintigraphie. **Même si seule la dose de 3,7 GBq de <sup>131</sup>I a été évaluée lors de l'essai de stimulation en préparation à l'ablation**, il faut tenir compte de ce facteur lorsque l'on sélectionne l'activité de l'iode radioactif à administrer pour la scintigraphie.

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

Grossesse :

Thyrogen n'a fait l'objet d'aucune étude de la reproduction chez l'animal.

On ignore si Thyrogen est dangereux pour le fœtus en cas d'administration à la femme enceinte, ou s'il peut altérer les fonctions de reproduction.

Thyrogen en association avec une scintigraphie du corps entier est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3) en raison de l'exposition du fœtus à des doses élevées d'iode radioactif.

Allaitement :

On ignore si la thyrotropine alfa et ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Thyrogen ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### Effet sur la croissance et/ou la taille tumorale :

Chez des patients atteints de cancer de la thyroïde, plusieurs cas de stimulation de la croissance tumorale pendant le sevrage en hormones thyroïdiennes pour des procédures diagnostiques ont été attribués à l'élévation prolongée de la concentration circulante de thyrostimuline (TSH).

Il existe une possibilité théorique que Thyrogen, tout comme l'élévation de la TSH endogène lors de l'arrêt du traitement hormonal substitutif thyroïdien, entraîne une stimulation de la croissance tumorale. Lors des essais cliniques avec la thyrotropine alfa, qui produit une augmentation de courte durée de la concentration sérique de TSH, aucun cas de croissance tumorale n'a été signalé.

Du fait de l'élévation des concentrations en TSH après l'administration de Thyrogen, les patients présentant d'un cancer de la thyroïde avec métastases, en particulier lorsque ces dernières sont situées dans des espaces restreints tels que le cerveau, la moelle épinière et l'orbite ou lorsque la maladie infiltre le cou, peuvent présenter un œdème local ou une hémorragie focale au site des métastases provoquant une augmentation de la taille tumorale. Ceci peut entraîner des symptômes aigus en fonction de la localisation anatomique du tissu. Par exemple, des cas d'hémiplégie, d'hémi-parésie ou de perte de la vision ont été signalés chez les patients atteints de métastases du SNC. Un œdème laryngé, une détresse respiratoire nécessitant une trachéotomie et une douleur des foyers métastatiques ont également été signalés après l'administration de Thyrogen. Il est recommandé d'envisager un traitement préalable par corticostéroïdes chez les patients dont le développement local de la tumeur peut compromettre les structures anatomiques vitales.

#### Informations importantes concernant certains composants de Thyrogen

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par injection, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il n'a pas été mené d'études d'interactions entre Thyrogen et d'autres médicaments. Lors des essais cliniques, on n'a pas observé d'interactions entre Thyrogen et les hormones thyroïdiennes triiodothyronine (T<sub>3</sub>) et thyroxine (T<sub>4</sub>) administrées concomitamment.

L'utilisation de Thyrogen permet de réaliser une scintigraphie à l'iode radioactif alors que les patients sont euthyroïdiens grâce au traitement par hormones thyroïdiennes. Les données de cinétique de l'iode radioactif indiquent que lorsque la fonction rénale est réduite, la clairance de l'iode radioactif est d'environ 50 % plus importante en euthyroïdie qu'en hypothyroïdie, ce qui entraîne une moindre rétention d'iode radioactif dans le corps au moment de la scintigraphie. Il faut tenir compte de ce facteur lorsque l'on sélectionne l'activité de l'iode radioactif à administrer pour la scintigraphie.

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

Grossesse

Thyrogen n'a fait l'objet d'aucune étude de la reproduction chez l'animal.

On ignore si Thyrogen est dangereux pour le fœtus en cas d'administration à la femme enceinte, ou s'il peut altérer les fonctions de reproduction.

Thyrogen en association avec une scintigraphie du corps entier est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3) en raison de l'exposition du fœtus à des doses élevées d'iode radioactif.

Fécondité :

On ignore si Thyrogen peut affecter la fécondité chez l'homme.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Thyrogen peut réduire l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines, puisque des vertiges et des maux de tête ont été rapportés.

Allaitement

On ignore si la thyrotropine alfa et ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Thyrogen ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fécondité

On ignore si Thyrogen peut affecter la fécondité chez l'homme.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Thyrogen peut réduire l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines, puisque des vertiges et des maux de tête ont été rapportés.



#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont des nausées et des céphalées se produisant approximativement chez 12 % et 7 % des patients respectivement.

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous sont survenus lors de six essais cliniques prospectifs (N=481) ou ont été rapportés après la mise sur le marché de Thyrogen. La fréquence des effets indésirables rapportés après la mise sur le marché de Thyrogen est inconnue, c'est pourquoi ceux-ci sont présentés dans une colonne séparée.

Dans chaque regroupement par fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant :

Système/Classe d'organe	Très fréquents (> 1/10)	Fréquent (> 1/100 ≤ 1/10)	Peu fréquent (> 1/1 000 ≤ 1/100)	Fréquence inconnue (post commercialisation)  (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>				gonflement de la tumeur, douleur métastatique
<b>Affections du système nerveux</b>		vertiges, céphalées, paresthésie		tremblement, accident vasculaire cérébral
<b>Affections cardiaques</b>				palpitations
<b>Affections vasculaires</b>			bouffée de chaleur	bouffées vasomotrices
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				dyspnée
<b>Affections gastro-intestinales</b>	nausées	vomissements, diarrhée		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			urticaire, éruption	prurit, hyperhidrose,
<b>Affections musculo-</b>				arthralgie, myalgie

#### 4.8 Effets indésirables

##### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont des nausées et des céphalées se produisant approximativement chez 12 % et 7 % des patients respectivement.

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous sont survenus lors de six essais cliniques prospectifs (N=481) ou ont été rapportés après la mise sur le marché de Thyrogen.

**Dans chaque regroupement par fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/1,000), très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).**

<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)</b>
<i>Fréquence indéterminée</i> : gonflement de la tumeur, douleur métastatique
<b>Affections du système nerveux</b>
<i>Fréquent</i> : vertiges, céphalées, paresthésies
<i>Fréquence indéterminée</i> : tremblements, accident vasculaire cérébral
<b>Affections cardiaques</b>
<i>Fréquence indéterminée</i> : palpitations
<b>Affections vasculaires</b>
<i>Peu fréquent</i> : bouffées de chaleur
<i>Fréquence indéterminée</i> : bouffées vasomotrices
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>
<i>Fréquence indéterminée</i> : dyspnée
<b>Affections gastro-intestinales</b>
<i>Très fréquent</i> : nausées
<i>Fréquent</i> : vomissements, diarrhée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>
<i>Peu fréquent</i> : urticaire, éruption
<i>Fréquence indéterminée</i> : prurit, hyperhidrose
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>
<i>Fréquence indéterminée</i> : arthralgie, myalgie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>
<i>Fréquent</i> : fatigue, asthénie
<i>Peu fréquent</i> : affection pseudo-grippale, pyrexie, frissons, dorsalgie
<i>Fréquence indéterminée</i> : gêne, douleur, prurit, éruption et urticaire au site d'injection intramusculaire
<b>Investigations</b>
<i>Fréquence indéterminée</i> : diminution de la TSH

<b>squelettiques et systémiques</b>				
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		fatigue, asthénie	affection pseudo-grippale, pyrexie, frissons, dorsalgie	gêne, douleur, prurit, éruption et urticaire au site d'injection intramusculaire.
<b>Investigations</b>				diminution de la TSH

De très rares cas d'hyperthyroïdie ou de fibrillation auriculaire ont été observés lors de l'administration de Thyrogen 0,9 mg à des patients avec une glande thyroïde partielle ou totale.

Des manifestations d'hypersensibilité ont rarement été signalées lors des essais cliniques et après commercialisation. Ces réactions incluait urticaire, éruption, prurit, bouffées vasomotrices et symptômes respiratoires.

Pendant les essais cliniques, qui portaient sur 481 patients, aucun patient n'a développé d'anticorps contre la thyrotropine alfa après une seule utilisation ou une utilisation répétée limitée (27 patients). Néanmoins, l'apparition d'anticorps susceptibles de gêner les dosages de la TSH endogène ne peut pas être totalement exclue.

Une augmentation des tissus thyroïdiens résiduels ou des métastases peut survenir après un traitement par Thyrogen. Cela peut entraîner l'apparition de symptômes aigus, selon la localisation anatomique du tissu concerné. Par exemple, une hémiparésie, une hémiparésie ou une perte de la vision sont survenues chez des patients atteints de métastases dans le SNC. Un œdème laryngé, une détresse respiratoire nécessitant une trachéotomie et une douleur des foyers métastatiques ont également été signalés après l'administration de Thyrogen. Il est recommandé d'envisager un traitement préalable par corticostéroïdes chez les patients dont le développement local de la tumeur peut compromettre les structures anatomiques vitales.

De très rares cas d'accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés chez des patientes après commercialisation mondiale. Le lien de causalité avec l'administration de Thyrogen est inconnu.

#### 4.9 Surdosage

Les données sur l'exposition à une posologie supérieure à celle recommandée sont limitées aux études cliniques et à un programme de traitement spécial. Trois patients participant à des essais cliniques et un patient suivant un programme de traitement spécial ont présenté des symptômes après avoir reçu des doses de Thyrogen supérieures à celles recommandées. Deux patients ont eu des nausées après administration d'une dose intramusculaire de 2,7 mg, et chez un de ces patients, les nausées ont également été accompagnées des effets secondaires suivants : faiblesse, vertiges et céphalées. Le troisième patient a présenté les effets indésirables suivants après administration intramusculaire d'une dose de 3,6 mg : nausées, vomissements et bouffées de chaleur. Dans le cadre du programme de traitement spécial, un patient âgé de 77 ans atteint d'un cancer de la thyroïde métastatique et qui n'avait pas été thyroïdectomisé a été victime, après avoir reçu 4 doses de 0,9 mg de Thyrogen sur une durée de 6 jours, d'une fibrillation auriculaire, d'une décompensation cardiaque et d'un infarctus du myocarde fatal 2 jours plus tard.

Un autre patient qui participait à un essai clinique a présenté des symptômes après avoir reçu Thyrogen par voie intraveineuse. Ce patient a reçu 0,3 mg de Thyrogen au moyen d'un bolus intraveineux unique et a présenté 15 minutes plus tard les symptômes suivants : nausées sévères, vomissements, transpiration profuse, hypotension et tachycardie.

En cas de surdosage, il est recommandé de rétablir l'équilibre hydrique et éventuellement d'administrer un antiémétique.

#### Description de certains effets indésirables

De très rares cas d'hyperthyroïdie ou de fibrillation auriculaire ont été observés lors de l'administration de Thyrogen 0,9 mg à des patients avec une glande thyroïde partielle ou totale.

Des manifestations d'hypersensibilité ont rarement été signalées lors des essais cliniques et après commercialisation. Ces réactions incluait urticaire, éruption, prurit, bouffées vasomotrices et symptômes respiratoires.

Pendant les essais cliniques, qui portaient sur 481 patients, aucun patient n'a développé d'anticorps contre la thyrotropine alfa après une seule utilisation ou une utilisation répétée limitée (27 patients). Néanmoins, l'apparition d'anticorps susceptibles de gêner les dosages de la TSH endogène ne peut pas être totalement exclue.

Une augmentation des tissus thyroïdiens résiduels ou des métastases peut survenir après un traitement par Thyrogen. Cela peut entraîner l'apparition de symptômes aigus, selon la localisation anatomique du tissu concerné. Par exemple, une hémiparésie, une hémiparésie ou une perte de la vision sont survenues chez des patients atteints de métastases dans le SNC. Un œdème laryngé, une détresse respiratoire nécessitant une trachéotomie et une douleur des foyers métastatiques ont également été signalés après l'administration de Thyrogen. Il est recommandé d'envisager un traitement préalable par corticostéroïdes chez les patients dont le développement local de la tumeur peut compromettre les structures anatomiques vitales.

De très rares cas d'accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés chez des patientes après commercialisation mondiale. Le lien de causalité avec l'administration de Thyrogen est inconnu.

#### 4.9 Surdosage

Les données sur l'exposition à une posologie supérieure à celle recommandée sont limitées aux études cliniques et à un programme de traitement spécial. Trois patients participant à des essais cliniques et un patient suivant un programme de traitement spécial ont présenté des symptômes après avoir reçu des doses de Thyrogen supérieures à celles recommandées. Deux patients ont eu des nausées après administration d'une dose intramusculaire de 2,7 mg, et chez un de ces patients, les nausées ont également été accompagnées des effets secondaires suivants : faiblesse, vertiges et céphalées. Le troisième patient a présenté les effets indésirables suivants après administration intramusculaire d'une dose de 3,6 mg : nausées, vomissements et bouffées de chaleur. Dans le cadre du programme de traitement spécial, un patient âgé de 77 ans atteint d'un cancer de la thyroïde métastatique et qui n'avait pas été thyroïdectomisé a été victime, après avoir reçu 4 doses de 0,9 mg de Thyrogen sur une durée de 6 jours, d'une fibrillation auriculaire, d'une décompensation cardiaque et d'un infarctus du myocarde fatal 2 jours plus tard.

Un autre patient qui participait à un essai clinique a présenté des symptômes après avoir reçu Thyrogen par voie intraveineuse. Ce patient a reçu 0,3 mg de Thyrogen au moyen d'un bolus intraveineux unique et a présenté 15 minutes plus tard les symptômes suivants : nausées sévères, vomissements, transpiration profuse, hypotension et tachycardie.

En cas de surdosage, il est recommandé de rétablir l'équilibre hydrique et éventuellement d'administrer un antiémétique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires et de l'hypothalamus et analogues, hormones du lobe antérieur de l'hypophyse et analogues, code ATC : H01AB01.

La thyrotropine alfa (thyréostimuline humaine recombinante) est une glycoprotéine hétérodimère produite par la technologie de l'ADN recombinant. Elle est constituée de deux sous-unités liées de manière non covalente. Les ADNc codent pour une sous-unité alpha de 92 résidus d'acides aminés comportant deux sites de N-glycosylation et pour une sous-unité bêta de 118 résidus d'acides aminés comportant un site de N-glycosylation. Elle possède des propriétés biochimiques comparables à la thyréostimuline humaine naturelle (TSH). La liaison de Thyrogen aux récepteurs de la TSH sur les cellules épithéliales thyroïdiennes stimule la captation et la fixation de l'iode, ainsi que la synthèse et la libération de thyroglobuline, de triiodothyronine (T<sub>3</sub>) et de thyroxine (T<sub>4</sub>).

Chez les patients atteints de cancer de la thyroïde bien différencié, une thyroïdectomie quasi-totale ou totale est pratiquée. La détection optimale de reliquats thyroïdiens ou de cancer par scintigraphie à l'iode<sup>131</sup> ou par dosage de la thyroglobuline et le traitement des reliquats thyroïdiens par iode radioactif nécessitent une concentration sérique élevée de TSH afin de stimuler l'incorporation de l'iode radioactif et/ou la sécrétion de thyroglobuline. La procédure standard pour augmenter la concentration sérique de TSH consiste à interrompre le traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes, ce qui fait généralement ressentir chez les patients les signes et symptômes d'hypothyroïdie. Avec l'utilisation de Thyrogen, la stimulation de TSH nécessaire pour la captation de l'iode radioactif et la production de thyroglobuline est effectuée alors que les patients sont en état d'euthyroïdie sous TFHT, ce qui permet d'éviter la morbidité associée à l'hypothyroïdie.

#### Utilisation diagnostique

Deux études ont démontré l'efficacité et la sécurité de Thyrogen utilisé pour permettre la scintigraphie à l'iode radioactif couplée au dosage de la thyroglobuline sérique pour la mise en évidence de tissu tumoral ou résiduel. L'une des études a évalué deux injections intramusculaires de 0,9 mg à 24 heures d'intervalle et trois injections intramusculaires de 0,9 mg à 72 heures d'intervalle. Les deux posologies se sont révélées efficaces et les résultats des scintigraphies à l'iode radioactif ne différaient pas significativement de ceux obtenus après sevrage en hormones thyroïdiennes. Les deux posologies ont amélioré la sensibilité, l'exactitude et la valeur prédictive négative du dosage sérique de la thyroglobuline par rapport au dosage effectué pendant le traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes.

Lors des essais cliniques pour la mise en évidence de tissu résiduel ou de récurrence de cancer chez des patients thyroïdectomisés, une limite inférieure de positivité de 0,5 ng/mL pour le dosage de thyroglobuline a été choisie. Des concentrations sériques de thyroglobuline de 3 ng/mL, 2 ng/mL et 1 ng/mL obtenues après stimulation par Thyrogen, ont la même signification que respectivement 10 ng/mL, 5 ng/mL et 2 ng/mL obtenues après arrêt du traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes. Dans ces études l'utilisation de Thyrogen pour le dosage sérique de la thyroglobuline a amélioré la sensibilité par rapport au dosage réalisé pendant le traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes. Un essai de Phase III portant sur 164 patients, a montré que le taux de détection du tissu d'origine thyroïdienne grâce au dosage sérique de thyroglobuline pratiqué après administration de Thyrogen, se situait entre 73 et 87 %, contre 42 à 62 % sous traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes.

Dans une série de 35 patients ayant des métastases démontrées par la scintigraphie post-thérapeutique à l'iode radioactif ou par biopsie ganglionnaire, une concentration de Tg supérieure à 2 ng/mL a été observée chez les 35 patients ayant reçu une stimulation par Thyrogen alors que la thyroglobuline sous traitement freinateur d'hormones thyroïdienne (TFHT) était supérieure à 2 ng/mL chez 79 % d'entre eux.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires et de l'hypothalamus et analogues, hormones du lobe antérieur de l'hypophyse et analogues, code ATC : H01AB01.

La thyrotropine alfa (thyréostimuline humaine recombinante) est une glycoprotéine hétérodimère produite par la technologie de l'ADN recombinant. Elle est constituée de deux sous-unités liées de manière non covalente. Les ADNc codent pour une sous-unité alpha de 92 résidus d'acides aminés comportant deux sites de N-glycosylation et pour une sous-unité bêta de 118 résidus d'acides aminés comportant un site de N-glycosylation. Elle possède des propriétés biochimiques comparables à la thyréostimuline humaine naturelle (TSH). La liaison de Thyrogen aux récepteurs de la TSH sur les cellules épithéliales thyroïdiennes stimule la captation et la fixation de l'iode, ainsi que la synthèse et la libération de thyroglobuline, de triiodothyronine (T<sub>3</sub>) et de thyroxine (T<sub>4</sub>).

Chez les patients atteints de cancer de la thyroïde bien différencié, une thyroïdectomie quasi-totale ou totale est pratiquée. La détection optimale de reliquats thyroïdiens ou de cancer par scintigraphie à l'iode<sup>131</sup> ou par dosage de la thyroglobuline et le traitement des reliquats thyroïdiens par iode radioactif nécessitent une concentration sérique élevée de TSH afin de stimuler l'incorporation de l'iode radioactif et/ou la sécrétion de thyroglobuline. La procédure standard pour augmenter la concentration sérique de TSH consiste à interrompre le traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes, ce qui fait généralement ressentir chez les patients les signes et symptômes d'hypothyroïdie. Avec l'utilisation de Thyrogen, la stimulation de TSH nécessaire pour la captation de l'iode radioactif et la production de thyroglobuline est effectuée alors que les patients sont en état d'euthyroïdie sous TFHT, ce qui permet d'éviter la morbidité associée à l'hypothyroïdie.

#### Utilisation diagnostique

Deux études ont démontré l'efficacité et la sécurité de Thyrogen utilisé pour permettre la scintigraphie à l'iode radioactif couplée au dosage de la thyroglobuline sérique pour la mise en évidence de tissu tumoral ou résiduel. L'une des études a évalué deux injections intramusculaires de 0,9 mg à 24 heures d'intervalle et trois injections intramusculaires de 0,9 mg à 72 heures d'intervalle. Les deux posologies se sont révélées efficaces et les résultats des scintigraphies à l'iode radioactif ne différaient pas significativement de ceux obtenus après sevrage en hormones thyroïdiennes. Les deux posologies ont amélioré la sensibilité, l'exactitude et la valeur prédictive négative du dosage sérique de la thyroglobuline par rapport au dosage effectué pendant le traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes.

Lors des essais cliniques pour la mise en évidence de tissu résiduel ou de récurrence de cancer chez des patients thyroïdectomisés, une limite inférieure de positivité de 0,5 ng/mL pour le dosage de thyroglobuline a été choisie. Des concentrations sériques de thyroglobuline de 3 ng/mL, 2 ng/mL et 1 ng/mL obtenues après stimulation par Thyrogen, ont la même signification que respectivement 10 ng/mL, 5 ng/mL et 2 ng/mL obtenues après arrêt du traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes. Dans ces études l'utilisation de Thyrogen pour le dosage sérique de la thyroglobuline a amélioré la sensibilité par rapport au dosage réalisé pendant le traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes. Un essai de Phase III portant sur 164 patients, a montré que le taux de détection du tissu d'origine thyroïdienne grâce au dosage sérique de thyroglobuline pratiqué après administration de Thyrogen, se situait entre 73 et 87 %, contre 42 à 62 % sous traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes.

Dans une série de 35 patients ayant des métastases démontrées par la scintigraphie post-thérapeutique à l'iode radioactif ou par biopsie ganglionnaire, une concentration de Tg supérieure à 2 ng/mL a été observée chez les 35 patients ayant reçu une stimulation par Thyrogen alors que la thyroglobuline sous traitement freinateur d'hormones thyroïdienne (TFHT) était supérieure à 2 ng/mL chez 79 % d'entre eux.

#### Stimulation en préparation à l'ablation

Une étude comparative portant sur 60 patients à faible risque a montré que le taux de réussite de l'ablation des reliquats thyroïdiens par 100 mCi/ 3,7 GBq ( $\pm 10\%$ ) d'iode radioactif chez les patients thyroïdectomisés ayant un cancer de la thyroïde était comparable chez les patients traités après arrêt des hormones thyroïdiennes et chez les patients traités après administration de Thyrogen. Les patients étudiés étaient des adultes âgés de plus de 18 ans, atteints d'un cancer différencié de la thyroïde, papillaire ou folliculaire (variante papillaire-folliculaire incluse), récemment diagnostiqué, caractérisés principalement (54 sur 60) par T1-T2, N0-N1, M0 (classification TNM). La réussite de l'ablation des reliquats a été évaluée par scintigraphie à l'iode et dosage sérique de la thyroglobuline  $8 \pm 1$  mois après le traitement. Les 28 patients (100%) traités après arrêt du TFHT et les 32 patients (100%) traités après administration de Thyrogen ne présentaient pas de captation visible de l'iode radioactif dans le lit thyroïdien ou, si elle était visible, une captation  $< 0,1\%$  de l'activité de l'iode radioactif administré. Le critère du dosage de la concentration de la Tg sérique après stimulation par Thyrogen  $< 2$  ng/mL huit mois après l'ablation a également servi à évaluer la réussite de l'ablation des reliquats thyroïdiens, mais seulement chez les patients dont les anticorps anti-Tg étaient négatifs. L'utilisation de ce critère a montré que l'ablation des reliquats thyroïdiens a été une réussite chez 18/21 patients (86%) et 23/24 patients (96%) appartenant respectivement au groupe sevrage et au groupe Thyrogen. **La littérature médicale tend à prouver une efficacité moindre de l'administration de Thyrogen par rapport au sevrage avec l'utilisation de 30 mCi d'iode radioactif. Les données concernant l'efficacité de Thyrogen avec une activité de  $^{131}\text{I} < 100$  mCi sont très limitées.**

Après l'utilisation de Thyrogen dans les deux indications, on n'observe pas d'altération de la qualité de vie habituellement observée après sevrage en hormones thyroïdiennes.

Une étude de suivi a été menée chez les patients qui ont terminé l'étude initiale et les données sont disponibles pour 51 patients. L'objectif principal de l'étude de suivi était de confirmer la réussite de l'ablation des reliquats thyroïdiens au moyen d'une scintigraphie statique du cou à l'iode avec stimulation par Thyrogen après un suivi médian de 3,7 ans (fourchette : 3,4-4,4 ans) en postopératoire. Un dosage de la thyroglobuline après stimulation par Thyrogen a également été réalisé.

L'ablation était considérée comme réussie si aucune fixation au niveau de la loge thyroïdienne n'était visible à l'imagerie ou, en cas de fixation visible, si elle était inférieure à 0,1%. La réussite de l'ablation a été constatée lors de l'étude de suivi chez tous les patients dont l'ablation était jugée réussie dans l'étude initiale. Par ailleurs, aucun patient n'a montré de récurrence certaine au cours des 3,7 ans de suivi. Au total, 48/51 patients (94%) n'ont montré aucun signe de récurrence du cancer, un patient a montré une récurrence possible (bien qu'il n'ait pas été possible de déterminer de façon sûre s'il s'agissait d'une récurrence vraie ou d'une persistance tumorale régionale observée au début de l'étude d'origine) et deux patients n'ont pas pu être évalués.

En résumé, durant cette étude et l'étude de suivi correspondante, Thyrogen était non inférieur à l'arrêt de l'hormone thyroïdienne en matière d'élévation des taux de TSH pour la stimulation pré-thérapeutique associée à de l'iode radioactif en vue de l'ablation postopératoire des reliquats de tissus thyroïdiens.

#### Stimulation en préparation à l'ablation

Une étude comparative portant sur 60 patients à faible risque a montré que le taux de réussite de l'ablation des reliquats thyroïdiens par 100 mCi/ 3,7 GBq ( $\pm 10\%$ ) d'iode radioactif chez les patients thyroïdectomisés ayant un cancer de la thyroïde était comparable chez les patients traités après arrêt des hormones thyroïdiennes et chez les patients traités après administration de Thyrogen. Les patients étudiés étaient des adultes âgés de plus de 18 ans, atteints d'un cancer différencié de la thyroïde, papillaire ou folliculaire (variante papillaire-folliculaire incluse), récemment diagnostiqué, caractérisés principalement (54 sur 60) par T1-T2, N0-N1, M0 (classification TNM). La réussite de l'ablation des reliquats a été évaluée par scintigraphie à l'iode et dosage sérique de la thyroglobuline  $8 \pm 1$  mois après le traitement. Les 28 patients (100%) traités après arrêt du TFHT et les 32 patients (100%) traités après administration de Thyrogen ne présentaient pas de captation visible de l'iode radioactif dans le lit thyroïdien ou, si elle était visible, une captation  $< 0,1\%$  de l'activité de l'iode radioactif administré. Le critère du dosage de la concentration de la Tg sérique après stimulation par Thyrogen  $< 2$  ng/mL huit mois après l'ablation a également servi à évaluer la réussite de l'ablation des reliquats thyroïdiens, mais seulement chez les patients dont les anticorps anti-Tg étaient négatifs. L'utilisation de ce critère a montré que l'ablation des reliquats thyroïdiens a été une réussite chez 18/21 patients (86%) et 23/24 patients (96%) appartenant respectivement au groupe sevrage et au groupe Thyrogen.

Après l'utilisation de Thyrogen dans les deux indications, on n'observe pas d'altération de la qualité de vie habituellement observée après sevrage en hormones thyroïdiennes.

Une étude de suivi a été menée chez les patients qui ont terminé l'étude initiale et les données sont disponibles pour 51 patients. L'objectif principal de l'étude de suivi était de confirmer la réussite de l'ablation des reliquats thyroïdiens au moyen d'une scintigraphie statique du cou à l'iode avec stimulation par Thyrogen après un suivi médian de 3,7 ans (fourchette : 3,4-4,4 ans) en postopératoire. Un dosage de la thyroglobuline après stimulation par Thyrogen a également été réalisé.

L'ablation était considérée comme réussie si aucune fixation au niveau de la loge thyroïdienne n'était visible à l'imagerie ou, en cas de fixation visible, si elle était inférieure à 0,1%. La réussite de l'ablation a été constatée lors de l'étude de suivi chez tous les patients dont l'ablation était jugée réussie dans l'étude initiale. Par ailleurs, aucun patient n'a montré de récurrence certaine au cours des 3,7 ans de suivi. Au total, 48/51 patients (94%) n'ont montré aucun signe de récurrence du cancer, un patient a montré une récurrence possible (bien qu'il n'ait pas été possible de déterminer de façon sûre s'il s'agissait d'une récurrence vraie ou d'une persistance tumorale régionale observée au début de l'étude d'origine) et deux patients n'ont pas pu être évalués.

En résumé, durant l'étude **pivot** et l'étude de suivi correspondante, Thyrogen était non inférieur à l'arrêt de l'hormone thyroïdienne en matière d'élévation des taux de TSH pour la stimulation pré-thérapeutique associée à de l'iode radioactif en vue de l'ablation postopératoire des reliquats de tissus thyroïdiens.

**Deux grandes études prospectives randomisées, l'étude HiLo (Mallick) et l'étude ESTIMABL (Schlumberger), ont comparé des méthodes d'ablation des reliquats de tissus thyroïdiens chez des patients atteints de cancer de la thyroïde bien différencié ayant subi une thyroïdectomie. Dans les deux études, les patients ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des 4 groupes de traitement (Thyrogen + 30 mCi  $^{131}\text{I}$ , Thyrogen + 100 mCi  $^{131}\text{I}$ , arrêt de l'hormone thyroïdienne + 30 mCi  $^{131}\text{I}$ , ou arrêt de l'hormone thyroïdienne + 100 mCi  $^{131}\text{I}$ ) et évalués environ**

8 mois plus tard. L'étude HiLo a randomisé 438 patients (stades tumoraux T1-T3, Nx, N0 et N1, M0) dans 29 centres. Comme évalué par la scintigraphie et les concentrations de Tg stimulées (n = 421), le taux de réussite de l'ablation était d'environ 86 % dans les quatre groupes de traitement. Tous les intervalles de confiance à 95% des différences étaient de  $\pm 10\%$ , démontrant notamment la non-infériorité de la faible dose d'iode radioactif par rapport à la dose la plus élevée. L'analyse des patients T3 et N1 a démontré que ces sous-groupes présentaient des taux de réussite de l'ablation aussi élevés que les patients à plus faible risque. L'étude ESTIMABL a randomisé 752 patients atteints d'un cancer de la thyroïde à faible risque (stades tumoraux pT1 < 1 cm et N1 ou Nx, pT1 >1-2 cm et tout stade N, ou pT2 N0, tous les patients M0) dans 24 centres. Sur base de 684 patients évaluables, le taux de réussite global de l'ablation évalué par une échographie thyroïdienne et des concentrations de Tg stimulées était de 92 %, sans différence statistiquement significative entre les quatre groupes. Compte-tenu du schéma de chacune de ces deux études, il est à noter que les données à long terme (au-delà de 9 mois) d'utilisation de la plus faible dose d'iode radioactif ne sont pas encore disponibles. En résumé, ces études suggèrent que l'association d'une faible dose d'iode radioactif à de la thyrotropine alpha constitue un traitement efficace (avec une irradiation réduite) et que Thyrogen est non inférieur à l'arrêt de l'hormone thyroïdienne pour la stimulation pré-thérapeutique associée à de l'iode radioactif en vue de l'ablation postopératoire des reliquats de tissus thyroïdiens.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Thyrogen a été étudiée chez des patients atteints de cancer bien différencié de la thyroïde après une injection intramusculaire unique de 0,9 mg. Après l'injection, le pic moyen ( $C_{max}$ ) s'élevait à  $116 \pm 38$  mU/L et se situait environ à  $13 \pm 8$  heures après l'administration. La demi-vie était de  $22 \pm 9$  heures. On suppose que la voie d'élimination principale de la thyrotropine alfa est rénale, et dans une moindre mesure, hépatique.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques de l'utilisation de Thyrogen sont limitées, mais ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Thyrogen a été étudiée chez des patients atteints de cancer bien différencié de la thyroïde après une injection intramusculaire unique de 0,9 mg. Après l'injection, le pic moyen ( $C_{max}$ ) s'élevait à  $116 \pm 38$  mU/L et se situait environ à  $13 \pm 8$  heures après l'administration. La demi-vie était de  $22 \pm 9$  heures. On suppose que la voie d'élimination principale de la thyrotropine alfa est rénale, et dans une moindre mesure, hépatique.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques de l'utilisation de Thyrogen sont limitées, mais ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme.

<p><b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b></p> <p><b>6.1 Liste des excipients</b></p> <p>Mannitol Phosphate de sodium monobasique, monohydrate Phosphate de sodium dibasique, heptahydrate Chlorure de sodium</p> <p><b>6.2 Incompatibilités</b></p> <p>Etant donnée l'absence d'études de compatibilité, Thyrogen ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments au cours de la même injection.</p> <p><b>6.3 Durée de conservation</b></p> <p><u>Flacons non ouverts</u> 3 ans</p> <p><u>Durée de conservation après reconstitution</u> Il est recommandé que la solution de Thyrogen soit injectée dans les trois heures suivant la reconstitution. La solution reconstituée peut être stockée jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8°C à l'abri de la lumière et d'une contamination microbienne.</p> <p><b>6.4 Précautions particulières de conservation</b></p> <p>A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).</p> <p>Conserver le flacon dans sa boîte en carton, à l'abri de la lumière.</p> <p>Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.</p> <p><b>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</b></p> <p>Flacons de 5 mL en verre transparent de type I. La fermeture est assurée par un bouchon en butyle siliconé, muni d'une capsule de sécurité détachable. Chaque flacon contient 1,1 mg de thyrotropine alfa. Après reconstitution avec 1,2 mL d'eau pour préparations injectables, 1,0 mL de solution (égal à 0,9 mg de Thyrogen) est prélevé et administré au patient.</p> <p>Un excès de volume (0,2 mL) est ajouté à chaque flacon afin de permettre le prélèvement d'un volume suffisant pour garantir une administration exacte de Thyrogen.</p> <p>Taille des conditionnements : 1 ou 2 flacons de Thyrogen par boîte. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p> <p><b>6.6 Précautions particulières d'élimination</b></p> <p>La poudre pour solution injectable doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables. Utiliser un seul flacon de Thyrogen par injection. Chaque flacon de Thyrogen est à usage unique.</p> <p><u>Respecter les règles d'asepsie</u></p> <p>Ajouter 1,2 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon contenant la poudre de Thyrogen.</p>	<p><b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b></p> <p><b>6.1 Liste des excipients</b></p> <p>Mannitol Phosphate de sodium monobasique monohydraté Phosphate de sodium dibasique heptahydraté Chlorure de sodium</p> <p><b>6.2 Incompatibilités</b></p> <p>Etant donnée l'absence d'études de compatibilité, Thyrogen ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments au cours de la même injection.</p> <p><b>6.3 Durée de conservation</b></p> <p><u>Flacons non ouverts</u> 3 ans</p> <p><u>Durée de conservation après reconstitution</u> Il est recommandé que la solution de Thyrogen soit injectée dans les trois heures suivant la reconstitution. La solution reconstituée peut être stockée jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8°C à l'abri de la lumière et d'une contamination microbienne.</p> <p><b>6.4 Précautions particulières de conservation</b></p> <p>A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).</p> <p>Conserver le flacon dans sa boîte en carton, à l'abri de la lumière.</p> <p>Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.</p> <p><b>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</b></p> <p>Flacons de 5 mL en verre transparent de type I. La fermeture est assurée par un bouchon en butyle siliconé, muni d'une capsule de sécurité détachable. Chaque flacon contient 1,1 mg de thyrotropine alfa. Après reconstitution avec 1,2 mL d'eau pour préparations injectables, 1,0 mL de solution (égal à 0,9 mg de Thyrogen) est prélevé et administré au patient.</p> <p>Un excès de volume (0,2 mL) est ajouté à chaque flacon afin de permettre le prélèvement d'un volume suffisant pour garantir une administration exacte de Thyrogen.</p> <p>Taille des conditionnements : 1 ou 2 flacons de Thyrogen par boîte. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p> <p><b>6.6 Précautions particulières d'élimination</b></p> <p>La poudre pour solution injectable doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables. Utiliser un seul flacon de Thyrogen par injection. Chaque flacon de Thyrogen est à usage unique.</p> <p><u>Respecter les règles d'asepsie</u></p> <p>Ajouter 1,2 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon contenant la poudre de Thyrogen.</p>
--	--

<p>Mélanger doucement le contenu du flacon jusqu'à dissolution complète du produit. Ne pas agiter la solution. Après dissolution de la poudre, le volume total contenu dans le flacon est de 1,2 mL. Le pH de la solution de Thyrogen est d'environ 7,0.</p> <p>Vérifier visuellement l'absence de particules étrangères ou d'une coloration anormale de la solution reconstituée. La solution de Thyrogen doit former une solution transparente et incolore. Ne pas utiliser les flacons contenant des particules étrangères, présentant un trouble ou une couleur anormale.</p> <p>Prélever 1,0 mL de solution de Thyrogen du flacon. Cela correspond à 0,9 mg de thyrotropine alfa à injecter.</p> <p>Thyrogen ne contient pas de conservateur. Toute solution non utilisée doit être jetée sans délai. Il n'y a pas d'exigence spéciale pour l'élimination.</p> <p>La solution de Thyrogen reconstituée doit être administrée dans un délai de 3 heures ; toutefois la solution de Thyrogen reste chimiquement stable pendant 24 heures maximum, à condition de la conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Il est important de noter que la sécurité bactériologique est conditionnée par le respect des règles d'asepsie au cours de la préparation de la solution.</p>	<p>Mélanger doucement le contenu du flacon jusqu'à dissolution complète du produit. Ne pas agiter la solution. Après dissolution de la poudre, le volume total contenu dans le flacon est de 1,2 mL. Le pH de la solution de Thyrogen est d'environ 7,0.</p> <p>Vérifier visuellement l'absence de particules étrangères ou d'une coloration anormale de la solution reconstituée. La solution de Thyrogen doit former une solution transparente et incolore. Ne pas utiliser les flacons contenant des particules étrangères, présentant un trouble ou une couleur anormale.</p> <p>Prélever 1,0 mL de solution de Thyrogen du flacon. Cela correspond à 0,9 mg de thyrotropine alfa à injecter.</p> <p>Thyrogen ne contient pas de conservateur. Toute solution non utilisée doit être jetée sans délai. Il n'y a pas d'exigence spéciale pour l'élimination.</p> <p>La solution de Thyrogen reconstituée doit être administrée dans un délai de 3 heures ; toutefois la solution de Thyrogen reste chimiquement stable pendant 24 heures maximum, à condition de la conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Il est important de noter que la sécurité bactériologique est conditionnée par le respect des règles d'asepsie au cours de la préparation de la solution.</p>
<p><b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b></p> <p>Genzyme Europe B.V. Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Pays-Bas</p>	<p><b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b></p> <p>Genzyme Europe B.V. Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Pays-Bas</p>
<p><b>8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b></p> <p>EU/1/99/122/001 EU/1/99/122/002</p>	<p><b>8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b></p> <p>EU/1/99/122/001 EU/1/99/122/002</p>
<p><b>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION</b></p> <p>Date de première autorisation : 9 mars 2000 Date du dernier renouvellement : 9 mars 2010</p>	<p><b>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION</b></p> <p>Date de première autorisation : 9 mars 2000 Date du dernier renouvellement : 9 mars 2010</p>
<p><b>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE</b></p> <p>août 2011</p> <p>Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <a href="http://www.ema.europa.eu/">http://www.ema.europa.eu/</a>.</p>	<p><b>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE</b></p> <p><b>11-2012</b></p> <p>Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <a href="http://www.ema.europa.eu/">http://www.ema.europa.eu/</a>.</p>