

Médicament émergent

LA TÉRIPARATIDE DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



N° 44 MAI 2003

Dénomination générique

(commerciale) : Téríparatide (Forteo^{MC})

Fabricant : Eli Lilly

Indication : Aux États-Unis, la téríparatide est indiquée dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme postménopausée qui présente un risque de fracture et chez l'homme souffrant d'ostéoporose primaire ou hypogonadique en vue d'accroître la densité minérale osseuse (DMO)¹.

État actuel : En novembre 2002, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a autorisé la mise sur le marché de la téríparatide². Santé Canada examine actuellement la demande de commercialisation de la téríparatide dont la date de mise sur le marché canadien n'a pas encore été fixée (entretien personnel du 20 janvier 2003 avec Stephanie Batoules, Eli Lilly Canada, Inc., Scarborough (Ontario)). Auparavant présente sur le marché américain sous l'appellation commerciale de Parathar^{MC} (Rhône-Poulenc Rorer), la téríparatide était utilisée par les cliniciens dans l'établissement du diagnostic différentiel entre l'hypoparathyroïdie et la pseudo-hypoparathyroïdie. Le fabricant a retiré de lui-même le médicament du marché américain en janvier 1997¹.

Description : La téríparatide est une hormone polypeptidique recombinante synthétique composée de 34 des 84 acides aminés normalement présents dans la parathormone, hormone parathyroïdienne humaine (hPTH)³. La téríparatide stimule semble-t-il les ostéoblastes qui accélèrent la formation de l'os (comme le fait l'hPTH). Chez l'humain, l'effet anabolisant de la téríparatide peut amener une augmentation de la masse squelettique, une accélération de la formation et de la résorption osseuses et l'accroissement de la solidité osseuse. Le médicament, qui se présente sous forme de cartouches de 20 mcg, est administré par injection sous-cutanée (SC) à l'aide d'un dispositif d'auto-injection³.

Traitements existants : À l'heure actuelle, la prise en charge de l'ostéoporose passe par l'utilisation de biphosphonates (p. ex., alendronate, étidronate, risédronate), l'hormonothérapie de substitution (HDS en administration orale, topique ou transdermique), et l'emploi du raloxifène ou de la calcitonine de saumon (en administration nasale ou SC dans les deux cas)⁴.

Coût : Aux États-Unis, le prix de gros du traitement quotidien et du traitement annuel est respectivement de 20 \$US et de 7 300 \$US⁵. Le coût du médicament au Canada est encore inconnu.

Données probantes : Plusieurs essais cliniques randomisés et contrôlés, notamment des essais comparatifs, évaluent l'efficacité de la téríparatide dans l'ostéoporose⁶⁻¹⁴. Les comptes rendus publiés mentionnent l'emploi de la téríparatide chez des femmes postménopausées, chez des

Médicament émergent

LA TÉRIPARATIDE DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



femmes sous traitement par la nafaréline, analogue de la gonadolibérine, chez des femmes postménopausées traitées par un corticostéroïde et chez des hommes atteints d'ostéoporose idiopathique. Les études chez l'homme ou chez la femme postménopausée ostéoporotique sont abordées brièvement ci-après.

La tériparatide comparativement au placebo : Pendant deux ans, Neer et ses collègues comparent la tériparatide à la dose quotidienne de 20 mcg et de 40 mcg au placebo chez 1 637 femmes postménopausées ostéoporotiques⁷. Toutes les femmes bénéficient d'une supplémentation en calcium (1 000 mg par jour) et en vitamine D (400-1 200 unités par jour). Les groupes de la tériparatide à la dose de 20 mcg et de 40 mcg sont marqués par une augmentation respective de 9,7 % et de 13,7 % de la DMO de la colonne vertébrale et une hausse respective de 2,8 % et de 5,1 % de la DMO du col du fémur comparativement au moment de référence. La fréquence des nouvelles fractures vertébrales est respectivement de 14 %, 5 % et 4 % dans les groupes du placebo et de la tériparatide à raison de 20 mcg et de 40 mcg (à la dose de 40 mcg par jour, le NNT est de 10; IC de 95 % : 8 à 17). Le taux de fractures autres que vertébrales est respectivement de 10 %, 6 % et 6 % dans les groupes du placebo et de la tériparatide à raison de 20 mcg et de 40 mcg (à la dose de 40 mcg par jour, le NNT est de 25; IC de 95 % : 14 à 127).

Les données de cet essai clinique ont été réévaluées pour examiner précisément l'effet de la tériparatide dans une population d'âge avancé; le compte rendu de cette réévaluation a été publié dernièrement par Marcus et ses collaborateurs⁸. Les résultats de cette nouvelle analyse indiquent que la tériparatide produit une plus grande augmentation de la DMO vertébrale chez les femmes âgées de plus de 65 ans que celle constatée chez les femmes plus jeunes. Cependant, les chercheurs ne constatent pas d'écart de réduction du risque relatif de fractures vertébrales entre les groupes d'âge.

La tériparatide par rapport à l'HDS : Durant une période de trois ans, Lindsay et ses collègues comparent la tériparatide à la dose quotidienne de 25 mcg SC combinée à l'HDS et l'HDS seule chez 34 femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose⁶. Au terme de l'étude, les femmes traitées par la tériparatide bénéficient d'une hausse moyenne de 13 % de la DMO de la colonne vertébrale ($p < 0,001$ comparativement au placebo) et de 2,7 % de la DMO de la hanche ($p = 0,005$ comparativement au placebo), alors que les femmes du groupe témoin ne manifestent aucun changement notable par rapport à leur état initial.

La tériparatide par rapport à l'alendronate : Dans le cadre d'un essai clinique randomisé, à double insu et à contrôle parallèle d'une durée de deux ans, Body et ses collaborateurs comparent la tériparatide et l'alendronate des points de vue de la DMO, du taux de fractures non vertébrales et du renouvellement osseux chez 146 femmes postménopausées ostéoporotiques¹⁴. Les participantes sont réparties au hasard dans les groupes de la

Médicament émergent

LA TÉRIPARATIDE DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



tériparatide à la dose quotidienne de 40 mcg SC associée à un placebo en administration orale et de l'alendronate à raison de 10 mg par jour en administration orale combiné au placebo en injection SC. La durée de traitement médiane est de 14 mois. À la fin du troisième mois, la DMO lombaire est beaucoup plus élevée dans le groupe de la tériparatide que dans le groupe de l'alendronate (12,2 % contre 5,6 %; $p < 0,001$) ainsi qu'au terme de l'étude (15,1 % contre 6,6 %; $p < 0,001$). La DMO du col du fémur et la DMO du corps entier sont également beaucoup plus élevées dans le groupe de la tériparatide que dans le groupe de l'alendronate ($p < 0,001$). Enfin, les fractures non vertébrales sont beaucoup moins fréquentes dans le groupe de la tériparatide que dans le groupe de l'alendronate (4,1 % contre 13,7 %; $p = 0,042$).

La tériparatide chez l'homme : Kurland et ses collaborateurs évaluent l'effet de la tériparatide à raison de 25 mcg SC par jour chez 23 hommes (âge moyen de 50 ans, IC de 95 % : 46 à 54) souffrant d'ostéoporose idiopathique dans le cadre d'un essai clinique randomisé et contrôlé par placebo d'une durée de 18 mois¹². Les hommes bénéficient tous d'une supplémentation en calcium à raison de 1 500 mg par jour et en vitamine D à raison de 400 unités par jour. Au terme de l'essai, l'usage de la tériparatide se traduit par une augmentation de 13,5 % de la masse osseuse de la colonne vertébrale ($p < 0,001$ comparativement au placebo) et de 2,9 % de la DMO du col du fémur ($p < 0,05$ comparativement à la valeur initiale).

Orwoll et ses collègues ont publié dernièrement une étude de plus grande envergure auprès de 437 hommes dont la DMO de la colonne vertébrale ou de la hanche est sous la normale dans une proportion équivalant à au moins deux écarts-types¹³. Les participants sont répartis au hasard dans les groupes de la tériparatide à la dose quotidienne de 20 mcg et de 40 mcg et du placebo. À la suite d'une période de 11 mois, la DMO de la colonne vertébrale s'est accrue respectivement de 5,9 % et de 9,0 % par rapport au moment de référence dans les groupes de la tériparatide à raison de 20 mcg et de 40 mcg. Quant à la DMO du col du fémur, elle augmente respectivement de 1,5 % et de 2,9 % dans les groupes à la dose de 20 mcg et de 40 mcg ($p < 0,05$ concernant tous les résultats).

Effets indésirables :

Dans les essais cliniques, la tériparatide est bien tolérée en règle générale. Dans deux essais cliniques de phase III, l'usage de la tériparatide est associé à une fréquence accrue de 2,6 % des étourdissements (IC de 95 % : 0 à 5) et de 1,3 % des crampes aux jambes (IC de 95 % : 0,2 à 2,9)³. Au nombre des autres effets indésirables plus fréquents avec la tériparatide qu'avec le placebo, mentionnons la nausée, la céphalée, l'asthénie, l'hypertension, la syncope, la dyspepsie, la constipation, le vomissement, l'arthralgie, la dépression, l'insomnie, la rhinite, la toux, la dyspnée et l'éruption cutanée.

Chez le rat, on note une incidence accrue d'ostéosarcome par suite de l'utilisation de la tériparatide. À noter cependant que dans ces études, la dose utilisée est de trois à 60 fois plus élevée que la dose chez l'humain³. Aucun cas d'ostéosarcome n'a été signalé chez

Médicament émergent

LA TÉRIPARATIDE DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



l'humain; malgré cela, la FDA aux États-Unis diffuse une mise en garde précisant que la tériparatide ne devrait pas être utilisée chez les personnes à risque élevé d'ostéosarcome (p. ex., les personnes souffrant de la maladie de Paget ou dont le taux de phosphatase alcaline est élevé).

Commentaire :

La tériparatide est le premier agent dont l'effet relève de la stimulation de la formation des os. D'autres médicaments reliés à la PTH sont mis à l'épreuve à l'heure actuelle dans des essais cliniques. Par ailleurs, d'autres essais cliniques étudient l'utilisation de la PTH combinée à une biphosphonate, à la calcitonine ou à l'HDS. En vertu des lignes directrices de pratique clinique au Canada, on prévoit déjà que la PTH deviendra une thérapie de première intention en cas d'ostéoporose grave⁴. À ce jour, les essais cliniques contrôlés et randomisés démontrent la capacité de la tériparatide à réduire les fractures d'importance clinique chez la femme postménopausée^{3,7}. D'autres essais cliniques comparatifs ainsi que les données probantes issues de la pharmacovigilance des effets d'importance clinique permettront d'établir les bienfaits et risques relatifs des traitements médicamenteux fondés sur la PTH.

Références :

1. Ashworth LE. Teriparatide (hPTH-[1-34]): a recombinant human parathyroid hormone fragment with anabolic actions for the treatment of osteoporosis. **Formulary** 2002;37(3):129-39.
2. Orloff DG. **NDA 21-318** [FDA approval letter]. Rockville (MD): Center for Drug Research and Evaluation, Food and Drug Administration. Available: <http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2002/21318.pdf> (accessed 2003 Jan 15).
3. **Forteo™ teriparatide (rDNA origin) injection 750 mcg/3 mL** [product monograph]. Indianapolis: Eli Lilly and Company; 2002. Available: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21318_forteo_ibl.pdf (accessed 2003 Jan 15).
4. Brown JP, Josse RG, Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. **CMAJ** 2002;167(10 Suppl):S1-34. Available: http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/167/10_suppl/s1.
5. Richwine L. FDA clears Lilly osteoporosis, ADHD drugs. **News Sentinel** 2002 Nov 27: Available: <http://www.fortwayne.com/mld/newssentinel/4611769.htm> (accessed 2003 Jan 20).
6. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. **Lancet** 1997;350(9077):550-5.
7. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. **N Engl J Med** 2001;344(19):1434-41.
8. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. **J Bone Miner Res** 2003;18(1):18-23.

Médicament émergent

LA TÉRIPARATIDE DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



9. Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL, Toth TL, Hornstein MD, Neer RM. Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone (1-34): a randomized controlled trial. **JAMA** 1998;280(12):1067-73.
10. Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, Hornstein MD, Schiff I, Neer RM. Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. **N Engl J Med** 1994;331(24):1618-23.
11. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. **J Clin Invest** 1998;102(8):1627-33.
12. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85(9):3069-76. Available: <http://jcem.endojournals.org/cgi/content/full/85/9/3069>.
13. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. **J Bone Miner Res** 2003;18(1):9-17.
14. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4528-35.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

ISSN 1496-9521 (enligne seulement)