

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EVENTITY 105 mg solution injectable en stylo prérempli
EVENTITY 105 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

EVENTITY 105 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 105 mg de romosozumab dans une solution de 1,17 mL (90 mg/mL).

EVENTITY 105 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 105 mg de romosozumab dans une solution de 1,17 mL (90 mg/mL).

Le romosozumab est un anticorps monoclonal IgG2 humanisé produit par technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois (cellules CHO).

Excipients à effet connu

Chaque stylo pré-rempli et chaque seringue pré-remplie contient 0,07 mg de polysorbate 20.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide à opalescente, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

EVENTITY est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et contrôlé par des médecins spécialisés dans la prise en charge de l'ostéoporose.

Posologie

La dose recommandée est de 210 mg de romosozumab (administrée en deux injections sous-cutanées de 105 mg chacune) une fois par mois pendant 12 mois.

Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D avant et pendant le traitement (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les patients traités par EVENTITY doivent recevoir la notice et la carte d'alerte du patient.

Une fois le traitement par romosozumab terminé, il est recommandé de passer à un traitement inhibiteur de la résorption osseuse afin de prolonger le bénéfice obtenu par le romosozumab au-delà de 12 mois.

Doses oubliées

En cas d'oubli de la dose de romosozumab, elle doit être administrée dès que possible. La dose suivante de romosozumab ne doit pas être administrée moins d'un mois après la dernière dose.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir également la rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). La calcémie doit faire l'objet d'une surveillance chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun essai clinique n'a été réalisé pour évaluer l'effet d'une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du romosozumab chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée

Pour administrer la dose de 210 mg, 2 injections sous-cutanées de 105 mg de romosozumab doivent être administrées dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras. La deuxième injection doit être administrée immédiatement après la première, mais à un site d'injection différent.

L'administration doit être effectuée par une personne formée aux techniques d'injection.

Pour les instructions concernant la manipulation avant administration et l'élimination du médicament, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4)
- Hypocalcémie (voir rubrique 4.4)
- Antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) (voir rubrique 4.4)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC)

Au cours d'études contrôlées et randomisées, une augmentation de la fréquence des événements cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC)) a été observée chez des patients traités par romosozumab par comparaison avec des patients témoins (voir section 4.8).

Le romosozumab est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) (voir section 4.3).

L'évaluation de la pertinence d'un traitement par romosozumab doit tenir compte du risque de fracture encouru par le patient concerné au cours de l'année à venir et de son risque cardiovasculaire, déterminé à partir de plusieurs facteurs de risque (par exemple, présence d'une maladie cardiovasculaire établie, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, insuffisance rénale sévère, âge). Le romosozumab doit uniquement être utilisé si le prescripteur et le patient conviennent que le rapport bénéfice/risque est favorable. Si un patient présente un infarctus du myocarde (IDM) ou un accident vasculaire cérébral (AVC) pendant le traitement, le romosozumab doit être arrêté.

Hypocalcémie

Une hypocalcémie transitoire a été observée chez les patients recevant le romosozumab.

L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer un traitement par romosozumab et les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'une hypocalcémie. En cas de suspicion d'hypocalcémie pendant le traitement (voir rubrique 4.8), le taux de calcium doit être mesuré. Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ou sous dialyse présentent un risque accru de développer une hypocalcémie et les données de sécurité chez ces patients sont limitées. Les taux de calcium doivent être surveillés chez ces patients.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives, incluant un angioœdème, un érythème polymorphe et un urticaire, sont survenues dans le groupe romosozumab au cours des essais cliniques. Si une réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques cliniquement significatives se produisent, un traitement approprié doit être instauré et le romosozumab doit être arrêté (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

Une ostéonécrose de la mâchoire a rarement été rapportée chez des patients recevant le romosozumab. Lors de l'évaluation du risque d'apparition d'une ONM chez un patient, les facteurs de risque suivants doivent être pris en compte :

- puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (le risque augmente avec la puissance anti-résorptive du composé) et la dose cumulée du traitement inhibiteur de la résorption osseuse.
- cancer, comorbidités (par exemple, anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou.
- mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives telles que des extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire des bilans dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme oral, comme une mobilité dentaire, des douleurs ou un gonflement, non cicatrisation des plaies ou la présence d'un écoulement pendant le traitement par romosozumab.

Les patients ayant une suspicion d'ONM ou développant une ONM pendant la prise de romosozumab doivent recevoir des soins par un dentiste ou un stomatologue spécialisé dans les ONM. L'interruption du traitement par romosozumab doit être envisagée jusqu'à la résolution du problème et si possible, jusqu'à l'atténuation des facteurs de risque qui y contribuent.

Fractures atypiques du fémur

Une fracture atypique spontanée de la diaphyse fémorale à faible énergie, ou à la suite d'un traumatisme de faible intensité, a rarement été rapportée chez des patients ayant reçu du romosozumab. Chez tout patient présentant une douleur nouvelle ou inhabituelle au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne, il faut suspecter une fracture atypique et le patient doit être examiné afin d'exclure une fracture incomplète du fémur. Le patient présentant une fracture atypique du fémur doit également être examiné pour détecter d'éventuels signes et symptômes de fracture dans le membre controlatéral. L'arrêt du traitement par romosozumab doit être envisagé en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.

Excipients

Ce médicament contient 0,070 mg de polysorbate 20 dans chaque stylo prérempli et chaque seringue préremplie. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec le romosozumab. Aucune interaction médicamenteuse pharmacocinétique n'est attendue avec le romosozumab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le romosozumab n'est pas indiqué chez les femmes en âge de procréer ou chez les femmes enceintes. Il n'existe pas de données sur l'utilisation du romosozumab chez les femmes enceintes. Des malformations du squelette (notamment la syndactylie et la polydactylie) ont été observées, à une faible incidence, dans une seule étude sur le romosozumab chez le rat (voir rubrique 5.3). Le risque de malformation des doigts et des orteils en développement chez le fœtus humain suite à l'exposition au romosozumab est faible car chez l'homme, les doigts et les orteils se forment au cours du premier trimestre, période durant laquelle le transfert placentaire des immunoglobulines est limité.

Allaitement

Le romosozumab n'est pas indiqué chez les femmes qui allaitent.

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du romosozumab dans le lait maternel. On sait que les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des quelques jours qui suivent la naissance, puis elles diminuent à de faibles concentrations peu après ; par conséquent, le risque pour le nourrisson allaité au cours de cette période ne peut être exclu.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du romosozumab sur la fertilité chez les humains. Les études effectuées chez l'animal avec des rats mâles et femelles n'ont pas montré d'effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Le romosozumab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la rhinopharyngite (13,6 %) et l'arthralgie (12,4 %). Des réactions liées à l'hypersensibilité sont survenues chez 6,7 % des patients traités par romosozumab.

Une hypocalcémie a été rapportée peu fréquemment (0,4 % des patients traités par romosozumab). Dans les études randomisées contrôlées, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC)) a été observée chez les patients traités par romosozumab, par rapport aux témoins (voir la rubrique 4.4 et les informations ci-dessous).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaque groupe de fréquence et de classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
<i>Infections et infestations</i>	Rhinopharyngite	Très fréquent
	Sinusite	Fréquent
<i>Affections du système immunitaire</i>	Hypersensibilité ^a	Fréquent
	Éruption cutanée	Fréquent
	Dermatite	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
	Angioœdème	Rare
Érythème polymorphe	Rare	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypocalcémie ^b	Peu fréquent
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées	Fréquent
	Accident vasculaire cérébral (AVC) ^c	Peu fréquent
<i>Affections oculaires</i>	Cataracte	Peu fréquent
<i>Affections cardiaques</i>	Infarctus du myocarde (IDM) ^c	Peu fréquent
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Arthralgie	Très fréquent
	Cervicalgie	Fréquent
	Spasmes musculaires	Fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Réactions au site d'injection ^d	Fréquent

a. Voir rubriques 4.3 et 4.4.

b. Définie par un taux de calcium sérique ajusté en fonction de l'albumine qui était inférieur à la limite inférieure de la normale. Voir rubriques 4.3 et 4.4.

c. Voir rubrique « Infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC) » ci-dessous.

d. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient une douleur et un érythème.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Immunogénicité

Chez les femmes ménopausées recevant une administration mensuelle de romosozumab, l'incidence des anticorps anti-romosozumab était de 18,6 % (1 162 sur 6 244) pour les anticorps liants et de 0,9 % (58 sur 6 244) pour les anticorps neutralisants. Les anticorps anti-romosozumab sont apparus au plus tôt 3 mois après la première administration. La majorité des réponses des anticorps étaient temporaires. La présence des anticorps liants anti-romosozumab diminuait l'exposition au romosozumab jusqu'à 25 %. Aucun impact sur l'efficacité du romosozumab n'a été observé en présence d'anticorps anti-romosozumab. Des données de sécurité limitées montrent que l'incidence des réactions au site d'injection était numériquement supérieure chez les patientes ayant des anticorps neutralisants.

Infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC) et mortalité

Dans l'essai contrôlé sur le romosozumab *versus* comparateur actif dans le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées, pendant la phase de 12 mois de traitement par romosozumab en double aveugle, 16 femmes (0,8 %) ont présenté un infarctus du myocarde (IDM) dans le groupe romosozumab *versus* 5 femmes (0,2 %) dans le groupe alendronate et 13 femmes (0,6 %) ont présenté un accident vasculaire cérébral (AVC) dans le groupe romosozumab *versus* 7 femmes (0,3 %) dans le groupe alendronate. Ces événements sont survenus chez des patients avec et sans antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC). Un décès cardiovasculaire est survenu chez 17 femmes (0,8 %) du groupe romosozumab et 12 femmes (0,6 %) du groupe alendronate. Le nombre de femmes présentant des événements cardiaques indésirables majeurs (ECIM = infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral (AVC) ou décès attribué à une cause cardiovasculaire) était de 41 (2,0 %) dans le groupe romosozumab et de 22 (1,1 %) dans le groupe alendronate, ce qui donne un rapport de risque de 1,87 (intervalle de confiance à 95 % [1,11 ; 3,14]) pour le romosozumab par rapport à l'alendronate. Le décès, toutes causes confondues, est survenu chez 30 femmes (1,5 %) du groupe sous romosozumab et 22 femmes (1,1 %) du groupe alendronate.

Dans l'essai contrôlé sur le romosozumab *versus* placebo dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées (y compris des femmes atteintes d'ostéoporose sévère ou moins sévère), pendant la phase de 12 mois de traitement par romosozumab en double aveugle, il n'y avait pas de différence dans les ECIM ; 30 (0,8 %) sont survenus dans le groupe romosozumab et 29 (0,8 %) dans le groupe placebo. Le décès, toutes causes confondues, est survenu chez 29 femmes (0,8 %) du groupe romosozumab et 24 femmes (0,7 %) du groupe placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique:

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'expérience de surdosage dans les essais cliniques. Il n'existe aucun antidote connu au romosozumab ou de traitement spécifique pour le surdosage. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller étroitement le patient et d'administrer un traitement approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses, médicaments agissant sur la structure osseuse et sur la minéralisation, Code ATC : M05BX06.

Mécanisme d'action

Le romosozumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG2) qui se lie à la sclérostine et l'inhibe, augmentant ainsi la formation osseuse due à l'activation des cellules bordantes de l'os, ainsi que la production de matrice osseuse par les ostéoblastes et le recrutement des cellules ostéoprogénitrices. De plus, le romosozumab entraîne des changements dans l'expression des médiateurs des ostéoclastes, ce qui diminue la résorption osseuse. Ensemble, ces deux effets d'augmentation de la formation osseuse et de diminution de la résorption osseuse entraînent une augmentation rapide de la masse osseuse trabéculaire et corticale, ainsi que des améliorations de la structure et de la résistance des os.

Effets pharmacodynamiques

Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, le romosozumab augmente le propeptide N-terminal du procollagène de type 1 (procollagen Type 1 N terminal propeptide, P1NP), un marqueur de formation osseuse, avec un pic correspondant à une augmentation d'environ 145 % par rapport au placebo 2 semaines après le début du traitement, suivie d'un retour aux taux du placebo au 9^{ème} mois et d'une diminution d'environ 15 % en dessous les valeurs du placebo au 12^{ème} mois. Le romosozumab diminue le télépeptide C du collagène de type 1 (collagen C-telopeptide, CTX), un marqueur de résorption osseuse, avec une réduction maximale d'environ 55 % par rapport au placebo 2 semaines après le début du traitement. Les taux de CTX sont restés inférieurs aux taux du placebo et étaient environ 25 % inférieurs au placebo au 12^{ème} mois.

Après l'interruption du traitement par romosozumab chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, les taux de P1NP sont revenus aux valeurs initiales dans les 12 mois ; les taux de CTX ont augmenté au-dessus des valeurs initiales dans les 3 mois et sont revenus aux valeurs initiales au 12^{ème} mois, reflétant la réversibilité de l'effet. Avec la reprise du traitement par romosozumab (chez un nombre limité de patients) après 12 mois de traitement par placebo, les niveaux d'augmentation de P1NP et de diminution de CTX par le romosozumab étaient similaires à ceux observés pendant le traitement initial.

Efficacité dans des essais cliniques

Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées

L'efficacité et la sécurité du romosozumab ont été évaluées dans deux études pivots, une étude contrôlée *versus* alendronate (ARCH) et une étude contrôlée *versus* placebo (FRAME).

Étude 20110142 (ARCH)

L'efficacité et la sécurité du romosozumab dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ont été évaluées dans une étude de

supériorité, multicentrique, internationale, randomisée, menée en double aveugle, contrôlée *versus* alendronate chez 4 093 femmes ménopausées âgées de 55 à 90 ans (âge moyen de 74,3 ans) ayant des antécédents de fracture de fragilité.

Les femmes incluses avaient soit un T-score de densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche totale ou du col du fémur $\leq -2,50$, et au moins une fracture vertébrale modérée ou sévère ; ou au moins 2 fractures vertébrales légères ; soit un T-score de DMO au niveau de la hanche totale ou du col du fémur $\leq -2,00$, et au moins 2 fractures vertébrales modérées ou sévères, ou une fracture de l'extrémité proximale du fémur survenue entre 3 et 24 mois avant la randomisation.

Les T-scores de DMO moyens initiaux au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col du fémur étaient respectivement de -2,96, -2,80 et -2,90. 96,1 % des femmes avaient une fracture vertébrale à l'entrée dans l'étude et 99,0 % des femmes avaient une fracture ostéoporotique antérieure. Les femmes ont été randomisées (1:1) pour recevoir en aveugle pendant 12 mois des injections sous-cutanées du romosozumab une fois par mois ou de l'alendronate par voie orale une fois par semaine. Après la période de 12 mois en double aveugle, les femmes incluses dans les deux bras sont passées à l'alendronate tout en maintenant l'insu de leur traitement initial. L'analyse principale a été réalisée lorsque toutes les femmes avaient terminé la visite de l'étude du 24^{ème} mois et que les événements de fracture clinique ont été confirmés pour au moins 330 femmes et se sont produits après une période de suivi médian dans l'étude d'environ 33 mois. Les femmes ont reçu une supplémentation quotidienne de calcium et de vitamine D.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient l'incidence des nouvelles fractures vertébrales jusqu'au 24^{ème} mois et l'incidence des fractures cliniques (fractures non vertébrales et fractures vertébrales cliniques) lors de l'analyse principale.

Effet sur les nouvelles fractures vertébrales, les fractures cliniques, non vertébrales, de la hanche et ostéoporotiques majeures.

Comme indiqué dans le tableau 1, le romosozumab a réduit l'incidence des nouvelles fractures vertébrales jusqu'au 24^{ème} mois (valeur de p ajustée $< 0,001$) et l'incidence des fractures cliniques lors de l'analyse principale (valeur de p ajustée $< 0,001$), ainsi que l'incidence des fractures non vertébrales lors de l'analyse principale (valeur de p ajustée = 0,040) par rapport au traitement par alendronate seul. Le tableau 1 montre également la réduction du risque des fractures non vertébrales, de la hanche et ostéoporotiques majeures jusqu'à l'analyse principale, aux 12^{ème} et 24^{ème} mois.

Tableau 1. Effet du romosozumab sur l'incidence et le risque de nouvelles fractures vertébrales, de fractures cliniques, non vertébrales, de la hanche et ostéoporotiques majeures chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose

	Proportion des femmes présentant une fracture		Réduction du risque absolu (%) (IC à 95 %)	Réduction du risque relatif (%) (IC à 95 %)
	Alendronate/ Alendronate (%)	Romosozumab/ Alendronate (%)		
Nouvelle vertébrale				
Jusqu'au 12 ^{ème} mois	85/1 703 (5,0)	55/1 696 (3,2)	1,84 [0,51 ; 3,17]	36 [11 ; 54]
Jusqu'au 24 ^{ème} mois ^a	147/1 834 (8,0)	74/1 825 (4,1)	4,03 [2,50 ; 5,57]	50 [34 ; 62]
Clinique^b				
Jusqu'au 12 ^{ème} mois	110/2 047 (5,4)	79/2 046 (3,9)	1,8 [0,5 ; 3,1]	28 [4 ; 46]
Analyse principale (suivi médian d'environ 33 mois)	266/2 047 (13,0)	198/2 046 (9,7)	N.A. ^c	27 [12 ; 39]
Non vertébrale				
Jusqu'au 12 ^{ème} mois	95/2 047 (4,6)	70/2 046 (3,4)	1,4 [0,1 ; 2,6]	26 [-1 ; 46]
Analyse principale (suivi médian d'environ 33 mois)	217/2 047 (10,6)	178/2 046 (8,7)	N.A. ^c	19 [1 ; 34]
Hanche				
Jusqu'au 12 ^{ème} mois	22/2 047 (1,1)	14/2 046 (0,7)	0,3 [-0,3 ; 0,9]	36 [-26 ; 67]
Analyse principale (suivi médian d'environ 33 mois)	66/2 047 (3,2)	41/2 046 (2,0)	N.A. ^c	38 [8 ; 58]
Ostéoporotique majeure^d				
Jusqu'au 12 ^{ème} mois	85/2 047 (4,2)	61/2 046 (3,0)	1,4 [0,3 ; 2,5]	28 [-1 ; 48]
Analyse principale (suivi médian d'environ 33 mois)	209/2 047 (10,2)	146/2 046 (7,1)	N.A. ^c	32 [16 ; 45]

^a Réduction du risque absolu et réduction du risque relatif d'après la méthode de Mantel-Haenszel ajustée pour les strates d'âge, le T-score de DMO au niveau de la hanche totale ($\leq -2,5$; $> -2,5$) et la présence d'une fracture vertébrale sévère à l'entrée dans l'étude. Les comparaisons de traitement sont basées sur un modèle de régression logistique ajusté.

^b Les fractures cliniques comprennent toutes les fractures symptomatiques, y compris les fractures non vertébrales et les fractures vertébrales douloureuses. Les comparaisons de traitement sont basées sur le modèle de Cox à risques proportionnels.

^c N.A. : non disponible car les patients ont des expositions différentes lors de l'analyse principale.

^d Les fractures ostéoporotiques majeures comprennent les fractures de la hanche, de l'avant-bras, de l'humérus et les fractures vertébrales cliniques.

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, un traitement par romosozumab de 12 mois suivi par l'alendronate pendant 12 mois a augmenté la DMO par rapport à l'alendronate seul, au 12^{ème} mois et au 24^{ème} mois (valeur de $p < 0,001$) (voir Tableau 2).

Après 12 mois de traitement, le romosozumab a augmenté la DMO au niveau du rachis lombaire par rapport aux valeurs initiales chez 98 % des femmes ménopausées.

Tableau 2. Variation moyenne en pourcentage de la DMO à l'entrée dans l'étude par rapport aux 12^{ème} et 24^{ème} mois chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose

	Alendronate/Alendronate Moyenne (IC à 95 %) N = 2 047 ^a	Romosozumab/Alendronate Moyenne (IC à 95 %) N = 2 046 ^a	Différence entre les traitements alendronate à alendronate
Au 12^{ème} mois			
Rachis lombaire	5,0 [4,8 ; 5,2]	12,4 [12,1 ; 12,7]	7,4 ^b [7,0 ; 7,8]
Hanche totale	2,9 [2,7 ; 3,1]	5,8 [5,6 ; 6,1]	2,9 ^b [2,7 ; 3,2]
Col du fémur	2,0 [1,8 ; 2,2]	4,9 [4,6 ; 5,1]	2,8 ^b [2,5 ; 3,2]
Au 24^{ème} mois			
Rachis lombaire	7,2 [6,9 ; 7,5]	14,0 [13,6 ; 14,4]	6,8 ^b [6,4 ; 7,3]
Hanche totale	3,5 [3,3 ; 3,7]	6,7 [6,4 ; 6,9]	3,2 ^b [2,9 ; 3,6]
Col du fémur	2,5 [2,3 ; 2,8]	5,7 [5,4 ; 6,0]	3,2 ^b [2,8 ; 3,5]

Les moyennes et les intervalles de confiance sont basés sur des patients pour lesquels des données étaient disponibles. Les valeurs manquantes de la DMO à la visite d'entrée dans l'étude et du pourcentage de changement de la DMO entre la visite d'entrée dans l'étude et les visites aux 12^{ème} et 24^{ème} mois ont été imputées à l'aide d'un modèle ANCOVA construit à partir des données du groupe contrôle.

^a Nombre de femmes randomisées

^b valeur de p < 0,001

La différence significative de la DMO obtenue au cours des 12 premiers mois a été maintenue jusqu'au 36^{ème} mois lors de la transition vers l'alendronate ou la poursuite du traitement par alendronate. Des différences de traitement ont été observées au 6^{ème} mois au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col du fémur.

Étude 20070337 (FRAME)

L'efficacité et la sécurité d'emploi du romosozumab dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ont été évaluées dans une étude multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles menée chez 7 180 femmes ménopausées âgées de 55 à 90 ans (âge moyen de 70,9 ans). 40,8 % des femmes incluses étaient atteintes d'ostéoporose sévère avec fracture à l'entrée dans l'étude.

Les co-critères primaires d'évaluation de l'efficacité étaient l'incidence des nouvelles fractures vertébrales jusqu'aux 12^{ème} et 24^{ème} mois.

Le romosozumab a réduit l'incidence des nouvelles fractures vertébrales jusqu'au 12^{ème} mois (réduction du risque absolu : 1,3 % (IC à 95 % [0,79 ; 1,80]), réduction du risque relatif : 73 % (IC à 95 % [53 ; 84]), valeur de p ajustée < 0,001) et après la transition vers le dénosumab jusqu'au 24^{ème} mois (réduction du risque absolu : 1,89 % (IC à 95 % [1,30 ; 2,49]), réduction du risque relatif : 75 % (IC à 95 % [60 ; 84]), valeur de p ajustée < 0,001).

Femmes en transition d'une thérapie par bisphosphonates

Étude 20080289 (STRUCTURE)

La sécurité et l'efficacité du romosozumab chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère en transition d'un traitement par bisphosphonates (92,7 % dans le groupe téraparatide et 88,1 % dans le groupe romosozumab avaient pris un traitement par alendronate au cours des 3 années précédentes) ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en ouvert menée chez 436 femmes ménopausées âgées de 56 à 90 ans (âge moyen de 71,5 ans) par rapport au téraparatide.

La variable d'efficacité principale était la variation en pourcentage de la DMO (densité minérale osseuse) au niveau de la hanche totale entre l'entrée dans l'étude et le 12^{ème} mois. Le romosozumab a entraîné une augmentation significative de la DMO au niveau de la hanche totale au 12^{ème} mois par rapport au téraparatide (moyenne des différences de traitement par rapport au téraparatide : 3,4 % (IC à 95 % [2,8 ; 4,0]), valeur de p < 0,0001). L'essai ne visait pas à estimer l'effet sur les fractures, toutefois sept fractures ont été observées dans le groupe romosozumab et neuf dans le groupe téraparatide.

Histologie osseuse et histomorphométrie

Dans une sous-étude sur l'histologie osseuse, 154 échantillons de biopsie osseuse transiliaque ont été prélevés chez 139 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose aux 2^{ème} et 12^{ème} mois (dans l'étude FRAME). Les évaluations histologiques qualitatives ont montré une architecture et une qualité osseuses normales à tous les points temporels, un os lamellaire normal sans signe de défauts de minéralisation, d'os tissé, de fibrose médullaire ou d'anomalie médullaire cliniquement significative chez les patients traités par romosozumab.

Les évaluations histomorphométriques des biopsies aux 2^{ème} et 12^{ème} mois chez les femmes ont montré une augmentation des paramètres de formation osseuse et une diminution des paramètres de résorption osseuse tandis que le volume osseux et l'épaisseur trabéculaire étaient supérieurs dans le groupe romosozumab par rapport au groupe placebo.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le romosozumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'ostéoporose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le temps médian pour atteindre la concentration maximale (t_{max}) de romosozumab était de 5 jours (intervalle : 2 à 7 jours). Après une dose sous-cutanée de 210 mg, la biodisponibilité était de 81 %.

Biotransformation

Le romosozumab étant un anticorps monoclonal humanisé (IgG2) avec une affinité et une spécificité élevées pour la sclérostine, il est éliminé par une voie d'élimination saturable rapide (c'est-à-dire une clairance non linéaire médiée par la cible, médiée par la dégradation du complexe romosozumab-sclérostine) et par une voie d'élimination non spécifique lente médiée par le système réticulo-endothélial.

Élimination

Après la C_{max} , les taux sériques ont diminué avec une demi-vie moyenne de 12,8 jours. L'état d'équilibre était généralement atteint au 3^{ème} mois avec une accumulation inférieure à un facteur 2 après une administration mensuelle.

Linéarité/non-linéarité

Après une administration sous-cutanée, le romosozumab présente une pharmacocinétique non linéaire due à la liaison à la sclérostine. Les multiples doses administrées allaient de 70 à 210 mg.

Insuffisance rénale

Après une dose de 210 mg de romosozumab dans un essai clinique mené chez 16 patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse, la C_{max} et l'ASC moyennes étaient 29 % et 44 % plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère par rapport à des sujets sains. L'exposition moyenne au romosozumab était similaire chez les patients atteints d'IRT sous hémodialyse par rapport aux sujets sains.

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré une augmentation de l'exposition au romosozumab avec l'augmentation de la sévérité de l'insuffisance rénale. Cependant, d'après un modèle exposition-réponse des variations de la densité minérale osseuse (DMO) et la comparaison aux expositions obtenues aux doses cliniques tolérées, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez ces patients. La surveillance de l'hypocalcémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse est recommandée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun essai clinique n'a été réalisé pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'impact sur la pharmacocinétique du romosozumab étant donné que le foie n'est pas un organe majeur pour le métabolisme ou l'excrétion du romosozumab.

Patients âgés

La pharmacocinétique du romosozumab n'a pas été affectée par l'âge chez les patients de 20 ans à 89 ans.

Poids corporel

L'exposition au romosozumab a diminué avec l'augmentation du poids corporel, cependant, cette diminution a eu un impact minime sur le gain de densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire, d'après l'analyse de la relation exposition-réponse et n'est pas cliniquement significatif. D'après les analyses de pharmacocinétiques de population, les aires sous la courbe (ASC) médianes prévues à l'état d'équilibre pour un patient de 61 kg et un patient de 114 kg sont respectivement de 558 $\mu\text{g}\cdot\text{jour}/\text{mL}$ et de 276 $\mu\text{g}\cdot\text{jour}/\text{mL}$, après l'administration d'une dose mensuelle sous-cutanée de 210 mg de romosozumab.

Origine ethnique et sexe

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire selon les caractéristiques du patient. D'après une analyse pharmacocinétique de population, le sexe et l'origine ethnique (japonais *versus* non japonais) n'ont eu aucun impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du romosozumab (variation de l'exposition < 20 % à l'état d'équilibre).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, cancérogénèse ou des études de sécurité relatives à l'os, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude de carcinogénéicité, des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/semaine ont été administrées par injection sous-cutanée pendant 98 semaines maximum, à des rats Sprague-Dawley mâles et femelles âgés de 8 semaines et plus. Ces doses ont entraîné des expositions systémiques jusqu'à 19 fois supérieures à l'exposition systémique observée chez l'homme après une dose sous-cutanée mensuelle de 210 mg de romosozumab (d'après la comparaison des ASC). Le romosozumab a entraîné une augmentation dose-dépendante de la masse osseuse accompagnée d'un épaississement osseux macroscopique à toutes les doses. Il n'y pas eu d'effets du romosozumab sur la mortalité ou l'incidence de tumeurs chez les rats mâles ou femelles.

Des études menées chez des rats, mâles et femelles, n'ont montré aucun effet lié au romosozumab sur les évaluations de l'accouplement, la fertilité ou la capacité de reproduction des mâles (paramètres du sperme ou poids des organes), et aucun effet n'a été observé sur le cycle œstral ou les paramètres ovariens ou utérins, à des expositions avoisinant 54 fois l'exposition clinique.

Des malformations du squelette (notamment syndactylie et polydactylie) ont été observées, à une faible incidence, dans une des 75 portées, à des expositions avoisinant 30 fois l'exposition clinique après l'administration de romosozumab à des rates pendant la période d'organogénèse. Il n'y a pas eu d'effet indésirable sur la croissance et le développement post-natal.

On estime que la sclérostine joue un rôle dans la formation des doigts et des orteils ; toutefois, étant donné que chez l'homme, la formation des doigts et des orteils se déroule pendant le premier trimestre, au moment où le transfert placentaire des immunoglobulines est limité, un tel risque chez l'homme est faible (voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de calcium
Acide acétique glacial
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Saccharose
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Une fois sorti du réfrigérateur pour administration, EVENITY ne doit pas être replacé au réfrigérateur, mais il peut être conservé dans l'emballage d'origine jusqu'à 30 jours à température ambiante (jusqu'à 25 °C). S'il n'est pas utilisé dans ce délai, le produit doit être jeté.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie ou le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

EVENTITY 105 mg solution injectable en stylo prérempli

Dispositif d'injection mécanique à usage unique portable, jetable et préassemblé avec une seringue préremplie contenant une solution de 1,17 mL. La seringue à l'intérieur du stylo est en plastique polymère cyclo-oléfine avec un capuchon (chlorobutyle) et, à l'intérieur, une aiguille en acier inoxydable moulé avec un système de protection de l'aiguille en élastomère (caoutchouc synthétique).

Conditionnement de 2 stylos préremplis.
Conditionnement multiple contenant 6 stylos préremplis (3 boîtes de 2).

EVENTITY 105 mg solution injectable en seringue préremplie

Seringue préremplie à usage unique, jetable contenant une solution de 1,17 mL. La seringue est en plastique polymère cyclo-oléfine avec un capuchon (chlorobutyle) et, à l'intérieur, une aiguille en acier inoxydable moulé avec un système de protection de l'aiguille en élastomère (caoutchouc synthétique).

Conditionnement de 2 seringues préremplies.
Conditionnement multiple contenant 6 seringues préremplies (3 boîtes de 2).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant l'administration. EVENTITY ne doit pas être utilisé si la solution présente une modification de la coloration, est trouble ou si elle contient des particules.

Avant administration sous-cutanée, le romosozumab doit rester à température ambiante pendant au moins 30 minutes avant l'injection. Cela rendra l'injection plus agréable. Toute autre méthode de réchauffage est interdite.

Ne pas agiter.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1411/001
EU/1/19/1411/002
EU/1/19/1411/003
EU/1/19/1411/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 9 décembre 2019
Date du dernier renouvellement : 22 août 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

08/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
<http://www.ema.europa.eu>.