



Recommandation finale du CCEM

ACIDE ZONÉDRONIQUE – sur DEMANDE DE CONSEILS (Aclasta – Novartis Pharmaceuticals Inc.)

Indication : Ostéoporose (chez la femme après la ménopause)

Cette recommandation annule et remplace la recommandation du CCEM pour ce médicament et cette indication en date du 25 juin 2008.

Recommandation:

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que l'acide zolédronique soit inscrit sur la liste des médicaments assurés pour la femme atteinte d'ostéoporose postménopausique qui serait éligible au financement provincial ou territoriaux pour les bisphosphonates oraux mais chez qui les bisphosphonates sont contre-indiqués en raison d'anomalies de l'œsophage (par ex. une sténose de l'œsophage ou une achalasie) et qui répond à au moins deux des critères suivants :

- âgée de plus de 75 ans
- une fracture par fragilité osseuse précédente
- un score T de densité minérale osseuse (DMO) $\leq -2,5$.

Motifs de la recommandation :

1. Les données probantes sont insuffisantes pour démontrer que l'acide zolédronique est plus avantageux sur le plan thérapeutique que les bisphosphonates oraux, dont l'alendronate.
2. Le coût de l'acide zolédronique est environ cinq fois plus élevé que celui de l'alendronate générique.
3. Le Comité a reconnu qu'il pourrait y avoir une petite portion de femmes qui seraient éligibles au financement provincial ou territorial pour les bisphosphonates oraux mais qui sont dans l'impossibilité de subir ce traitement et qui pourrait bénéficier d'une perfusion intraveineuse annuelle de bisphosphonate.

Contexte :

L'acide zolédronique (commercialisé sous l'appellation Aclasta) est indiqué par Santé Canada dans :

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique afin de réduire la fréquence des fractures de la hanche et des fractures vertébrales et non vertébrales ;
- le traitement de l'ostéoporose de l'homme en vue d'augmenter la DMO ;
- le traitement et la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes en vue d'augmenter la DMO ;

- la prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes atteintes d'ostéopénie ;
- le traitement de la maladie osseuse de Paget.

Cette Demande de conseils se réfère spécifiquement au traitement de l'ostéoporose chez la femme après la ménopause.

L'acide zolédronique (Aclasta) est disponible en solution à 5 mg/100 mL pour perfusion intraveineuse. La dose recommandée par Santé Canada pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique est de 5 mg par perfusion intraveineuse une fois par an.

Historique de la présentation :

L'acide zolédronique a déjà fait l'objet d'un examen par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) pour l'ostéoporose postménopausique et a reçu une recommandation de « ne pas inscrire » sur la liste des médicaments assurés (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 25 juin 2008). Cette recommandation révisée pour l'acide zolédronique fait suite à une Demande de conseils des régimes d'assurance-médicaments participants au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM). Ces régimes ont demandé des conseils au PCEM afin de les aider à distinguer la recommandation à propos de l'acide zolédronique de 2008 de la recommandation à propos du denosumab (Prolia) de 2011 en ce qui concerne les données sur les fractures et les coûts et/ou la rentabilité. Cette demande de conseils se repose sur le fait que, pour ces deux recommandations précédentes (acide zolédronique et denosumab), les données sur la réduction de fractures et les coûts annuels semblent similaires.

Synthèse des constatations du Comité :

Le Comité a examiné un examen clinique du PCEM sur les essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu ayant concerné l'acide zolédronique ou le denosumab, soit en comparaison entre les deux ou contre placebo, chez la femme après la ménopause, ayant rapporté des fractures vertébrales, de la hanche ou d'autres fractures non vertébrales. Le Comité a également eu accès aux matériaux compris dans le dossier du CCCEM lors de l'examen de l'acide zolédronique en 2008.

Essais cliniques

Deux essais ont répondu aux critères d'inclusion de l'examen clinique du PCEM. Ces deux essais (HORIZON PFT et FREEDOM) avaient été inclus dans les rapports du PCEM d'origine pour l'acide zolédronique et le denosumab, respectivement :

- HORIZON PFT (N = 7 765) est un ECR à double insu de 36 mois comparant l'acide zolédronique à 5 mg par perfusion au départ, à 12 mois et à 24 mois contre placebo. La randomisation a été stratifiée par utilisation de médication contre l'ostéoporose au départ ; utilisateurs et non utilisateurs. L'utilisation des bisphosphonates, autres que ceux de l'étude, n'a pas été permise durant l'essai. Néanmoins, l'utilisation concomitante d'un traitement hormonal substitutif, du raloxifène et de la calcitonine a été permise.
- FREEDOM (N = 7,808) est un ECR à double insu de 36 mois comparant le denosumab à 60 mg en sous-cutané tous les six mois contre placebo. L'utilisation d'autres traitements contre l'ostéoporose durant l'essai n'a pas été permise.

Les patients dans l'essai HORIZON PFT semblent à plus grand risque de fractures par rapport aux patients dans l'essai FREEDOM selon la plus grande prévalence de fractures au départ (63 % contre 24 % respectivement) et les scores T de DMO plus faibles (71 % ayant un score de mois de -2,5 dans l'essai HORIZON contre un score moyen de -2,16 dans l'essai FREEDOM au col du fémur).

Aucun essai répondant aux critères d'inclusion de l'examen clinique du PCEM n'a comparé l'acide zolédronique au denosumab. Les résultats des essais HORIZON PFT et FREEDOM sont rapportés ci-dessous.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- L'acide zolédronique et le denosumab ont produit une plus faible incidence, statistiquement significative, sur 36 mois de nouvelles fractures vertébrales en comparaison au placebo ; soit de 3,3 % contre 10,9 % (risque relatif [RR] : 0,30, intervalle de confiance [CI] à 95 % de 0,24 à 0,38) pour l'acide zolédronique, et de 2,3 % contre 7,2 % (RR : 0,32, IC à 95 % : 0,26 à 0,41) pour le denosumab.
- L'acide zolédronique et le denosumab ont produit une plus faible incidence, statistiquement significative, sur 36 mois de fractures de la hanche en comparaison au placebo ; soit de 1,4 % contre 2,5 % (rapport de risque : 0,59, IC à 95 % : 0,42 à 0,83) pour l'acide zolédronique et de 0,7 % contre 1,2 % (rapport de risque : 0,60, IC à 95 % : 0,37 à 0,97) pour le denosumab.
- En comparaison au placebo, l'acide zolédronique et le denosumab ont produit une plus faible incidence, statistiquement significative, de nouvelles fractures vertébrales multiples, de fractures vertébrales cliniques et de fractures non vertébrales. Cependant, l'acide zolédronique a réduit l'incidence de fractures vertébrales multiples en comparaison au placebo de manière de plus importante que le denosumab ; soit de 0,2 % contre 2,3 % (RR : 0,11, IC à 95 % : 0,05 à 0,23) pour l'acide zolédronique et de 0,6 % contre 1,6 % (RR : 0,39, IC à 95 % : 0,24 à 0,63) pour le denosumab.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Les différences au niveau de l'incidence de la mortalité, des effets indésirables graves et des retraits en raison d'effets indésirables ne sont pas statistiquement significatives entre l'acide zolédronique et le placebo ou entre le denosumab et le placebo.
- Le pourcentage de patients rapportant un effet indésirable grave de fibrillation auriculaire a été plus élevé, de manière statistiquement significative, pour l'acide zolédronique en comparaison au placebo dans l'essai HORIZON PFT (1,3 % contre 0,5 %) ; aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée dans l'essai FREEDOM au niveau des effets indésirables graves de fibrillation auriculaire entre le denosumab et le placebo.
- La toxicité rénale grave (soit une atteinte ou une insuffisance rénale) a été rapportée chez moins de 1 % des patients dans les essais HORIZON PFT et FREEDOM et le pourcentage est similaire pour l'acide zolédronique et le denosumab.
- L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux individuels a été similaire pour l'acide zolédronique et le denosumab et ces effets ont été rapportés chez moins de 10 % des patients. Les effets indésirables gastro-intestinaux les plus courants associés à l'acide zolédronique et au denosumab ont été la nausée et la constipation respectivement.

Coût et rentabilité

Selon les prix en Ontario, le coût annuel de l'acide zolédronique (671 \$) est similaire à celui du denosumab (660 \$), mais ces deux sont plus importants que le coût annuel de l'alendronate générique (131 \$).

Dans le cadre de sa présentation originale, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité de femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose, intolérantes ou qui ne répondent pas aux bisphosphonates oraux, selon laquelle l'acide zolédronique exerce le même effet bénéfique clinique à moindre coût que le raloxifène. Le fabricant a également fait une comparaison de ce médicament avec les bisphosphonates oraux, dans laquelle il indique que l'acide zolédronique produit un coût supplémentaire par année de vie pondéré par la qualité (QALY) de plus de 360 000 \$.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité a constaté que par rapport au placebo, l'acide zolédronique et le denosumab ont produit des réductions similaires au niveau de l'incidence de fractures vertébrales et de fractures de la hanche et que leurs coûts annuels de traitement sont semblables aussi.
- Le Comité a remarqué l'absence d'information sur la rentabilité de l'acide zolédronique par rapport à celle du denosumab.

Membres du CCEM

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Lindsay Nicolle (vice-présidente), D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D^r John Hawboldt, D^r Peter Jamieson, D^{re} Julia Lowe, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^{re} James Silvius et D^r Adil Virani.

Réunion du 19 octobre 2011

Absences

Un membre du CCEM était absent.

Conflits d'intérêts

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 19 octobre 2011

Avis de recommandation finale du CCEM – le 16 novembre 2011

© ACMTS, 2011

Page 5 sur 5