



RECOMMANDATION FINALE du CCCEM par suite du RÉEXAMEN et MOTIFS de la RECOMMANDATION

ACIDE ZOLÉDRONIQUE (Aclasta^{MC} – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)

Cette recommandation a été annulée et remplacée par la recommandation du CCCEM pour ce médicament et cette indication en date du 16 novembre 2011.

Description:

L'acide zolédronique est un bisphosphonate d'administration parentérale qui inhibe la résorption osseuse modulée par les ostéoclastes; il est commercialisé sous les appellations Aclasta^{MC} et Zometa^{MC}. Aclasta est d'usage autorisé dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme après la ménopause dans le but de réduire l'incidence des fractures de hanche, vertébrales et autres, et dans le traitement de la maladie osseuse de Paget. L'usage de Zometa a été approuvé dans l'hypercalcémie d'origine tumorale, les métastases osseuses marquant l'extension d'une tumeur solide et les lésions causées par l'ostéolyse dans le myélome multiple. La présente demande d'examen soumise au Programme commun d'évaluation des médicaments se rapporte au traitement de l'ostéoporose après la ménopause.

Présentation :

Le médicament est disponible sous forme de solution de 5 mg le 100 mL destinée à la perfusion intraveineuse. La posologie recommandée est d'une perfusion intraveineuse annuelle de 5 mg d'acide zolédronique.

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que l'acide zolédronique ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés.

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 près de trois fois plus élevé que celui de l'alendronate générique.
3. Le Comité a étudié la possibilité de couvrir l'acide zolédronique dans le traitement de l'ostéoporose après la ménopause en présence de signes manifestes d'intolérance ou de réponse insuffisante à un bisphosphonate oral, ou d'impossibilité de subir ce traitement par la voie orale. Compte tenu que l'acide zolédronique est également un bisphosphonate et que rien ne démontre sa supériorité des points de vue de l'efficacité, de l'innocuité ou de

Programme commun d'évaluation des médicaments

l'observance thérapeutique dans cette situation, le Comité estime que les données probantes ne justifient par une recommandation d'inscription du médicament sur la liste des médicaments assurés s'il était prescrit à ce groupe de patientes.

Synthèse des constatations du Comité :

Le Comité a examiné une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu portant sur l'acide zolédronique dans le traitement de l'ostéoporose de la femme après la ménopause ou âgée de plus de 50 ans. Quatre ECR comptant dans l'ensemble 10 245 participants satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique. Dans tous les essais cliniques, les patients prennent également de la vitamine D et du calcium par la voie orale.

L'un des essais compare l'acide zolédronique et le placebo durant trois ans dans un groupe de 7 765 femmes ménopausées, dont l'âge va de 65 à 89 ans, souffrant d'ostéoporose. Après trois ans de traitement, les femmes traitées par l'acide zolédronique ont subi moins de fractures de hanche (nombre de patientes nécessaire à traiter [NNT] = 98), de fractures non vertébrales (NNT = 39) et de fractures vertébrales (NNT = 13) dans une proportion statistiquement significative.

Un autre essai, comptant 2 127 participants âgés de plus de 50 ans, compare l'acide zolédronique et le placebo selon un protocole voulant que la première dose soit administrée dans les 90 jours de la prise en charge chirurgicale d'une fracture de hanche. L'essai a été mené auprès de 1 619 femmes et 508 hommes, et le suivi médian est de 1,9 an. Les personnes traitées par l'acide zolédronique ont subi moins de nouvelles fractures d'importance clinique (NNT = 19), de nouvelles fractures non vertébrales (NNT = 33) et de nouvelles fractures vertébrales d'importance clinique (NNT = 48) et ce dans une proportion statistiquement significative.

Les deux autres essais cliniques comparent l'acide zolédronique et l'alendronate dans un groupe de femmes ménopausées dont la densité minérale osseuse est basse. Étant donné que ces essais sont de petite envergure (225 et 128 participantes), brefs (12 et 6 mois) et n'ont pas été conçus pour évaluer l'effet des médicaments sur le taux de fractures, ils n'ont pas influencé le Comité dans la formulation de sa recommandation.

Dans les quatre essais cliniques, il n'y a pas de différences remarquables entre les groupes des points de vue de l'incidence des effets indésirables graves ou des abandons pour cause d'effets indésirables, quoique les personnes traitées par l'acide zolédronique soient plus nombreuses à avoir éprouvé au moins un effet indésirable. Ces effets sont pour la plupart des effets transitoires liés à la perfusion, tels la myalgie, l'arthralgie, la douleur osseuse, la fièvre, les nausées, les frissons, la céphalée, des symptômes d'allure grippale et la fatigue. Les effets indésirables graves rares dont fait état la monographie de l'acide zolédronique sont l'insuffisance rénale, la fibrillation auriculaire et l'ostéonécrose de la mâchoire.

Le coût de la perfusion intraveineuse annuelle d'acide zolédronique s'élève à 645 \$, un coût plus élevé que celui des bisphosphonates oraux (230 \$ par an pour l'alendronate, 487 \$ par an pour le risédronate), mais semblable à celui du raloxifène oral (652 \$ par an). Même si le fabricant se dit prêt à assumer les coûts de la perfusion (pas du médicament), le Comité est préoccupé par le risque que cette offre ne soit pas disponible partout et pourrait donner lieu à une hausse des coûts de santé publique. 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. Comme le raloxifène fait partie d'une autre catégorie thérapeutique, le Comité est d'accord sur le fait qu'il peut être considéré à juste titre comme une solution de rechange aux bisphosphonates oraux, mais cela n'est pas le cas de l'acide zolédronique, lui-même un bisphosphonate. Une autre évaluation économique constate que l'acide zolédronique n'est pas rentable comparativement aux bisphosphonates oraux.

À souligner :

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Aucune donnée de grande qualité ne documente les différences dans les résultats de l'observance thérapeutique entre le régime d'administration hebdomadaire du bisphosphonate oral et le régime d'administration annuelle de l'acide zolédronique.
3. L'ECR contrôlé par placebo évaluant l'efficacité clinique de l'acide zolédronique après une fracture de hanche récente constate que le risque de mortalité s'abaisse, quoique cet aspect ne constitue pas un paramètre d'intérêt principal; cette constatation n'a pas été rapportée dans l'autre essai clinique d'envergure contrôlé par placebo. Vu que l'essai clinique ne précise pas l'état (mort ou vivant) de tous les participants après 36 mois de traitement, l'incertitude règne quant à savoir si la baisse de la mortalité est due à un biais, au seul hasard ou à l'acide zolédronique.

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.

La recommandation finale du CCCEM, et ses motifs, ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à l'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 ou 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.