

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

TÉRIPARATIDE

(Forteo^{MC} – Eli Lilly Canada Inc.)

Nouvelle indication : ostéoporose provoquée par les glucocorticoïdes

Description

Le tériparatide est une hormone parathyroïde recombinante (1-34) dont l'activité physiologique sur les os et les reins est semblable à celle de l'hormone endogène parathyroïde. La présentation se base sur la nouvelle indication, approuvée par Santé Canada, de traiter l'ostéoporose associée au traitement chronique par des glucocorticoïdes par voie systémique, car elle présente un risque accru de fractures. Le tériparatide a été déjà approuvé par Santé Canada en vue de :

- Traiter l'ostéoporose sévère postménopausique avec risque de fracture élevé et les patientes qui n'ont pas toléré ou n'ont pas répondu aux traitements anti-ostéoporotiques précédents;
- Augmenter la masse osseuse dans l'ostéoporose primaire ou hypogonadale sévère et les patientes qui n'ont pas toléré ou n'ont pas répondu aux traitements antiostéoporotiques précédents.

Recommandation antérieure du CCCEM sur le tériparatide

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) a recommandé le médicament dans le traitement de l'ostéoporose sévère (voir Avis de recommandation finale du CCCEM et motifs de la recommandation, le 22 décembre 2004).

Présentation

Solution stérile pour injection sous-cutanée de 250 µg/mL, par stylo injecteur. La dose recommandée est de 20 µg par injection sous-cutanée journalière pour un maximum de 18 mois.

Recommandation

Le CCCEM recommande de ne pas inscrire le tériparatide sur la liste des médicaments assurés.

Raisons de la recommandation

1. Une seule étude contrôlée randomisée (ECR) à double insu (n=428) a évalué l'effet du tériparatide sur l'ostéoporose associée aux glucocorticoïdes. On ne constate aucune différence entre le tériparatide et l'alendronate quand aux fractures non vertébrales (notamment la fracture de la hanche) et les fractures vertébrales cliniques. Statistiquement, le nombre de fractures radiographiques vertébrales est beaucoup moins élevé dans le groupe tériparatide que dans le groupe alendronate. Cependant, on n'a

pas de données radiographiques sur beaucoup de patients, ce qui incite à la prudence en regard de ces résultats.

2. Le fabricant rapporte que le téraparatide a un coût différentiel plus élevé que l'alendronate, par année de vie pondérée par la qualité de vie (QALY). Ce coût est de 35 387 \$ pour les résultats des effets du traitement des fractures vertébrales radiographiques et de 121 895 \$ pour les résultats du traitement des fractures cliniques. Les fractures radiographiques permettent de faire un pronostic des fractures cliniques. Cependant compte tenu du fait que la plupart des fractures radiographiques demeurent asymptomatiques, le vrai coût par QALY est incertain et se situe quelque part entre les deux estimations.

Synthèse des constatations du Comité

Le Comité a examiné les résultats d'un essai contrôlé randomisé (ECR) à double insu qui évalue l'effet du téraparatide dans l'ostéoporose provoquée par les glucocorticoïdes chez les hommes et chez les femmes (n=428). On a administré au premier groupe des participants 20 µg de téraparatide par jour, en injection sous-cutanée, et au second groupe 10 mg d'alendronate, pendant 36 mois. Tous les patients ont reçu une supplémentation quotidienne de calcium (1000 mg) et de vitamine D (800 unités). Pour ce qui est des participants, 20 % étaient des hommes, 16 % des femmes préménopausiques et 64 % des femmes postménopausiques. Tous avaient des antécédents de traitement par glucocorticoïdes (la dose moyenne de prednisone était entre 7,5 mg et 7,8 mg). La dose cumulée des glucocorticoïdes au départ était inconnue. Les patients avec des antécédents récents de traitement par bisphosphonates ou encore sous un tel traitement étaient exclus de l'essai. Pour juger de l'efficacité de traitement, on s'est servi du résultat final primaire de la variation dans la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire après 18 mois. Les changements dans la DMO totale de la hanche et du col de fémur, les marqueurs du renouvellement des cellules osseuses et l'incidence des fractures étaient aussi mesurés à 18 et à 36 mois.

La différence entre le téraparatide et l'alendronate n'était pas statistiquement importante en ce qui concerne le nombre des fractures vertébrales cliniques (symptomatiques) et des fractures non vertébrales (et notamment les fractures de la hanche) à 18 ou à 36 mois. Le nombre des fractures vertébrales radiographiques était statistiquement beaucoup moins élevé dans le groupe téraparatide que dans le groupe alendronate après 18 mois (< 1 % contre 6 %, et respectivement P=0,005) et après 36 mois (2 % contre 8 % respectivement P=0,010). Cependant, la validité des résultats laisse à désirer, car 20 % des patients n'avaient pas toutes leurs radiographies. Il faut noter que les groupes de traitement présentaient des caractéristiques de base similaires. Malgré cela, les résultats ne sont pas probants, car le taux de patients qui avaient interrompu le traitement était élevé (31 % en 18 mois et 44 % en 36 mois). Après 18 mois, la variation de la DMO de la colonne lombaire des patients dans le groupe téraparatide était plus importante, en pourcentage, que dans le groupe alendronate (différence médiane = 3,8 %, l'intervalle de confiance de 95 % étant entre 2,6 % à 5 %) et à 36 mois (différence médiane = 4,7 %, l'intervalle de confiance de 95 % étant entre 3,1 % et 6,3 %). L'importance clinique de ces variations n'est pas élucidée.

Les proportions des effets indésirables graves chez les patients des groupes téraparatide et alendronate (33 % contre 30 %, respectivement à 36 mois). Parmi ces effets indésirables graves, il faut citer les infections, normales pour cette population sous thérapie corticostéroïde continue. Aucun cas d'ostéosarcome n'est survenu au cours de l'essai. On ne rapporte que quatre cas d'ostéosarcome rapportés en tout parmi les patients traités au téraparatide.

Un suivi plus poussé est nécessaire pour éclaircir le lien entre le téraparatide et l'ostéosarcome. Après 18 mois, on constate davantage de traitements interrompus pour des effets indésirables dans le groupe

Recommandation et motifs de la recommandation en langage clair

Réunion du CCCEM — le 20 mai 2009; réexamen du CCCEM — le 15 juillet 2009

page 2 sur 4

Avis de recommandation finale du CCCEM — le 22 juillet 2009

© ACMTS, 2009

tériparatide que dans le groupe alendronate (12 % et 6 % respectivement), même si ce n'est pas le cas à 36 mois (14 % et 8 % respectivement). Ainsi, on constate plus souvent des hypercalcémies (le patient a au moins une mesure avec le niveau de calcium sérique > 2,625 mmol/l) dans le groupe tériparatide que dans le groupe alendronate au bout de 18 mois (18 % contre 6 %, respectivement) et au bout de 36 mois (21 % contre 7 %, respectivement).

Dans l'analyse coût-utilité du fabricant, on établit une comparaison sur une période de 30 ans entre le tériparatide et l'alendronate dans l'ostéoporose féminine provoquée par les glucocorticoïdes. La durée du traitement actif était de 5 ans (1,5 an de thérapie avec tériparatide suivie de 3,5 ou de 5 ans de thérapie par alendronate). Le fabricant présume qu'au cours des 5 ans suivants l'effet du traitement s'estompera progressivement dans le modèle pour revenir, pendant la onzième année, au point de départ. Le fabricant rapporte que, comparativement à l'alendronate, le tériparatide a un coût différentiel de 35 387 \$ par année de vie pondérée par la qualité (QALY). Les gains par QALY étaient de 0,1472 pour le tériparatide par rapport à l'alendronate et la signification clinique de ce fait n'est pas claire, étant donné que les ECR ne démontrent pas une différence entre les deux thérapies en ce qui a trait aux termes d'incidence des fractures cliniques et non vertébrales. Les résultats de l'analyse du fabricant reposaient entièrement sur l'effet du tériparatide sur les fractures radiographiques vertébrales. Dans la pratique actuelle, ce genre de fractures reste asymptomatique. Pour ce qui est des résultats du traitement sur les fractures vertébrales cliniques, selon le fabricant le coût différentiel par QALY remonte à 121 895 \$ comparativement à l'alendronate. Comme certaines fractures seront diagnostiquées par radiographie avant d'être traitées, le coût différentiel du tériparatide par QALY serait entre les deux estimations. Le fabricant compare le tériparatide au manque de traitement et les estimations sur le rapport coût-efficacité ressemblent à ceux comparant le tériparatide avec l'alendronate, soit 31 511 \$ par QALY en ce qui a trait aux fractures morphométriques et à 112 482 par QALY en ce qui a trait aux fractures cliniques.

Le tériparatide, à [REDACTED] par jour en moyenne, est bien plus cher que les bisphosphonates : l'alendronate générique (0,63 à 0,88 \$), l'etidronate (0,22 à 1,31 \$) et le risédronate (1,39 à 1,82 \$). Le fabricant n'a pas fourni des renseignements sur le rapport coût-efficacité du tériparatide chez les hommes atteints d'ostéoporose provoquée par les glucocorticoïdes.

À souligner

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Aucun ECR récent n'a évalué le tériparatide dans l'ostéoporose provoquée par les glucocorticoïdes en échec de la thérapie par bisphosphonates.
3. Souvent, les sujets atteints d'ostéoporose provoquée par les glucocorticoïdes ont aussi des comorbidités. Le pronostic en ce qui les concerne risque donc d'être négatif rendant ainsi l'impact des fractures et de leur traitement difficile à cerner.
4. À la demande du fabricant, le document a été révisé afin d'enlever toute information confidentielle en vertu des directives de confidentialité du PCEM, *Confidentiality Guidelines*, qui sont sur le site Web de l'ACMETS.

Contexte

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments 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

Recommandation et motifs de la recommandation en langage clair

Réunion du CCCEM — le 20 mai 2009; réexamen du CCCEM — le 15 juillet 2009

page 3 sur 4

Avis de recommandation finale du CCCEM — le 22 juillet 2009

© ACMETS, 2009

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 peuvent remplacer le médecin qui soigne le patient, ni 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.

Recommandation et motifs de la recommandation en langage clair

Réunion du CCCEM — le 20 mai 2009; réexamen du CCCEM — le 15 juillet 2009

page 4 sur 4

Avis de recommandation finale du CCCEM — le 22 juillet 2009

© ACMTS, 2009