



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

PRÉSENTATION DU CCP AU SUJET DU TÉRIPARATIDE

(Forteo – Eli Lilly Canada Inc.)

Indication : ostéoporose féminine marquée

Recommandation :

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

Motifs de la recommandation :

1. La cure de tériparatide de 18 mois (durée de traitement maximale recommandée par Santé Canada) coûte 15 688 \$ d'après le prix courant, lequel est supérieur à celui des bisphosphonates d'un facteur allant de 15 à 40. Le tériparatide n'est pas une option rentable dans le traitement de l'ostéoporose féminine marquée quelles que soient les conditions.
2. Aucun essai clinique comparatif et randomisé évaluant le tériparatide administré à des femmes ayant déjà subi un traitement inhibiteur de la résorption osseuse ne satisfait les critères d'inclusion de l'étude méthodique du PCEM. Le Comité a examiné les études EUROFORS et EFOS, comptant les deux des femmes traitées auparavant à l'aide d'un inhibiteur de la résorption osseuse, mais l'interprétation des données de ces études est limitée. Bien que l'étude EUROFORS soit un essai clinique comparatif et randomisé, ce n'est que par une analyse de sous-groupe ne comportant pas de groupe comparateur que l'effet du tériparatide chez les femmes soumises à la thérapie antirésorption osseuse est évalué; en outre, rien ne précise les résultats quant aux fractures et toutes les participantes ont pris du tériparatide durant 12 mois avant l'étude. Même si l'étude EFOS a recruté des femmes ayant présenté une réponse insuffisante ou de l'intolérance à la thérapie antirésorption osseuse, il s'agit d'un essai clinique ouvert non contrôlé qui accuse un fort taux d'abandon du traitement à l'étude.

Contexte :

Le tériparatide est une hormone parathyroïdienne recombinante dont la séquence des 34 premiers acides aminés est identique à celle de la chaîne de 84 acides aminés de l'hormone humaine. Les indications du tériparatide approuvées par Santé Canada sont l'ostéoporose postménopausique marquée en présence d'un risque fracturaire élevé ou en cas d'échec du traitement antérieur ou d'intolérance à ce traitement; l'augmentation de la masse osseuse chez l'homme atteint d'ostéoporose marquée primaire ou par hypogonadisme en cas d'échec du traitement antérieur ou d'intolérance à ce traitement; le traitement de l'ostéoporose masculine

Programme commun d'évaluation des médicaments

ou féminine en présence d'un risque fracturaire accru et de corticothérapie systémique de longue durée.

La présente demande d'examen du Comité consultatif pharmaceutique (CCP) porte sur l'utilisation du téraparatide dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique grave en présence d'un risque fracturaire élevé ou en cas d'échec du traitement antérieur ou d'intolérance à ce traitement. La posologie recommandée du téraparatide est de 20 µg en injection sous-cutanée une fois par jour durant 18 mois au maximum. Le téraparatide se vend en stylos injecteurs contenant une cartouche de 3 ml à la concentration de 250 µg le ml. Le stylo est conçu pour injecter une dose 20 µg de téraparatide; il contient 28 doses.

Historique des demandes d'examen :

Le CCCEM a déjà examiné le téraparatide dans le traitement de l'ostéoporose marquée. Il a alors recommandé de « ne pas inscrire » le médicament sur la liste des médicaments assurés (avis de recommandation finale du CCCEM du 22 décembre 2004).

L'étude méthodique sur le téraparatide du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) couvrait alors deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu dans l'ostéoporose postménopausique avec risque fracturaire élevé. L'un d'eux, l'étude GHAC (N = 1 637), compare le téraparatide au placebo; il se termine prématurément en raison des préoccupations soulevées par l'apparition d'ostéosarcome chez le rat. Cette étude n'est pas suffisamment puissante pour déceler les changements en matière de fracture de la hanche. L'autre, l'étude GHBM (N = 203), compare le téraparatide à l'alendronate dans l'ostéoporose postménopausique durant 18 mois. Les deux études ont exclu les femmes ayant fait usage de médicaments agissant sur le métabolisme osseux dans les deux à 24 mois précédant l'admission, et, par le fait même, n'offrent pas de données probantes appuyant l'efficacité du téraparatide chez la femme atteinte d'ostéoporose marquée qui continue de subir des fractures en dépit d'un traitement antirésorption osseuse approuvé.

Le fabricant a présenté une nouvelle demande d'examen en 2006 et une autre en 2008, qui ont été retirées par la suite. Le CCCEM a examiné la présentation axée sur l'indication de l'ostéoporose induite par la corticothérapie, et il a alors recommandé de « ne pas inscrire » le médicament sur la liste des médicaments assurés (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 22 juillet 2009). Enfin, le fabricant a présenté une nouvelle demande d'examen en 2009, cette fois dans l'ostéoporose postménopausique marquée, puis il l'a retirée.

La parution d'information supplémentaire sur le téraparatide, notamment d'études qui abordent les réserves exprimées par le CCCEM dans ses recommandations sur le médicament, a incité le CCP à présenter cette demande d'examen du téraparatide dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique marquée.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'évaluation du PCEM, à savoir une étude méthodique d'ECR à double insu sur le téraparatide dans l'ostéoporose postménopausique marquée, d'autres études évaluant le téraparatide administré à des femmes ménopausées ayant été traitées par un modulateur du métabolisme osseux et l'analyse de la rentabilité du téraparatide reposant sur de l'information du domaine public.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Essais cliniques

Un nouvel essai clinique correspond aux critères d'inclusion de l'étude méthodique du PCEM. L'étude GHCS (N = 159) est un ECR à double insu de 24 semaines comparant le téraparatide à trois doses (10 µg, 20 µg et 40 µg par jour) au placebo des points de vue de l'efficacité et des effets néfastes chez des Japonaises ménopausées présentant un risque fracturaire élevé. Seule la comparaison entre le téraparatide à la dose approuvée par Santé Canada, soit 20 µg, et le placebo a été retenue.

Deux autres études, non contrôlées, évaluent le téraparatide administré à des femmes ménopausées ayant déjà été traitées par un modulateur du métabolisme osseux :

- L'étude européenne sur Forsteo (EUROFORS) évalue pendant deux ans les effets du téraparatide, du raloxifène et de l'abstention thérapeutique. Le téraparatide est administré pendant 12 mois à toutes les participantes, après quoi celles-ci sont réparties de façon aléatoire dans les groupes du téraparatide, du raloxifène et de l'abstention thérapeutique durant 12 autres mois. Les chercheurs ont recruté 868 femmes ménopausées présentant un risque fracturaire élevé, la majorité (76 %) ayant déjà été traitée par un inhibiteur de la résorption osseuse. Le PCEM s'est attardé à l'analyse publiée d'un sous-groupe de participantes de cet essai, celles traitées exclusivement par le téraparatide, qui présente les résultats en fonction des antécédents d'usage d'un inhibiteur de la résorption osseuse et de réponse. Cette analyse de sous-groupe ne comporte pas de groupe comparateur.
- L'étude européenne d'observation de Forsteo (EFOS) est une étude observant 1 645 femmes pendant les 18 mois du traitement par le téraparatide à raison de 20 µg par jour, puis pendant les 18 mois suivants. Les femmes étaient admissibles à l'étude s'il était prévu qu'elles amorcent le traitement par le téraparatide. Conformément aux critères de remboursement du téraparatide dans les pays européens participants, il s'agit principalement de femmes ménopausées qui n'ont pas répondu à leur traitement antérieur ou qui y sont intolérantes. La plupart des femmes recrutées présentent un risque fracturaire élevé et 92 % d'entre elles ont déjà subi un traitement contre l'ostéoporose. La proportion des femmes à qui le téraparatide est toujours administré 17 mois après le début de l'étude n'est que de 62 %.

Critères de jugement

La variation de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire constitue le principal critère de jugement des études GHCS et EUROFORS. L'étude EFOS quant à elle est conçue pour examiner l'effet du médicament sur l'incidence des fractures vertébrales et des fractures non vertébrales d'importance clinique.

Le PCEM a défini au préalable d'autres critères de jugement importants dans le protocole de son étude méthodique. Parmi ceux-ci, le Comité a examiné la variation de la DMO à d'autres sites, les effets indésirables graves et les effets indésirables en général.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique (étude méthodique)

- L'étude GHCS ne dit rien sur les fractures dont la fracture de la hanche, et sa brièveté limite fort probablement sa capacité de détecter la variation des paramètres ayant trait aux fractures. Comparativement au placebo, le téraparatide produit une plus grande variation de la valeur de référence de la DMO lombaire, et ce, dans une proportion statistiquement significative (6,4 % contre 0,7 %; $P < 0,001$). Il amène également une plus grande variation de la valeur de référence de la DMO de la hanche que le placebo (respectivement 1,9 % et 0,2 %), mais l'importance statistique de l'écart n'est pas mentionnée.

Efficacité théorique ou efficacité réelle (autres études)

- Dans l'étude EUROFORS, près de 50 % des patientes traitées à l'aide du téraparatide n'ont pas répondu au traitement inhibiteur de la résorption osseuse. L'analyse du sous-groupe de femmes à qui l'on a administré le téraparatide démontre que la hausse de la DMO lombaire (variation de 9,8 %; $P < 0,001$) et celle de la hanche (variation de 2,3 %; $P = 0,05$) 24 mois après le début de l'étude sont d'importance statistique. Toutefois, le fait que cette analyse ne comporte pas de groupe comparateur et l'absence d'information sur les fractures restreignent la portée de l'interprétation de ces résultats.
- Dans l'étude EFOS, qui a recruté principalement des non-répondantes ou des intolérantes au traitement antirésorption, la proportion de femmes subissant une fracture vertébrale clinique diminue de façon remarquable, de 1,8 % dans les six premiers mois à 0,7 % dans la période allant du 12^e mois au 18^e mois. L'interprétation des résultats de l'étude est entravée par l'absence de groupe comparateur et le nombre de personnes ayant interrompu prématurément le traitement.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Dans l'étude GHCS, la proportion des participantes aux prises avec un effet indésirable grave et celle des abandons pour cause d'effet indésirable sont basses, et l'écart entre les groupes d'intervention sur ces plans n'est pas statistiquement significatif. Comme l'étude ne dure que 24 semaines, elle offre peu d'information sur les effets néfastes à long terme.

Coût et rentabilité

Au prix courant de 802,22 \$ le stylo injecteur de 250 µg le ml, le coût quotidien moyen du traitement à l'aide du téraparatide à la posologie recommandée de 20 µg par jour s'élève à 28,66 \$. Ce coût est beaucoup plus élevé que celui des bisphosphonates (de 0,63 \$ à 0,88 \$ pour l'alendronate; 1,31 \$ pour l'édidronate; de 1,39 \$ à 1,82 \$ pour le risédronate; 1,84 \$ pour l'acide zolédronique). La cure de 18 mois (durée de traitement maximale autorisée) de téraparatide coûte 15 688 \$.

En s'inspirant des études de l'ACMTS sur l'ostéoporose, le PCEM a conçu une modélisation économique afin de comparer le téraparatide aux bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose féminine. Les données concernant le téraparatide dans cette indication proviennent d'un seul essai clinique, l'étude GHAC, que couvre l'examen clinique initial du téraparatide par le PCEM, tandis que les données sur les bisphosphonates sont issues de l'étude méthodique sur les bisphosphonates de l'ACMTS.

Programme commun d'évaluation des médicaments

L'évaluation économique prend la forme d'une analyse coût-utilité comparant le téraparatide aux bisphosphonates (alendronate, étidronate, risédronate) ainsi qu'à l'abstention thérapeutique. Le modèle Markov s'applique tout au long de la vie de la patiente, reflétant l'histoire naturelle de l'ostéoporose féminine en tenant compte de l'évolution de la maladie, de la survenue de fractures et du lieu de résidence. Les résultats de la modélisation indiquent que le téraparatide ne pourrait être jugé rentable par rapport à l'abstention thérapeutique ou à l'alendronate.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité note que des options de rechange s'offrent à la personne intolérante aux bisphosphonates oraux.
- Il examine d'autres études publiées estimant le coût de l'année de vie pondérée par la qualité gagnée grâce au téraparatide; il souligne que les hypothèses prises en compte dans ces modélisations sont teintées d'un biais en faveur du téraparatide. Les modèles économiques sont différents quant aux taux de fractures pris en compte, aux coefficients d'utilité attribués aux états de santé et aux hypothèses à propos de la durée de l'effet de diminution de la qualité de vie de la fracture, quant à la modélisation de la durée de l'effet thérapeutique et au prix du téraparatide.
- Il est impossible de cerner dans les essais cliniques des groupes de personnes pour qui les effets bénéfiques cliniques du téraparatide amélioreraient la rentabilité de ce traitement.
- Le Comité dénote la disparité des définitions de l'ostéoporose marquée et la variabilité de la détermination du risque fracturaire élevé.
- Le Comité souligne que le téraparatide, qui est un anabolisant, a un mécanisme d'action différent de celui des bisphosphonates qui inhibent la résorption osseuse.

Membres du CCCEM présents :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

Aucun.

Conflits d'intérêts :

Un membre du CCCEM est en position de conflit d'intérêts; il n'a pas participé au vote.

À propos du présent document :

Le CCCEM 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 CCCEM formule sa recommandation.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels en vertu du principe de confidentialité du PCEM.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 20 janvier 2010

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 17 mars 2010

© ACMTS, 2010

La recommandation du CCCEM 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.