



## Recommandation finale du Comité canadien d'expertise sur les médicaments – **Version en langage clair**

### ACIDE ZOLÉDRONIQUE – 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 qu'Aclasta, appelé aussi l'acide zolédronique, soit inscrit sur la liste des médicaments assurés pour la femme atteinte d'ostéoporose postménopausique (soit un amincissement et un affaiblissement des os après la ménopause) qui serait éligible au financement provincial ou territoriaux pour les bisphosphonates oraux (soit pris par voie orale) mais chez qui les bisphosphonates sont contre-indiqués en raison d'anomalies de l'œsophage (soit le tube qui apporte la nourriture de la bouche à l'estomac) et qui répond à au moins deux des critères suivants :

- âgée de plus de 75 ans
- une fracture par fragilité osseuse précédente (soit une fracture entraînée par une chute mineure ou des activités simples)
- un score T de densité minérale osseuse (DMO)  $\leq -2,5$ .

#### Motifs de la recommandation :

1. Les données probantes sont insuffisantes pour démontrer qu'Aclasta est plus avantageux sur le plan thérapeutique que les bisphosphonates oraux, dont l'alendronate (appelé aussi Fosamax).
2. Le coût d'Aclasta 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 :

Aclasta appartient à une classe de médicaments appelée bisphosphonates. Aclasta fonctionne en se liant spécifiquement à l'os et ne reste pas dans le sang. Il ralentit la résorption osseuse

#### Recommandation en langage clair

(entraînée par les ostéoclastes), ce qui permet aux ostéoblastes (soit les cellules responsables de la formation osseuse) de rétablir une masse osseuse normale.

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 (soit ayant une faible masse osseuse) ;
- 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.

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 :**

Aclasta 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 Aclasta 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 d'Aclasta de 2008 de la recommandation à propos du denosumab (appelé aussi 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 (Aclasta et denosumab), les données sur la réduction de fractures et les coûts annuels semblent similaires.

### **Synthèse des constatations du Comité :**

Le Comité a pris en compte un examen clinique du PCEM sur les études médicales ayant concerné Aclasta ou le denosumab, soit en comparaison entre les deux ou contre placebo (une perfusion ou une injection sans médicament actif), 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 d'Aclasta en 2008.

### **Essais cliniques**

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

- HORIZON PFT, avec 7 765 patients, est une étude de 36 mois comparant Aclasta à 5 mg par perfusion au départ de l'étude, à 12 mois et à 24 mois contre placebo. Des proportions

---

### **Recommandation en langage clair**

égales de patients prenant déjà des médicaments contre l'ostéoporose ou non au départ de l'étude ont été incluses dans chaque groupe de traitement. L'utilisation des bisphosphonates, autres que ceux de l'étude, n'a pas été permise durant l'étude. Néanmoins, l'utilisation concomitante d'un traitement hormonal substitutif, du raloxifène (appelé aussi Evista) et de la calcitonine a été permise.

- FREEDOM, avec 7 808 patients, est une étude 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'étude n'a pas été permise.

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

Aucune étude répondant aux critères d'inclusion de l'examen clinique du PCEM n'a comparé Aclasta au denosumab (Prolia). Les résultats des essais HORIZON PFT et FREEDOM sont rapportés ci-dessous.

### **Résultats**

#### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

- Aclasta et le denosumab ont produit une plus faible incidence sur 36 mois de nouvelles fractures vertébrales en comparaison au placebo ; soit de 3,3 % contre 10,9 % pour Aclasta, et de 2,3 % contre 7,2 % pour le denosumab.
- Aclasta et le denosumab ont produit une plus faible incidence sur 36 mois de fractures de la hanche en comparaison au placebo ; soit de 1,4 % contre 2,5 % pour Aclasta et de 0,7 % contre 1,2 % pour le denosumab.
- En comparaison au placebo, Aclasta et le denosumab ont produit une plus faible incidence de nouvelles fractures vertébrales multiples, de fractures vertébrales cliniques et de fractures non vertébrales. Cependant, Aclasta 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 % pour Aclasta et de 0,6 % contre 1,6 % pour le denosumab.

#### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Le pourcentage au niveau de la mortalité, des effets indésirables graves et des retraits de patients en raison d'effets indésirables est similaire entre Aclasta et le placebo et entre le denosumab et le placebo.
- Le pourcentage de patients rapportant un effet indésirable grave de fibrillation auriculaire (soit une sorte de palpitation de cœur) a été plus élevé pour Aclasta en comparaison au placebo dans l'étude HORIZON PFT (1,3 % contre 0,5 %) ; aucune différence n'a été rapportée dans l'étude FREEDOM au niveau des effets indésirables graves de fibrillation auriculaire entre le denosumab et le placebo.
- Des problèmes graves aux reins ont été rapportés chez moins de 1 % des patients dans les études HORIZON PFT et FREEDOM et le pourcentage est similaire pour Aclasta et le denosumab.

---

### **Recommandation en langage clair**

- L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux individuels a été similaire pour Aclasta 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 Aclasta et au denosumab ont été la nausée et la constipation respectivement.

### **Coût et rentabilité**

Selon les prix actuels en Ontario, le coût annuel d'Aclasta (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 de coûts chez des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose, intolérantes ou qui ne répondent pas aux bisphosphonates oraux, selon laquelle Aclasta 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 qu'Aclasta n'est pas rentable par rapport à ceux-ci.

### **Autres sujets de discussion :**

- Le Comité a constaté que par rapport au placebo, Aclasta 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 d'Aclasta par rapport à celle du denosumab.

### **Membres du CCEM**

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

### **Réunion du 19 octobre 2011**

#### **Absences**

Un membre du CCEM était absent.

#### **Conflits d'intérêts**

Aucun

#### **À propos du présent document :**

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter

---

### **Recommandation en langage clair**

à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](http://www.cadth.ca/fr) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.cadth.ca/fr>).

### **À propos du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM)**

Le CCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que les renseignements de nature confidentielle n'y paraissent pas.

*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.*

---

### **Recommandation en langage clair**