

- **Question clinique** Quelle est l'efficacité d'une administration intraveineuse annuelle de 5 mg d'acide zolédronique sur trois années d'affilée en termes de risque de fracture chez des femmes en post ménopause présentant une ostéoporose ?

## Analyse

B. Michiels

## Référence

Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.

## Contexte

Seuls 47% à 70% (en fonction de la posologie et de la définition de non **observance**) des femmes traitées par un bisphosphonate oral prennent encore régulièrement leur traitement après un an<sup>1</sup>. Douze mois après une seule administration d'acide zolédronique, la densité minérale osseuse est toujours améliorée<sup>2</sup>.

## Population étudiée

- critères d'inclusion : T-score  $\leq 2,5$  au niveau du col fémoral (72% des participantes) avec ou sans fractures vertébrales ou T-score  $\leq 1,5$  au niveau du col fémoral avec au moins deux fractures vertébrales mineures radiologiques ou une modérément importante
- critères d'exclusion : administration d'hormone parathyroïdienne, de fluorure de sodium, de stéroïdes anabolisants, d'hormone de croissance, de corticostéroïdes ou de ranélate de strontium ; hypo- ou hypercalcémie ; insuffisance rénale sévère
- participantes : 7 765 femmes âgées de 65 à 89 ans (moyenne de 73 ans) ; 63% présentent une fracture à l'inclusion
- strate particulière (strate 2 incluant 21% des participantes) : prise d'autres médicaments pour l'ostéoporose avant et pendant l'étude (pas de bisphosphonate, raloxifène pour 42%).

## Protocole d'étude

- étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo
- administration intraveineuse (sur 15 minutes) de 5 mg d'acide zolédronique (n=3 889) ou d'un placebo (n=3 876) aux mois 0, 12 et 24 ainsi que de 1 000 à 1 500 mg de calcium et 400 à 1 200 UI de vitamine D par jour
- suivi : contact téléphonique trimestriel durant trois ans et consultation à l'hôpital aux mois 6, 12, 24 et 36.

## Mesure des résultats

- critère primaire : nombre de fractures vertébrales (diminution de la hauteur vertébrale d'au moins 20% versus hauteur

initiale) pour la strate 1 et fracture de la hanche dans les deux strates

- critères secondaires : nombre de fractures non vertébrales, fractures avec traduction clinique, fractures vertébrales cliniques, modification de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche totale, du col fémoral et de la colonne lombaire et marqueurs du catabolisme osseux
- analyse en intention de traiter.

## Résultats

- pas de différence significative pour le nombre d'effets indésirables sévères et/ou mortels
- fièvre, douleurs musculaires, symptômes grippaux, céphalées et douleurs articulaires survenant significativement plus souvent dans le groupe acide zolédronique, mais moins fréquents après la deuxième et la troisième administrations
- fibrillation auriculaire sévère (avec hospitalisation et/ou à risque vital) significativement plus fréquemment dans le groupe traitement actif : 1,3% versus 0,5%;  $p=0,001$
- pas de différence dans les notifications d'ostéonécrose de la mâchoire, du fémur ou de la hanche ; pas de mention d'une consolidation fracturaire déficiente
- davantage de conjonctivites dans le groupe acide zolédronique (3,34% versus 2,65%; valeur p non mentionnée)
- fractures: voir tableau ci-dessous

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une administration intraveineuse annuelle d'acide zolédronique durant trois années successives apporte une réduction significative des fractures vertébrales, fémorales et autres chez des femmes en post ménopause.

**Financement :** Novartis Pharma

**Conflits d'intérêt :** le sponsor est impliqué à tous les niveaux de l'étude : protocole, exécution, collecte et interprétation des résultats et publication.

Tableau : Nombre (%) de patientes dans les groupes acide zolédronique et placebo présentant une fracture vertébrale (strate 1), une fracture de hanche (2 strates), une fracture non vertébrale, une fracture avec traduction clinique, une fracture vertébrale clinique et des fractures vertébrales multiples (strate 1) avec RR ou HR (IC à 95% et valeur p) et NST pour le groupe acide zolédronique versus groupe placebo.

Type de fracture	Acide zolédronique nombre (%)	Placebo nombre (%)	RR* ou HR	valeur p	NST**
Fracture vertébrale (strate 1)	92 (3,3)	310 (10,9)	0,3 (de 0,24 à 0,38)	<0,001	14
Fracture fémorale	52 (1,4)	88 (2,5)	0,59 (de 0,42 à 0,83)	0,002	91
Fracture non vertébrale	292 (8,0)	388 (10,7)	0,75 (de 0,64 à 0,87)	<0,0001	37
Toute fracture clinique	308 (8,4)	456 (12,8)	0,67 (de 0,58 à 0,77)	<0,0001	23
Fracture vertébrale clinique	19 (0,5)	84 (2,6)	0,23 (0,14 à 0,37)	<0,0001	48
Fractures vertébrales multiples (strate 1)	7 (0,2)	66 (2,3)	0,11 (0,05 tot 0,23)	<0,0001	48

\* uniquement pour le critère fracture vertébrale (strate 1)

\*\* NST calculé par l'auteur de cette analyse

## Considérations sur la méthodologie

Cette RCT versus placebo est correctement exécutée. La motivation de constituer un groupe particulier (strate 2) consommant d'autres médicaments pour traiter l'ostéoporose, mais avec un échantillon trop faible pour une puissance suffisante d'étude, n'est pas explicitée. Cette inclusion rend le groupe total hétérogène et n'apporte rien aux résultats. Une deuxième faiblesse de cette étude est la construction d'un protocole ne permettant pas de conclusions quant à la sécurité et aux effets indésirables : seules 559 patientes ont un suivi au point de vue électrocardiographique, avant et neuf et onze jours après la troisième administration (alors que la FA apparaît surtout après 30 jours). Les cas de nécrose de la mâchoire ont dû être recherchés de manière rétrospective. Le suivi de trois ans est également limité : l'évolution du risque fracturaire après l'arrêt du traitement n'est pas connue.

## Pour et contre

L'efficacité de l'acide zolédronique versus placebo pour la prévention de fractures vertébrales (70%) est supérieure à celle de bisphosphonates administrés per os (40 à 50%)<sup>3</sup>. Une administration intraveineuse unique présente un avantage au point de vue observance mais doit se dérouler dans le cadre d'une hospitalisation de jour. Cette étude, incluant 63% de participantes ayant déjà présenté une fracture vertébrale, ne permet pas d'établir une différence entre prévention primaire et secondaire. Les effets indésirables doivent certainement être pris en considération et limitent l'applicabilité clinique de ce médicament. C'est principalement l'augmentation notable de fibrillation auriculaire sévère dans le groupe acide zolédronique (1,3% versus 0,5% ; NNN=125) qui appelle à la prudence, d'autant plus si le NST pour la prévention de fractures vertébrales (12,8% versus 8,4% ; NST=23) et fémorales (2,5% versus 1,4% ; NST=91) est mis en vis-à-vis. Le mécanisme physiopathologique de la FA (en majorité 30 jours après administration)

n'est pas connu mais il est possible qu'une hypocalcémie transitoire joue un rôle. Dans les 14 premiers jours après l'administration, la survenue d'une hypocalcémie est observée chez 49 participantes du groupe zolédronique versus une seule dans le groupe placebo. La survenue d'une FA a également été signalée dans l'étude FIT, avec l'alendronate, de 1,5% versus 1% pour le placebo (p=0,07), avec une différence donc non significative et jugée non pertinente à ce jour<sup>4</sup>. L'observation d'une nécrose osseuse au niveau de la mâchoire ou du col fémoral est heureusement rare, mais cette rareté ne permet pas de situer une différence éventuelle versus placebo. Cet effet indésirable est surtout rapporté avec l'acide zolédronique chez des patients cancéreux recevant de fortes et fréquentes doses. Il est également observé avec d'autres bisphosphonates (voir l'analyse sur l'alendronate p. 131). Une consolidation fracturaire plus lente est également un risque éventuel des bisphosphonates<sup>5</sup>. Ce risque est également trop rare pour qu'une différence significative puisse être observée dans une étude telle que celle-ci. Une diminution temporaire, réversible, de la fonction rénale est observée.

## Autres études

L'acide zolédronique a été précédemment surtout utilisé pour lutter contre l'hypercalcémie et la douleur en cas de métastases osseuses et comme traitement adjuvant en prévention de l'ostéoporose en cas de traitement hormonosuppresseur pour les cancers du sein et de la prostate<sup>6</sup>. Cette étude est la première à évaluer l'efficacité de ce médicament dans l'indication ostéoporose post ménopause. Une précédente étude, publiée en 2002, évaluait le dosage à administrer ainsi que la fréquence de cette administration<sup>2</sup>. Une RCT comparant acide zolédronique et alendronate dans une petite population de femmes en post ménopause (n=225), femmes ayant déjà pris de l'alendronate durant en moyenne quatre ans, ne montre pas de différence au point de vue densité osseuse après un an<sup>7</sup>.

## Conclusion de Minerva

Cette étude montre qu'une administration intraveineuse annuelle de 5 mg d'acide zolédronique durant trois années consécutives chez des femmes en post ménopause présentant une ostéoporose apporte une réduction du risque de fractures, principalement des vertèbres. Les effets indésirables possibles, particulièrement une fibrillation auriculaire, invitent à la plus grande prudence. Il n'est pas possible de préciser pour quels groupes spécifiques de femmes, l'avantage serait significatif. Un rapport coût-efficacité favorable reste à montrer ainsi que la faisabilité de cette administration étant donné qu'une hospitalisation est nécessaire. La prise en charge actuellement recommandée de l'ostéoporose de la femme ménopausée reste d'actualité<sup>8</sup>.

1. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int* 2007;18:1311-7.
2. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
3. Boonen S. Bisphosphonate efficacy and clinical trials for postmenopausal osteoporosis: similarities and differences. *Bone* 2007;40:S26-S31.
4. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. [Letter] *N Engl J Med* 2007;356:1895-6.
5. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.
6. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth C, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820-8.
7. McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007;41:122-8.
8. Réunion de Consensus. Les traitements efficaces pour la prévention des fractures liées à l'ostéoporose. Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité, Comité d'Evaluation des pratiques médicales en matière de Médicaments, 2005.