

Portrait de l'usage des bisphosphonates et du dénosumab chez les personnes de 50 ans ou plus souffrant d'ostéoporose couvertes par le régime public d'assurance médicaments

Décembre 2014

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Portrait d'usage rédigé par
Éric Tremblay

Le portrait d'usage est un document qui permet notamment de mettre en lumière l'usage de certains médicaments au Québec. Il est caractérisé par le recours à l'analyse de données clinico-administratives portant sur la fréquence et la description de l'utilisation de diverses classes de médicaments. Le portrait ne contient pas de recommandations et ses conclusions s'inscrivent dans la perspective de la détermination de pistes d'optimisation. Le présent portrait a été présenté au Comité scientifique permanent en santé et en services sociaux (CSPSS) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) le 31 octobre 2014.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document et ses annexes peuvent être consultés en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteur

Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Collaborateurs

Christiane Beaulieu

Marc Dorais, M. Sc.

Direction

Michel LeBrun, MBA, Ph. D.

Recherche d'information scientifique

Caroline Dion, MBSI, *bibl. prof.*

Soutien documentaire

Micheline Paquin, *tech. doc.*

Édition

Responsable

Renée Latulippe

Coordination

Patricia Labelle

Révision linguistique

Révision Littera Plus

Traduction

Mark Wickens

Mise en pages

Marie-Andrée Houde

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2014

Bibliothèque et Archives Canada, 2014

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-72122-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2014

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). *Portrait de l'usage des bisphosphonates et du dénosumab chez les personnes de 50 ans ou plus souffrant d'ostéoporose couvertes par le régime public d'assurance médicaments*. Portrait d'usage rédigé par Éric Tremblay, Québec, Qc : INESSS 2014; 99p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

La lecture externe et le recours aux experts accompagnateurs sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport, les lecteurs externes étaient :

D^{re} Suzanne Morin, spécialiste en médecine interne, professeure agrégée à la Faculté de médecine de l'Université McGill, clinicienne au Centre de santé universitaire McGill, directrice des stages cliniques du service de médecine interne pour patients ambulants de l'Hôpital général de Montréal

D^r Gilles Boire, rhumatologue, professeur titulaire à la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke

D^r Jacques P. Brown, rhumatologue, professeur de clinique au Département de médecine de l'Université Laval, chef du service de rhumatologie au Centre hospitalier universitaire de Québec

Experte accompagnatrice

M^{me} Sylvie Perreault, pharmacienne, professeure titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, chercheure nationale du Fonds de recherche du Québec - Santé (FRSQ), titulaire de la Chaire pharmaceutique Sanofi-Aventis sur l'utilisation des médicaments

M^{me} Perreault a été sollicitée pour son expertise, lors de la collecte et de l'analyse des données, afin de favoriser le bon déroulement de ces étapes et d'accroître la qualité scientifique des résultats obtenus.

Déclaration de conflits d'intérêts

L'auteur du rapport déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

La D^{re} Suzanne Morin a reçu au cours des deux dernières années des honoraires d'Amgen et d'Eli Lilly pour l'organisation ou la réalisation de communications verbales ou écrites. La D^{re} Morin a participé au cours des cinq dernières années aux travaux de comités consultatifs subventionnés par Amgen, Eli Lilly, Merck et Novartis.

M^{me} Sylvie Perreault a reçu au cours des deux dernières années du financement d'Amgen pour un projet de recherche.

Le D^r Gilles Boire a reçu au cours des deux dernières années des honoraires d'Amgen pour la préparation et la présentation d'événements. Pfizer, Hoffman-LaRoche, Bristol-Myers-Squibb, Celgene et TcLand ont commandité des projets cliniques du D^r Boire. Des fonds lui ont été versés par Abbott, Amgen, Bristol-Myers-Squibb, Hoffman-LaRoche, Eli Lilly, Novartis, UCB et Jassen pour l'intégration d'une infirmière clinicienne au sein du service de rhumatologie du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS). Le D^r Boire a été rémunéré dans les cinq dernières années par Bristol-Myers-Squibb, Abbott, Pfizer, Hoffman-LaRoche, UCB, Schering Pharma, Amgen, Wyeth et Celgene pour sa participation aux travaux de comités consultatifs.

Le D^r Jacques P. Brown a reçu au cours des deux dernières années des subventions de recherche ainsi que des honoraires pour ses conférences et participations aux travaux de comités consultatifs par les organisations suivantes : Amgen, Eli Lilly, Merck, Novartis, Sanofi-Aventis and Warner Chilcott.

Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

Membres

M. Pierre Dostie

- Directeur des clientèles en Dépendances (CSSS et Centre de réadaptation en dépendances), Santé mentale, Enfance, jeunesse et famille, et Santé publique au CSSS de Jonquière
- Chargé de cours en travail social, Université du Québec à Chicoutimi

M. Hubert Doucet

- Consultant en bioéthique
- Professeur associé, Faculté de théologie et de sciences des religions, Université de Montréal

M. Serge Dumont

- Directeur scientifique, CSSS de la Vieille-Capitale
- Directeur du Réseau de collaboration sur les pratiques interprofessionnelles en santé
- Professeur titulaire, École de service social, Université Laval
- Chercheur, Centre de recherche en cancérologie, Hôtel-Dieu de Québec

M^{me} Isabelle Ganache

- Consultante en éthique, Commissaire à la santé et au bien-être
- Professeure adjointe de clinique, Programmes de bioéthique, Faculté de médecine, Université de Montréal

M. Jude Goulet

- Pharmacien, chef du Département de pharmacie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^{me} Marjolaine Landry

- Conseillère cadre clinicienne au programme-clientèle santé mentale, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

M^{me} Claudine Laurier

- Pharmacienne
- Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

M^{me} Esther Leclerc (présidente)

- Infirmière
- Ex-directrice générale adjointe, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Michaël Malus

- Médecin de famille,
- Chef du département de médecine familiale et responsable du Centre Réseau Intégré Universitaire (CRIU) Herzl de l'Hôpital général juif – Sir Mortimer B. Davis
- Professeur associé, Département de médecine familiale, Université McGill

D^r Maurice St-Laurent

- Gériatre
- Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Toupin (vice-président)

- Professeur titulaire, Département de psychoéducation, Université de Sherbrooke
- Chercheur, Institut universitaire en santé mentale de Montréal

Membres citoyens

M. Marc Bélanger

- Psychoéducateur à la retraite
- Professionnel expert de l'intervention des autorités publiques et de l'organisation des services en interdisciplinarité et intersectorialité (santé et services sociaux, justice, éducation) auprès des personnes éprouvant des difficultés d'adaptation psychosociale

M^{me} Jeannine Tellier-Cormier

- Professeure en soins infirmiers à la retraite, Cégep de Trois-Rivières

Membres experts invités

M. Éric A. Latimer

- Économiste
- Professeur titulaire, Faculté de médecine, Université McGill
- Chercheur à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas

M. Aimé Robert LeBlanc

- Ingénieur, professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Directeur adjoint à la recherche et au développement, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^r Réginald Nadeau

- Cardiologue et chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
- Professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r Raghu Rajan

- Hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier de l'Université de Montréal
- Professeur associé, Université McGill
- Membre du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) et du programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

Membre observateur MSSS

Poste en processus de renouvellement

TABLE DES MATIÈRES

SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	i
RÉSUMÉ	ii
SUMMARY	vi
INTRODUCTION.....	1
1 ÉTAT DES CONNAISSANCES.....	2
2 OBJECTIFS.....	5
3 MÉTHODE.....	6
3.1 Devis d'étude.....	6
3.2 Source des données	6
3.3 Population source et population à l'étude (<i>première et deuxième intentions de traitement</i>)	7
3.4 Usages non associés à l'ostéoporose postménopausique ou son équivalent chez l'homme.....	9
3.5 Persistance au traitement	10
3.6 Adhésion au traitement	10
3.7 Antécédents	11
3.8 Concomitance d'usage	12
3.9 Analyses.....	12
– 3.9.1 Premier objectif spécifique.....	12
– 3.9.2 Deuxième objectif spécifique	13
– 3.9.3 Troisième objectif spécifique.....	14
– 3.9.4 Quatrième objectif spécifique	14
4 Résultats.....	15
4.1 Population source.....	15
– 4.1.1 Cohorte 1	15
– 4.1.2 Cohorte 2	19
– 4.1.3 Utilisateurs d'un supplément combiné de calcium et de vitamine D.....	22
5 Discussion.....	25
Conclusion	31
ANNEXE A Tableaux liés à la méthodologie.....	32
ANNEXE B Cohorte des traitements de première intention (cohorte 1).....	49
ANNEXE C Cohorte des traitements de deuxième intention (cohorte 2).....	65
ANNEXE D Usage des suppléments combinés de calcium et de vitamine D	82
RÉFÉRENCES.....	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A1	Médicaments indiqués contre l'ostéoporose et leurs dénominations communes	32
Tableau A2	Définition et codage des variables considérées lors de la description des nouveaux utilisateurs des traitements contre l'ostéoporose visés à partir des banques de données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec	34
Tableau A3	Médicaments dont l'antécédent d'usage a été décrit	40
Tableau A4	Équivalence en calcium élémentaire selon le type de sel de calcium	48
Tableau A5	Dose équivalente des corticostéroïdes administrés par voie orale	48
Tableau B1	Durées du suivi des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate	52
Tableau B2	Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate à l'amorce du traitement selon le sexe et le médicament	53
Tableau B3	Renouvellement après l'arrêt du traitement non exclusif* chez les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate	56
Tableau B4	Adhésion des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate au traitement non exclusif* durant le suivi	57
Tableau B5	Rapport des taux de risque des déterminants de la non-persistance au traitement non exclusif* chez les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate	58
Tableau B6	Rapport de cotes des déterminants de la non-adhésion* (< 80 %) au traitement non exclusif† chez les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate	60
Tableau B7	Adhésion des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate au traitement exclusif*	62
Tableau B8	Rapport de cotes des déterminants de la non-adhésion* (< 90 %) au traitement non exclusif† chez les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate	63
Tableau C1	Durée de suivi des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique.....	68
Tableau C2	Caractéristiques des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique à l'amorce du traitement selon le sexe et le médicament	69
Tableau C3	Renouvellement après l'arrêt du traitement non exclusif* chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique.....	73
Tableau C4	Adhésion des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique au traitement non exclusif* durant le suivi.....	74
Tableau C5	Rapport des taux de risque des déterminants de la non-persistance au traitement non exclusif* chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique.....	75
Tableau C6	Rapport de cotes des déterminants de la non-adhésion* (< 80 %) au traitement non exclusif† chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique.....	77
Tableau C7	Adhésion des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique au traitement exclusif*	79
Tableau C8	Adhésion des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique entrés dans l'étude à partir du 1 ^{er} février 2011 et ayant un traitement exclusif	79

Tableau C9	Rapport de cotes des déterminants de la non-adhésion* (< 90 %) au traitement non exclusif† chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique.....	80
Tableau D1	Adhésion des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate en usage non exclusif* aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D	86
Tableau D2	Adhésion des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique en usage non exclusif* aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D	87

LISTE DES FIGURES

Figure B1	Sélection des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate	49
Figure B2	Persistence* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate au traitement non exclusif† stratifiée selon le sexe (période de grâce de 50 %)	50
Figure B3	Persistence* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate au traitement non exclusif† stratifiée selon le premier médicament reçu (période de grâce de 50 %) ...	50
Figure B4	Persistence* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate au traitement non exclusif† stratifiée selon le sexe (période de grâce de 100 %)	51
Figure B5	Persistence* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate au traitement non exclusif† stratifiée selon le premier médicament reçu (période de grâce de 100 %) .	51
Figure C1	Sélection des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique	65
Figure C2	Persistence* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique au traitement non exclusif† stratifiée selon le sexe (période de grâce de 50 %)	66
Figure C3	Persistence* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique au traitement non exclusif† stratifiée selon le premier médicament reçu (période de grâce de 50 %).....	66
Figure C4	Persistence* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique au traitement non exclusif† stratifiée selon le sexe (période de grâce de 100 %).....	67
Figure C5	Persistence* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique au traitement non exclusif† stratifiée selon le médicament reçu à la date index (période de grâce de 100 %)	67
Figure D1	Persistence* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D stratifiée selon le sexe (période de grâce de 50 %)	82
Figure D2	Persistence* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D stratifiée selon le premier médicament reçu (période de grâce de 50 %)	82
Figure D3	Persistence* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D stratifiée selon le sexe (période de grâce de 50 %)	83
Figure D4	Persistence* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D stratifiée selon le premier médicament reçu (période de grâce de 50 %)	83
Figure D5	Persistence* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D stratifiée selon le sexe (période de grâce de 100 %)	84
Figure D6	Persistence* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D stratifiée selon le premier médicament reçu (période de grâce de 100 %)	84
Figure D7	Persistence* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D stratifiée selon le sexe (période de grâce de 100 %)	85

Figure D8	Persistence* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D selon le premier médicament reçu (période de grâce de 100 %)	85
-----------	---	----

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AD	Adhérent
AHFS	American Hospital Formulary Service
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
Anti-H2	Antagoniste des récepteurs H2 de l'histamine
APhC	Association des pharmaciens du Canada
BDA	Base de données administratives
CIM-9	Classification internationale des maladies, 9 ^e édition
CSPSSS	Comité scientifique permanent en santé et en services sociaux
DC	Dénomination commune
DIN	<i>Drug identification number</i>
DMO	Densité minérale osseuse
HAS	Haute Autorité de Santé
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IRSNa	Inhibiteur du recaptage de la sérotonine-noradrénaline
ISRS	Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine
MED-ÉCHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
MPR	<i>Medication possession ratio</i>
PA	Personne âgée de 65 ans ou plus
PAFDR	Prestataire d'une aide financière de dernier recours
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	Rapport des cotes
RGAM	Régime général d'assurance médicaments
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RTR	Rapport des taux de risque (<i>hazard ratio</i>)

RÉSUMÉ

Contexte et objectifs

L'efficacité comparative de l'alendronate, du risédronate, du dénosumab et de l'acide zolédronique à réduire le risque de fractures de fragilisation a été démontrée dans plus d'une méta-analyse ne comprenant que des essais cliniques à répartition aléatoire. Le taux de persistance et le niveau d'adhésion au traitement à l'alendronate et au risédronate se sont cependant révélés insuffisants en situation réelle d'usage. Ces deux conditions essentielles à l'efficacité d'un traitement médicamenteux ont été très peu évaluées jusqu'à présent chez les utilisateurs courants de dénosumab ou d'acide zolédronique.

Les objectifs de l'étude étaient de décrire les nouveaux utilisateurs d'alendronate, de risédronate, de dénosumab et d'acide zolédronique et d'estimer le taux de persistance et le niveau d'adhésion à ces traitements pharmacologiques de même qu'aux suppléments de calcium et de vitamine D administrés en concomitance. Des variables associées à la non-persistance et à la non-adhésion à l'alendronate, au risédronate, au dénosumab et à l'acide zolédronique ont été déterminées.

Méthodologie

Une étude rétrospective de cohortes longitudinales a été menée à partir de banques de données administratives (BDA) afin de répondre aux quatre objectifs spécifiques. L'information a été tirée de quatre fichiers numériques entreposés à la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). La population source était composée des personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) âgées de 50 ans ou plus durant la période comprise entre le 1^{er} octobre 2008 et le 8 décembre 2013. La population à l'étude était formée de quatre types de nouveaux utilisateurs, soit ceux ayant commencé l'alendronate, le risédronate, le dénosumab ou l'acide zolédronique. Les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate formaient la première cohorte, soit celle des personnes chez qui un traitement de *première intention* était prescrit. Les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique formaient la seconde cohorte à l'étude ou celle des personnes recevant un traitement de *deuxième intention*. Les traitements de première intention reflétaient l'accès libre tandis que les traitements de deuxième intention impliquaient le recours à la liste des médicaments d'exception. Les nouveaux utilisateurs de la première cohorte pouvaient se trouver dans la seconde cohorte.

Pour être inclus, les nouveaux utilisateurs devaient avoir été couverts par le RPAM au moins deux années avant et six mois suivant la date de la première ordonnance (date index) de l'un ou l'autre des traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose visés. Les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate devaient également n'avoir reçu aucune ordonnance de traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose visés ou de téraparotide durant les deux années précédant la date index. Les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique pouvaient avoir utilisé un bisphosphonate oral dans les deux années précédant la date index. Le remplacement, durant le suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date index, par l'un des trois autres traitements à l'étude était permis lors des analyses en usage non exclusif. De tels changements étaient proscrits lors des analyses en usage exclusif. Un nouvel utilisateur en usage exclusif devait poursuivre obligatoirement avec le traitement commencé à la date index. Les personnes présentant des caractéristiques non associées au contexte d'ostéoporose postménopausique ont été exclues, par exemple celles

ayant un antécédent de diagnostic de cancer malin, de maladie de Paget ou d'hyperparathyroïdie. La présence d'antécédents a été documentée dans les cinq années pour les diagnostics et les codes d'acte.

L'antécédent d'usage de médicaments a été documenté dans les deux années précédant la date index. Un nouvel utilisateur était considéré comme persistant au traitement commencé à la date index, à moins de ne pas avoir reçu d'ordonnance lors du suivi dans un intervalle de 1,5 fois la durée d'une précédente ordonnance. Cet intervalle constituait la période de grâce permettant un certain jeu relativement à l'observance du traitement. Le *medication possession ratio* (MPR) a été calculé pour estimer le niveau d'adhésion aux traitements visés. Les personnes ayant un MPR $\geq 80\%$ ont été jugées adhérentes à leur traitement. Le modèle de Cox a permis de documenter le taux de persistance dans le temps selon le traitement pharmacologique contre l'ostéoporose en considérant l'effet de plusieurs variables potentiellement associées. Le risque instantané calculé au moyen de ce modèle est une estimation du risque relatif de la persistance à faire usage des traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose. Le rapport de taux de risque (RTR), ou *hazard ratio*, désigne le risque instantané dans la présente étude. Une régression logistique a été utilisée pour estimer l'association entre les variables documentées et le niveau d'adhésion au traitement. Ces résultats ont été présentés sous forme de rapports de cotes (RC).

Résultats

Du 1^{er} octobre 2008 au 8 décembre 2013, on comptait au Québec 2 265 310 personnes de 50 ans ou plus couvertes par le RPAM. Près de 15 % d'entre elles (316 810) ont eu au moins une ordonnance active d'alendronate ou de risédronate durant la période à l'étude. Les nouveaux utilisateurs de la première cohorte étaient au nombre 76 266, dont 79,0 % étaient des femmes. Par ailleurs, il y avait 30 056 utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique durant la période à l'étude. La seconde cohorte était constituée de 12 689 nouveaux utilisateurs, parmi lesquels la place des femmes était encore plus importante (97,2 %). Les hommes étaient plus malades que les femmes selon les comorbidités documentées, et ce, dans les deux cohortes étudiées. Indépendamment du sexe, les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique semblaient aussi plus malades que les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate d'après le nombre de classes pharmacothérapeutiques en usage, les antécédents de comorbidités, de diagnostic d'ostéoporose et de test de mesure de la DMO. L'absence de renseignements sur la gravité de l'état des utilisateurs, la durée des symptômes et les résultats d'analyses cliniques dans les BDA consultées suggèrent une interprétation prudente des différences observées.

Les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate montraient, après deux ans de suivi, un taux de persistance non ajusté de près de 35 % et un niveau d'adhésion de 80 % ou plus, atteint par seulement 52,4 % d'entre eux. Les résultats du taux de persistance non ajusté à deux ans étaient de 67,5 % et 79,0 % selon que le traitement pharmacologique contre l'ostéoporose avait été amorcé par le dénosumab ou l'acide zolédronique. Quant à l'adhésion, 81,8 % des personnes ayant amorcé la prise du dénosumab ou de l'acide zolédronique ont atteint le seuil de 80 % ou plus des jours couverts par le traitement sur une période de deux ans.

Malgré la nécessité d'un apport suffisant de calcium et de vitamine D pour garantir l'efficacité des quatre traitements pharmacologiques ciblés, la concomitance d'usage de ces suppléments chez les nouveaux utilisateurs des traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose était insuffisante (40 % pour les taux de persistance non ajustés et sous les 30 % pour le niveau d'adhésion de 80 % ou plus estimé après deux années de suivi). L'usage des suppléments

obtenus en vente libre n'a toutefois pas été considéré dans ces estimations.

Les déterminants communs de la non-persistence et de la non-adhésion les plus fortement associés statistiquement au traitement non exclusif chez les personnes ayant commencé le traitement par l'alendronate ou le risédronate étaient le niveau socioéconomique croissant, l'antécédent d'asthme, de maladies pulmonaires obstructives chroniques ou d'emphysème et l'antécédent de dépression. Le risque de non-persistence (RTR) et de non-adhésion (RC) augmentait d'au moins 34 % et au plus de 100 % lorsque le niveau socioéconomique passait de très bas (référence), à bas, moyen ou élevé. L'effet de l'antécédent d'asthme, de maladies pulmonaires obstructives chroniques ou d'emphysème et de l'antécédent de dépression était moindre avec des augmentations des RTR et du RC respectivement d'environ 10 % et 15 %. Le traitement pharmacologique contre l'ostéoporose reçu à la date index était le déterminant commun de la non-persistence et de la non-adhésion le plus fortement significatif statistiquement chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab (RTR et RC augmentés de 40 %) ou d'acide zolédronique (la référence). La variable sexe suivait de près en tant que déterminant de la non-persistence ($p < 0,0001$) et de la non-adhésion au traitement au seuil de 80 % ou plus ($p = 0,0013$). En fait, les hommes avaient un RTR et un RC augmenté de 45 % et de 74 % par rapport aux femmes. Les nouveaux utilisateurs de dénosumab demeuraient statistiquement moins persistants que ceux prenant l'acide zolédronique selon des analyses avec fin de suivi à deux ans. Toutefois, la différence entre la proportion de nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique ayant une adhésion de 80 % ou plus lorsque calculée en traitement exclusif (75,2 % vs 81,3 %) diminuait si seuls les nouveaux utilisateurs inscrits à l'étude à partir du 1^{er} février 2011 et suivis en traitement exclusif étaient considérés (75,2 % vs 78,0 %).

Conclusion

Les résultats obtenus sont très utiles pour les cliniciens. À notre connaissance, nous disposons pour la première fois de données sur l'usage du dénosumab et de l'acide zolédronique en situation réelle au Québec. Ce constat est majeur vu l'importance de ces nouveaux traitements pharmacologiques. De plus, dans la littérature scientifique, il y a très peu de données sur les hommes traités contre l'ostéoporose. Enfin, les résultats favorisent une meilleure compréhension des déterminants susceptibles d'améliorer le taux de persistance et le niveau d'adhésion aux traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose. La prise en considération de ces déterminants durant le suivi devrait permettre d'augmenter nettement le taux de persistance, le niveau d'adhésion et, par le fait même, les avantages. Des programmes de formation et de rappel indépendants de l'industrie offerts par les prescripteurs ou les pharmaciens seraient une intervention à considérer afin d'optimiser les résultats obtenus. La meilleure persistance et la meilleure adhésion observées chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique par rapport à celles estimées pour l'alendronate et le risédronate ne devraient pas être les seuls critères pour faire un choix éclairé de traitement. Il faut se rappeler que les personnes qui prenaient le dénosumab ou l'acide zolédronique étaient plus malades et que, même s'ils sont généralement bien tolérés, certains de leurs effets indésirables peuvent faire hésiter à les administrer. L'arrivée d'un équivalent générique de l'acide zolédronique à une concentration indiquée pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique ou son équivalent chez l'homme rend cette option plus abordable. Un écart de plus de 2,5 fois demeure néanmoins entre le coût des versions génériques de l'alendronate ou du risédronate et celui de l'acide zolédronique. Quant au dénosumab, seule la marque brevetée est disponible pour le moment, à cinq fois le coût des versions génériques de l'alendronate ou du risédronate.

Messages clés

- Les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate étaient moins malades comparativement aux nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique.
- Les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate montraient un taux de persistance et un niveau d'adhésion nettement inférieurs à ceux des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique.
- La concomitance d'usage des suppléments de calcium et de vitamine D était faible malgré la nécessité d'un apport suffisant de ces suppléments pour garantir l'efficacité des quatre traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose ciblés.
- Plusieurs déterminants de la non-persistance et de la non-adhésion ont été reconnus, ce qui devrait faciliter l'élaboration de programmes et améliorer leur efficacité en vue de l'augmentation de la persistance et de l'adhésion, deux conditions essentielles au succès d'un traitement médicamenteux.
- Les efforts déployés pour augmenter la persistance et l'adhésion devraient viser principalement les utilisateurs d'alendronate ou de risédronate, soit les traitements de première intention d'une efficacité clinique équivalente à celle du dénosumab ou de l'acide zolédronique, mais dont le coût est nettement inférieur.

SUMMARY

Portrait of the use of bisphosphonates and denosumab in patients aged 50 years or older with osteoporosis who are covered by the public prescription drug insurance program

Context and objectives

The comparative efficacy of alendronate, risedronate, denosumab and zoledronic acid in reducing fragility fracture risk has been demonstrated in more than one meta-analysis including only randomized clinical trials. The persistence rate and the level of compliance with treatment with alendronate or risedronate were, however, insufficient for real-world usage situations. These two conditions, which are essential for the efficacy of a given pharmacological treatment, had not been studied until now in regular users of denosumab or zoledronic acid.

The objectives of this study were to describe new users of alendronate, risedronate, denosumab or zoledronic acid and to assess the persistence rate and the level of compliance with these pharmacological therapies as well as with concomitantly administered calcium and vitamin D supplements. Variables associated with nonpersistence and noncompliance with alendronate, risedronate, denosumab and zoledronic acid were identified.

Methodology

A retrospective study of longitudinal cohorts was carried out using administrative databases (ADB) to achieve the four specific objectives. The data were taken from four digital files stored at the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). The source population consisted of individuals covered by the public prescription drug insurance program (PPDIP) aged 50 years or older during the period from October 1, 2008 to December 8, 2013. The study population was composed of four types of new users: those who had started alendronate, risedronate, denosumab or zoledronic acid. The new users of alendronate or risedronate formed the first cohort, that of patients who had been prescribed a *first-line* treatment. The new users of denosumab or zoledronic acid formed the second study cohort, that of patients receiving a *second-line* treatment. For first-line treatments, there is free access, while second-line treatments are accessed through the exception drug procedure. New users in the first cohort may have ended up in the second cohort.

To be included, new users had to have been covered by the PPDIP for at least two years before and six months after the date of the first prescription (index date) for any of the osteoporosis drug treatments of interest. Also, new users of alendronate or risedronate had to have not been given a prescription for any of the osteoporosis drug treatments of interest or for teriparatide during the two years preceding the index date. New users of denosumab and zoledronic acid were permitted to have used an oral bisphosphonate during the two years preceding the index date. Switching, during the follow-up of the osteoporosis drug treatment prescribed on the index date, to one of the other three treatments of interest was permitted in the nonexclusive-use analyses. Such switching was not allowed in the exclusive-use analyses. A new exclusive-use user had to have necessarily continued with the treatment started on the index date. Patients with characteristics unrelated to postmenopausal osteoporosis were excluded, for example, those with a diagnostic history of malignant cancer, Paget's disease or hyperparathyroidism. The existence of any such history was documented for the five years with regard to diagnoses and procedure codes.

The patients' medication history was documented for the two years preceding the index date. A new user was considered persistent with the treatment started on the index date, unless he or she did not, during the follow-up, receive a prescription over an interval equal to 1.5 times the duration of the previous prescription. This interval constituted the grace period permitting a certain amount of leeway regarding therapeutic compliance. The medication possession ratio (MPR) was calculated to estimate the level of compliance with the treatments of interest. Patients with an MPR $\geq$ 80% were considered compliant with their treatment. The Cox model was used to document the persistence rate over time by osteoporosis drug treatment, taking into account the effect of several potentially associated variables. The hazard ratio calculated with this model is an estimate of the relative likelihood of persisting with the osteoporosis drug treatments. Logistic regression was used to estimate the association between the documented variables and the level of therapeutic compliance. The results were presented as odds ratios (ORs).

Results

From October 1, 2008 to December 8, 2013, there were in Québec 2,265,310 people aged 50 years or older who were covered by the PPDIP. Close to 15% of them (316,810) had at least one active prescription for alendronate or risedronate during the study period. There were 76,266 new users in the first cohort, 79.0% of whom were women. In addition, there were 30,056 users of denosumab or zoledronic acid during the study period. The second cohort consisted of 12,689 new users, an even greater proportion of whom (97.2%) were women. Based on the documented comorbidities, the men were sicker than the women, this in both study cohorts, and independently of gender, the new users of denosumab or zoledronic acid seemed to be sicker than the new users of alendronate or risedronate, based on the number of pharmacotherapeutic classes that were used and the history in terms of comorbidities, a diagnosis of osteoporosis and BMD tests. Because of the lack of data on the severity of the users' condition, the duration of their symptoms and the results of clinical analyses in the ADBs consulted, the observed differences should be interpreted with caution.

After two years of follow-up, new users of alendronate or risedronate showed an unadjusted persistence rate of close to 35% and a level of compliance of 80% or more, which was achieved by only 52.4% of them. The results for the unadjusted 2-year persistence rate were 67.5% and 79.0%, depending on whether osteoporosis drug therapy had been started with denosumab or zoledronic acid. As for compliance, 81.8% of the patients who had started taking denosumab or zoledronic acid achieved the cutoff point of 80% or more of the days covered by the treatment over a 2-year period.

Despite the need for sufficient calcium and vitamin D intake to ensure the efficacy of the four pharmacological treatments of interest, the concomitant use of these supplements in the new users of these osteoporosis drug treatments was inadequate (40% for the unadjusted persistence rates and less than 30% for the level of compliance of 80% or more estimated after two years of follow-up). The use of over-the-counter supplements was, however, not considered in these estimates.

The common determinants of nonpersistence and noncompliance most strongly associated statistically with nonexclusive treatment in the patients who began treatment with alendronate or risedronate were higher socioeconomic status, a history of asthma, chronic obstructive pulmonary disease or emphysema, and a history of depression. The risk of nonpersistence (HR) and noncompliance (OR) increased by at least 34% and at most 100% when the socioeconomic level went from very low (reference) to low, average or high. The effect of a history of asthma,

chronic obstructive pulmonary disease or emphysema and a history of depression was smaller, with increases in the HRs and the OR, respectively, of approximately 10% and 15%. The osteoporosis drug treatment received on the index date was the most strongly statistically significant common determinant of nonpersistence and noncompliance in the new users of denosumab (40% increase in the HRs and ORs) or zoledronic acid (the reference), followed closely by the variable of gender as a determinant of nonpersistence ($p < 0.0001$) and noncompliance with the treatment at the cutoff point of 80% or more ($p = 0.0013$). In effect, the HR and OR were, respectively, 45% and 74% higher in the men than in the women. The new users of denosumab were statistically less persistent than those taking zoledronic acid, based on analyses with an end of follow-up at two years. However, the difference between the proportion of new users of denosumab or zoledronic acid with a level of compliance of 80% or more when calculated for exclusive treatment (75.2% vs. 81.3%) diminished if only the new users included in the study starting on February 1, 2011 and followed in exclusive treatment were considered (75.2% vs. 78.0%).

Conclusion

The results obtained are very useful for clinicians. To our knowledge, we have, for the first time, data on the use of denosumab and zoledronic acid in real-world situations in Québec. This is significant, given the importance of these new pharmacological treatments. In addition, there are, in the scientific literature, very few data on men treated for osteoporosis. Lastly, the results foster a better understanding of the determinants that can improve the persistence rates and the level of compliance with osteoporosis drug treatments. Taking these determinants into account during a follow-up should significantly increase the persistence rate, the level of compliance and, as a result, the benefits. Industry-independent training and refresher training programs offered by prescribers or pharmacists would be one measure worth considering for optimizing outcomes. The best persistence and the best compliance observed in new users of denosumab or zoledronic acid compared to those estimated for alendronate and risedronate should not be the only criteria for making an informed treatment choice. It should be borne in mind that the patients who were taking denosumab or zoledronic acid were sicker and that even if these drugs are generally well tolerated, some of their adverse effects may cause some reluctance to administer them. The arrival of a generic equivalent of zoledronic acid with a strength indicated for the treatment of postmenopausal osteoporosis or its counterpart in men makes this option more affordable. Nonetheless, the generic versions of alendronate and risedronate are 2.5 times less expensive than that of zoledronic acid. As for denosumab, only the patented brand is available for now, at five times the cost of the generic versions of alendronate and risedronate.

Key messages

- The new users of alendronate or risedronate were less sick than the new users of denosumab or zoledronic acid.
- The new users of alendronate or risedronate showed a persistence rate and a level of compliance considerably lower than those for the new users of denosumab or zoledronic acid.
- The concomitant use of calcium and vitamin D supplements was low, despite the fact that sufficient intake of these supplements is required to ensure the efficacy of the four osteoporosis drug treatments of interest.
- Several determinants of nonpersistence and noncompliance were identified, which should facilitate the development of programs and improve their effectiveness in order to increase persistence and compliance, two conditions essential for the success of a pharmacological treatment.
- Efforts to increase persistence and compliance should be directed mainly at users of alendronate or risedronate, the first-line treatments whose clinical efficacy is equivalent to that of denosumab or zoledronic acid but whose cost is substantially lower.

INTRODUCTION

Ostéoporose Canada [2013] définit l'ostéoporose comme une maladie caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration du tissu osseux. Cette maladie résulte d'un déséquilibre entre le remodelage et la formation du tissu osseux. L'ostéoporose augmente le risque de fractures, notamment de la hanche, de la colonne vertébrale et du poignet [Merck and Co., 2013]. On estime à 2 millions le nombre de Canadiens atteints d'ostéoporose [Ostéoporose Canada, 2013]. En proportion, 25 % et 12,5 % respectivement des femmes et des hommes de plus de 50 ans sont atteints de la maladie [Ostéoporose Canada, 2013].

La prévention et le traitement des fractures de fragilisation attribuables à l'ostéoporose impliquent des coûts élevés [Bessette *et al.*, 2012; Cadarette *et al.*, 2012; Blouin *et al.*, 2009]. Ces fractures sont associées à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité [Bolland *et al.*, 2010; Kanis *et al.*, 2004]. Heureusement, nous disposons de traitements contre l'ostéoporose dont l'efficacité comparative a été démontrée au moyen de méta-analyses basées sur des essais cliniques à répartition aléatoire [Migliore *et al.*, 2013; Murad *et al.*, 2012; Bolland *et al.*, 2010; Cranney *et al.*, 2002]. La tendance temporelle de la proportion des 65 ans ou plus ayant fait exécuter une ordonnance de traitement pharmacologique contre l'ostéoporose au Québec montre que les bisphosphonates oraux étaient les médicaments les plus prescrits et en forte croissance d'usage de 1996 à 2002 [Morin *et al.*, 2007]. Le problème de la faible persistance et de l'adhésion inconstante aux traitements contre l'ostéoporose les plus prescrits que sont les bisphosphonates oraux conduit à un gaspillage de ressources et à des fractures qui auraient dû être évitées [Blouin *et al.*, 2009; Sheehy *et al.*, 2009; Blouin *et al.*, 2008; Gallagher *et al.*, 2008; Blouin *et al.*, 2007].

À notre connaissance, aucune étude récente n'a documenté la persistance ou l'adhésion aux bisphosphonates oraux chez les Québécois de 50 ans ou plus souffrant d'ostéoporose [Ross *et al.*, 2011]. De plus, la persistance et l'adhésion au traitement n'ont pas été évaluées jusqu'à présent chez les Québécois de 50 ans ou plus souffrant d'ostéoporose et recevant un autre traitement que les bisphosphonates oraux, soit le dénosumab ou l'acide zolédronique [Bessette *et al.*, 2009; Perreault *et al.*, 2005]. La présente étude comparative réalisée à partir des données rétrospectives provenant des banques de données administratives (BDA) de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) a permis de préciser le taux de persistance, le niveau d'adhésion des nouveaux utilisateurs aux principaux médicaments prescrits contre l'ostéoporose et les déterminants de la non-persistance et de la non-adhésion. Ce portrait d'étude prévu au plan triennal 2012-2015 de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a également rendu possible la description des nouveaux utilisateurs des bisphosphonates oraux, du dénosumab ou de l'acide zolédronique.

1 ÉTAT DES CONNAISSANCES

La revue de la littérature scientifique a permis de relever une dizaine d'études québécoises publiées entre 2005 et 2012 et rapportant des résultats sur l'usage des traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose [Bessette *et al.*, 2012; Bessette *et al.*, 2011; Dagenais *et al.*, 2010; Bessette *et al.*, 2009; Blouin *et al.*, 2009; Sheehy *et al.*, 2009; Bessette *et al.*, 2008; Blouin *et al.*, 2008; Perreault *et al.*, 2008; Perreault *et al.*, 2005]. Les auteurs de ces études suivaient généralement des femmes nouvellement atteintes d'une fracture de fragilisation pour décrire les traitements prescrits ou le risque de nouvelles fractures de fragilisation. Les données considérées dans ces études datent au mieux de 2006 [Sheehy *et al.*, 2009; Blouin *et al.*, 2008]. Les déterminants de la prescription de médicaments contre l'ostéoporose ont été décrits par des auteurs [Bessette *et al.*, 2009; Perreault *et al.*, 2005] dont certains disposaient des résultats de tests de mesure de la densité minérale osseuse (DMO) [Bessette *et al.*, 2009]. Le problème de la faible persistance et adhésion aux médicaments contre l'ostéoporose a aussi été décrit par plusieurs auteurs [Sheehy *et al.*, 2009; Blouin *et al.*, 2008; Perreault *et al.*, 2008]. Une de ces études sur l'adhésion aux médicaments contre l'ostéoporose impliquait un suivi d'une seule année [Sheehy *et al.*, 2009]. L'une des deux études décrivant l'adhésion sur plus d'une année n'impliquait pas spécifiquement les nouveaux utilisateurs de médicaments contre l'ostéoporose [Perreault *et al.*, 2008]. De plus, le dénosumab et l'acide zolédronique n'ont pas été considérés dans les précédentes études québécoises. Le remboursement de ces deux médicaments par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez la femme a débuté après les périodes considérées dans ces études.

Le terme « *compliance* », signifiant consentement, obéissance, a été introduit dans les années 70 par des auteurs anglo-saxons [Scheen et Giet, 2010; Scheen, 1999; Haynes *et al.*, 1979]. Le mot *compliance* est parfois utilisé de manière inappropriée dans la littérature francophone [Halioua, 2012]. On le traduit généralement par « observance », mais plusieurs lui préfèrent le terme « adhésion » [Scheen et Giet, 2010; Scheen, 1999]. L'adhésion sous-entend mieux la collaboration du patient au choix du traitement qui lui est proposé et elle englobe l'adhésion primaire, l'observance et la persistance [Schneider *et al.*, 2013; Scheen et Giet, 2010]. On parle d'adhésion primaire lorsqu'une personne nouvellement diagnostiquée se procure le médicament inscrit sur l'ordonnance. L'observance décrit la façon dont une personne respecte la posologie de son traitement jour après jour. La persistance est la durée pendant laquelle une personne continue à prendre son traitement.

L'efficacité comparative des divers traitements contre l'ostéoporose a fait l'objet d'au moins quatre méta-analyses [Migliore *et al.*, 2013; Murad *et al.*, 2012; Bolland *et al.*, 2010; Cranney *et al.*, 2002]. Ces méta-analyses, réalisées en grande majorité à partir d'études cliniques sur des échantillons aléatoires, impliquent des études ayant de nombreux critères d'exclusion et un suivi étroit qui rendent leurs participants moins représentatifs comparativement à ceux du monde réel considérés à l'occasion d'études descriptives portant sur des échantillons de grande taille. De plus, les études cliniques basées sur des échantillons répartis au hasard et portant sur chaque traitement ont été menées dans des populations différentes. Par ailleurs, le risque de fractures de fragilisation en fonction du niveau d'adhésion aux traitements par voie orale ou parentérale a été évalué au moyen d'une recension des études descriptives [Ross *et al.*, 2011]. Sans pouvoir prioriser un traitement contre l'ostéoporose par rapport à un autre, les auteurs de cette étude ont montré que le risque de fractures augmentait d'environ de 30 % chez les personnes ayant un niveau d'adhésion insuffisant [Ross *et al.*, 2011]. L'administration du dénosumab ou de l'acide zolédronique respectivement aux six

et douze mois pourrait favoriser l'adhésion au traitement et, par le fait même, diminuer le risque de fractures de fragilisation. Une étude d'observation non comparative a d'ailleurs montré une faible proportion de personnes (1,9 %) ayant souffert d'une fracture de fragilisation après l'administration de l'acide zolédronique [Olszynski et Davison, 2012]. Les détails d'un projet d'étude de cohortes rétrospectives ciblant des Québécoises de plus de 45 ans ménopausées et prenant l'acide zolédronique ou un bisphosphonate oral ont fait l'objet d'une publication en 2011 [Brown *et al.*, 2011]. Les auteurs de ce projet prévoient évaluer l'efficacité réelle, l'utilisation des ressources en santé et la persistance liées à l'usage de l'acide zolédronique ou des bisphosphonates oraux. Les personnes qui participeront à cette étude seront traitées et suivies durant quatre années [Brown *et al.*, 2011].

Le dénosumab et l'acide zolédronique sont deux options récentes et plus coûteuses que les bisphosphonates oraux. La dernière méta-analyse recensée réalisée à partir de 116 essais cliniques montre une diminution comparable du risque de fractures vertébrales et de fractures non vertébrales avec l'alendronate, le risédronate, le dénosumab et l'acide zolédronique [Murad *et al.*, 2012]. Contrairement aux bisphosphonates oraux remboursés sans restriction, le dénosumab et l'acide zolédronique sont remboursés comme médicaments d'exception par la RAMQ. Ces deux derniers médicaments sont ainsi couverts pour les indications thérapeutiques déterminées par règlement [RAMQ, 2013b]. L'annexe IX de la *Liste des médicaments* publiée par le RPAM précise que le dénosumab (60 mg/ml) et l'acide zolédronique (5 mg/100 ml) sont couverts pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique lorsque les femmes ne peuvent pas recevoir un bisphosphonate oral en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication [RAMQ, 2013b]. Le dénosumab est aussi remboursé, à une teneur spécifique (120 mg/1,7 ml), pour la prévention des événements osseux chez les personnes atteintes d'un cancer de la prostate et chez celles atteintes d'un cancer du sein, moyennant certaines autres conditions [RAMQ, 2013b]. Quant à l'acide zolédronique, il est remboursé pour le traitement de la maladie de Paget et pour l'ostéoporose postménopausique, à une même teneur de 5 mg/100 ml. Il peut également être remboursé à une teneur de 4 mg/5 ml pour le traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale et la prévention d'événements osseux chez les personnes présentant un cancer du sein ou un myélome multiple [RAMQ, 2013b]. Le paiement du dénosumab ou de l'acide zolédronique pour les hommes de 50 ans ou plus souffrant d'ostéoporose primaire implique la mesure du patient d'exception, qui est beaucoup plus contraignante que la mesure du médicament d'exception.

En 2012, le nombre de personnes de 50 ans ou plus couvertes par le RPAM ayant fait usage du dénosumab 60 mg/ml (9 963) était supérieur à celui ayant pris de l'acide zolédronique à 5 mg/100 ml (8 835) (données internes non publiées). Ces nombres, y inclus les nouveaux et les anciens utilisateurs, sont inférieurs à ceux observés pour l'alendronate (105 392) et le risédronate (101 873). Les ordonnances d'alendronate (90 900), de risédronate (89 525), de dénosumab 60 mg/ml (9 700) et d'acide zolédronique 5 mg/100 ml (8 431) concernaient surtout des femmes.

Les bisphosphonates oraux sont généralement bien tolérés [APhC, 2014]. La dyspepsie et les nausées sont les effets indésirables les plus fréquents [APhC, 2014]. Ces effets indésirables [Blouin *et al.*, 2007; Cramer *et al.*, 2007] de même que la nécessité de prendre ces médicaments à jeun [APhC, 2014] et la nature asymptomatique de la maladie [Merck and Co., 2013; Blouin *et al.*, 2007] pourraient expliquer en grande partie la faible persistance et la moindre adhésion aux bisphosphonates oraux [Ross *et al.*, 2011; Osterberg et Blaschke, 2005], et ce, malgré une prise simplifiée à une fois semaine [Zambon *et al.*, 2008; Blouin *et al.*, 2007; Downey *et al.*, 2006; Ettinger *et al.*, 2006; Siris *et al.*, 2006; Hamilton *et al.*, 2003].

Le dénosumab et l'acide zolédronique sont également bien tolérés par la plupart des utilisateurs [APhC, 2014; 2013]. Leur mode d'administration non orale et certains effets indésirables comme l'augmentation du risque d'eczéma et d'hypocalcémie durant l'usage du dénosumab, ainsi que la réaction pseudogrippale de même que le risque d'insuffisance rénale aiguë liés à l'usage de l'acide zolédronique peuvent malgré tout nuire à la persistance des patients et à leur adhésion à ces traitements [Sieber *et al.*, 2013; Dore, 2012; Bridgeman et Pathak, 2011].

L'indication reconnue pour le paiement du téraparatide dans la liste des médicaments remboursés par le RPAM implique des critères très contraignants qui font de cette option coûteuse le traitement de dernier recours [RAMQ, 2013b]. L'important contrôle, déjà exercé, rendait par conséquent beaucoup moins pertinente l'intégration du téraparatide dans l'étude réalisée. La calcitonine, les œstrogènes et le raloxifène sont d'autres options de traitement de l'ostéoporose. Ces molécules n'ont pas été considérées dans l'étude réalisée afin de se limiter au contexte d'usage du dénosumab et de l'acide zolédronique en tant que médicaments d'exception comme solution de remplacement des bisphosphonates oraux tels que définis par le RPAM. Enfin, la persistance et l'adhésion aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D ont été estimées parce que l'apport suffisant en calcium par l'alimentation et des suppléments ainsi que la prise de vitamine D font partie de l'approche intégrée pour la prise en charge des personnes à risque de fractures de fragilisation [Papaioannou *et al.*, 2010].

Le gaspillage des ressources associé à l'adhésion insuffisante au traitement aux bisphosphonates oraux [Sheehy *et al.*, 2009] vient gonfler le fardeau économique de la maladie, estimé à 2,3 milliards de dollars au Canada en 2010 pour le scénario de référence [Tarride *et al.*, 2012]. De plus, le vieillissement pourrait engendrer une augmentation de presque 50 % du nombre de fractures de fragilisation et des coûts associés, selon un scénario basé sur les données américaines de 2005 extrapolées sur un horizon de 20 ans [Burge *et al.*, 2007].

Des interventions visant à diminuer l'incidence des fractures de fragilisation, et plus particulièrement celles de la hanche, pourraient se traduire par des économies significatives et préserver la qualité de vie de nombreuses personnes [Bessette *et al.*, 2012]. La persistance et l'adhésion au traitement pharmacologique contre l'ostéoporose devront être améliorées si l'on veut y parvenir. Quoi qu'il en soit, il a été démontré que la persistance aux bisphosphonates oraux durant une période de 2 ans est associée à une diminution du risque de fractures de 29 % [Siris *et al.*, 2006]. Les femmes ayant un niveau d'adhésion de 80 % ou plus sur deux ans à leur traitement pharmacologique contre l'ostéoporose ont connu une diminution du risque de fractures de 16 % à 21 % comparativement aux non-adhérentes [Siris *et al.*, 2006; Caro *et al.*, 2004].

2 OBJECTIFS

L'objectif général de l'étude de cohorte était de décrire l'usage des principaux médicaments prescrits pour diminuer le risque de fractures de fragilisation liées à l'ostéoporose. Les personnes visées par le portrait étaient celles de 50 ans ou plus souffrant d'ostéoporose et couvertes par le RPAM.

Les objectifs spécifiques étaient :

1. De décrire, à l'amorce de leur traitement, les nouveaux utilisateurs d'un bisphosphonate oral, du dénosumab ou de l'acide zolédronique. Les variables documentées concernaient les aspects sociodémographiques, des indicateurs généraux d'état de santé, les antécédents de fractures, le diagnostic d'ostéoporose, les demandes d'examen de la densité minérale osseuse, les comorbidités et les antécédents d'usage de médicaments.
2. D'estimer le taux de persistance au traitement des nouveaux utilisateurs de bisphosphonate oral, de dénosumab ou d'acide zolédronique et de reconnaître les déterminants associés à la non-persistance.
3. D'estimer le niveau d'adhésion au traitement des nouveaux utilisateurs de bisphosphonate oral, de dénosumab ou d'acide zolédronique et de reconnaître les déterminants associés à la non-adhésion.
4. D'estimer le taux de persistance et le niveau d'adhésion aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D.

3 MÉTHODE

3.1 Devis d'étude

Une étude rétrospective de cohortes longitudinales a été menée à partir de BDA afin de répondre aux quatre objectifs spécifiques. Compte tenu de la nature dynamique des deux cohortes étudiées, le temps de suivi a été variable selon les sujets.

3.2 Source des données

L'information a été tirée de quatre fichiers numériques entreposés à la RAMQ. Les renseignements sur les bénéficiaires provenaient du fichier d'inscription des personnes assurées par la portion publique du régime général d'assurance médicaments (RGAM) et du fichier sur les périodes d'admissibilité au RPAM. Ces renseignements étaient les suivants :

- l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé);
- la catégorie d'assuré [adhérent (AD), prestataire d'une aide financière de dernier recours (PAFDR), personne âgée (PA)];
- le code de plan du programme d'assurance médicaments [dont ceux sur le supplément de revenu garanti (SRG)];
- les dates de début et de fin de la couverture;
- la date de naissance du bénéficiaire.

L'information sur les médicaments et les prescripteurs provenait du fichier sur les services pharmaceutiques facturés par les pharmaciens à la RAMQ dans le cadre du RPAM. Les variables utilisées ont été les suivantes :

- l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé);
- la discipline médicale du prescripteur;
- la date de prestation du service;
- le numéro d'identification du médicament (code DIN);
- la dénomination commune (DC) du médicament (code);
- la classe de l'American Hospital Formulary Service (AHFS) (la sous-classe et la sous-sous-classe);
- la quantité de médicaments servie;
- la forme pharmaceutique;
- la teneur en ingrédient actif par unité posologique;
- la durée du traitement selon l'ordonnance;
- le nombre résiduel de renouvellements.

Quant à l'information sur les services médicaux reçus, elle était tirée du fichier contenant les demandes de paiement des médecins payés à l'acte. Les variables utilisées ont été les suivantes :

- l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé);
- la discipline médicale du professionnel traitant (médecin de famille, spécialiste);
- le code diagnostique (CIM-9);
- le code d'acte;
- la date de prestation du service.

Les données incomplètes relativement aux visites médicales et aux hospitalisations ont imposé l'exclusion de ces deux variables indicatrices générales de l'état de santé. L'usage des données administratives sur la maintenance et l'exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO) a été considéré pour compenser la précédente lacune. Or, les données disponibles dans MED-ÉCHO ne couvraient pas la période à l'étude au moment des extractions informatiques. L'information provenant des quatre sources de données a été jumelée à l'aide de l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé).

3.3 Population source et population à l'étude (*première et deuxième intentions de traitement*)

La population source était composée des personnes assurées par le RPAM, qui avaient 50 ans ou plus durant la période comprise entre le 1^{er} octobre 2008 et le 8 décembre 2013. Les renseignements provenant du RPAM et ceux sur les services médicaux facturés à l'acte colligés dans les BDA de la RAMQ ont été validés à plusieurs reprises pour la recherche en pharmaco-épidémiologie [Hudson *et al.*, 2013; Blais *et al.*, 2006; Wilchesky *et al.*, 2004; Tamblyn *et al.*, 2000; Tamblyn *et al.*, 1995]. Ces sources de données sont de plus en plus utilisées pour évaluer l'usage des médicaments. Par ailleurs, le repérage de fractures de la hanche au moyen de BDA permet d'obtenir une sensibilité de 69 % à 97 % selon le nombre de sources différentes dont les renseignements sont jumelés [Hudson *et al.*, 2013]. Ces statistiques varieraient de 40 % à 56 % pour le repérage des fractures vertébrales [Hudson *et al.*, 2013]. L'usage d'algorithmes permettant de trouver des cas incidents de fractures de fragilisation à partir du fichier numérique sur les services médicaux administré par la RAMQ a donné des résultats semblables à ceux d'Hudson et ses collaborateurs [Jean *et al.*, 2012].

La population à l'étude était formée de quatre types de nouveaux utilisateurs, soit ceux ayant commencé à prendre l'alendronate, le risédronate, le dénosumab ou l'acide zolédronique. Ces nouveaux utilisateurs venaient de la population source. Les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate formaient la première cohorte, soit celle des personnes chez qui un traitement de *première intention* était prescrit. Les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique formaient la seconde cohorte à l'étude ou celle des personnes suivant un traitement de *deuxième intention*. Les traitements de première intention reflétaient l'accès libre aux médicaments sous ordonnance tandis que les traitements de deuxième intention impliquaient la liste des médicaments d'exception auxquels des indications restrictives de paiement s'appliquent. Les nouveaux utilisateurs de la première cohorte n'étaient pas indépendants de ceux de la seconde cohorte. En effet, les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique pouvaient aussi se trouver parmi ceux de la première cohorte. Ce choix a été fait pour respecter la réalité où les conditions de paiement du dénosumab et de l'acide zolédronique pour l'ostéoporose postménopausique imposent généralement l'essai préalable

d'un bisphosphonate oral. Ainsi, les groupes de la première cohorte devenaient non comparables statistiquement avec les groupes de la seconde cohorte.

L'alendronate et le risédronate constituaient les deux bisphosphonates oraux à l'étude [alendronate (DC 47165, 47747, 47662), risédronate (DC 47339, 47630)]. Quoique aussi indiqué pour l'ostéoporose postménopausique et l'ostéoporose primaire chez l'homme [APhC, 2014], l'etidronate (etidronate (DC 39796), etidronate/calcium (DC 47142) a été exclu à cause de son efficacité moindre, par rapport à l'alendronate et au risédronate, à prévenir les fractures de fragilisation non vertébrales [Cranney *et al.*, 2002] et en raison de son faible taux d'utilisation. L'acide zolédronique (DC : 47386) est un bisphosphonate administré par voie intraveineuse une fois par année tandis que le dénosumab (DC : 47842), un inhibiteur du ligand du RANK, est administré par voie sous-cutanée aux six mois. Les termes « traitement » et « traitements » désignent le ou les traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose et ils feront référence globalement aux nouveaux utilisateurs d'alendronate, de risédronate, de dénosumab ou d'acide zolédronique. Ces médicaments et leurs codes d'identification sont rapportés au tableau A1.

Pour être inclus à l'étude, les nouveaux utilisateurs devaient avoir été couverts par le RPAM au moins deux années avant et six mois suivant la date de la première ordonnance (date index) de l'un ou l'autre des traitements pharmacologiques visés. Ils devaient également n'avoir reçu aucune ordonnance de téraparatide durant les deux années précédant la date index. Les nouveaux utilisateurs de bisphosphonate oral ne devaient pas avoir utilisé du dénosumab ou de l'acide zolédronique dans les deux années précédant la date index. Les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou de l'acide zolédronique pouvaient avoir utilisé un bisphosphonate oral dans les deux années précédant la date index. Par ailleurs, le remplacement, durant le suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date index, par l'un des trois autres traitements à l'étude était permis lors des analyses en usage non exclusif. De tels changements étaient proscrits pour les analyses en usage exclusif. Un nouvel utilisateur en usage exclusif devait obligatoirement poursuivre avec le traitement commencé à la date index.

La recherche des nouveaux utilisateurs d'un bisphosphonate oral ou de l'acide zolédronique a commencé le 1^{er} octobre 2008 [RAMQ, 2008]. Le repérage des nouveaux utilisateurs de dénosumab a débuté en février 2011 [RAMQ, 2011]. Indépendamment du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose, la recherche des participants et leur suivi ont pris fin le 8 décembre 2013. Le 1^{er} octobre 2008 est la date à laquelle l'indication pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes ne pouvant recevoir un bisphosphonate oral en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication a été ajoutée aux indications reconnues pour le paiement de l'acide zolédronique. Le dénosumab est, comme l'acide zolédronique, un médicament d'exception. L'indication restrictive de l'acide zolédronique pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique a été accordée au dénosumab dès son inscription à la liste de médicaments en février 2011. L'ostéoporose primaire chez l'homme n'était pas une indication reconnue de paiement pour le dénosumab et l'acide zolédronique durant la période à l'étude [RAMQ, 2013b; 2008]. Ces deux médicaments pouvaient néanmoins être couverts dans le cadre de la mesure concernant le patient d'exception pour une indication thérapeutique ne figurant pas dans la liste [RAMQ, 2013b].

Les nouveaux utilisateurs ont été répartis selon quatre niveaux socioéconomiques, soit très bas, bas, moyen et élevé (tableau A2). Cette classification est basée sur la contribution mensuelle maximale déterminée par la RAMQ ainsi que sur l'inaptitude ou non à l'emploi [Sheehy *et al.*, 2009; Dorais et LeLorier, 2008]. Pour les années financières 2012-2013 et 2013-2014, les nouveaux utilisateurs ayant un niveau socioéconomique très bas ou bas n'avaient aucune contribution mensuelle à déboursier tandis que ceux ayant un niveau socioéconomique moyen ou élevé avaient une contribution mensuelle maximale respective de 50,97 \$ et de 82,66 \$ [RAMQ, 2013a]. La présence d'une contrainte sévère à l'emploi distinguait les nouveaux utilisateurs ayant un niveau socioéconomique très bas de ceux ayant un niveau socioéconomique bas.

3.4 Usages non associés à l'ostéoporose postménopausique ou son équivalent chez l'homme

Les personnes présentant des caractéristiques non associées au contexte de l'ostéoporose postménopausique ont été exclues [RAMQ, 2013b]. Les critères de sélection utilisés ont permis d'exclure les personnes souffrant d'ostéoporose secondaire. L'usage prolongé de 7,5 mg ou plus par jour de prednisone orale ou son équivalent pendant une période d'au moins trois mois consécutifs dans l'année précédant la date index faisait exception. Ces personnes étaient généralement traitées de la même façon que celles atteintes d'ostéoporose ménopausique [Papaioannou *et al.*, 2010]. Les mêmes critères ont été appliqués tant aux femmes qu'aux hommes. Cette sélection rendait les quatre groupes de nouveaux utilisateurs comparables en termes d'indication d'usage. Les exclusions impliquaient la présence, dans les cinq années pour les diagnostics et dans les deux années pour les ordonnances de médicaments précédant la date index : d'un antécédent de diagnostic de cancer malin [codes de la 9^e édition de la Classification internationale des maladies (CIM-9) : 140.0 à 208.9] [Blouin *et al.*, 2008]; ou la délivrance d'une ordonnance de clodronate (DC 47001), de pamidronate (DC 45628) de même que de dénosumab (DIN 02368153, dénommé commercialement Xgeva) ou d'acide zolédronique (DIN 02248296, dénommé commercialement Zometa) remboursés dans un contexte oncologique; de la maladie de Paget (CIM-9 : 731.X ou la présence d'une ordonnance de bisphosphonate à dose élevée¹); d'un antécédent d'usage d'un traitement anti-androgène non stéroïdien [bicalutamide (DC 46297, 47162), flutamide (DC 44554), nilutamide (DC 47003)]; ou d'un antécédent d'usage d'un inhibiteur de l'aromatase [anastrozole (DC 46316, 47166), de l'exémestane (DC 46675, 47388) et de létrozole (DC 46383, 47251)].

Les autres facteurs d'exclusion ont été la maladie céliaque (CIM-9 : 579.0), le syndrome de Cushing (CIM-9 : 255.0), l'hypercalcémie (CIM-9 : 275.4), l'hyperparathyroïdie (CIM-9 : 252.0 et codes d'acte d'excision 6185, 6186), l'ostéomalacie (CIM-9 : 268.2) et l'ostéopétrose (CIM-9 : 756.5).

Les médicaments ont été considérés comme critère lorsque leur usage était spécifique à une condition médicale. Les définitions et les codes utilisés pour chacune des précédentes variables se trouvent au tableau A2.

1. Alendronate (DC 47165, 47747, 47662) à 40 mg par jour, étidronate (DC 39796) à 250 mg ou plus par jour durant plus de 14 jours consécutifs, à l'exclusion du Didrocal et de ses génériques (étidronate/calcium DC 47142) et du risédronate (DC 47339, 47630) à 30 mg par jour.

La recherche d'antécédents d'usage non associés à l'ostéoporose postménopausique ou son équivalent chez l'homme a été effectuée pour les nouveaux utilisateurs des deux cohortes étudiées. Une vérification additionnelle a été appliquée pour les nouveaux utilisateurs de la seconde cohorte ayant été aussi dans la première cohorte. Cette vérification additionnelle pour la période de la date d'entrée dans la première cohorte à celle d'entrée dans la seconde cohorte impliquait l'exclusion des personnes pour qui de l'information était manquante concernant les services médicaux ou pharmaceutiques. De plus, les personnes ne devaient pas, entre les deux date d'entrée dans les cohortes, avoir fait usage de dénosumab ou d'acide zolédronique formulés pour la prévention ou le traitement d'événements osseux liés à certains cancers, avoir reçu un diagnostic de la maladie de Paget ou avoir fait usage d'un bisphosphonate à dose élevée.

3.5 Persistance au traitement

Le taux de persistance a été évalué pour décrire la durée de la prise régulière de médicaments [Sikka *et al.*, 2005]. Un nouvel utilisateur était considéré comme persistant au traitement commencé à la date index à moins de ne pas avoir eu d'ordonnance au cours du suivi dans un intervalle de 1,5 fois la durée d'une précédente ordonnance. Ce facteur de multiplication constituait la période de grâce permettant un certain jeu relativement à l'observance du traitement.

Selon la date index du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose, un suivi d'au plus cinq ans et deux mois a été fait. Le suivi d'un nouvel utilisateur cessait (censuré) dès que l'un des événements suivants se produisait : le 8 décembre 2013, le décès ou la fin de l'assurabilité au RPAM [Silverman *et al.*, 2007]. L'estimation de la persistance aux traitements pharmacologiques a été réalisée en usage non exclusif seulement.

Le renouvellement après l'arrêt du traitement non exclusif chez les nouveaux utilisateurs d'un traitement pharmacologique visé et la durée médiane au premier renouvellement suivant l'arrêt ont également été documentés. Le renouvellement a été rapporté en proportion et en nombre de personnes ayant eu au moins un renouvellement dans l'année suivant l'arrêt. Quant à la médiane avant le renouvellement, elle correspond au nombre médian de jours au premier renouvellement suivant l'arrêt.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de vérifier l'effet de l'assouplissement du facteur de multiplication à deux fois la durée de l'ordonnance précédente sur l'estimation du pourcentage de personnes persistant dans la prise de leur traitement.

3.6 Adhésion au traitement

Le *medication possession ratio* (MPR) a été calculé pour estimer le niveau d'adhésion aux traitements visés des nouveaux utilisateurs non censurés durant le suivi. Le MPR se calcule en divisant le total des jours pendant lesquels le médicament est pris par la durée du suivi. Cette mesure est une façon commune de rapporter le niveau d'adhésion aux traitements pharmacologiques [Ross *et al.*, 2011]. Le numérateur du MPR a été estimé en additionnant la durée des ordonnances des médicaments à l'étude dispensés durant l'année ou les deux années suivant la date index. La durée des ordonnances chevauchant l'année ou les deux années suivant la date index a été tronquée, les jours qui la dépassaient ayant été exclus. Le nombre de jours obtenu était ensuite divisé par 365 ou 730 jours selon la période considérée.

La proportion des nouveaux utilisateurs de bisphosphonates ayant été hospitalisés 15 jours ou

plus était de 5 % selon les données d'une autre étude pharmacoépidémiologique québécoise disposant de renseignements provenant de la banque de données MED-ÉCHO [Perreault, 2014]. Le suivi minimal était d'une année au moment du calcul de la précédente proportion. Le niveau d'adhésion au traitement a été considéré comme parfait (100 %) lors d'une hospitalisation survenue entre la date index et la date de fin de l'estimation de l'adhésion. Les personnes ayant un MPR ≥ 80 % ont été considérées comme adhérentes à leur traitement. Ce seuil est d'usage courant dans les études [Ross *et al.*, 2011; Sheehy *et al.*, 2009; Blouin *et al.*, 2008; Perreault *et al.*, 2008; Blouin *et al.*, 2007; Osterberg et Blaschke, 2005].

Des analyses de sensibilité ont été faites afin de vérifier l'effet de l'augmentation du seuil du MPR utilisé à 90 % sur la proportion de nouveaux utilisateurs jugés adhérents aux traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose. L'adhésion en usage exclusif et un début de suivi à partir de février 2011 ont été les autres aspects considérés au moment des analyses de sensibilité.

3.7 Antécédents

La présence d'antécédents a été documentée sur les cinq années pour les diagnostics et les codes d'acte listés au tableau A2. L'antécédent d'usage de médicaments a été documenté dans les deux années précédant la date index (tableau A2). Ces antécédents étaient : le nombre de classes pharmacothérapeutiques différentes utilisées, les fractures associées à l'ostéoporose (y compris leurs types; voir les codes dans le tableau A2 validés lors d'une précédente étude [Jean *et al.*, 2012]), le diagnostic d'ostéoporose, les demandes de mesure de la DMO, la maladie d'Alzheimer ou des maladies apparentées, l'asthme ou les maladies pulmonaires obstructives chroniques ou l'emphysème, les cataractes, les convulsions, l'insuffisance rénale chronique, la dépression, le diabète, les syncopes et collapsus ou les anomalies de la démarche ou l'hypotension orthostatique, l'hyperthyroïdie, l'arthrite inflammatoire, les maladies inflammatoires abdominales, les diagnostics associés à l'usage de gastroprotection, les maladies de l'œsophage, les maladies du foie, l'obésité, le Parkinson, l'infarctus du myocarde ou l'angine, l'insuffisance cardiaque, les maladies cérébrovasculaires, l'angioplastie, le cathétérisme cardiaque, l'angioplastie coronarienne, les pontages coronariens et l'immunosuppression.

Les fractures associées à l'ostéoporose étaient documentées en fonction des trois regroupements suivants : membres inférieurs (hanche/fémur/bassin), membres supérieurs (avant-bras/coude/ poignet/épaule/humérus) et vertèbres, y compris le sacrum et le coccyx. Afin d'éviter le compte multiple d'une même fracture, un ou des codes diagnostiques associés à un site donné n'ont été considérés qu'une fois par période de six mois suivant une première occurrence [Jean *et al.*, 2012].

Les autres antécédents considérés concernaient les médicaments. Ces médicaments listés au tableau A3 avec leur code de DC étaient les suivants : les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anticonvulsivants, les benzodiazépines, les bêta-bloquants, les corticostéroïdes oraux, les antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine (Anti-H2), les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les glitazones, les autres médicaments prescrits aux diabétiques, les estrogènes (femmes seulement), la calcitonine, le tamoxifène (femmes seulement), les suppléments de calcium sur ordonnance, les suppléments de vitamine D sur ordonnance, les nitrates, les agonistes des opiacés en général, et plus précisément, d'une part, la codéine 30 mg en comprimé avec ou sans acétaminophène et, d'autre part, toutes les autres teneurs de codéine et autres opiacés (à l'exclusion de la codéine ≤ 15 mg/co ou ≤ 15 mg/5 ml),

les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antidépresseurs, y compris les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa) et le lithium, les antipsychotiques, les statines, les diurétiques thiazidiques, le regroupement thyroïdiens et antithyroïdiens, les antiplaquettaires oraux et les anticoagulants oraux. L'exposition à 7,5 mg ou plus par jour de prednisone orale ou son équivalent pendant une période de trois mois consécutifs au cours de l'année précédant la date index constituait pour les corticostéroïdes le seuil de risque d'augmentation de fracture (tableau A5) [Papaioannou *et al.*, 2010]. L'état de santé général des nouveaux utilisateurs a été estimé au moyen du nombre de classes pharmacothérapeutiques différentes utilisées dans les deux années précédant la date index. Les classes pharmacothérapeutiques sont celles élaborées par l'AHFS, qui attribue un code de classification à chaque classe thérapeutique de médicaments.

3.8 Concomitance d'usage

L'usage concomitant de suppléments de calcium ou de vitamine D a été documenté. Dans un premier temps, les nouveaux utilisateurs d'un des quatre traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose ciblés ayant fait exécuter à la date index ou par la suite une ordonnance concernant un supplément de calcium et de vitamine D ont été identifiés. Ces personnes ont ensuite été suivies afin d'estimer le taux de persistance à la prise de leur supplément de calcium et de vitamine D. Dans un deuxième temps, le niveau d'adhésion aux suppléments de calcium et de vitamine D a été estimé chez l'ensemble des nouveaux utilisateurs d'un des quatre traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose ciblés. La proportion des nouveaux utilisateurs d'un des quatre traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose ciblés ayant eu au moins une ordonnance exécutée pour un supplément de calcium et de vitamine D durant le suivi ainsi que leur proportion par catégorie d'adhésion durant le suivi ont été estimées.

La concomitance d'usage d'un traitement pharmacologique contre l'ostéoporose et d'un supplément de calcium et de vitamine D n'était contrôlée qu'à la date d'amorce du traitement par le supplément. Seuls les suppléments de calcium et de vitamine D remboursés par le RPAM ont été considérés. La sensibilité du taux de persistance à une variation de la période de grâce de 50 % à 100 % permise entre les ordonnances a été évaluée. De même, l'effet de l'augmentation du seuil d'adhésion de 80 % ou plus à 90 % ou plus a été testé.

3.9 Analyses

3.9.1 Premier objectif spécifique

Les nouveaux utilisateurs ont été décrits en fonction du traitement initial reçu et de leurs caractéristiques démographiques et cliniques à la date index (date de la première ordonnance). Ces analyses ont été réalisées séparément pour la première et la seconde cohorte de même que pour les femmes et les hommes. Aucun test statistique n'a été utilisé pour comparer les nouveaux utilisateurs de la première et de la seconde cohorte parce que l'indépendance des groupes n'était pas une condition d'application des méthodes statistiques respectée. En effet, une même personne pouvait être présente dans l'une et l'autre des deux cohortes. Les variables documentées de façon transversale à la date index étaient les aspects sociodémographiques, l'indicateur général de l'état de santé (nombre de classes pharmacothérapeutiques différentes utilisées), les antécédents de fractures, les diagnostics d'ostéoporose, les demandes d'examen de la densité minérale osseuse (DMO), les comorbidités et les antécédents d'usage de

médicaments. Les définitions et les codes utilisés pour chacune des variables considérées pour la description des nouveaux utilisateurs se trouvent dans le tableau A2. Un exercice de validation des résultats a été réalisé. Il consistait principalement en la comparaison des caractéristiques des nouveaux utilisateurs de bisphosphonates oraux de la présente étude à celles des nouveaux utilisateurs d'une autre étude canadienne [Cadarette *et al.*, 2013].

3.9.2 Deuxième objectif spécifique

Le taux cumulatif de persistance aux traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose visés a été estimé au moyen d'une analyse de survie du type Kaplan Meier non ajustée. Les analyses de survie ont été stratifiées, d'une part selon le sexe des nouveaux utilisateurs, et d'autre part selon le médicament reçu à la date index. Un *Log-Rank* (test de Mantel-Cox) a été utilisé pour tester l'égalité des fonctions de survie obtenues. Le taux de persistance a été estimé à un, deux, trois, quatre et cinq ans lorsque possible. Le suivi pour le dénosumab a été limité à une et deux années compte tenu de son inscription tardive à la liste des médicaments remboursés par rapport aux autres traitements visés. Les analyses ont été effectuées en usage non exclusif (changements autorisés). L'usage non exclusif permettait de substituer le traitement prescrit à la date index par un des trois autres à l'étude.

Les proportions de personnes ayant commencé un nouveau traitement pour les classes ciblées après l'arrêt de leur premier traitement ont été évaluées à différentes périodes, soit 0-3 mois, 3-6 mois, 6-9 mois et 9-12 mois. Ces périodes étaient mutuellement exclusives. Le nombre médian de jours pour le renouvellement suivant la cessation du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose non exclusif a aussi été évalué. L'assouplissement du facteur de multiplication à deux fois la durée de l'ordonnance précédente a permis de vérifier la sensibilité de l'estimation du pourcentage de personnes persistantes.

Le modèle de Cox a permis de documenter le taux de persistance dans le temps selon le traitement pharmacologique contre l'ostéoporose en considérant l'effet de plusieurs variables potentiellement associées [Timsit *et al.*, 2005]. Le risque instantané calculé au moyen de ce modèle est une estimation du risque relatif associé à la persistance de l'usage des traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose. Le rapport des taux de risque (RTR) (*hazard ratio*) désigne le risque instantané dans la présente étude. L'effet nuisible de facteurs de biais connus ou suspectés a été contrôlé en faisant un ajustement pour tenir compte de ces facteurs (analyse multivariée). Contrairement à la régression logistique, le modèle de Cox a pris en considération des temps d'observation individuels (données censurées) [Preux *et al.*, 2005]. Les variables cliniquement pertinentes ont été forcées dans le modèle final. La procédure pas à pas descendant (*backward elimination*) où l'on inclut toutes les variables choisies en retirant progressivement les non significatives pour la persistance a été écartée parce qu'elle amène parfois l'exclusion de variables que les cliniciens veulent voir dans le modèle final. La sélection des seize variables incluses dans les analyses de régression a été basée sur les résultats de publications antérieures et sur leur pertinence pour les cliniciens. Les résultats des régressions de Cox univariées effectuées avec les 28 variables du tableau des caractéristiques des nouveaux utilisateurs ont également été considérés au moment de la sélection.

3.9.3 Troisième objectif spécifique

Les nouveaux utilisateurs ont été répartis en deux groupes selon leur MPR. Les nouveaux utilisateurs qui avaient un $MPR \geq 80\%$ ont été considérés comme adhérents à leur traitement contre l'ostéoporose commencé à la date index. Ceux qui avaient un MPR inférieur à 80 % ont été considérés comme non adhérents. Le seuil du MPR utilisé a été augmenté à 90 % pour vérifier l'effet de ce changement sur la proportion de nouveaux utilisateurs jugés adhérents aux traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose. Les niveaux d'adhésion des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate en traitement exclusif ou non exclusif ont été évalués à un et deux ans. Par contre, l'adhésion des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique en traitement exclusif ou non exclusif a été estimée uniquement à deux ans. La durée d'action de l'acide zolédronique imposait ce choix. L'adhésion au traitement des nouveaux utilisateurs stratifiée selon le sexe ou le traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date index n'a pas été estimée. L'adhésion au traitement n'a pas été estimé selon le sexe vu le nombre réduit d'hommes traités avec le dénosumab ou l'acide zolédronique. Cependant, l'influence de la durée possible du suivi selon le traitement pharmacologique contre l'ostéoporose a été évaluée en reprenant les analyses chez le sous-groupe de nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique entrés dans l'étude à partir de février 2011.

Une régression logistique a été utilisée pour estimer l'association entre les variables documentées et le niveau d'adhésion au traitement. Dans un premier temps, cette approche impliquait le calcul des rapports des cotes (RC) en analyse univariée [Preux *et al.*, 2005]. Dans une optique de cohérence, les seize variables utilisées dans la régression de Cox ont été reprises dans le modèle de régression logistique.

3.9.4 Quatrième objectif spécifique

Le taux cumulatif de persistance aux suppléments de calcium et de vitamine D sur ordonnance a été estimé au moyen d'une analyse de survie du type Kaplan Meier non ajustée. Les analyses de survie ont été stratifiées en fonction du sexe et selon le traitement pharmacologique contre l'ostéoporose reçu à la date index. Les niveaux d'adhésion aux suppléments de calcium et de vitamine D des nouveaux utilisateurs de la première et de la seconde cohorte ont été évalués à un et deux ans. Les mêmes tests de sensibilité ont été effectués pour le taux de persistance et le niveau d'adhésion, mais en usage non exclusif seulement des traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose.

Le seuil de signification statistique (α) utilisé pour les analyses aux objectifs spécifiques 2 et 3 a été fixé à 5 %. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide de Statistical Analysis System Software (version 9; SAS Institute, Cary, North Carolina).

4 RÉSULTATS

4.1 Population source

Du 1^{er} octobre 2008 au 8 décembre 2013, on comptait au Québec 2 265 310 personnes de 50 ans ou plus couvertes par le RPAM (figure B1). Près de 15 % d'entre elles (316 810) ont eu au moins une ordonnance active d'alendronate ou de risédronate durant la période à l'étude. La plupart de ces utilisateurs ont fait usage de l'alendronate ou du risédronate au cours des deux années précédant la date index (169 580). L'assurabilité non continue par le RPAM durant les deux années précédant la date index et l'usage non associé à l'ostéoporose postménopausique ou son équivalent chez l'homme concernaient respectivement 46 763 et 28 021 personnes.

4.1.1 Cohorte 1

Les trois critères d'exclusion ont mené à la sélection de 76 266 nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate (figure B1) qui constituaient la première cohorte, soit celle des personnes chez qui un traitement de première intention était prescrit.

Durée du suivi après la date index

Les durées moyennes de suivi après la date index étaient similaires pour les nouveaux utilisateurs d'alendronate ($2,8 \pm 1,3$ années) et de risédronate ($3,0 \pm 1,4$ années) (tableau B1). Les médianes du temps de suivi différaient très peu des moyennes. Par ailleurs, la plupart des nouveaux utilisateurs d'alendronate (89,7 %) et ceux ayant débuté par du risédronate (90,4 %) avaient au moins une année de suivi après la date index.

Caractéristiques de la population à l'étude

Le tableau B2 présente les caractéristiques des nouveaux utilisateurs des médicaments de première intention. La répartition des nouveaux utilisateurs en fonction du sexe montrait une forte présence de femmes (79,0 %). Globalement, les nouvelles utilisatrices étaient comparables aux nouveaux utilisateurs en termes d'âge et de niveau socioéconomique, mais elles faisaient usage en plus faible proportion de quatre classes pharmacothérapeutiques ou plus à la date index. Par contre, l'antécédent de fractures liées à l'ostéoporose, à l'exclusion de la zone couvrant le poignet jusqu'à l'épaule, était davantage présent chez les hommes, et ce, tant à un an qu'entre un et cinq ans avant la date index. Les nouveaux utilisateurs avaient en proportion plus souvent un antécédent d'une fracture tandis que les femmes se trouvaient plus souvent avec au moins deux fractures, un diagnostic d'ostéoporose et un antécédent de mesure de la DMO.

Les données concernant le nombre d'hospitalisations ou le nombre de visites médicales se sont révélées incomplètes contrairement aux données disponibles pour les autres variables. Pour environ 40 % des facturations à l'acte, les codes de catégorie d'établissement ou de secteur d'activité étaient absents; cela ne permettait pas d'estimer les valeurs de ces deux variables avec une confiance suffisante.

Par ailleurs, les nouveaux utilisateurs étaient généralement davantage malades comparativement aux nouvelles utilisatrices. La dépression, l'hyperthyroïdie, les maladies

inflammatoires abdominales, les maladies de l'œsophage et l'obésité étaient les seules comorbidités, parmi les 24 documentées, qui ont été observées plus fréquemment chez les nouvelles utilisatrices.

Quant aux antécédents d'usage de médicaments dans les deux années précédant la date index, ils concernaient de plus fortes proportions de nouveaux utilisateurs que de nouvelles utilisatrices, sauf pour le bisphosphonate oral, les benzodiazépines, les suppléments de calcium et de vitamine D, les antidépresseurs, y inclus le trio ISRS, ISRN et lithium, les diurétiques thiazidiques et enfin les thyroïdiens et antithyroïdiens.

Taux de persistance non ajustés

En considérant une période de grâce de 50 % de la durée de traitement indiquée aux ordonnances², le taux de persistance au traitement non exclusif³ chez les femmes était de 47,2 %, 34,2 %, 26,0 %, 20,1 % et 14,9 % respectivement à un, deux, trois quatre et cinq années suivant la date index (figure B2). La courbe de persistance des hommes n'était pas statistiquement différente de celle des femmes ($p = 0,3867$).

Le taux de persistance chez les personnes ayant commencé leur traitement avec l'alendronate était de 46,6 %, 33,1 %, 24,9 %, 19,1 % et 14,0 % respectivement à un, deux, trois quatre et cinq années suivant la date index (figure B3). Les personnes ayant débuté avec le risédronate ont montré une persistance au traitement supérieure statistiquement à celle des nouveaux utilisateurs d'alendronate ($p < 0,0001$), mais cette différence n'apparaît pas cliniquement significative. Les taux de persistance observés sous risédronate ne dépassaient tout au plus que de 1,7 % les taux enregistrés avec l'alendronate à chacune des cinq années de la période de suivi.

Renouvellement après l'arrêt du traitement

Parmi les 52 102 personnes toujours vivantes, assurées et suivies (non censurées) durant la première année suivant la date index, 28,3 % ont cessé le traitement à l'étude dans le premier mois (tableau B3). Les proportions de personnes qui l'ont cessé entre un et trois mois (14,6 %) et entre trois à six mois (14,3 %) étaient similaires. La proportion des 52 102 personnes non censurées dont la non-persistance survenait entre six à neuf mois ou entre neuf à douze mois après la date index a diminué respectivement à 8,7 % et 6,8 %.

La proportion de personnes ayant eu au moins un renouvellement dans l'année suivant l'arrêt de leur traitement augmentait de 63,8 % à 72,8 % selon qu'elles avaient arrêté leur traitement entre un à trois mois suivant la date index plutôt que six à neuf mois plus tard. Cette proportion diminuait à 70,4 % pour les personnes ayant cessé une première fois entre le neuvième et le douzième mois suivant la date index. Le nombre médian de jours entre le premier arrêt du traitement et sa reprise variait de 30 à 38 jours selon la période où était survenu le premier arrêt. En fait, le nombre de jours médian était à son maximum lorsque le premier arrêt survenait dans le premier mois et il diminuait progressivement lorsque la période du premier arrêt s'éloignait de la date index.

2. Les résultats des analyses de sensibilité impliquant une période de grâce de 100 % sont présentés en annexe.

3. Le terme *traitement* est synonyme de *traitement non exclusif* dans le portrait.

Niveau d'adhésion au traitement

L'adhésion au traitement a été estimée chez les personnes non censurées durant le suivi (tableau B4). En moyenne, 70,2 % des 365 jours et 65,0 % des 730 jours suivant la date index étaient couverts par le traitement des nouveaux utilisateurs des traitements de première intention. Quant à la médiane, on observait une proportion des jours couverts par le traitement de 87,4 % la première année et de 82,5 % en considérant les deux premières années suivant la date index.

La proportion des nouveaux utilisateurs ayant une adhésion au traitement de 80 % ou plus était de 59,2 % et de 52,4 % respectivement pour l'année et les deux années suivant la date index.

Déterminants de la non-persistance au traitement

Le tableau B5 montre le rapport des taux de risque (RTR ou *hazard ratio*) des 28 variables testées comme déterminants possibles de la non-persistance au traitement. La régression de Cox univariée et celle multivariée montraient pour chaque variable des RTR pointant dans la même direction sauf pour trois d'entre elles, soit l'antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angine, de maladies cérébrovasculaires et d'usage d'anti-inflammatoires. Ces variables étaient associées à la persistance ou près de l'être (infarctus du myocarde ou angine) si la régression ne considérait qu'une variable à la fois. En analyse multivariée, les RTR des trois mêmes variables étaient tous supérieurs à 1, mais seul l'antécédent d'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (RTR = 1,03 et IC 95 % 1,01-1,06) était statistiquement associé à la non-persistance au traitement, quoique d'une faible pertinence clinique.

Les déterminants de la non-persistance statistiquement significatifs d'après la régression multivariée étaient le type de bisphosphonate oral reçu à la date index, les nouveaux utilisateurs d'alendronate étant moins avantagés (RTR = 1,04 et IC 95 % 1,02-1,06), le niveau socioéconomique croissant (niveau élevé RTR = 1,47 et IC 95 % 1,40-1,55), l'antécédent de fracture entre un et cinq ans précédant la date index (RTR = 1,04 et IC 95 % 1,00-1,07), l'antécédent d'asthme, de maladies pulmonaires obstructives chroniques ou d'emphysème (RTR = 1,08 et IC 95 % 1,06-1,11), l'insuffisance rénale chronique (RTR = 1,05 et IC 95 % 1,01-1,10), la dépression (RTR = 1,11 et IC 95 % 1,08-1,14), les maladies de l'œsophage (RTR = 1,06 et IC 95 % 1,03-1,10), l'insuffisance cardiaque (RTR = 1,05 et IC 95 % 1,02-1,09) et l'antécédent d'usage d'agonistes des opiacés (RTR = 1,03 et IC 95 % 1,01-1,05) et d'AINS (RTR = 1,03 et IC 95 % 1,01-1,06).

Déterminants de la non-adhésion au traitement

Les analyses univariées et multivariées de régression logistique indiquaient un effet inverse concernant la non-adhésion au traitement à un seuil de moins de 80 % selon les rapports de cotes (RC) des variables sexe, d'antécédent de fracture entre un et cinq ans précédant la date index, de test de mesure de la DMO, d'insuffisance rénale chronique, d'infarctus du myocarde ou d'angine, l'antécédent d'usage d'agonistes des opiacés et enfin celui d'AINS (tableau B6). Parmi ces variables, seuls l'antécédent de mesure de la DMO, l'antécédent d'usage d'agonistes des opiacés et l'antécédent d'usage d'AINS ont montré un résultat statistiquement significatif en analyse multivariée.

Globalement, les analyses multivariées ont montré huit variables associées à la non-adhésion au traitement, ce qui se traduisait par un RC supérieur à un. Ces variables étaient le bisphosphonate oral reçu à la date index, les nouveaux utilisateurs d'alendronate étant moins avantagés

(RC = 1,06 et IC 95 % 1,02-1,10), le niveau socioéconomique croissant (niveau élevé RC = 2,00 et IC 95 % 1,80-2,21), l'antécédent d'asthme, de maladies pulmonaires obstructives chroniques ou d'emphysème (RC = 1,12 et IC 95 % 1,07-1,17), de dépression (RC = 1,19 et IC 95 % 1,12-1,26), d'arthrite inflammatoire (RC = 1,09 et IC 95 % 1,02-1,18), de maladies de l'œsophage (RC = 1,16 et IC 95 % 1,09-1,24), l'antécédent d'usage des opiacés (RC = 1,05 et IC 95 % 1,00-1,10) et celui d'AINS (RC = 1,07 et IC 95 % 1,02-1,13).

Déterminants commun de la non-persistance et de la non-adhésion au traitement

Les analyses multivariées ont montré dix variables associées à la non-persistance au traitement alors que huit variables l'étaient avec une adhésion insuffisante. Les variables associées tant à la non-persistance qu'à la non-adhésion étaient au nombre de sept et concernaient le bisphosphonate oral reçu à la date index, le niveau socioéconomique, l'antécédent d'asthme, de maladies pulmonaires obstructives chroniques ou d'emphysème, de dépression, de maladies de l'œsophage et, pour les médicaments, l'antécédent d'usage des opiacés et celui d'AINS. Le niveau socioéconomique, l'antécédent d'asthme, de maladies pulmonaires obstructives chroniques ou d'emphysème et l'antécédent de dépression étaient les trois variables le plus fortement associées statistiquement ($p < 0,0001$) à la non-persistance et à la non-adhésion au traitement chez les personnes de la première cohorte.

Test de sensibilité et usage exclusif

Les durées moyennes et médianes de suivi après la date index ne changeaient pas ou peu lorsque l'admissibilité continue au RPAM était imposée (tableau B1). Les durées moyennes de suivi après la date index demeuraient à 2,8 ans chez les nouveaux utilisateurs d'alendronate tandis qu'elles diminuaient à peine, soit de 3,0 à 2,9 ans, chez les nouveaux utilisateurs de risédronate.

L'assouplissement du facteur de multiplication à deux fois la durée de l'ordonnance précédente rendait statistiquement significatif ($p < 0,0026$) le résultat de la persistance stratifiée selon le sexe (figures B2 et B4). Par contre, l'assouplissement du facteur de multiplication n'avait aucune influence sur les résultats de la persistance stratifiée selon le médicament à la date index (figures B3 et B5). Les résultats demeurant statistiquement significatifs à un $p < 0,0001$.

Les proportions des nouveaux utilisateurs considérés comme ayant un niveau d'adhésion suffisant à deux ans baissaient à 44,3 % et 37,4 % respectivement pour l'année et les deux années suivant la date index lorsque le seuil d'adhésion plus exigeant de 90 % ou plus était considéré (tableau B4). Ces proportions étaient de 59,2 % et 52,4 % si le seuil imposé était de 80 % ou plus.

Un peu moins de 50 % (48,4 %) des nouveaux utilisateurs d'alendronate en usage exclusif avaient un niveau d'adhésion de 80 % ou plus durant les deux années suivant la date index (tableau B7). Cette proportion était semblable (50,5 %) chez les nouveaux utilisateurs de risédronate.

L'analyse multivariée des déterminants de la non-adhésion au traitement au seuil d'adhésion de 90 % ou plus a montré deux différences avec les résultats de la même analyse effectuée au seuil de 80 % ou plus (tableaux B6 et B8). Les variables demeurant associées à la non-adhésion étaient le bisphosphonate oral reçu à la date index, les nouveaux utilisateurs d'alendronate étant moins avantagés (RC = 1,06 et IC 95 % 1,02-1,10), le niveau socioéconomique croissant (niveau élevé RC = 2,22 et IC 95 % 2,01-2,46), l'antécédent d'asthme, de maladies pulmonaires obstructives chroniques ou d'emphysème (RC = 1,12 et IC 95 % 1,07-1,17), de dépression (RC = 1,20 et IC 95 %

1,13-1,27), de maladies de l'œsophage (RC = 1,17 et IC 95 % 1,09-1,25) et celui d'usage d'AINS (RC = 1,12 et IC 95 % 1,06-1,18). Les deux variables qui n'étaient plus associées à la non-adhésion au seuil plus élevé étaient l'arthrite inflammatoire (RC = 1,08 et IC 95 % 0,99-1,16) et l'antécédent d'usage des opiacés (RC = 1,04 et IC 95 % 0,99-1,09).

4.1.2 Cohorte 2

Il y avait 30 056 utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique entre le 1^{er} octobre 2008 et le 8 décembre 2013 (figure C-1). C'est principalement les critères d'exclusion vérifiant l'assurabilité de façon continue au RPAM dans les deux années précédant la date index et les six mois suivant cette date (9 940) ainsi que l'usage non associé à l'ostéoporose postménopausique ou son équivalent chez l'homme (6 548) qui ont réduit la taille de la seconde cohorte (12 689). La prise de dénosumab ou d'acide zolédronique dans les deux années précédant la date index était plutôt rare, puisque seulement 382 personnes ont été exclues pour cette raison.

Durée du suivi après la date index

La durée moyenne du suivi des nouveaux utilisateurs d'acide zolédronique était de $2,9 \pm 1,2$ années, et donc similaire à celle des nouveaux utilisateurs de la première cohorte (tableaux B1 et C1). La durée moyenne du suivi des nouveaux utilisateurs de dénosumab était plus courte, soit $1,6 \pm 0,5$ année. Les médianes du temps de suivi étaient identiques aux moyennes. Une durée de suivi d'au moins une année était possible chez la presque totalité des nouveaux utilisateurs de dénosumab (96,7 %) ou d'acide zolédronique (98,6 %).

Parmi les différents scénarios possibles durant le suivi des nouveaux utilisateurs de la seconde cohorte, celui des personnes ayant cessé le dénosumab ou l'acide zolédronique et amorcé un traitement à l'alendronate ou au risédronate sans revenir au dénosumab ou à l'acide zolédronique présentait un intérêt particulier. Les personnes de ce scénario représentaient 4,7 % (592/12 689) des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique. C'était donc loin d'être une exception, comme on pouvait le penser.

Caractéristiques de la population à l'étude

Les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique (tableau C2) étaient surtout des femmes (97,2 %) et ils semblaient plus malades que les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate (tableau B2). En effet, les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique étaient en plus forte proportion des utilisateurs de quatre classes pharmacothérapeutiques ou plus à la date index et ils présentaient en général de plus fortes proportions d'antécédent d'usage de médicaments dans les deux années précédant la date index. De plus, les proportions de nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique ayant un antécédent de comorbidité dans les cinq années précédant la date index étaient généralement supérieures à celles observées chez les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate. Les proportions de nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique ayant un antécédent de diagnostic d'ostéoporose étaient aussi nettement supérieures à celles des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate. La même constatation en faveur des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique a été observée pour l'antécédent de test de mesure de la DMO.

Taux de persistance non ajustés

La persistance au traitement chez les personnes de la seconde cohorte était tributaire du sexe et du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose choisi à la date index (figures C2 et C3). Seul le traitement pharmacologique choisi à la date index avait une influence statistiquement significative chez les personnes de la première cohorte (figures B2 et B3). De plus, les taux de persistance obtenus en stratifiant selon le sexe et le traitement pharmacologique contre l'ostéoporose choisi à la date index étaient nettement supérieurs chez les personnes de la seconde cohorte que chez celles de la première cohorte. Ainsi, dans la seconde cohorte, les femmes avaient un pourcentage de persistance à un an de 93,0 % qui diminuait ensuite à 74,7 % à deux ans, puis à 63,0 %, 52,2 % et 41,1 % à trois, quatre et cinq ans. Sauf pour la première année, ces pourcentages étaient statistiquement et cliniquement inférieurs chez les hommes ($p < 0,0001$). En effet, 94,9 % des hommes de la seconde cohorte étaient persistants aux traitements ciblés à un an suivant la date index, mais seulement 64,5 %, 50,8 % et 38,2 % l'étaient respectivement à deux, trois et quatre ans. La proportion d'hommes ayant persisté à prendre leur traitement à cinq ans n'a pu être estimée. Compte tenu de sa durée d'action, le pourcentage de nouveaux utilisateurs persistant à prendre l'acide zolédronique atteignait 100,0 % à un an. Le pourcentage des nouveaux utilisateurs de dénosumab se situait à 85,3 % après la même durée de suivi. Le taux de persistance à l'acide zolédronique diminuait à 79,0 % à deux ans tandis que celui au dénosumab atteignait 67,5 % après le même nombre d'années. Au-delà de deux ans, il n'a pas été possible d'évaluer la persistance au dénosumab. Le pourcentage de nouveaux utilisateurs d'acide zolédronique persistant à trois, quatre et cinq ans était, dans le même ordre, de 65,8 %, 54,3 % et 42,8 %. Tout en tenant compte du suivi en général plus court des nouveaux utilisateurs de dénosumab, le modèle d'analyse utilisé a montré une courbe de persistance des nouveaux utilisateurs d'acide zolédronique statistiquement supérieure à celle des nouveaux utilisateurs de dénosumab ($p < 0,0001$). La différence entre ces deux courbes semblait aussi cliniquement significative. Pour plus de sûreté, une analyse imposant une fin de suivi à deux ans a été réalisée. Les nouveaux utilisateurs de dénosumab y demeuraient statistiquement ($p < 0,0001$) moins persistants que ceux prenant l'acide zolédronique.

Renouvellement après l'arrêt du traitement

Les résultats du tableau C3 sont moins pertinents par rapport à ceux du tableau B3 à cause des longues durées d'action des traitements de deuxième intention, mais aussi parce qu'il combine le dénosumab et l'acide zolédronique dont la durée d'action passe du simple au double. Quoi qu'il en soit, 19,8 % des 4 372 personnes toujours vivantes et assurées (non censurées) durant la première année de suivi ont cessé pour une première fois leur traitement de six à neuf mois après la date index (tableau C3). Cette proportion n'était que de 0,5 % durant la période de neuf à douze mois suivant la date index.

La proportion de personnes ayant eu au moins un renouvellement dans l'année suivant l'arrêt de leur traitement était de 40,7 % lorsque le premier arrêt était survenu de six à neuf mois après la date index et de 71,4 % si le premier arrêt s'était produit de neuf à douze mois après cette date. Le nombre médian de jours entre le premier arrêt du traitement et sa reprise était de 174 jours si le premier arrêt s'était produit de six à neuf mois après la date index. En règle générale, il ne fallait que 34 jours (médiane) pour observer une reprise du traitement si le premier arrêt s'était produit de neuf à douze mois après la date index.

Niveau d'adhésion au traitement

Chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique, l'adhésion au traitement n'a été calculée que sur deux ans suivant la date index étant donné la durée minimale de 365 jours du traitement à l'acide zolédronique (tableau C4). L'adhésion moyenne montrait une couverture de 89,2 % des 730 premiers jours suivant la date index. La médiane correspondante donnait une valeur presque parfaite (97,5 %). L'adhésion au seuil de 80 % ou plus était observée chez 81,8 % des personnes de la seconde cohorte répondant aux conditions du suivi sur deux ans (n = 6 181).

Déterminants de la non-persistance au traitement

Les RTR des déterminants de la non-persistance au traitement des nouveaux utilisateurs de la seconde cohorte sont décrits au tableau C5. Les RTR des analyses univariées pointaient dans le sens opposé de ceux des analyses multivariées pour les variables suivantes : antécédent de fracture dans l'année précédant la date index, antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angine, antécédent d'usage de corticostéroïdes et antécédent d'usage d'anticoagulants. Seul l'antécédent d'usage d'anticoagulants parmi les quatre précédentes variables avait un effet jugé statistiquement significatif pour l'analyse univariée. Aucune de ces quatre variables n'a obtenu un RTR jugé statistiquement significatif d'après les analyses multivariées.

Les déterminants de la non-persistance selon l'analyse multivariée étaient le type de traitement à la date index, les nouveaux utilisateurs de dénosumab étant désavantagés (RTR = 1,36 et IC 95 % 1,28-1,46), le sexe masculin (RTR = 1,45 et IC 95 % 1,24-1,70), un âge de 80 ans ou plus (RTR = 1,27 et IC 95 % 1,14-1,42), l'antécédent de maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées (RTR = 1,35 et IC 95 % 1,22-1,49), de dépression (RTR = 1,14 et IC 95 % 1,04-1,24), de diabète (RTR = 1,18 et IC 95 % 1,09-1,27) et l'antécédent d'usage d'antidépresseurs (RTR = 1,09 et IC 95 % 1,01-1,17).

Déterminants de la non-adhésion au traitement

Parmi les variables analysées, quatre avaient une influence différente sur la non-adhésion au traitement selon les résultats des analyses univariées comparativement à ceux obtenus en analyse multivariée à un seuil inférieur à 80 % (tableau C6). Les variables d'antécédent de fracture dans l'année précédant la date index, d'insuffisance rénale chronique et d'usage d'antidépresseurs réduisaient l'adhésion au traitement selon les analyses univariées alors que la variable antécédent de test de mesure de la DMO l'augmentait. Le RC de ces quatre variables s'inversait à l'occasion des analyses multivariées sans atteindre le niveau de signification statistique.

Les analyses multivariées ont montré trois variables associées à la non-adhésion au traitement, soit le traitement contre l'ostéoporose reçu à la date index, les nouveaux utilisateurs de dénosumab étant désavantagés (RC = 1,38 et IC 95 % 1,19-1,61), le sexe masculin (RC = 1,74 et IC 95 % 1,24-2,45) et l'antécédent de fracture entre un et cinq ans précédant la date index (RC = 1,28 et IC 95 % 1,06-1,56).

Déterminants communs de la non-persistance et de la non-adhésion au traitement

Les analyses multivariées ont montré sept variables associées à la non-persistance au traitement. Les déterminants de la non-adhésion étaient moins nombreux, puisque seulement trois variables

avaient des RC ajustés statistiquement significatifs. Les variables associées à la fois à la non-persistance et à la non-adhésion au traitement étaient le traitement contre l'ostéoporose reçu à la date index et le sexe. Le traitement contre l'ostéoporose reçu à la date index était la variable la plus fortement associée statistiquement ($p < 0,0001$) à la non-persistance et à la non-adhésion au traitement chez les personnes de la seconde cohorte. La variable sexe suivait de près en tant que déterminant de la non-persistance ($p < 0,0001$) et de la non-adhésion au traitement au seuil de 80 % ou plus ($p = 0,0013$).

Test de sensibilité et usage exclusif

Les durées moyenne et médiane du suivi des nouveaux utilisateurs de dénosumab demeuraient à $1,6 \pm 0,5$ an lorsque l'admissibilité continue au RPAM était imposée (tableau C1). Les durées moyenne et médiane diminuaient de $2,9 \pm 1,2$ an à $2,8 \pm 1,2$ an chez les nouveaux utilisateurs d'acide zolédronique si le même critère d'admissibilité continue était imposé.

L'assouplissement du facteur de multiplication à deux fois la durée de l'ordonnance précédente n'a eu que peu d'influence (figures C2, C3 et C4, C5). Les résultats de la persistance stratifiés selon le sexe ou le médicament à la date index sont tous demeurés statistiquement significatifs.

L'augmentation du seuil d'adhésion de 80 % ou plus à 90 % ou plus a engendré une diminution de 81,8 % à 76,0 % de la proportion des nouveaux utilisateurs de la seconde cohorte respectant ce critère après deux années de suivi (tableau C4). La même analyse réalisée chez les utilisateurs exclusifs d'un médicament a montré des résultats différents essentiellement chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab (tableau C7). Ainsi, la proportion des nouveaux utilisateurs ayant fait un usage exclusif du dénosumab durant un suivi de deux années était de 75,2 % au seuil d'adhésion de 80 % ou plus et de 70,1 % au seuil de 90 % ou plus. Cette proportion était de 81,3 % au seuil d'adhésion de 80 % ou plus et de 76,1 % au seuil de 90 % ou plus chez les nouveaux utilisateurs d'acide zolédronique en usage exclusif durant deux années de suivi (tableau C8).

Finalement, la hausse au seuil d'adhésion de 80 % ou plus à 90 % ou plus a fait passer de trois à deux le nombre de variables associées à la non-adhésion au traitement (tableaux C6 et C9). Les variables demeurant statistiquement associées à la non-adhésion au seuil de 90 % ou plus étaient le traitement reçu contre l'ostéoporose à la date index, pour lequel les nouveaux utilisateurs de dénosumab étaient désavantagés (RC = 1,32 et IC 95 % 1,15-1,51), et le sexe masculin (RC = 2,00 et IC 95 % 1,46-2,72) alors que la variable antécédent de fracture entre un et cinq ans précédant la date index (RC = 1,16 et IC 95 % 0,97-1,38) ne l'était plus.

4.1.3 Utilisateurs d'un supplément combiné de calcium et de vitamine D

Chez les utilisateurs d'un supplément combiné de calcium et de vitamine D, seuls le taux de persistance et le niveau d'adhésion à ces suppléments combinés ont été estimés, tel que prévu dans les objectifs spécifiques du portrait. Les tableaux B2 et C2 précisent également la proportion des nouveaux utilisateurs de la première cohorte et des nouveaux utilisateurs de la seconde cohorte ayant un antécédent d'usage de calcium ou de vitamine D dans les deux années précédant la date index. Les suppléments combinés de calcium et de vitamine D étaient, et de loin, l'option privilégiée selon ces résultats. En effet, 51,2 % des 72 266 nouveaux utilisateurs de la première cohorte et 80,5 % des 12 689 nouveaux utilisateurs de la seconde cohorte avaient un tel antécédent d'usage.

Taux de persistance non ajustés

Parmi les nouvelles utilisatrices d'alendronate ou de risédronate ayant un traitement concomitant d'un supplément de calcium et de vitamine D, seulement 41,0 % persistaient à prendre ce supplément un an suivant le début du traitement combiné (figure D1). Ce pourcentage diminuait à 27,5 %, 19,8 %, 14,8 % et 11,0 % respectivement à deux, trois, quatre et cinq ans. Le pourcentage d'hommes persistant au traitement combiné de suppléments était plus élevé durant les deux premières années, ce qui se traduisait par une différence statistiquement significative ($p = 0,0023$) sans l'être toutefois cliniquement. Le choix de commencer le traitement pharmacologique contre l'ostéoporose avec de l'alendronate ou du risédronate ne changeait pas les pourcentages de persistance des personnes au traitement combiné de suppléments de calcium et de vitamine D (figure D2, $p = 0,4536$).

Le pourcentage des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique persistants au traitement combiné de suppléments de calcium et de vitamine D ne variait pas si l'on stratifiait les données selon le sexe ou le traitement pharmacologique contre l'ostéoporose choisi à la date index (figures D3 et D4). Indépendamment de ces observations, la diminution de la persistance aux suppléments de calcium et de vitamine D a été rapide, puisqu'un peu plus de la moitié des nouveaux utilisateurs d'acide zolédronique ou de dénosumab faisaient encore usage d'un supplément un an après avoir commencé à prendre le nouveau traitement. À deux ans, légèrement plus du tiers faisaient encore usage d'un supplément de calcium et de vitamine D.

Niveau d'adhésion au traitement

Chez les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate toujours vivants, assurés et suivis (non censurés), l'adhésion à la combinaison de suppléments de calcium et de vitamine D n'impliquait en moyenne que des durées de traitement couvrant 42,6 % des jours de la première année et 42,4 % de ceux des deux années suivant la date index (tableau D1). Les médianes étaient légèrement plus faibles à un an (39,2 %) et à deux ans (37,0 %). Environ 3 personnes sur 10 non censurées avaient une adhésion de 80 % ou plus à un an (30,1 %) et à deux ans (28,1 %). La délivrance d'au moins une ordonnance de supplément de calcium et de vitamine D n'a été trouvée que chez 65,1 % et 71,0 % des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate non censurés respectivement à un et deux ans.

L'adhésion à la combinaison de suppléments de calcium et de vitamine D des personnes de la seconde cohorte était comparable aux résultats observés chez les personnes de la première cohorte (tableau D2). Ainsi, l'adhésion au traitement couvrait 36,9 % ($\pm 39,9$ %) des jours de la première année et 40,0 % ($\pm 39,3$ %) de ceux des deux premières années suivant la date index avec une médiane respectivement de 16,4 % et de 32,5 %. Un peu plus du quart des personnes non censurées de la seconde cohorte avaient une adhésion de 80 % ou plus à la combinaison de suppléments de calcium et de vitamine D à un an (26,6 %) et pour les deux premières années (27,7 %). La délivrance d'au moins une ordonnance de supplément de calcium et de vitamine D n'a été trouvée que chez une fraction des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique non censurés après un (54,1 %) et deux ans (63,1 %).

Test de sensibilité

L'assouplissement du facteur de multiplication à deux fois la durée de l'ordonnance précédente a rendu non significatifs statistiquement les résultats de la persistance stratifiés selon le sexe (figures D1, D2 et D5, D6). Ainsi, ni les résultats de persistance stratifiés selon le sexe ni ceux stratifiés selon le médicament à la date index ne se distinguaient statistiquement.

Le même assouplissement a eu un effet différent chez les utilisateurs d'un supplément de calcium et de vitamine D de la seconde cohorte (figures D3, D4 et D7, D8). L'assouplissement du facteur de multiplication à deux fois la durée de l'ordonnance précédente a rendu statistiquement différentes les courbes de persistance en fonction du médicament reçu à la date index alors que ni la persistance stratifiée selon le sexe ni celle stratifiée selon le médicament à la date index n'étaient significatives statistiquement avec l'usage d'un facteur de 1,5 fois la durée de l'ordonnance précédente.

Un peu moins du cinquième des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate non censurés avaient une adhésion de 90 % ou plus aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D à un an (19,6 %) et à deux ans (18,3 %) (tableau D1). Quant aux personnes de la seconde cohorte non censurées, moins du cinquième d'entre elles satisfaisaient au critère d'adhésion de 90 % ou plus aux mêmes suppléments à un an (16,3 %) et à deux ans (17,7 %) (tableau D2).

5 DISCUSSION

Cette étude rétrospective de cohortes longitudinales impliquait une durée moyenne du suivi de trois ans chez les nouveaux utilisateurs d'alendronate, de risédronate ou d'acide zolédronique. La durée moyenne du suivi était plus courte chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab, soit de 1,6 an. Les nouveaux utilisateurs étaient globalement plus malades que les nouvelles utilisatrices, tant dans la cohorte des traitements de première intention que dans celle des traitements de deuxième intention. Les nouveaux utilisateurs des traitements de deuxième intention semblaient aussi plus malades d'après leurs antécédents que les nouveaux utilisateurs des traitements de première intention. Le taux de persistance des nouveaux utilisateurs de la première cohorte était inférieur à 35 % deux ans après la date index. Ce taux ne semblait pas influencé par le sexe, mais au contraire l'était par le médicament prescrit à la date index. Les nouvelles et les nouveaux utilisateurs de la seconde cohorte avaient un taux de persistance à deux ans respectivement de 74,7 % et de 64,5 %. Toujours à deux ans, le taux de persistance des nouveaux utilisateurs (hommes et femmes) de dénosumab était de 67,5 % et de 79,0 % pour ceux ayant commencé le traitement par l'acide zolédronique. Les niveaux d'adhésion au traitement variaient également de la première à la seconde cohorte. La proportion des nouveaux utilisateurs ayant une adhésion au traitement de 80 % ou plus deux années suivant la date index était de 52,4 % parmi ceux de la première cohorte et de 81,8 % chez ceux de la seconde cohorte. Le niveau socioéconomique croissant, l'antécédent d'asthme, de maladies pulmonaires obstructives chroniques ou d'emphysème et l'antécédent de dépression étaient les trois variables hautement associées à la non-persistance et à la non-adhésion au traitement chez les personnes de la première cohorte. Seule la variable du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose reçu à la date index avait le même profil d'association chez les personnes de la seconde cohorte. Par ailleurs, moins de 3 personnes sur 10 de la première cohorte étaient persistantes aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D deux ans après la date index et avaient un niveau d'adhésion au traitement de 80 % ou plus sur deux ans. Seul le taux de persistance des personnes de la seconde cohorte était plus élevé, soit de 4 personnes sur 10 deux ans après la date index.

Persistance et adhésion

Une relation progressive existe entre le niveau d'adhésion et la réduction du risque de fractures de fragilisation [Siris *et al.*, 2006]. Les bienfaits antifractures commenceraient à un niveau d'adhésion d'environ 50 % et s'accroîtraient à un niveau d'adhésion de 75 % ou plus [Siris *et al.*, 2006]. Malheureusement, la vaste étude américaine d'où proviennent ces résultats a aussi montré que seulement 43 % des nouvelles utilisatrices de bisphosphonate oraux répertoriées entre juillet 1999 et décembre 2001 et suivies durant deux années avaient un niveau d'adhésion de 80 % ou plus. La persistance au traitement au cours de la même période était encore moindre, soit de 20 %. La faible adhésion aux traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose occasionne des fractures de fragilisation qui seraient évitables ainsi que des coûts additionnels [Sheehy *et al.*, 2009; McCombs *et al.*, 2004].

Au Québec, chez les personnes couvertes par le RPAM, 52,4 % des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate avaient un niveau d'adhésion de 80 % ou plus après deux ans. Le taux de persistance donnait quant à lui des proportions respectives de 33,1 % et de 34,8 % si les personnes avaient amorcé leur traitement avec l'alendronate ou le risédronate. L'usage

moins répandu de la prise hebdomadaire des bisphosphonates oraux pourrait expliquer en partie les résultats inférieurs d'adhésion et de persistance observés dans des études antérieures [Zambon *et al.*, 2008; Downey *et al.*, 2006; Ettinger *et al.*, 2006; Siris *et al.*, 2006; Hamilton *et al.*, 2003]. L'absence du dénosumab et de l'acide zolédronique dans les options de traitement des précédentes études québécoises [Sheehy *et al.*, 2009; Blouin *et al.*, 2007] ou dans celles réalisées ailleurs ne devrait pas être étrangère à la faiblesse de la persistance et de l'adhésion rapportée [Burden *et al.*, 2012; Gallagher *et al.*, 2008; Downey *et al.*, 2006; Ettinger *et al.*, 2006; Siris *et al.*, 2006; McCombs *et al.*, 2004; Hamilton *et al.*, 2003]. La fréquence réduite d'administration du dénosumab et de l'acide zolédronique par rapport à celle de l'alendronate et du risédronate de même que la durée plus courte du suivi du dénosumab seraient d'autres facteurs possiblement responsables des résultats plus favorables observés dans la présente étude. À cela s'ajoutent la prévalence supérieure d'utilisateurs de quatre classes pharmacothérapeutiques ou plus, l'antécédent de fractures de fragilisation, de diagnostic d'ostéoporose, de test de mesure de la DMO ainsi que davantage de comorbidités et d'usage de médicaments chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique.

Par ailleurs, le coût du dénosumab et de l'acide zolédronique des fabricants originaux est plus de cinq fois supérieur à celui de l'alendronate et du risédronate, en traitement hebdomadaire, et leur mode d'administration nécessite la plupart du temps l'intervention d'un professionnel [RAMQ, 2013b]. L'arrivée d'un équivalent générique de l'acide zolédronique à une concentration indiquée pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique ou son équivalent chez l'homme rend cette option plus abordable. Un écart de plus de 2,5 fois demeure néanmoins entre le coût des versions génériques de l'alendronate ou du risédronate et celui de l'acide zolédronique. Quant au dénosumab, seule la marque brevetée est disponible pour le moment, à cinq fois le coût des versions génériques de l'alendronate ou du risédronate. L'augmentation du risque d'eczéma et d'hypocalcémie durant l'usage du dénosumab et la réaction pseudogrippale de même que le risque d'insuffisance rénale aiguë liés à l'usage de l'acide zolédronique sont d'autres facteurs à considérer avant de préférer ces options de traitement à l'efficacité comparable à celle de l'alendronate et du risédronate [Sieber *et al.*, 2013; Dore, 2012; Bridgeman et Pathak, 2011]. La catégorie d'âge de 80 ans ou plus pourrait aussi être considérée pour le choix du dénosumab ou de l'acide zolédronique, puisque cette variable était associée à la non-persistance, mais pas à la non-adhésion.

Antécédent d'insuffisance rénale chronique

Les bisphosphonates sont relativement tous contre-indiqués chez les personnes souffrant d'une insuffisance rénale grave, selon la monographie de cette classe de médicaments révisée en février 2014 [APhC, 2014]. Or, l'insuffisance rénale chronique a été documentée chez un peu plus de 3 % des nouvelles utilisatrices d'alendronate, de risédronate ou d'acide zolédronique. Cette proportion était de 6,2 % chez les nouvelles utilisatrices de dénosumab. L'antécédent d'insuffisance rénale chronique a été observé chez 6,7 % des hommes ayant amorcé le traitement par l'alendronate, chez 7,7 % de ceux ayant débuté par le risédronate et chez 5,2 % de ceux ayant amorcé leur traitement par l'acide zolédronique. Cet antécédent a été trouvé chez 14,4 % des hommes ayant commencé leur traitement pharmacologique par le dénosumab. Une définition de l'insuffisance rénale chronique différente de celle considérée dans la présente étude (tableau A2) aurait mené à des estimations différentes. À titre d'exemple, dans leur étude, Siris et ses collaborateurs ont évalué à 0,3 % la proportion des 35 537 nouvelles utilisatrices d'alendronate ou de risédronate ayant un antécédent d'insuffisance rénale [Siris *et al.*, 2006]. Ces auteurs ont basé leur recherche de l'antécédent d'insuffisance rénale chronique uniquement

sur l'historique médical dans les six mois précédant la date index, d'où, probablement, leur estimation inférieure à celle de la présente étude.

La fréquence relativement élevée de nouvelles utilisatrices, et surtout des nouveaux utilisateurs, de bisphosphonate tant oraux que parentéraux amène des questionnements. Certains cliniciens sont-ils informés de la contre-indication de l'usage des bisphosphonates en présence d'insuffisance rénale grave? Il faut toutefois préciser que cette contre-indication présente dans la monographie des bisphosphonates révisée en février 2014 n'apparaissait pas dans celle d'octobre 2011 [APhC, 2014].

Déterminants de la non-persistance et de la non-adhésion

L'administration à jeun et des effets indésirables comme la dyspepsie ou la nausée peuvent influencer défavorablement sur l'adhésion aux principaux traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose que sont l'alendronate et le risédronate [APhC, 2014; Osterberg et Blaschke, 2005]. D'autres déterminants importants de la non-persistance et de la non-adhésion ont été reconnus chez les nouveaux utilisateurs d'un traitement pharmacologique de première intention. Le niveau socioéconomique, l'antécédent d'asthme, de maladies pulmonaires obstructives chroniques ou d'emphysème et l'antécédent de dépression étaient les trois variables les plus fortement associées statistiquement à la non-persistance et à la non-adhésion au traitement chez les personnes de la première cohorte. Le traitement contre l'ostéoporose reçu à la date index était la seule variable la plus fortement associée statistiquement à la non-persistance et à la non-adhésion au traitement chez les personnes de la seconde cohorte.

Parmi les autres variables testées par Gallagher et ses collaborateurs [2008], la formulation du bisphosphonate oral à prise quotidienne, la présence d'un antécédent de problème touchant la portion haute du tractus gastro-intestinal et l'usage de corticostéroïdes ou de médicaments contre des affections de la portion haute du tractus gastro-intestinal ont été associés à la non-persistance et à la non-adhésion aux bisphosphonates oraux. La fréquence de la prise des bisphosphonates oraux n'a pas été considérée dans la présente étude vu l'usage très répandu maintenant de la formulation hebdomadaire. Par contre, la présence d'un antécédent de problème touchant la portion haute du tractus gastro-intestinal ainsi que l'usage de corticostéroïdes ou de médicaments contre des affections de la portion haute du tractus gastro-intestinal ont été considérés. À cet égard, seule la présence d'un antécédent de problème touchant la portion haute du tractus gastro-intestinal (maladies de l'œsophage) a été associée à la non-persistance et à la non-adhésion des nouveaux utilisateurs du traitement de première intention récemment suivis au Québec. Les particularités respectives des populations d'où proviennent les résultats pourraient expliquer pourquoi l'antécédent d'usage de corticostéroïdes ou de médicaments (Anti-H2 ou IPP) indiqués pour des affections de la portion haute du tractus gastro-intestinal ne sont pas des déterminants de la non-persistance et de la non-adhésion chez les personnes couvertes par le RPAM du Québec.

L'antécédent de test de mesure de la DMO dans les deux années précédant la date index s'est révélé un déterminant de l'arrêt du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose d'après une étude québécoise [Blouin *et al.*, 2007]. Cette association n'a pas été observée au cours de la présente étude. Le changement de paradigme dans la cible de traitement y est probablement pour quelque chose. Par le passé, l'intérêt portait sur le traitement de la DMO alors que, maintenant, les cibles sont plutôt la prévention et le traitement de l'ostéoporose et des fractures [Papaioannou *et al.*, 2010; Brown et Josse, 2002].

La moins bonne persistance à l'alendronate chez les personnes ayant un niveau

socioéconomique plus élevé pourrait s'expliquer par la publication d'articles sur les cas d'ostéonécrose des maxillaires ou de fractures atypiques du fémur [Park-Wyllie *et al.*, 2011; Giusti *et al.*, 2010]. La véracité d'une telle hypothèse reste à confirmer d'après la revue de la littérature scientifique effectuée. Une analyse complémentaire à partir des données de la présente étude a été réalisée pour vérifier si la persistance au traitement a diminué depuis 2010, année où ces effets secondaires ont été davantage publicisés [Giusti *et al.*, 2010]. La persistance au traitement pharmacologique contre l'ostéoporose s'est révélée similaire chez les nouveaux utilisateurs entrés dans l'étude en 2010 et les nouveaux utilisateurs entrés avant 2010 ($p = 0,1402$).

Une revue de la littérature sur le concept général d'adhésion au traitement pharmacologique de diverses pathologies a permis de repérer différents déterminants de la non-adhésion : la présence de problèmes psychologiques, et particulièrement la dépression, le traitement d'une affection asymptomatique, les effets indésirables de la médication, un manque de confiance dans les bienfaits attendus du traitement, une méconnaissance des avantages du traitement, la complexité du traitement, le coût du médicament, la coassurance ou les deux [Osterberg et Blaschke, 2005]. Seule la dépression a été formellement reconnue comme déterminant de la non-persistance et de la non-adhésion chez les personnes couvertes par le RPAM du Québec ayant amorcé leur traitement pharmacologique contre l'ostéoporose par l'alendronate ou le risédronate. L'antécédent de maladie de l'œsophage (RTR = 1,06, RC = 1,16) et la prise d'AINS (RTR = 1,03, RC = 1,07) ont été également déterminants chez ces nouveaux utilisateurs, ce qui pourrait être lié à une plus forte probabilité de dyspepsie et de nausées occasionnées par la prise de bisphosphonates, deux effets indésirables qui nuisent à l'adhésion à ces médicaments.

Usage antérieur d'un bisphosphonate

Le pourcentage de nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique ayant fait usage d'un bisphosphonate oral avant la date index était respectivement de 74,3 % et 79,9 % chez les femmes et de 69,2 % et 70,3 % chez les hommes. Ces pourcentages sont relativement faibles par rapport aux valeurs attendues compte tenu des critères de paiement restrictifs du dénosumab ou de l'acide zolédronique impliquant une intolérance sérieuse ou une contre-indication à l'usage d'un bisphosphonate oral [RAMQ, 2013b]. On pourrait expliquer en partie ces faibles pourcentages d'usage antérieur d'au moins un bisphosphonate par la période de deux années considérée avant la date index pour la recherche de cet antécédent d'usage. L'application d'une condition d'assurabilité continue de plus de deux années avant la date index aurait par contre mené à l'exclusion d'une trop grande proportion de nouveaux utilisateurs, favorisant ainsi une sous-représentation. Par ailleurs, l'usage d'échantillons de bisphosphonates oraux a peut-être permis à un certain nombre de personnes de constater leur difficulté à les tolérer et aurait incité leur médecin à passer au dénosumab ou à l'acide zolédronique.

Usage de suppléments de calcium et de vitamine D

Les lignes directrices de pratique clinique 2010 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada suggèrent différents moyens pour encourager la bonne santé osseuse, dont l'absorption de 1 200 mg de calcium (par le régime alimentaire et des suppléments) et la prise quotidienne d'une dose de 800 à 2 000 unités de vitamine D [Papaioannou *et al.*, 2010]. Les fichiers numériques de la RAMQ que nous avons consultés ne nous renseignent pas sur l'apport alimentaire en calcium. Par contre, ils nous informent sur l'usage de suppléments de calcium et de vitamine D obtenus sur ordonnance. À cet égard, la présente étude montre une différence notable entre la proportion des nouvelles utilisatrices ayant un antécédent d'usage de

suppléments de calcium et de vitamine D et celle des nouveaux utilisateurs commençant l'usage de l'alendronate ou du risédronate. Un peu plus de la moitié des nouvelles utilisatrices et seulement le tiers des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate avaient pris ces deux suppléments à un moment ou un autre au cours des deux années précédant la date index. Ces proportions étaient plus élevées à la fois (environ 80 %) chez les nouvelles utilisatrices et les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique. Le moins bon état de santé des personnes de la seconde cohorte par rapport à celui des personnes de la première cohorte n'est probablement pas étranger à leur proportion plus élevée d'antécédent d'usage de suppléments de calcium et de vitamine D.

Les faibles taux de persistance et de niveau d'adhésion obtenus quant aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D après deux années de suivi chez les nouveaux utilisateurs montrent un écart entre la pratique et la prise en charge optimale des patients à risque de fractures de fragilisation [Papaioannou *et al.*, 2010]. L'usage d'un supplément de vitamine D sans calcium aurait pu être une pratique courante vu sa carence plus fréquente, particulièrement chez les personnes âgées ne bénéficiant que d'une faible exposition au soleil [HAS, 2006]. Il n'en est rien puisque les antécédents d'usage de l'un ou l'autre de ces suppléments impliquait des proportions marginales de nouveaux utilisateurs des traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose. Par ailleurs, certains nouveaux utilisateurs pourraient avoir cessé l'usage de suppléments combinés de calcium et de vitamine D malgré leur couverture par le RPAM, car il serait plus facile d'en avoir une grande quantité en vente libre.

Messages clés

- Les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate étaient moins malades comparativement aux nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique.
- Les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate montraient un taux de persistance et un niveau d'adhésion nettement inférieurs à ceux des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique.
- La concomitance d'usage des suppléments de calcium et de vitamine D était faible malgré la nécessité d'un apport suffisant de ces suppléments pour garantir l'efficacité des quatre traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose ciblés.
- Plusieurs déterminants de la non-persistance et de la non-adhésion ont été reconnus, ce qui devrait faciliter l'élaboration de programmes et améliorer leur efficacité en vue de l'augmentation de la persistance et de l'adhésion, deux conditions essentielles au succès d'un traitement médicamenteux.
- Les efforts déployés pour augmenter la persistance et l'adhésion devraient viser principalement les utilisateurs d'alendronate ou de risédronate, soit les traitements de première intention d'une efficacité clinique équivalente à celle du dénosumab ou de l'acide zolédronique, mais dont le coût est nettement inférieur.

Limites de l'étude

Les sources de renseignements utilisées comportent des données de facturation et non d'utilisation et elles n'incluent que les personnes couvertes par le RPAM. Les données de facturation peuvent ainsi mener à surestimer la persistance et l'adhésion aux traitements pharmacologiques. De plus, les BDA contiennent peu d'information sur des variables potentiellement confondantes qui influent sur le traitement et les événements étudiés. Par exemple, ces sources ne comportent pas les résultats d'analyses cliniques comme ceux de la

DMO, elles n'indiquent pas la gravité de l'état, la durée des symptômes, l'efficacité du traitement ou ne donnent pas de précisions sur les habitudes de vie comme l'exercice, la diète, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'usage d'échantillons de médicaments sur ordonnance et la prise de médicaments en vente libre tels que les suppléments de calcium et de vitamine D. Le niveau d'adhésion au traitement des personnes ayant utilisé des échantillons aurait pu être sous-estimé. Le risque d'une classification incorrecte à cause de l'absence de cette information était possible, mais il devrait être faible. Par ailleurs, le paiement pour les hommes du dénosumab et de l'acide zolédronique par la mesure du patient d'exception du RPAM pourrait avoir engendré une sous-estimation de leur nombre. Certains hommes s'étant vu refuser ce privilège auraient pu choisir de payer en entier l'un de ces deux médicaments, ce qui n'apparaîtrait pas dans les BDA consultées. La durée plus courte du suivi possible des nouveaux utilisateurs de dénosumab par rapport à celle liée aux autres options de traitement ciblées pourrait être vue comme un biais. Cette différence a toutefois été considérée au moment de l'analyse statistique. Pour plus de prudence, une analyse complémentaire imposant une fin de suivi à deux ans a montré des résultats inchangés quant à la persistance au dénosumab et à l'acide zolédronique.

La précision des diagnostics rapportés dans le fichier sur les soins médicaux payés à l'acte peut représenter une autre limite, ce que l'accès à MED-ÉCHO aurait pu atténuer. L'accès à cette banque de données aurait aussi permis d'estimer le nombre et la durée des séjours hospitaliers, un des indicateurs généraux de l'état de santé que l'on aurait souhaité documenter. La validité des données du fichier sur les soins médicaux payés à l'acte s'est malgré tout révélée très acceptable pour documenter les fractures de fragilisation non vertébrales lorsque l'on intègre les codes d'acte associés aux codes de diagnostic [Hudson *et al.*, 2013; Jean *et al.*, 2012; Tamblyn *et al.*, 2000]. Les BDA offrent d'autres avantages dont l'absence d'un biais de rappel associé aux enquêtes réalisées chez les utilisateurs de médicaments [West *et al.*, 1995] et la possibilité d'estimer la persistance et l'adhésion réelles au traitement, qui ne sont pas évaluables au moyen d'essais cliniques.

Par ailleurs, les personnes les plus à risque de fracture ont tendance à avoir une meilleure persistance ou adhésion à leur traitement. Cette influence a été atténuée lors des analyses multivariées. Enfin, la politique restrictive du RPAM pour le remboursement du dénosumab et de l'acide zolédronique pourrait avoir augmenté le niveau d'adhésion ou le taux de persistance si on les prescrit surtout aux personnes plus à risque de fractures.

L'étude descriptive réalisée a l'avantage d'être plus inclusive et représentative de la réalité que les essais cliniques dont les paramètres sont plus restrictifs. Tant les nouveaux utilisateurs d'un traitement de première intention que les nouveaux utilisateurs d'un traitement de deuxième intention y ont été considérés. Les deux groupes n'ont pu être comparés statistiquement l'un à l'autre parce que la condition d'indépendance n'était pas respectée. Des ajustements ont néanmoins été faits dans chacun des deux groupes lors des analyses statistiques afin de limiter l'effet du biais de sélection et du biais d'indication inhérents aux études descriptives. Des analyses de sensibilité ont permis d'évaluer si les principaux résultats étaient tributaires de la méthode employée. Aucune différence inattendue n'est ressortie des analyses de sensibilité.

CONCLUSION

L'étude a permis de décrire et de comparer l'usage récent des principaux traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose chez les personnes de 50 ans et plus couvertes par le régime public d'assurance médicaments. Elle a également permis d'estimer le taux de persistance et le niveau d'adhésion aux principaux traitements pharmacologiques utilisés en prévention et en traitement de l'ostéoporose. La littérature scientifique montre un niveau d'atteinte sous-optimal de ces deux variables en situation réelle d'usage de l'alendronate et du risédronate.

Ces résultats seront très utiles pour les cliniciens. À notre connaissance, nous disposons pour la première fois de données sur l'usage du dénosumab et de l'acide zolédronique en situation réelle au Québec. Ces données sont majeures vu l'importance de ces nouveaux traitements pharmacologiques. De plus, dans la littérature scientifique, il existe très peu de données sur les hommes traités contre l'ostéoporose. Enfin, les résultats favorisent une meilleure compréhension des déterminants susceptibles d'améliorer la persistance et l'adhésion aux traitements pharmacologiques de l'ostéoporose. Les principaux déterminants de la non-persistance et de la non-adhésion observés chez les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate sont le niveau socioéconomique croissant, l'antécédent d'asthme, de maladies pulmonaires obstructives chroniques ou d'emphysème et la dépression. Quant aux déterminants de la non-persistance et de la non-adhésion chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou de l'acide zolédronique, la présente étude en a reconnu deux, soit le traitement contre l'ostéoporose reçu à la date index et le sexe. La prise en considération de ces déterminants durant le suivi devrait permettre d'augmenter nettement le taux de persistance, le niveau d'adhésion et, par le fait même, les avantages de ces traitements. Des programmes de formation et de rappel indépendants de l'industrie innovatrice offerts par les prescripteurs ou les pharmaciens seraient une intervention à considérer afin d'optimiser les résultats obtenus. Laisser l'industrie innovatrice offrir ces services engendrera de la résistance relativement au changement de fabricant lorsque leurs médicaments auront trouvé leur équivalent générique. Quoi qu'il en soit, le taux de persistance et le niveau d'adhésion supérieurs observés chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique par rapport aux taux estimés pour l'alendronate et le risédronate ne devraient pas être les seuls critères pour faire un choix éclairé de traitement. Il faut se rappeler que les personnes qui prenaient le dénosumab ou l'acide zolédronique étaient plus malades, que ces médicaments sont plus coûteux que l'alendronate ou le risédronate sous leur forme générique et que, même s'ils sont généralement bien tolérés, certains de leurs effets indésirables peuvent faire hésiter à les administrer. L'arrivée d'un équivalent générique de l'acide zolédronique à une concentration indiquée pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique ou son équivalent chez l'homme rend cette option plus abordable. Un écart de plus de 2,5 fois demeure néanmoins entre le coût des versions génériques de l'alendronate ou du risédronate et celui de l'acide zolédronique. Quant au dénosumab, seule la marque brevetée est disponible pour le moment, à cinq fois le coût des versions génériques de l'alendronate ou du risédronate.

ANNEXE A

Tableaux liés à la méthodologie

Tableau A1 Médicaments indiqués contre l'ostéoporose et leurs dénominations communes

DÉNOMINATION COMMUNE (DC)	CODE DE DC
Traitements visés	
alendronate monosodique	47165
alendronate/cholécalficérol	47747, 47662
dénosumab	47842
risédronate sodique	47339
risédronate sodique/ calcium (carbonate de)	47630
zolédronique (acide)	47386
Exclusions	
étidronate disodique	39796
étidronate disodique/ calcium (carbonate de)	47142
tériparatide	47515
Déterminants	
<i>Calcium</i>	
calcium (acétate de)	47057
calcium (carbonate de et autres)	45552
calcium (carbonate de)	1664
calcium (carbonate de)/ calcium (gluconolactate de)	1261
calcium (carbonate de)/ vitamine D	47351
calcium (chlorure de)	1274
calcium (citrate de)/ vitamine D	46666
calcium (gluconate de)	1300
calcium (gluconate de)/ calcium (glucoheptonate de)	40524
calcium (gluconate de)/calcium (lactate de)	47790
calcium (gluconate de)/calcium (lactate de)/vitamine D	47851
calcium (gluconogalactogluconate de)	1352
calcium (lactate de)	1313
<i>Calcitonine</i>	
calcitonine de saumon (synthétique)	40862
calcitonine de saumon (synthétique)	46589
<i>Estrogène</i>	
estradiol (17-béta)	34232
estrogènes (estérifiés)	43072
estradiol-17B	45488
estrogènes conjugués synthétiques	45583
estradiol-17B/noréthindrone acétate	46242
estropipate	47031
estradiol-17B/ noréthindrone (acétate de)	47374
estradiol-17B/lévonorgestrel	47748
<i>Modulateur sélectif des récepteurs estrogéniques</i>	
raloxifène (chlorhydrate de)	47340

DÉNOMINATION COMMUNE (DC)	CODE DE DC
<i>Vitamine D</i>	
alendronate/cholécalciférol	47747, 47662
alfacalcidol	41642
calcitriol	40589
cholécalciférol	45484
dihydrotachystérol	19869
doxercalciferol	47419
ergocalciférol	47036
vitamine D	45295

Tableau A2 Définition et codage des variables considérées lors de la description des nouveaux utilisateurs des traitements contre l'ostéoporose visés à partir des banques de données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec

VARIABLE	DÉFINITION	CODAGE
Renseignements à la date index* des ordonnances antiostéoporotiques visés dans les BDA de la RAMQ		
Âge	Âge en année	Une catégorie pour chaque âge
Niveau socioéconomique	Très bas (code de plan (CP) 17,18,33), bas (CP 10,11,14,15,16,21,23), moyen (CP 22), élevé (CP 20,30,50)	Une catégorie par niveau
Date index de l'ordonnance	Jour / mois / année	Une catégorie pour chaque jour
Discipline médicale du médecin prescripteur	Domaines de valeur pour les médecins	Une catégorie par domaine de valeurs
Antécédents médicaux dans les 5 années précédant la date index et dans les 2 années pour l'usage de médicament sauf pour les exclusions liés aux médicaments où l'historique de 5 années a été considéré		
Indicateur général de l'état de santé		
Classes pharmacothérapeutiques en usage	Nombre de classes différentes de l'American Hospital Formulary Service (AHFS) en usage	Une catégorie par pointage
Variables liées à l'ostéoporose		
Fracture non vertébrale	Hanche / fémur (CIM-9+ : 8200–8209, 8210–8219, codes d'acte : 2695, 2638, 2715, 2687, 2716, 2714, 2739, 2740, 2688, 2689, 2742, 2667, 2690, 2673, 9589, 9590, 2410, 2333, 2849, 2637, 18105, 18106, 2661, 2665, 2675, 2842, 2660, 18012), bassin (CIM-9 : 8080–8089, codes d'acte : 2578, 2581, 2584, 2580, 2579, 2583, 2771, 2772, 2773, 2707, 2935, 18081, 18082, 2572, 18084, 18086, 18087, 18083, 18085), avant-bras / coude (CIM-9 : 8130–8133 codes d'acte : 2612, 2636, 2624, 2649, 2570, 2571, 2586, 2587, 2589, 2599, 2651, 2652, 2769, 2361, 2770, 2404, 2039, 2834, 2222, 2230, 18063, 18062, 2595, 2569, 2585, 2588, 2645, 2768), poignet (CIM-9 : 8134, 8135, 8140–8141, codes d'acte : 2654, 2735, 2736, 2618, 2642, 2620, 2643, 2409, 2038, 18065, 18152, 18048, 18102, 18053, 18064, 18045, 18046, 18047), épaule / humérus (CIM-9 : 810, 811, 812, codes d'acte : 2537, 2559, 2534, 2536, 2608, 2633, 2911, 2609, 2640, 2634, 2610, 2912, 2635, 2921, 2605, 2568, 2630, 2606, 2598, 2631, 2655, 2607, 2632, 2370, 2407, 2833, 2824, 18141, 18100, 18101, 2531, 2590, 2592, 2593, 2594, 2641)	oui / non

VARIABLE	DÉFINITION	CODAGE
Fracture vertébrale	Vertèbres / sacrum / coccyx (CIM-9 : 805–806, codes d'acte : 9568, 9569, 9570, 9571, 9572, 9573, 9574, 9575, 9576, 9577, 2582, 2214, 2226)	oui / non
Diagnostic d'ostéoporose	CIM-9: 733.0	oui / non
Densité minérale osseuse (DMO)	Codes d'acte pour une demande d'ostéodensitométrie (8243, 8245, 8246, 8247)	oui / non
Usage non associé à l'ostéoporose post-ménopausique (exclusions)	CIM-9 : 140.0 à 208.9 (cancers malins), ordonnance de clodronate (DC‡ 47001) ou de pamidronate (DC 45628), ordonnance de dénosumab (DIN 02368153, dénommé commercialement Xgeva) ou d'acide zolédronique (DIN 02248296, dénommé commercialement Zometa) tous deux remboursés dans un contexte oncologique, maladie de Paget (CIM-9 : 731.X ou ordonnance de bisphosphonate à dose élevée), antécédent d'usage d'un traitement anti-androgène non stéroïdien (bicalutamide (DC 46297, 47162), flutamide (DC 44554), nilutamide (DC 47003)) ou antécédent d'usage d'un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole (DC 46316, 47166), exémestane (DC 46675, 47388), létrozole (DC 46383, 47251)), maladie céliaque (CIM-9 : 579.0), syndrome de Cushing (CIM-9 : 255.0), hypercalcémie (CIM-9 : 275.4), hyperparathyroïdie (CIM-9 : 252.0 et codes d'acte d'excision 6185, 6186), ostéomalacie (CIM-9 : 268.2) et ostéopétrose (CIM-9 : 756.5)	oui / non
Comorbidités		
Maladie d'Alzheimer ou autres démences	CIM-9 : 290.X, 294.1, 294.8, 294.9, 331.X, 334.X ou médicament indicateur : donépézil (DC 46384, 47352), galantamine (DC 46767, 47415), rivastigmine (DC 46673, 47368), mémantine (DC 47542)	oui / non
Asthme / maladies pulmonaires obstructives chroniques / emphysème	CIM-9 : 490.X-494.9, 496.X	oui / non
Cataracte	CIM-9 : 366.X	oui / non
Convulsion	CIM-9 : 780.3	oui / non
Insuffisance rénale chronique	CIM-9: 582.X, 583.X, 585.X, 586.X, 403.X ou présence d'au moins une ordonnance de calcium élémentaire (DC 47057, 45552, 1664, 1261, 47351, 1274, 46666, 1300, 40524, 47790, 47851, 1352, 1313) à une dose ≥ 2 000 mg/jour au moins 30 jours consécutifs incluant les dosettes (2 000 mg de calcium élémentaire équivaut à quatre comprimés 1 250 mg de carbonate de calcium)	oui / non

VARIABLE	DÉFINITION	CODAGE
Dépression	CIM-9 : 296.2, 296.3, 296.6, 296.7, 296.8, 298.0, 300.4, 309.0, 309.1, 311.X	oui / non
Diabète	CIM-9 : 250.X	oui / non
Syncopes et collapsus / anomalies de la démarche / hypotension orthostatique	CIM-9 : 458.0, 780.2, 781.2 ou présence d'au moins une ordonnance de florinef (DC 03952)	oui / non
Hyperthyroïdie	CIM-9 : 242.X, 245.1	oui / non
Arthrite inflammatoire	CIM-9 : 274.X, 710.0, 714.X	oui / non
Maladies inflammatoires abdominales	CIM-9 : 555.X, 556.X, 558.X, 564.1	oui / non
Diagnostics associés à l'usage de gastroprotection	CIM-9 : 530.0 à 535.9, 578.X	oui / non
Maladies de l'œsophage	CIM-9 : 530.X	oui / non
Maladies du foie	CIM-9 : 570.X-571.9	oui / non
Obésité	CIM-9 : 278.0	oui / non
Parkinson	CIM-9 : 332.X, 333.0 ou une ordonnance de médicaments indicateurs : lévodopa / bensérazine (DC 41824, 46665), lévodopa / carbidopa / entacapone (DC 47733), rasagiline (DC 47627), sélégiline (DC 45544)	oui / non
Infarctus du myocarde ou angine	Infartus du myocarde (CIM-9 : 410-410.9, 412), angine (CIM-9: 413, 413,9)	oui / non
Insuffisance cardiaque	CIM-9 : 428-428.9	oui / non
Maladies cérébrovasculaires	CIM-9 : 430-438.9	oui / non
Angioplastie	Codes d'acte 00114, 00631, 00632, 00662, 09302, 09303, 20520, 20521, 20522, 20523, 20524, 20525	oui / non
Cathétérisme cardiaque	Codes d'acte 00300, 09493, 09410, 09434, 0566, 0567, 0300, 0525	oui / non
Angiographie coronarienne	Codes d'acte 00224, 00225, 20506, 0294	oui / non

VARIABLE	DÉFINITION	CODAGE
Pontage coronarien	Codes d'acte 04601, 04602, 04603, 04604, 04605, 04606, 04607, 04608, 04611, 04612, 04022, 04860, 04861, 04862, 04863, 04864, 04865, 4351, 4352, 4313, 4314, 4315, 4316, 4317	oui / non
Immunosuppresseur	Codes d'acte référant à la transplantation du cœur (00763, 00767, 09350), du foie (09377, 09378, 09379, 09380, 09381, 09490), des poumons (00767, 04530) et des reins (09489, 00771, 00773, 00774, 00775, 00776) ou une ordonnance d'azathioprine (DC 754), cyclosporine (DC 44060, 46329), de sirolimus (DC 46736, 47411), mycophénolate mofétil (DC 47767), mycophénolate sodique (DC 47559) ou de tacrolimus (DC 46483)	oui / non
Antécédents d'usage de médicaments		
Bisphosphonate oral avant le dénosumab	DC 47165, 47747, 47662, 47339, 47630, 39796, 47142	oui / non
Bisphosphonate oral avant le zolédronate	DC 47165, 47747, 47662, 47339, 47630, 39796, 47142	oui / non
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	DC 47309, 47412, 47389, 47534, 47282, 47354, 47135, 47207, 47763, 47764, 47333, 47413, 47889, 47259, 47369	oui / non
Anticonvulsivants	DC 1404, 45591, 37872, 44073, 3757, 47100, 47847, 47110, 47463, 5434, 5629, 6097, 47430, 7345, 7358, 43462, 43449, 47571, 8047, 47875, 47229, 39393, 38951, 47080	oui / non
Phénytoïne ou phénytoïne sodique	DC 43462, 43449	oui / non
Benzodiazépines	DC 3501, 43488, 1807, 14768, 2717, 4095, 37950, 45492, 42045, 6786, 41590, 39029	oui / non
Bêta-bloquants	DC 45463, 43670, 47355, 47199, 47021, 45243, 38275, 46763, 40563, 42162, 39016, 45408, 8229, 44866, 38314	oui / non
Corticostéroïdes oraux	DC 2197, 2587, 4550, 6175, 7956, 8008, 8021 (calcul de l'équivalent en prednisone orale par jour pendant une période de trois mois consécutifs, codes de forme suivant 754, 2262, 116, 203)	oui / non
Anti-H2	DC 38366, 38756, 45618, 45460, 45491, 43163	oui / non

VARIABLE	DÉFINITION	CODAGE
IPP	DC 47850, 47418, 47140, 45519, 47622, 47616, 47234, 47432	
Glitazones	DC 47392, 46862, 47371, 47652	oui / non
Autres médicaments antidiabétiques	DC 47151, 91, 1937, 47329, 47427, 4264, 47424, 47615, 47586, 47536, 47749, 39133, 18335, 44164, 44151, 39120, 41655, 45415, 44476, 47206, 47426, 39159, 4888, 39172, 45483, 44996, 39185, 18296, 43033, 44489, 44502, 45531, 45534, 47965, 5824, 47392, 47357, 47371, 47652, 46862, 47964, 47832, 9672	oui / non
Estrogènes (femmes seulement)	DC 34232, 43072, 45488, 45583, 46242, 47031, 47374, 47748	oui / non
Calcitonine	DC 40862, 46589	oui / non
Raloxifène (femmes seulement)	DC 47340	oui / non
Supplément de calcium seul	DC 47057, 45552, 1664, 1261, 1274, 1300, 40524, 47790, 1352, 1313	oui / non
Supplément de vitamine D seul	DC 47747, 41642, 40589, 45484, 19869, 47419, 47036, 45295, 47662	oui / non
Nitrates	DC 3029, 47104, 6513, 47611, 9919, 42864	oui / non
Agonistes des opiacés	DC 38496, 47567, 45490, 585, 598, 47155, 2119, 47038, 3809, 4615, 5239, 5603, 45373, 46707, 44541, 43527, 6305, 6708, 47908, 6799, 6838, 47228, 45178, 47654	oui / non
Codéine 30 mg/co avec ou sans acétaminophène	DIN 608882, 666130, 789828, 1999648, 2209748, 2232658, 2254271, 593451, 2009757, 2243979	oui / non
Toutes les autres teneurs de codéine et autres opiacés§	DIN 621463, 666149, 1999656, 2254263, 2163748, 2163780, 2163799, 2230302, 50024, 470651, 497282, 544884, 779474 et DC 47567, 45490, 585, 598, 47038, 3809, 4615, 5239, 5603, 45373, 43527, 6305, 6708, 47908, 6799, 6838, 47228, 45178, 47654	oui / non
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	DC 143, 46353, 38184, 47327, 47078, 41694, 47059, 43150, 47122, 33803, 44749, 4745, 46654, 47506, 4810, 38691, 44359, 47385, 47084, 19752, 47890, 7462, 42019, 47346, 47107, 40381, 45592, 45407, 37664	oui / non
Antidépresseurs incluant les ISRS et ISRNa / lithium	DC 429, 442, 2522, 3198, 4784, 6578, 7280, 8294, 9698, 9906, 14781, 37443, 42058, 43137, 43696, 47005, 47285, 47408, 47714, 47317, 47553, 45504, 45633, 47093, 47061, 45630, 47118, 5330, 47071, 47237	oui / non

VARIABLE	DÉFINITION	CODAGE
Antipsychotiques	DC 1924, 3250, 4056, 4069, 4394, 5746, 6045, 7150, 7176, 8125, 8164, 9568, 9594, 9620, 9802, 33465, 34219, 34284, 37612, 38236, 40745, 41707, 41863, 43202, 43826, 45458, 45528, 45580, 47047, 47052, 47136, 47137, 47138, 47197, 47267, 47278, 47708, 47717, 47801, 47861	oui / non
Statines	DC 47609, 47232, 47083, 45500, 47604, 45570, 47595, 46860, 45564	oui / non
Diurétiques thiazidiques	DC 47823, 41772, 47412, 1976, 47320, 45572, 47534, 4537, 43397, 47354, 47040, 47207, 19440, 47764, 47449, 45408, 47301, 47655, 38158, 47413, 47440, 47369	oui / non
Thyroïdiens et antithyroïdiens	DC 5252, 5317, 40836, 8242	oui / non
Antiplaquettaires oraux**	DC 00143, 46353, 46486, 47307, 03094, 46077, 47365, 47834, 47866, 45617, 47402	oui / non
Anticoagulants oraux	DC 00013, 47802, 47653, 47756, 10205, 47390, 10218, 46604, 47944	oui / non

*Date index = date d'amorce d'un médicament à l'étude.

†9^e édition de la Classification internationale des maladies.

‡Dénomination commune.

§Excluant la codéine ≤ 15 mg/comprimé ou ≤ 15 mg/5 ml (DIN 816027,2163942,380571,593435,779458,2009889,2243978).

ISRS = inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, IRSNa = inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline.

**Pour l'acide acétylsalicylique (AAS), seules les posologies quotidiennes de 325 mg ou moins ont été considérées.

Tableau A3 Médicaments dont l'antécédent d'usage a été décrit

DÉNOMINATION COMMUNE (DC)	CODE DE DC
Biphosphonate oral avant le dénosumab ou l'acide zolédronique	
alendronate monosodique	47165
alendronate/cholécalficérol	47747, 47662
risédronate sodique	47339
risédronate sodique/ calcium (carbonate de)	47630
étidronate disodique	39796
étidronate disodique/ calcium (carbonate de)	47142
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	
candésartan cilexétil	47309
candésartan cilexétil/ hydrochlorothiazide	47412
éprosartan (mésylate d')	47389
éprosartan (mésylate d')/ hydrochlorothiazide	47534
irbesartan	47282
irbesartan/ hydrochlorothiazide	47354
losartan potassique	47135
losartan potassique/ hydrochlorothiazide	47207
olmésartan médoxomil	47763
olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide	47764
telmisartan	47333
telmisartan/ hydrochlorothiazide	47413
telmisartan/amlodipine	47889
valsartan	47259
valsartan/hydrochlorothiazide	47369
Anticonvulsivants	
carbamazépine	1404
clobazam	45591
clonazépam	37872
divalproex sodique	44073
éthosuximide	3757
gabapentine	47100
lacosamide	47847
lamotrigine	47110
lévétiracétam	47463
magnésium (sulfate de)	5434
méphénytoïne	5629
mesuximide	6097
oxcarbazépine	47430
phénobarbital	7345
phénobarbital sodique	7358
phénytoïne	43462
phénytoïne sodique	43449
prégabaline	47571
primidone	8047
rufinamide	47875
topiramate	47229
valproate sodique	39393
valproïque (acide)	38951
vigabatrin	47080

DÉNOMINATION COMMUNE (DC)	CODE DE DC
Benzodiazépines	
alprazolam	43501
bromazépam	43488
chlordiazépoxide (chlorhydrate de)	1807
clorazépate dipotassique	14768
diazépam	2717
flurazépam (chlorhydrate de)	4095
lorazépam	37950
midazolam	45492
nitrazépam	42045
oxazépam	6786
témazépam	41590
triazolam	39029
Bêta-bloquants	
acébutolol (chlorhydrate d')	45463
aténolol	43670
bisoprolol (fumarate de)	47355
carvédilol	47199
esmolol (chlorhydrate d')	47021
labetalol (chlorhydrate de)	45243
métoprolol (tartrate de)	38275
métoprolol (tartrate de)	46763
nadolol	40563
oxprénolol (chlorhydrate d')	42162
pindolol	39016
pindolol / hydrochlorothiazide	45408
propranolol (chlorhydrate de)	8229
sotalol (chlorhydrate de)	44866
timolol (maléate de)	38314
Corticostéroïdes	
cortisone	2197
dexaméthasone	2587
hydrocortisone	4550
méthylprednisolone	6175
prednisolone	7956, 8008
prednisone	8021
Gastroprotections	
<i>Anti-H2</i>	
cimétidine	38366
cimétidine (chlorhydrate de)	38756
cimetidine (chlorhydrate de)/ sodium (chlorure de)	45618
famotidine	45460
nizatidine	45491
ranitidine (chlorhydrate de)	43163
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)</i>	
dexlansoprazole	47850
esomeprazole (magnésium trihydraté)	47418
lansoprazole	47140
oméprazole	45519

DÉNOMINATION COMMUNE (DC)	CODE DE DC
oméprazole (base ou magnésien)	47622
pantoprazole (magnésien ou sodique)	47616
pantoprazole sodique	47234
rabéprazole sodique	47432
Glitazones	
pioglitazone (chlorhydrate de)	47392
rosiglitazone (maléate de)/ metformine (chlorhydrate de)	46862
rosiglitazone (maléate de)	47371
rosiglitazone (maléate de)/ glimepiride	47652
Autres médicaments prescrits aux diabétiques	
acarbose	47151
acétohexamide	91
chlorpropamide	1937
gliclazide	47329
glimépiride	47427
glyburide	4264
insuline aspart	47424
insuline aspart/ insuline aspart protamine	47615
insuline détémir	47586
insuline glargine	47536
insuline glulisine	47749
insuline isophane (boeuf et porc)	39133
insuline isophane (porc)	18335
insuline isophane bio-synthétique de séquence humaine	44164
insuline isophane semi-synthétique de séquence humaine	44151
insuline lente (boeuf et porc)	39120
insuline lente (porc)	41655
insuline lente bio-synthétique de séquence humaine	45415
insuline lente semi-synthétique de séquence humaine	44476
insuline lispro	47206
insuline lispro/ insuline lispro protamine	47426
insuline semilente (boeuf et porc)	39159
insuline sulfatée	4888
insuline ultralente (boeuf et porc)	39172
insuline ultralente bio-synthétique de séquence humaine	45483
insuline ultralente semi-synthétique de séquence humaine	44996
insuline zinc cristalline (boeuf et porc)	39185
insuline zinc cristalline (porc)	18296
insuline zinc cristalline (porc)/ insuline isophane (porc)	43033
insuline zinc cristalline bio-synthétique de séquence humaine	44489
insuline zinc cristalline semi-synthétique de séquence humaine	44502
insulines zinc cristalline et isophane bio-synthétiques de séquence humaine	45531
insulines zinc cristalline et isophane semi-synthétiques de séquence humaine	45534
linagliptine/metformine (chlorhydrate de)	47965
metformine (chlorhydrate de)	5824
pioglitazone (chlorhydrate de)	47392
répaglinide	47357
rosiglitazone (maléate de)	47371
rosiglitazone (maléate de)/ glimepiride	47652
rosiglitazone (maléate de)/ metformine (chlorhydrate de)	46862

DÉNOMINATION COMMUNE (DC)	CODE DE DC
saxagliptine/metformine (chlorhydrate de)	47964
sitagliptine/metformine	47832
tolbutamide	9672
Estrogènes (femmes seulement)	
estradiol (17-béa)	34232
estrogènes (estérifiés)	43072
estradiol-17B	45488
estrogènes conjugués synthétiques	45583
estradiol-17B/noréthindrone acétate	46242
estropipate	47031
estradiol-17B/ noréthindrone (acétate de)	47374
estradiol-17B/lévonorgestrel	47748
Calcitonine	
calcitonine de saumon (synthétique)	40862
calcitonine de saumon (synthétique)	46589
Modulateur sélectif des récepteurs estrogéniques (femmes seulement)	
raloxifène (chlorhydrate de)	47340
Suppléments de calcium sur prescription	
calcium (acétate de)	47057
calcium (carbonate de et autres)	45552
calcium (carbonate de)	1664
calcium (carbonate de)/ calcium (gluconolactate de)	1261
calcium (carbonate de)/ vitamine D	47351
calcium (chlorure de)	1274
calcium (citrate de)/ vitamine D	46666
calcium (gluconate de)	1300
calcium (gluconate de)/ calcium (glucoheptonate de)	40524
calcium (gluconate de)/calcium (lactate de)	47790
calcium (gluconate de)/calcium (lactate de)/vitamine D	47851
calcium (gluconogalactogluconate de)	1352
calcium (lactate de)	1313
Suppléments de vitamine D sur prescription	
alendronate/cholécalficérol	47747, 47662
alfacalcidol	41642
calcitriol	40589
cholécalficérol	45484
dihydrotachystérol	19869
doxercalciferol	47419
ergocalciferol	47036
vitamine D	45295
Nitrates	
dinitrate d'isosorbide	3029
isosorbide-5-mononitrate	47104
nitrite d'amyle	6513
oxyde nitrique	47611
trinitrate de glycéryle	9919
trinitrate de glycéryle (stabilisé)	42864

DÉNOMINATION COMMUNE (DC)	CODE DE DC
Agonistes des opiacés	
acétaminophène/ codéine (phosphate de)	38496
acetaminophène-tramadol hydrochlorure	47567
alfentanil (chlorhydrate d')	45490
aniléridine (chlorhydrate d')	585
aniléridine (phosphate d')	598
codéine (base et sulfate)	47155
codéine (phosphate de)	2119
fentanyl	47038
fentanyl (citrate de)	3809
hydromorphone (chlorhydrate d')	4615
lévorphanol (tartrate de)	5239
mépéridine (chlorhydrate de)	5603
méthadone (chlorhydrate de)	45373
méthadone (chlorhydrate de)	46707
morphine (chlorhydrate de)	44541
morphine (chlorhydrate ou sulfate de)	43527
morphine (sulfate de)	6305
opium (alcaloïdes d')	6708
oxycodone	47908
oxycodone (chlorhydrate d')	6799
oxymorphone (chlorhydrate d')	6838
remifentanil (chlorhydrate de)	47228
sufentanil (citrate de)	45178
tramadol (hydrochlorure de)	47654
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	
acétylsalicylique (acide)	143
acétylsalicylique (acide)	46353
acétylsalicylique (acide)/ codéine (phosphate de)	38184
célécoxib	47327
diclofénac (potassique ou sodique)	47078
diclofénac sodique	41694
diclofénac sodique/misoprostol	47059
diflunisal	43150
étodolac	47122
fenoprofène calcique	33803
flurbiprofène	44749
ibuprofène	4745
ibuprofène	46654
ibuprofène/ pseudoéphédrine (chlorhydrate de)	47506
indométhacine	4810
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (suite)	
kétoprofène	38691
méfénamique (acide)	44359
méloxicam	47385
nabumétone	47084
naproxène	19752
naproxène/ésoméprazole	47890
phénylbutazone	7462
piroxicam	42019

DÉNOMINATION COMMUNE (DC)	CODE DE DC
rofécoxib	47346
salsalate	47107
sulindac	40381
tenoxicam	45592
tiaprofénique (acide)	45407
tolmétine sodique	37664
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) incluant les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa)	
citalopram (bromhydrate de)	47317
escitalopram oxalate	47553
fluoxétine (chlorhydrate de)	45504
fluvoxamine (maléate de)	45633
néfazodone (chlorhydrate de)	47093
paroxétine (chlorhydrate de)	47061
sertraline (chlorhydrate de)	45630
venlafaxine (chlorhydrate de)	47118
Antidépresseurs autres que ISRS et IRSNa / lithium / antipsychotiques	
amitriptyline (chlorhydrate d')	429
amitriptyline (pamoate d')	442
amoxapine	43696
bupropion (chlorhydrate de)	47285
clomipramine (chlorhydrate de)	14781
désipramine (chlorhydrate de)	2522
doxépine (chlorhydrate de)	3198
duloxétine	47714
imipramine (chlorhydrate d')	4784
l-tryptophane	42058
maprotiline (chlorhydrate de)	37443
mirtazapine	47408
moclobémide	47005
nortriptyline (chlorhydrate de)	6578
phénelzine (sulfate de)	7280
protriptyline (chlorhydrate de)	8294
Antidépresseurs autres que ISRS et IRSNa / lithium / antipsychotiques (suite)	
tranylcypromine (sulfate de)	9698
trazodone (chlorhydrate de)	43137
trimipramine	9906
lithium (carbonate de)	5330
lithium (carbonate de) *	47237
lithium (citrate de)	47071
aripiprazole	47801
chlorpromazine (chlorhydrate de)	1924
clozapine	45580
dropéridol	3250
flupentixol (décanoate de)	41863
flupentixol (dichlorhydrate de)	43202
fluphénazine (chlorhydrate de)	4056
fluphénazine (décanoate de)	34284
fluphénazine (éthanolate de)	4069

DÉNOMINATION COMMUNE (DC)	CODE DE DC
fluspirilène	38236
halopéridol	4394
halopéridol (décanoate d')	43826
huile d'amande douce	38522
l-tryptophane	42058
loxapine	37612
loxapine (chlorhydrate de)	40745
loxapine (succinate de)	34219
mésoridazine (bésylate de)	5746
méthotriméprazine	6045
olanzapine	47197
palipéridone	47708
palipéridone (palmitate de)	47861
péricyazine	7150
perphénazine	7176
pimozide	33465
pipotiazine (palmitate de)	41707
prochlorpérazine	8125
prochlorpérazine (maléate de)	45528
prochlorpérazine (mésylate de)	45458
promazine (chlorhydrate de)	8164
quétiapine (fumarate de)	47267
remoxipride monohydraté (chlorhydrate de)	47047
rispéridone	47052
risperidone (tartrate de)	47278
thiopropérazine (mésylate de)	9568
thioridazine (chlorhydrate de)	9594
thiothixène	9620
trifluopérazine (chlorhydrate de)	9802
ziprasidone	47717
Antidépresseurs autres que ISRS et IRSNa / lithium / antipsychotiques (suite)	
zuclopenthixol (acétate de)	47136
zuclopenthixol (décanoate de)	47137
zuclopenthixol (dichlorhydrate de)	47138
Statines	
amlodipine (bésylate d')/ atorvastatine calcique	47609
atorvastatine calcique	47232
fluvastatine sodique	47083
lovastatine	45500
niacine/ lovastatine	47604
pravastatine sodique	45570
pravastatine sodique/ acétylsalicylique (acide)	47595
rosuvastatine calcique	46860
simvastatine	45564
Diurétiques thiazidiques	
aliskirène/hydrochlorothiazide	47823
amiloride (chlorhydrate d')/ hydrochlorothiazide	41772
candésartan cilexétel/ hydrochlorothiazide	47412
chlorthalidone	1976

DÉNOMINATION COMMUNE (DC)	CODE DE DC
cilazapril/ hydrochlorothiazide	47320
énalapril (maléate d')/ hydrochlorothiazide	45572
éprosartan (mésylate d')/ hydrochlorothiazide	47534
hydrochlorothiazide	4537
indapamide	43397
irbesartan/ hydrochlorothiazide	47354
lisinopril/ hydrochlorothiazide	47040
losartan potassique/ hydrochlorothiazide	47207
metolazone	19440
olmésartan médoxomil/hydrochlorothiazide	47764
périndopril erbumine/indapamide	47449
pindolol / hydrochlorothiazide	45408
quinapril (chlorhydrate de) / hydrochlorothiazide	47301
ramipril/ hydrochlorothiazide	47655
spironolactone/ hydrochlorothiazide	38158
telmisartan/ hydrochlorothiazide	47413
trandolapril/ vérapamil (chlorhydrate de)	47440
valsartan/hydrochlorothiazide	47369
Thyroïdiens et antithyroïdiens	
lévothyroxine sodique	5252
liothyronine sodique	5317
méthimazole	40836
propylthiouracile	8242
Antiplaquettaires oraux	
acétylsalicylique (acide)	143
clopidogrel (bisulfate de)	47307
dipyridamole	3094
dipyridamole/ acétylsalicylique (acide)	47365
prasugrel	47834
ticagrélor	47866
ticlopidine (chlorhydrate de)	45617
Anticoagulants oraux*	
acénocoumarol	13
apixaban	47944
dabigatran etexilate	47802
nicoumalone	47653
rivaroxaban	47756
warfarine sodique	10218

*Pour l'acide acétylsalicylique (AAS), seules les posologies quotidiennes de 325 mg ou moins ont été considérées.

Tableau A4 Équivalence en calcium élémentaire selon le type de sel de calcium

SEL DE CALCIUM	TENEUR EN Ca ⁺⁺ (%)	DÉNOMINATION COMMUNE
Acétate de calcium	25,3	47057
Carbonate de calcium	40	1261, 1664, 45552, 47351
Citrate de calcium	21	46666
Glucoheptonate de calcium	8	40524
Gluconate de calcium	9	1300, 47790, 47851

Source : Association des pharmaciens du Canada (APhC), 2010.

Tableau A5 Dose équivalente des corticostéroïdes administrés par voie orale

CORTICOSTÉROÏDES	DOSE ÉQUIVALENTE mg *
Cortisone	25
Hydrocortisone	20
Prednisolone	5
Prednisone	5
Méthylprednisolone	4
Dexaméthasone	0,75

*Les doses équivalentes sont approximatives [APhC, 2011].

ANNEXE B

Cohorte des traitements de première intention (cohorte 1)

Figure B1 Sélection des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate

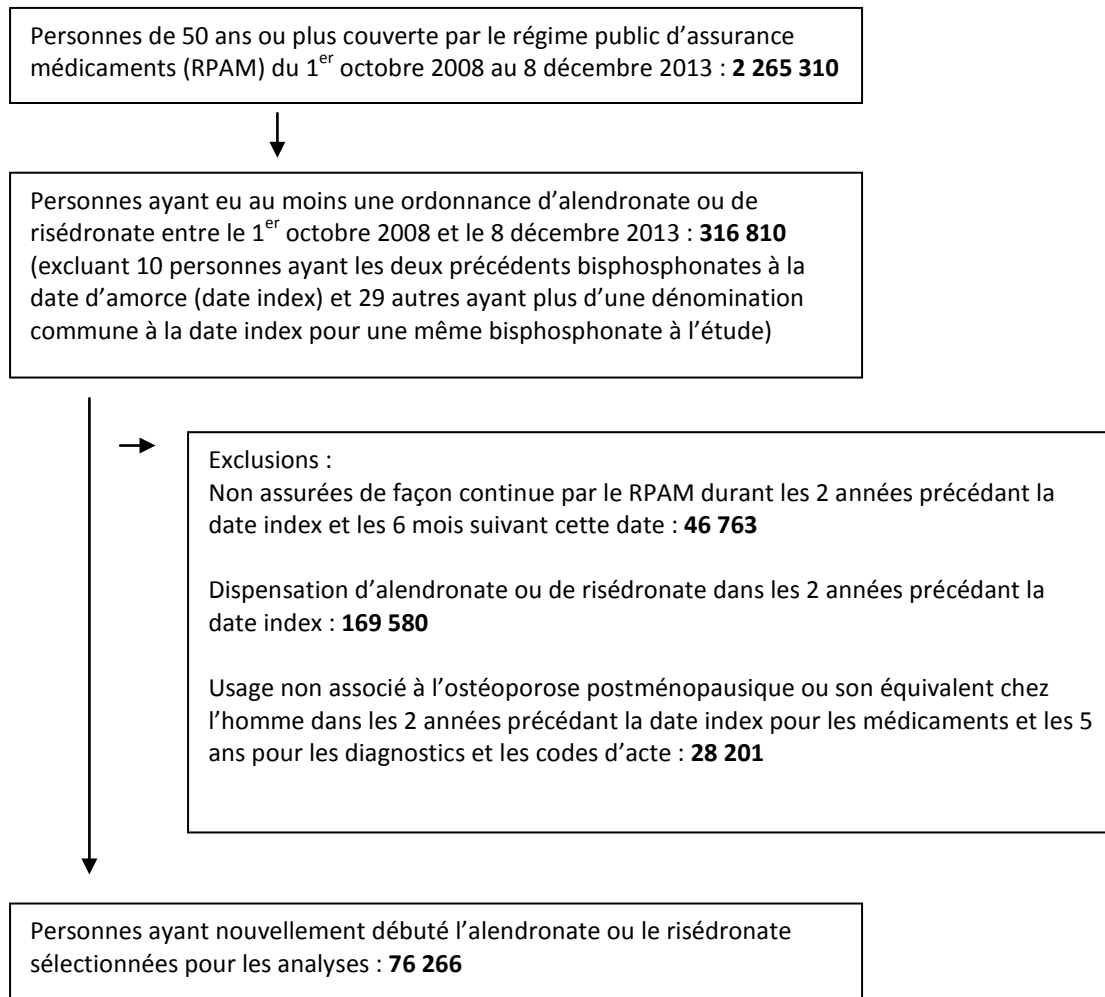
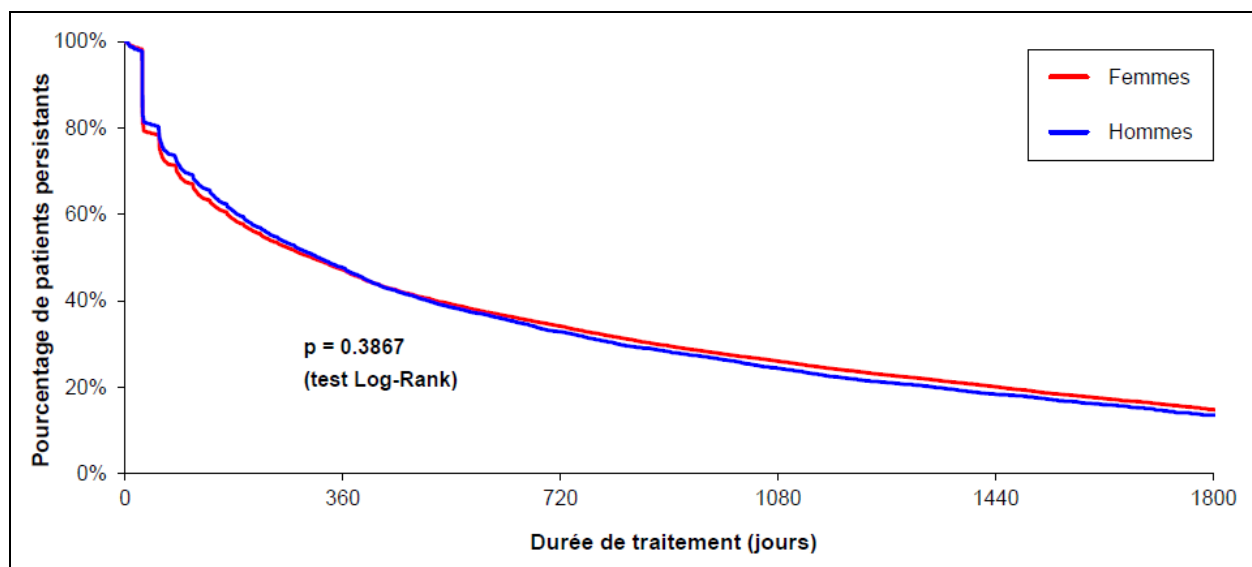


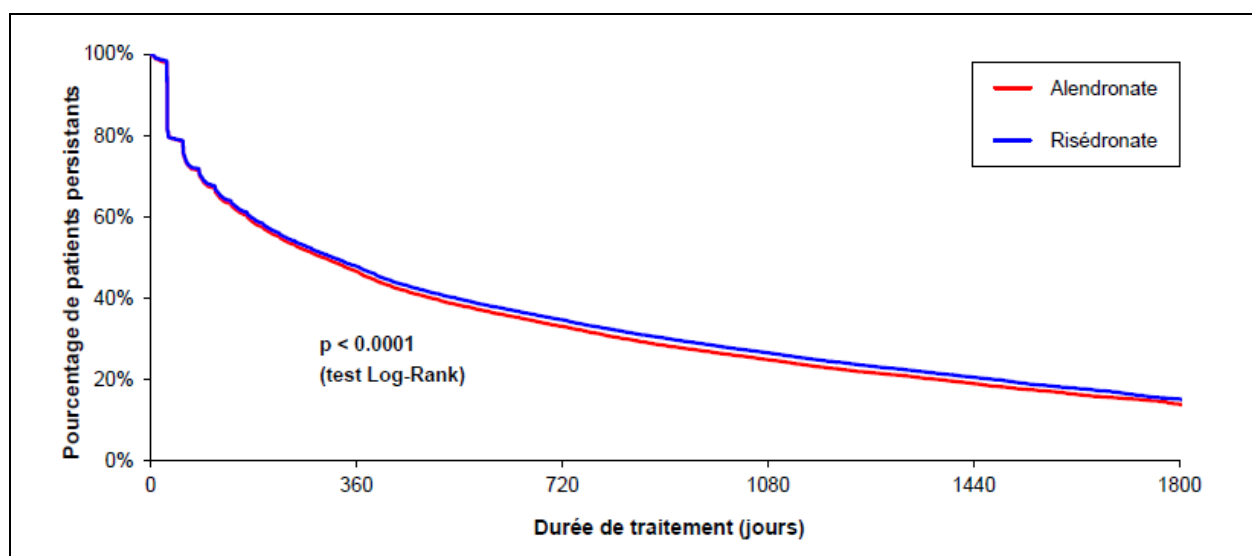
Figure B2 **Persistance* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate au traitement non exclusif† stratifiée selon le sexe (période de grâce de 50 %)**



*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement du traitement avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 50 % et les chevauchements.

†La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

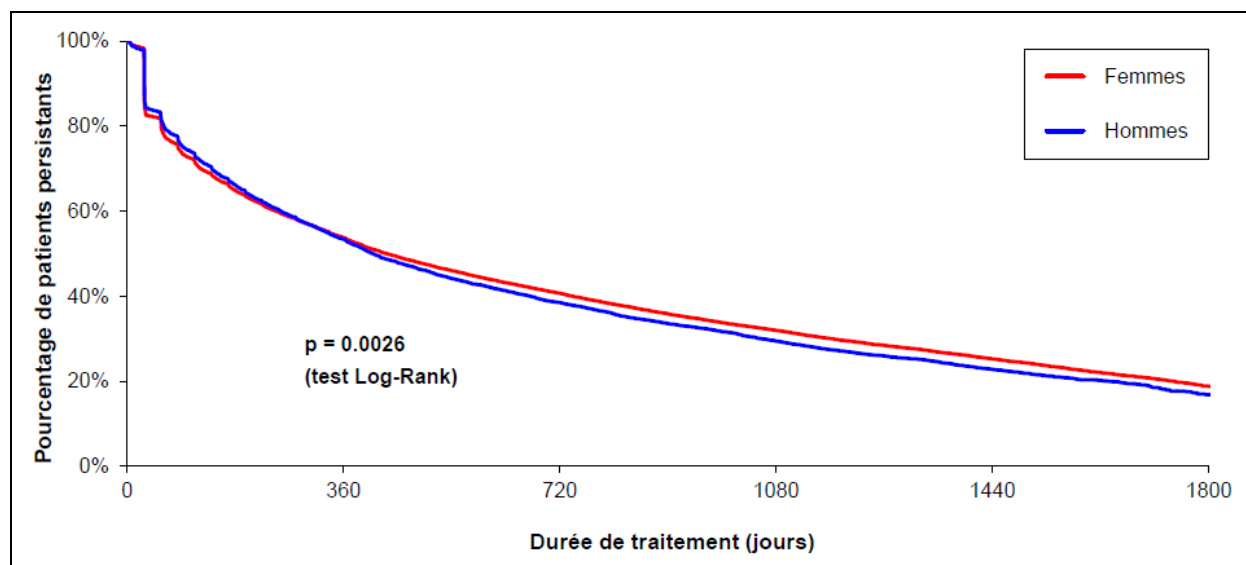
Figure B3 **Persistance* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate au traitement non exclusif† stratifiée selon le premier médicament reçu (période de grâce de 50 %)**



*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement du traitement avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 50 % et les chevauchements.

†La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

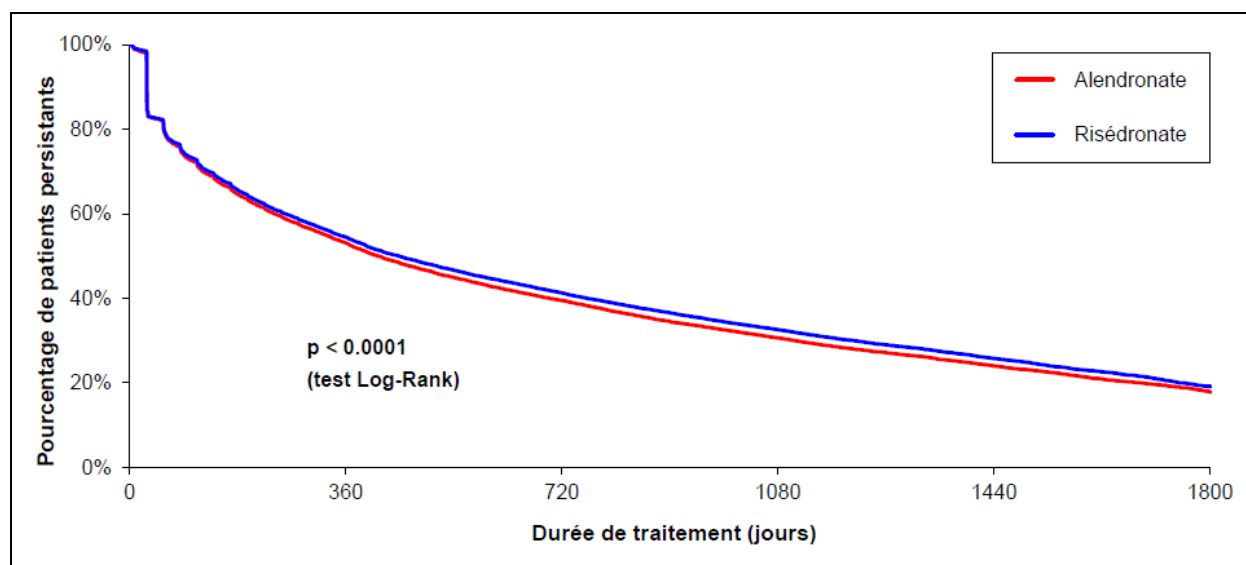
Figure B4 **Persistance* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate au traitement non exclusif† stratifiée selon le sexe (période de grâce de 100 %)**



*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement du traitement avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 100 % et les chevauchements.

†La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

Figure B5 **Persistance* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate au traitement non exclusif† stratifiée selon le premier médicament reçu (période de grâce de 100 %)**



*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement du traitement avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 100 % et les chevauchements.

†La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

Tableau B1 Durées du suivi des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate

	ALENDRONATE (n=35 327)	RISÉDRONATE (n=36 939)
Durée du suivi* après la date index (année) SANS TENIR compte de l'admissibilité au RPAM		
Médiane	2,9	3,1
Moyenne (écart-type)	2,8 (1,3)	3,0 (1,4)
Au moins 1 année après la date index — % (n)	89,7 % (31 684)	90,4 % (33 407)
Durée du suivi† après la date index (année) EN TENANT compte de l'admissibilité au RPAM		
Médiane	2,8	3,0
Moyenne (écart-type)	2,8 (1,3)	2,9 (1,4)
Au moins 1 année après la date index — % (n)	89,5 % (31 606)	90,3 % (33 337)

*La durée du suivi après la date index a été définie comme étant le temps entre la date de la première ordonnance (date index) et la date de fin du suivi. La date de fin du suivi était la première des dates suivantes à survenir : date de décès ou date de fin de l'étude (8 décembre 2013). L'acronyme RPAM réfère au régime public d'assurance médicaments.

†La durée du suivi après la date index a été définie comme étant le temps entre la date index et la date de fin de suivi. La date de fin du suivi était la première des dates suivantes à survenir : date de décès, arrêt de l'admissibilité continue au RAPM, ou date de fin de l'étude (8 décembre 2013).

Tableau B2 **Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate à l'amorce du traitement selon le sexe et le médicament**

CARACTÉRISTIQUES	COHORTE 1 (TRAITEMENTS DE 1 ^{RE} INTENTION)							
	FEMME				HOMME			
	ALENDRONATE N = 29 024		RISÉDRONATE N = 31 248		ALENDRONATE N = 6 303		RISÉDRONATE N = 5 691	
Données socio-démographiques								
Âge (moyenne, écart-type)	72,2	9,9	71,7	9,8	72,9	9,4	73,0	9,2
Niveau socio-économique, %, N								
<i>Très bas</i>	3,6	1 048	3,3	1 020	5,9	369	4,8	273
<i>Bas</i>	9,5	2 748	9,0	2 824	7,4	466	6,8	386
<i>Moyen</i>	36,2	10 494	34,2	10 684	35,7	2 247	34,3	1 952
<i>Élevé</i>	50,8	14 734	53,5	16 720	51,1	3 221	54,1	3 080
Indicateurs généraux de l'état de santé, %, N								
Nombre de classes pharmaco-thérapeutiques								
0	2,7	773	2,7	840	1,8	110	1,7	98
1	3,1	911	3,2	1 004	2,1	135	2,0	113
2	4,4	1 284	4,5	1 410	3,0	191	2,7	152
3	5,8	1 677	5,6	1 762	3,9	245	4,2	240
4 ou +	84,0	24 379	84,0	26 232	89,2	5 622	89,4	5 088
Nombre d'hospitalisations	ND*	ND	ND	ND	ND*	ND	ND	ND
Nombre de visites médicales	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Antécédents de fractures liées à l'ostéoporose, %, N								
À 1 an								
<i>Hanche/fémur/bassin</i>	6,8	1 966	4,9	1 533	7,9	496	6,7	380
<i>Avant-bras et coude/poignet/épaule et humérus</i>	4,8	1 395	4,4	1 364	2,7	169	2,4	136
<i>Vertébrale</i>	2,6	746	1,6	503	4,5	286	3,6	206
Entre 1 et 5 ans								
<i>Hanche/fémur/bassin</i>	2,6	748	2,4	756	3,1	192	2,7	156
<i>Avant-bras et coude/poignet/épaule et humérus</i>	4,7	1 364	4,2	1 305	3,0	190	2,7	156
<i>Vertébrale</i>	0,9	251	0,7	213	1,5	92	1,2	68
Nombre de fractures à 5 ans								
0	80,9	23 476	84,1	26 278	80,7	5 089	82,7	4 704
1	13,8	4 018	11,8	3 695	14,2	897	13,9	789
2 ou +	5,3	1 530	4,1	1 275	5,0	317	3,5	198
Diagnostic d'ostéoporose	45,2	13 121	51,4	16 057	30,0	1 889	33,9	1 927
Test de densité minérale osseuse	64,8	18 812	70,0	21 881	42,8	2 699	46,4	2 641
Antécédent d'usage d'autres traitements contre l'ostéoporose, %, N								
Estrogènes (femmes seulement)	6,8	1 966	7,1	2 225	-	-	-	-
Calcitonine	3,8	1 100	3,5	1 100	4,1	257	4,2	241

CARACTÉRISTIQUES	COHORTE 1 (TRAITEMENTS DE 1 ^{RE} INTENTION)							
	FEMME				HOMME			
	ALENDRONATE N = 29 024		RISÉDRONATE N = 31 248		ALENDRONATE N = 6 303		RISÉDRONATE N = 5 691	
Raloxifène (femmes seulement)	1,8	510	2,4	752	-	-	-	-
Suppléments de calcium ou de vitamine D sur ordonnance								
<i>Aucun calcium ou vitamine D</i>	46,2	13 433	44,3	13 843	67,8	4 270	65,3	3 715
<i>Calcium sans vitamine D</i>	1,0	292	0,8	237	1,1	66	1,0	58
<i>Vitamine D sans calcium</i>	4,3	1 234	5,0	1 565	4,3	273	5,0	285
<i>Calcium et vitamine D</i>	53,7	15 591	55,7	17 405	32,3	2 033	34,7	1 976
Comorbidités, %, N								
Maladie d'Alzheimer ou autres démences	7,7	2 219	5,9	1 843	8,8	556	7,3	418
Asthme/maladies pulmonaires obstructives chroniques/emphysème	25,0	7 262	24,6	7 689	31,8	2 002	28,8	1 639
Cataracte	24,0	6 969	24,1	7 516	24,5	1 547	24,2	1 377
Convulsion	0,8	219	0,6	187	2,1	132	1,7	96
Insuffisance rénale chronique	3,4	988	3,5	1 096	6,7	422	7,7	439
Dépression	13,7	3 987	13,3	4 157	10,2	640	9,2	525
Diabète	17,8	5 172	16,5	5 164	23,6	1 489	23,8	1 353
Syncopes et collapsus / anomalies de la démarche / hypotension orthostatique	7,4	2 133	6,7	2 083	9,8	620	9,6	544
Hyperthyroïdie	1,9	553	1,9	597	1,3	81	1,3	71
Arthrite inflammatoire	6,2	1 807	6,8	2 114	10,0	627	12,3	700
Maladies inflammatoires abdominales	11,2	3 236	11,5	3 581	11,0	695	11,1	629
Diagnostics associés à l'usage de gastroprotection†	16,0	4 639	16,5	5 149	16,6	1 045	17,0	967
Maladies de l'œsophage	8,3	2 414	8,9	2 768	7,9	499	7,8	441
Maladies du foie	1,2	334	1,1	347	2,6	161	2,4	134
Obésité	1,7	495	1,7	538	1,3	81	1,2	66
Parkinson	1,3	373	1,0	314	2,4	150	2,1	117
Infarctus du myocarde ou angine	10,0	2 891	9,7	3 031	17,2	1 083	17,1	974
Insuffisance cardiaque	6,4	1 845	5,9	1 843	10,9	686	10,7	610
Maladies cérébrovasculaires	8,2	2 383	7,4	2 306	12,9	815	12,2	696
Angioplastie	1,5	427	1,4	422	4,4	276	4,1	232
Cathétérisme cardiaque	0,2	49	0,2	57	0,6	35	0,6	33
Angioplastie coronarienne	2,4	706	2,4	758	5,7	356	5,3	304
Pontage coronarien	0,5	155	0,5	160	2,0	128	2,3	131
Immunodépression	0,2	64	0,3	104	1,0	64	1,7	97
Antécédents d'usage de médicaments, %, N								
Bisphosphonate oral avant	-	-	-	-	-	-	-	-
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	25,2	7 310	25,4	7 945	22,3	1 408	24,8	1 410

CARACTÉRISTIQUES	COHORTE 1 (TRAITEMENTS DE 1 ^{RE} INTENTION)							
	FEMME				HOMME			
	ALENDRONATE N = 29 024		RISÉDRONATE N = 31 248		ALENDRONATE N = 6 303		RISÉDRONATE N = 5 691	
Anticonvulsivants	17,5	5 069	16,3	5 104	17,8	1 124	17,1	975
Phénytoïne ou phénytoïne sodique	0,8	221	0,7	205	1,8	115	1,7	97
Benzodiazépines	32,5	9 440	31,5	9 844	29,2	1 838	27,0	1 539
Bêta-bloquants	24,7	7 167	23,6	7 372	30,1	1 897	30,1	1 712
Corticostéroïdes†								
<i>Aucun</i>	95,6	27 733	95,4	29 794	88,8	5 598	88,0	5 008
<i>< 7,5 mg/jour en moyenne</i>	1,1	304	1,1	336	1,5	92	2,2	126
<i>≥ 7,5 mg/jour en moyenne</i>	3,4	987	3,6	1 118	9,7	613	9,8	557
Anti-H2	2,3	670	2,3	710	2,6	161	2,3	132
IPP	41,2	11 964	40,9	12 769	46,7	2 942	47,0	2 677
Glitazones	1,7	500	1,7	521	2,0	124	2,0	115
Autres médicaments antidiabétiques	13,3	3 846	12,3	3 834	19,0	1 196	18,3	1 040
Nitrates	10,4	3 030	9,9	3 078	17,3	1 089	17,1	975
Agonistes des opiacés	26,8	7 777	25,1	7 829	32,8	2 065	33,3	1 893
Codéine 30 mg/co avec ou sans acétaminophène	12,1	3 498	11,6	3 612	14,1	887	14,6	832
Toutes les autres teneurs de codéine et autres opiacés§	18,5	5 359	16,9	5 277	24,0	1 514	23,7	1 346
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	57,8	16 766	57,1	17 827	66,6	4 198	67,4	3 833
Tamoxifène (femmes seulement)	0,1	17	0,0	11	-	-	-	-
Antidépresseurs incluant les ISRS¶ et ISRNa / lithium	26,6	7 708	25,0	7 819	21,5	1 352	18,8	1 067
Antipsychotiques	6,7	1 942	5,9	1 845	8,3	521	7,1	404
Statines	40,2	11 653	38,7	12 107	54,0	3 403	54,4	3 096
Diurétiques thiazidiques	28,2	8 187	27,3	8 524	22,1	1 394	23,0	1 306
Thyroïdiens et antithyroïdiens	24,4	7 086	24,3	7 594	13,4	842	13,6	773
Antiplaquettaires oraux**	37,8	10 962	36,3	11 356	51,5	3 244	52,1	2 965
Anticoagulants oraux	7,0	2 025	6,6	2 061	13,0	819	12,1	691

*ND = non déterminé, l'accès aux codes de catégorie des établissements et au secteur d'activité a été incomplet dans le cadre de ce projet

†Diagnostics associés à l'usage de la gastroprotection : maladies de l'œsophage (CIM-9: 530.X), ulcère du duodénum (CIM-9: 532.X), ulcère digestif de siège non précisé (CIM-9: 533.X), ulcère gastro-jéjunale sauf 5698 (CIM-9: 534.X), gastrite et duodénite (CIM-9: 535.X), hémorragie gastro-intestinale, sauf 531-534 (CIM-9: 578.X).

‡Corticostéroïdes oraux, équivalent en prednisone par période de 3 mois ou plus.

§Excluant la codéine ≤ 15 mg/comprimé ou ≤ 15 mg/5 ml (DIN 816027, 2163942, 380571, 593435, 779458, 2009889, 2243978).

¶ISRS = inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, ISRNa = inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline.

**Pour l'acide acétylsalicylique (AAS), seules les ordonnances ayant une posologie quotidienne de 325 mg ou moins ont été considérées.

Tableau B3 Renouvellement après l'arrêt du traitement non exclusif* chez les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate

	PÉRIODE DE TEMPS DU PREMIER ARRÊT DE TRAITEMENT APRÈS LA DATE INDEX†				
	1 mois	1 à 3 mois	3 à 6 mois	6 à 9 mois	9 à 12 mois
(n = 52 102 personnes non censurées)	28,3 % (n=14 744)	14,6 % (n=7 589)	14,3 % (n=7 463)	8,7 % (n=4 553)	6,8 % (n=3 556)

Admissibles au RPAM‡ durant l'année suivant l'arrêt du traitement	(n=13 043)	(n=6 427)	(n=5 960)	(n=3 266)	(n=2 453)
Au moins un renouvellement dans l'année suivant l'arrêt - % (n)	55,7 % (7 262)	63,8 % (4 102)	69,0 % (4 113)	72,8 % (2 378)	70,4 % (1 728)
Temps (jours) au premier renouvellement suivant l'arrêt					
<i>Médiane</i>	38	35	33	30	30
<i>Écart interquartile (Q1 - Q3)</i>	22 - 99	21 - 87	21 - 73	20 - 61	20 - 54
<i>Min - Max</i>	8 - 365	8 - 365	8 - 365	8 - 365	8 - 364

*La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

†La date de la première ordonnance d'alendronate ou de risédronate correspondait à la date index.

‡RPAM = Régime public d'assurance médicaments.

Tableau B4 Adhésion des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate au traitement non exclusif* durant le suivi

(personnes non censurées)	PÉRIODE SUIVANT LA DATE INDEX†	
	1 an (n=64 241)	2 ans (n=49 578)
Moyenne (écart-type)	70,2 % (32,1 %)	65,0 % (34,1 %)
Médiane	87,4 %	82,5 %
Adhésion < 20 % - % (n)	14,7 % (9 469)	19,2 % (9 539)
Adhésion entre 20 % et 39,9 % - % (n)	8,3 % (5 311)	8,1 % (4 021)
Adhésion entre 40 % et 59,9 % - % (n)	6,8 % (4 355)	8,6 % (4 283)
Adhésion entre 60 % et 79,9 % - % (n)	11,0 % (7 073)	11,6 % (5 767)
Adhésion de 80 % ou plus - % (n)	59,2 % (38 033)	52,4 % (25 968)
Adhésion de 90 % ou plus - % (n)	44,3 % (28 444)	37,4 % (18 549)

*La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

†Période de suivi avec une admissibilité continue au régime public d'assurance médicaments.

Tableau B5 Rapport des taux de risque des déterminants de la non-persistance au traitement non exclusif* chez les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate

Déterminants	Régressions de Cox					
	UNIVARIÉE			MULTIVARIÉE		
	RTR†	IC 95 %‡	p-value	RTR	IC 95 %	p-value
Bisphosphonate orale reçue à la date index						
Risédronate (référence)	1,00			1,00		
Alendronate	1,04	1,03 - 1,06	<0,0001	1,04	1,02 - 1,06	<0,0001
Sexe						
Femme (référence)	1,00			1,00		
Homme	1,01	0,99 - 1,03	0,3961	1,01	0,99 - 1,04	0,3057
Âge (par année)	0,99	0,99 - 0,99	0,0200	-	-	-
Catégories d'âge						
50 à 64 ans (référence)	1,00			1,00		
65 à 79 ans	0,93	0,91 - 0,95	<0,0001	0,93	0,91 - 0,95	<0,0001
80 ans et plus	0,97	0,94 - 0,99	0,0078	0,99	0,97 - 1,03	0,7153
Niveau socioéconomique						
Très bas (référence)	1,00			1,00		
Bas	1,25	1,18 - 1,32	<0,0001	1,34	1,27 - 1,42	<0,0001
Moyen	1,25	1,19 - 1,32	<0,0001	1,38	1,31 - 1,46	<0,0001
Élevé	1,36	1,30 - 1,43	<0,0001	1,47	1,40 - 1,55	<0,0001
Nombre de classes pharmacothérapeutiques						
Moins de 4 (référence)	1,00			1,00		
4 ou +	0,88	0,86 - 0,90	<0,0001	0,90	0,87 - 0,92	<0,0001
Fracture dans l'année précédant la date index	0,90	0,88 - 0,92	<0,0001	0,88	0,86 - 0,91	<0,0001
Fracture entre 1 et 5 ans précédant la date index	1,02	0,99 - 1,06	0,1893	1,04	1,00 - 1,07	0,0401
Diagnostic d'ostéoporose	0,98	0,96 - 0,99	0,0034	0,99	0,97 - 1,01	0,2411
Test de densité minérale osseuse	0,94	0,92 - 0,95	<0,0001	0,90	0,88 - 0,92	<0,0001
Antécédents de comorbidité						
Maladie d'Alzheimer ou autres démences	0,89	0,86 - 0,93	<0,0001	0,89	0,86 - 0,92	<0,0001
Asthme / maladies pulmonaires obstructives chroniques / emphysème	1,07	1,05 - 1,09	<0,0001	1,08	1,06 - 1,11	<0,0001
Insuffisance rénale chronique	1,03	0,99 - 1,08	0,1824	1,05	1,01 - 1,10	0,0263

Déterminants	Régressions de Cox					
	UNIVARIÉE			MULTIVARIÉE		
	RTR†	IC 95 %‡	p-value	RTR	IC 95 %	p-value
Dépression	1,08	1,05 - 1,10	<0,0001	1,11	1,08 - 1,14	<0,0001
Diabète	0,92	0,90 - 0,94	<0,0001	0,97	0,95 - 0,99	0,0074
Arthrite inflammatoire	1,04	1,00 - 1,07	0,0389	1,02	0,99 - 1,06	0,2403
Maladies de l'œsophage	1,06	1,03 - 1,09	0,0002	1,06	1,03 - 1,10	0,0002
Maladies du foie	1,04	0,97 - 1,12	0,2790	1,05	0,97 - 1,13	0,2098
Infarctus du myocarde ou angine	0,98	0,95 - 1,00	0,0835	1,01	0,98 - 1,04	0,3788
Insuffisance cardiaque	1,02	0,99 - 1,06	0,2476	1,05	1,02 - 1,09	0,0048
Maladies cérébrovasculaires	0,96	0,93 - 0,99	0,0063	1,01	0,97 - 1,04	0,7281
Antécédents d'usage de médicaments						
Corticostéroïdes (oraux, équivalent en prednisone par période de 3 mois ou plus)						
< 7,5 mg/jour en moyenne (référence)	1,00			1,00		
Aucun	1,02	0,94 - 1,11	0,5564	1,03	0,95 - 1,12	0,4614
≥ 7,5 mg/jour en moyenne	1,09	0,99 - 1,19	0,0544	1,05	0,96 - 1,15	0,2438
IPP ou anti-H2	0,98	0,96 - 0,99	0,0276	0,99	0,97 - 1,01	0,4280
Agonistes des opiacés	1,01	0,99 - 1,03	0,5399	1,03	1,01 - 1,05	0,0065
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	0,95	0,93 - 0,96	<0,0001	1,03	1,01 - 1,06	0,0062
Antidépresseurs incluant les ISRS§ et IRSNa / lithium	0,99	0,97 - 1,01	0,1918	0,99	0,97 - 1,01	0,3430
Antiplaquettaires	0,89	0,87 - 0,91	<0,0001	0,89	0,87 - 0,91	<0,0001
Anticoagulants	0,95	0,92 - 0,98	0,0007	0,93	0,90 - 0,96	<0,0001

*La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

†RTR = rapport de taux de risque (hazard ratio).

‡IC 95 % = intervalle de confiance à 95 %.

§ISRS = inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, IRSNa = inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline.

Tableau B6 Rapport de cotes des déterminants de la non-adhésion* (< 80 %) au traitement non exclusif† chez les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate

Déterminants	Régressions logistiques					
	UNIVARIÉE			MULTIVARIÉE		
	RC ‡	IC 95 % §	p-value	RC	IC 95 %	p-value
Bisphosphonate orale reçue à la date index						
Risédronate (référence)	1,00			1,00		
Alendronate	1,04	0,99 - 1,07	0,0563	1,06	1,02 - 1,10	0,0022
Sexe						
Femme (référence)	1,00			1,00		
Homme	0,97	0,92 - 1,02	0,2023	1,02	0,97 - 1,08	0,4450
Âge (par année)	0,99	0,98 - 0,99	<0,0001	-	-	-
Catégories d'âge						
50 à 64 ans (référence)	1,00			1,00		
65 à 79 ans	0,79	0,75 - 0,82	<0,0001	0,82	0,78 - 0,86	<0,0001
80 ans et plus	0,68	0,64 - 0,71	<0,0001	0,81	0,76 - 0,86	<0,0001
Niveau socioéconomique						
Très bas (référence)	1,00			1,00		
Bas	1,46	1,30 - 1,63	<0,0001	1,75	1,56 - 1,97	<0,0001
Moyen	1,33	1,21 - 1,47	<0,0001	1,77	1,59 - 1,98	<0,0001
Élevé	1,73	1,57 - 1,90	<0,0001	2,00	1,80 - 2,21	<0,0001
Nombre de classes pharmacothérapeutiques						
Moins de 4 (référence)	1,00			1,00		
4 ou +	0,66	0,62 - 0,69	<0,0001	0,77	0,73 - 0,82	<0,0001
Fracture dans l'année précédant la date index	0,67	0,63 - 0,71	<0,0001	0,74	0,69 - 0,79	<0,0001
Fracture entre 1 et 5 ans précédant la date index	0,94	0,88 - 1,01	0,0985	1,03	0,96 - 1,11	0,4085
Diagnostic d'ostéoporose	1,05	1,01 - 1,09	0,0102	1,01	0,97 - 1,05	0,7685
Test de densité minérale osseuse	1,03	0,99 - 1,07	0,1108	0,87	0,83 - 0,91	<0,0001
Antécédents de comorbidité						
Maladie d'Alzheimer ou autres démences	0,50	0,46 - 0,55	<0,0001	0,58	0,54 - 0,64	<0,0001
Asthme / maladies pulmonaires obstructives chroniques / emphysème	1,04	1,00 - 1,09	0,0350	1,12	1,07 - 1,17	<0,0001
Insuffisance rénale chronique	0,89	0,81 - 0,97	0,0117	1,04	0,94 - 1,14	0,4525
Dépression	1,07	1,02 - 1,13	0,0105	1,19	1,12 - 1,26	<0,0001
Diabète	0,79	0,76 - 0,83	<0,0001	0,95	0,90 - 0,99	0,0257

Déterminants	Régressions logistiques					
	UNIVARIÉE			MULTIVARIÉE		
	RC ‡	IC 95 % §	p-value	RC	IC 95 %	p-value
Arthrite inflammatoire	1,06	0,99 - 1,14	0,0798	1,09	1,02 - 1,18	0,0186
Maladies de l'œsophage	1,11	1,04 - 1,18	0,0011	1,16	1,09 - 1,24	<0,0001
Maladies du foie	0,97	0,82 - 1,14	0,6992	1,00	0,85 - 1,18	0,9759
Infarctus du myocarde ou angine	0,84	0,80 - 0,89	<0,0001	1,04	0,97 - 1,10	0,2615
Insuffisance cardiaque	0,76	0,71 - 0,82	<0,0001	0,96	0,89 - 1,04	0,3590
Maladies cérébrovasculaires	0,79	0,74 - 0,84	<0,0001	1,00	0,93 - 1,07	0,9425
Antécédents d'usage de médicaments						
Corticostéroïdes (oraux, équivalent en prednisone par période de 3 mois ou plus)						
< 7,5 mg/jour en moyenne (référence)	1,00			1,00		
Aucun	1,10	0,93 - 1,30	0,2591	1,04	0,87 - 1,23	0,6769
≥ 7,5 mg/jour en moyenne	1,18	0,97 - 1,42	0,0911	1,11	0,91 - 1,34	0,2970
IPP ou anti-H2	0,86	0,83 - 0,89	<0,0001	0,94	0,90 - 0,97	0,0014
Agonistes des opiacés	0,94	0,90 - 0,97	0,0010	1,05	1,00 - 1,10	0,0320
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	0,83	0,80 - 0,86	<0,0001	1,07	1,02 - 1,13	0,0045
Antidépresseurs incluant les ISRS¶ et IRSNa / lithium	0,87	0,83 - 0,90	<0,0001	0,91	0,87 - 0,96	0,0002
Antiplaquettaires	0,69	0,67 - 0,72	<0,0001	0,75	0,72 - 0,79	<0,0001
Anticoagulants	0,68	0,63 - 0,73	<0,0001	0,75	0,70 - 0,81	<0,0001

*La non adhésion à la thérapie a été définie de la façon suivante : lors des 2 premières années de suivi, avoir eu un ratio (nombre de jours de médicaments dispensés) / durée du suivi (730 jours) plus petit que 80 %.

†La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

‡RC = rapport de cotes (odds ratio).

§IC 95 % = intervalle de confiance à 95 %.

ISRS = inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, IRSNa = inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline.

Tableau B7 Adhésion des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate au traitement exclusif*

(personnes non censurées)	PÉRIODE SUIVANT LA DATE INDEX†			
	1 an		2 ans	
	Alendronate (n=31 254)	Risédrone (n=32 987)	Alendronate (n=23 718)	Risédrone (n=25 860)
Moyenne (écart-type)	67,5 % (33,6 %)	69,0 % (32,8 %)	61,1 % (35,7 %)	63,0 % (34,9 %)
Médiane	85,5 %	86,8 %	77,8 %	80,5 %
Adhésion < 20 % - % (n)	17,4 % (5 445)	16,0 % (5 280)	23,6 % (5 589)	21,5 % (5 560)
Adhésion entre 20 % et 39,9 % - % (n)	9,2 % (2 865)	8,7 % (2 855)	8,9 % (2 119)	8,3 % (2 151)
Adhésion entre 40 % et 50,9 % - % (n)	6,8 % (2 127)	6,8 % (2 232)	8,5 % (2 004)	8,5 % (2 186)
Adhésion entre 60 % et 79,9 % - % (n)	10,3 % (3 218)	10,6 % (3 510)	10,7 % (2 531)	11,2 % (2 897)
Adhésion de 80 % ou plus - % (n)	56,3 % (17 599)	57,9 % (19 110)	48,4 % (11 475)	50,5 % (13 066)
Adhésion de 90 % ou plus - % (n)	42,1 % (13 171)	43,4 % (14 319)	34,9 % (8 272)	36,0 % (9 321)

*La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était proscrite lors des analyses en usage exclusif.

†Période de suivi avec une admissibilité continue au régime public d'assurance médicaments. La date de la première ordonnance d'alendronate ou de risédronate était la date index.

Tableau B8 Rapport de cotes des déterminants de la non-adhésion* (< 90 %) au traitement non exclusif† chez les nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate

Déterminants	Régressions logistiques					
	UNIVARIÉE			MULTIVARIÉE		
	RC ‡	IC 95 % §	p-value	RC	IC 95 %	p-value
Bisphosphonate orale reçue à la date index						
Risédronate (référence)	1,00			1,00		
Alendronate	1,03	0,99 - 1,07	0,1537	1,06	1,02 - 1,10	0,0013
Sexe						
Femme (référence)	1,00			1,00		
Homme	0,92	0,87 - 0,96	0,0007	0,98	0,93 - 1,03	0,4461
Âge (par année)	0,98	0,98 - 0,98	<0,0001	-	-	-
Catégories d'âge						
50 à 64 ans (référence)	1,00			1,00		
65 à 79 ans	0,81	0,77 - 0,84	<0,0001	0,84	0,80 - 0,89	<0,0001
80 ans et plus	0,61	0,58 - 0,65	<0,0001	0,76	0,71 - 0,82	<0,0001
Niveau socioéconomique						
Très bas (référence)	1,00			1,00		
Bas	1,57	1,41 - 1,75	<0,0001	1,90	1,69 - 2,13	<0,0001
Moyen	1,38	1,25 - 1,52	<0,0001	1,85	1,66 - 2,06	<0,0001
Élevé	1,94	1,77 - 2,13	<0,0001	2,22	2,01 - 2,46	<0,0001
Nombre de classes pharmacothérapeutiques						
Moins de 4 (référence)	1,00			1,00		
4 ou +	0,67	0,64 - 0,71	<0,0001	0,83	0,78 - 0,88	<0,0001
Fracture dans l'année précédant la date index	0,61	0,57 - 0,65	<0,0001	0,70	0,66 - 0,75	<0,0001
Fracture entre 1 et 5 ans précédant la date index	0,89	0,83 - 0,96	0,0022	1,00	0,93 - 1,08	0,9057
Diagnostic d'ostéoporose	1,11	1,07 - 1,16	<0,0001	1,03	0,99 - 1,07	0,1853
Test de densité minérale osseuse	1,14	1,10 - 1,19	<0,0001	0,91	0,87 - 0,96	<0,0001
Antécédents de comorbidité						
Maladie d'Alzheimer ou autres démences	0,44	0,41 - 0,48	<0,0001	0,55	0,51 - 0,60	<0,0001
Asthme/maladies pulmonaires obstructives chroniques/emphysème	1,04	0,99 - 1,09	0,0569	1,12	1,07 - 1,17	<0,0001
Insuffisance rénale chronique	0,87	0,79 - 0,96	0,0046	1,06	0,96 - 1,17	0,2477
Dépression	1,06	0,99 - 1,12	0,0506	1,20	1,13 - 1,27	<0,0001
Diabète	0,77	0,73 - 0,81	<0,0001	0,92	0,88 - 0,97	0,0017
Arthrite inflammatoire	1,05	0,98 - 1,13	0,2026	1,08	0,99 - 1,16	0,0522

Déterminants	Régressions logistiques					
	UNIVARIÉE			MULTIVARIÉE		
	RC ‡	IC 95 % §	p-value	RC	IC 95 %	p-value
Maladies de l'œsophage	1,13	1,06 - 1,20	0,0003	1,17	1,09 - 1,25	<0,0001
Maladies du foie	0,99	0,84 - 1,18	0,9397	1,04	0,88 - 1,24	0,6412
Infarctus du myocarde ou angine	0,81	0,77 - 0,86	<0,0001	1,01	0,95 - 1,08	0,7402
Insuffisance cardiaque	0,73	0,68 - 0,79	<0,0001	0,98	0,90 - 1,07	0,6519
Maladies cérébrovasculaires	0,73	0,68 - 0,78	<0,0001	0,96	0,89 - 1,02	0,1995
Antécédents d'usage de médicaments						
Corticostéroïdes (oraux, équivalent en prednisone par période de 3 mois ou plus)						
< 7,5 mg/jour en moyenne (référence)	1,00			1,00		
Aucun	1,10	0,93 - 1,31	0,2705	1,01	0,85 - 1,21	0,9211
≥ 7,5 mg/jour en moyenne	1,11	0,92 - 1,35	0,2690	1,04	0,85 - 1,27	0,6971
IPP ou anti-H2	0,86	0,83 - 0,89	<0,0001	0,94	0,90 - 0,98	0,0041
Agonistes des opiacés	0,91	0,87 - 0,95	<0,0001	1,04	0,99 - 1,09	0,0990
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	0,86	0,83 - 0,89	<0,0001	1,12	1,06 - 1,18	<0,0001
Antidépresseurs incluant les ISRS¶ et IRSNa/lithium	0,84	0,80 - 0,88	<0,0001	0,89	0,85 - 0,93	<0,0001
Antiplaquettaires	0,69	0,67 - 0,72	<0,0001	0,75	0,71 - 0,79	<0,0001
Anticoagulants	0,62	0,58 - 0,66	<0,0001	0,72	0,66 - 0,77	<0,0001

*La non-adhésion à la thérapie a été définie de la façon suivante : lors des 2 premières années de suivi, avoir eu un ratio (nombre de jours de médicaments dispensés) / durée du suivi (730 jours) plus petit que 90 %.

†La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

‡RC = rapport de cotes (odds ratio).

§IC 95 % = intervalle de confiance à 95 %.

ISRS = inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, IRSNa = inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline.

ANNEXE C

Cohorte des traitements de deuxième intention (cohorte 2)

Figure C1 Sélection des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique

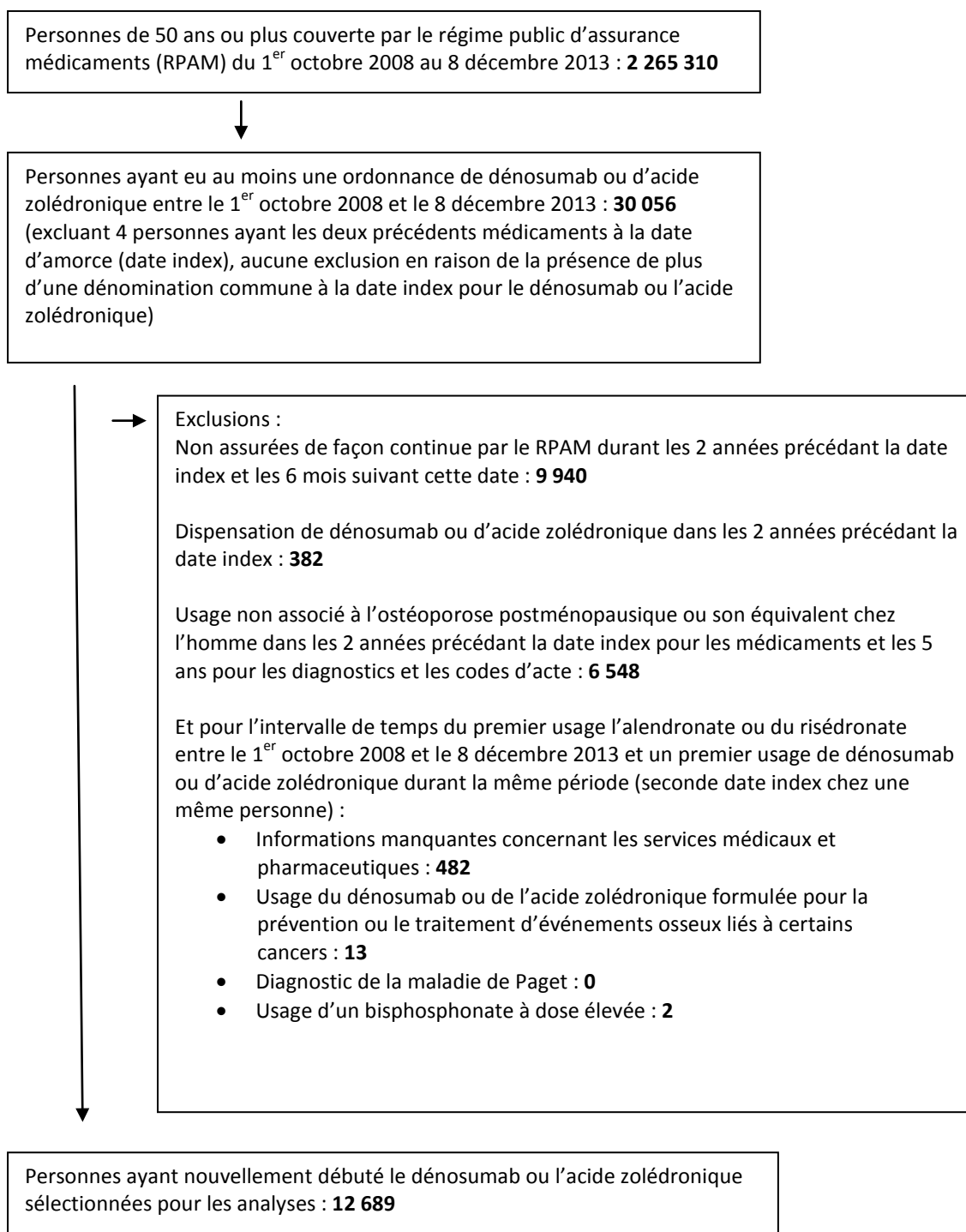
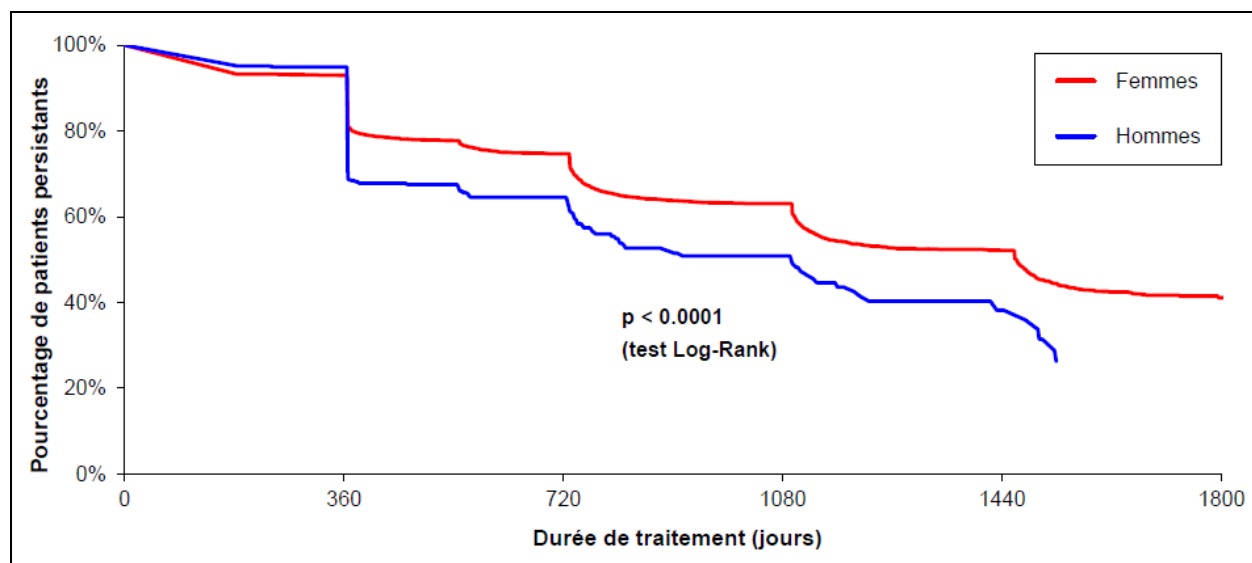


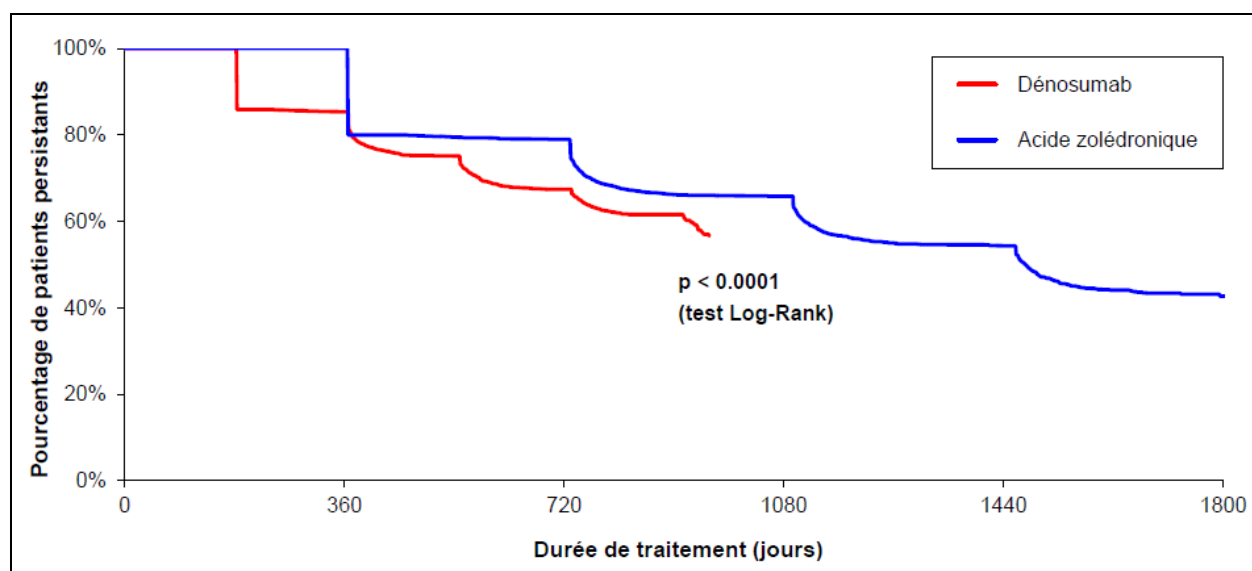
Figure C2 Persistance* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique au traitement non exclusif† stratifiée selon le sexe (période de grâce de 50 %)



*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement du traitement avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 50 % et les chevauchements.

†La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

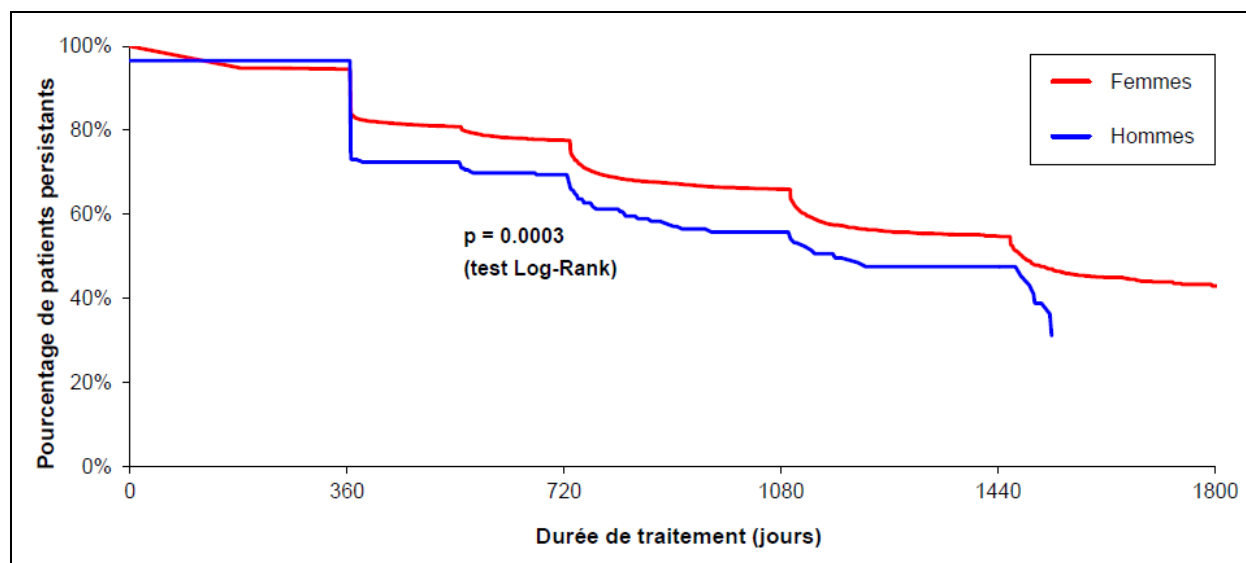
Figure C3 Persistance* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique au traitement non exclusif† stratifiée selon le premier médicament reçu (période de grâce de 50 %)



*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement du traitement avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 50 % et les chevauchements.

†La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

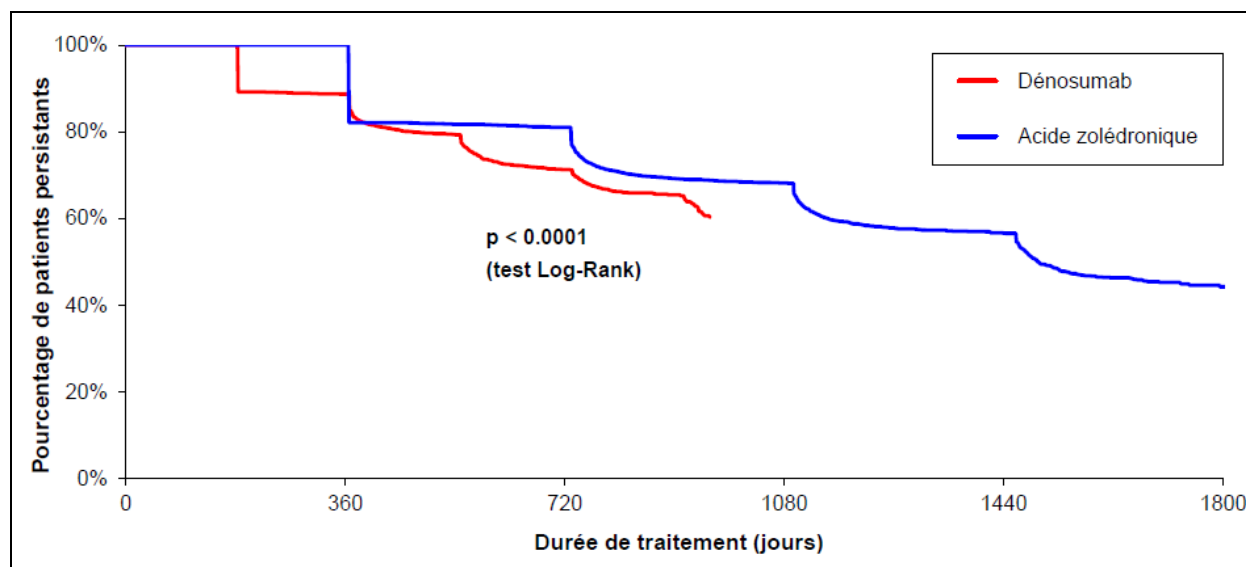
Figure C4 Persistance* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique au traitement non exclusif† stratifiée selon le sexe (période de grâce de 100 %)



*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement du traitement avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 100 % et les chevauchements.

†La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

Figure C5 Persistance* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique au traitement non exclusif† stratifiée selon le médicament reçu à la date index (période de grâce de 100 %)



*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement du traitement avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 100 % et les chevauchements.

†La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

Tableau C1 Durée de suivi des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique

	Dénosumab (n=6 032)	Acide zolédronique (n=6 657)
Durée du suivi* après la date index (année) SANS TENIR compte de l'admissibilité au RPAM		
Médiane	1,6	2,9
Moyenne (écart-type)	1,6 (0,5)	2,9 (1,2)
Au moins 1 année après la date index — % (n)	96,7 % (5 842)	98,6 % (6 566)
Durée de suivi† après la date index (année) EN TENANT compte de l'admissibilité au RPAM		
Médiane	1,6	2,8
Moyenne (écart-type)	1,6 (0,5)	2,8 (1,2)
Au moins 1 année après la date index — % (n)	96,7 % (5 832)	98,5 % (6 556)

*La durée du suivi après la date index a été définie comme étant le temps entre la date de la première ordonnance (date index) et la date de fin du suivi. La date de fin du suivi était la première des dates suivantes à survenir : date de décès ou date de fin de l'étude (8 décembre 2013). L'acronyme RPAM réfère au régime public d'assurance médicaments.

†La durée du suivi après la date index a été définie comme étant le temps entre la date index et la date de fin de suivi. La date de fin du suivi était la première des dates suivantes à survenir : date de décès, arrêt de l'admissibilité continue au RAPM, ou date de fin de l'étude (8 décembre 2013).

Tableau C2 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique à l'amorce du traitement selon le sexe et le médicament

Caractéristiques	Cohorte 2 (traitements de 2e intention)							
	Femme				Homme			
	Dénosumab N = 5 928	Acide zolédronique N = 6 408	Dénosumab N = 104	Acide zolédronique N = 249	Dénosumab N = 104	Acide zolédronique N = 249	Dénosumab N = 104	Acide zolédronique N = 249
Données sociodémographiques								
Âge (moyenne, écart-type)	74,9	9,3	73,0	9,2	75,5	9,9	72,6	9,9
Niveau socioéconomique, %, N								
Très bas	2,0	116	2,7	175	9,6	10	6,8	17
Bas	7,7	456	6,4	407	3,9	4	4,0	10
Moyen	37,2	2 202	35,3	2 260	35,6	37	33,3	83
Élevé	53,2	3 154	55,7	3 566	51,0	53	55,8	139
Indicateurs généraux de l'état de santé, %, N								
Nombre de classes pharmacothérapeutiques								
0	0,2	12	0,2	15	0,0	0	0,0	0
1	0,4	26	0,3	21	0,0	0	0,4	1
2	1,4	82	1,0	66	1,0	1	0,4	1
3	2,7	162	2,2	141	0,0	0	1,2	3
4 ou +	95,2	5 646	96,2	6 165	99,0	103	98,0	244
Nombre d'hospitalisations	ND*	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Nombre de visites médicales	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Antécédents de fractures liées à l'ostéoporose, %, N								
À 1 an								
Hanche/fémur/bassin	4,1	240	2,7	172	5,8	6	5,6	14
Avant-bras et coude/poignet/épaule et humérus	3,3	195	2,5	161	1,0	1	0,8	2
Vertébrale	2,0	120	1,6	102	3,9	4	3,6	9
Entre 1 et 5 ans								
Hanche/fémur/bassin	5,4	320	4,8	306	10,6	11	6,0	15
Avant-bras et coude/poignet/épaule et humérus	6,5	383	6,3	406	5,8	6	7,2	18
Vertébrale	2,7	161	2,5	161	12,5	13	3,2	8
Nombre de fractures à 5 ans								
0	80,3	4 761	82,8	5 308	68,3	71	75,9	189
1	13,3	786	11,6	742	25,0	26	18,9	47
2 ou +	6,4	381	5,6	358	6,7	7	5,2	13
Diagnostic d'ostéoporose	73,7	4 371	74,5	4 772	73,1	76	65,1	162
Test de densité minérale osseuse	77,4	4 589	76,8	4 920	78,9	82	63,9	159

Caractéristiques	Cohorte 2 (traitements de 2e intention)							
	Femme				Homme			
	Dénosumab N = 5 928		Acide zolédronique N = 6 408		Dénosumab N = 104		Acide zolédronique N = 249	
Antécédent d'usage d'autres traitements contre l'ostéoporose, %, N								
Estrogènes (femmes seulement)	8,7	513	9,6	614	-	-	-	-
Calcitonine	9,1	539	9,6	612	8,7	9	10,8	27
Raloxifène (femmes seulement)	3,1	184	2,9	185	-	-	-	-
Suppléments de calcium ou de vitamine D sur ordonnance								
<i>Aucun calcium ou vitamine D</i>	11,8	645	12,0	729	10,9	645	11,4	729
<i>Calcium sans vitamine D</i>	0,5	32	0,8	48	0,0	0	0,0	0
<i>Vitamine D sans calcium</i>	9,7	575	6,0	384	9,6	10	5,2	13
<i>Calcium et vitamine D</i>	78,9	4 676	81,9	5 247	84,6	88	82,3	205
Comorbidités, %, N								
Maladie d’Alzheimer ou autres démences	8,7	513	8,5	542	11,5	12	10,4	26
Asthme/maladies pulmonaires obstructives chroniques / emphysème	26,4	1 567	27,9	1 790	25,0	26	38,6	96
Cataracte	31,1	1 844	26,7	1 710	14,4	15	27,3	68
Convulsion	0,6	35	0,6	35	1,9	2	2,0	5
Insuffisance rénale chronique	6,2	367	3,3	210	14,4	15	5,2	13
Dépression	13,3	788	15,2	975	16,4	17	13,3	33
Diabète	17,1	1 015	14,1	906	25,0	26	24,5	61
Syncopes et collapsus/anomalies de la démarche/hypotension orthostatique	8,3	492	7,0	450	18,3	19	16,9	42
Hyperthyroïdie	2,3	137	2,0	125	1,0	1	0,4	1
Arthrite inflammatoire	8,7	517	8,9	568	14,4	15	10,0	25
Maladies inflammatoires abdominales	13,5	801	15,1	968	13,5	14	13,7	34
Diagnostics associés à l’usage de gastroprotection†	21,3	1 264	25,2	1 616	25,0	26	22,9	57
Maladies de l’œsophage	11,6	685	16,0	1 027	13,5	14	11,7	29
Maladies du foie	1,1	63	1,3	86	2,9	3	2,8	7
Obésité	1,5	91	1,5	94	2,9	3	0,8	2
Parkinson	1,8	106	1,5	93	5,8	6	4,0	10
Infarctus du myocarde ou angine	10,2	606	10,6	679	13,5	14	18,9	47
Insuffisance cardiaque	6,7	396	4,8	306	16,4	17	10,4	26
Maladies cérébrovasculaires	9,0	534	7,6	484	11,5	12	15,7	39
Angioplastie	1,2	73	1,1	69	3,9	4	2,8	7
Cathétérisme cardiaque	0,1	8	0,2	11	0,0	0	0,4	1

Caractéristiques	Cohorte 2 (traitements de 2e intention)							
	Femme				Homme			
	Dénosumab N = 5 928		Acide zolédronique N = 6 408		Dénosumab N = 104		Acide zolédronique N = 249	
Angioplastie coronarienne	2,6	156	2,0	131	5,8	6	4,4	11
Pontage coronarien	0,5	27	0,3	21	0,0	0	1,2	3
Immunodépression	0,3	15	0,2	13	1,0	1	0,0	0
Antécédents d'usage de médicaments, %, N								
Bisphosphonate oral avant	74,3	4 407	79,9	5 118	69,2	72	70,3	175
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	30,2	1 792	27,7	1 772	25,0	26	19,3	48
Anticonvulsivants	20,5	1 216	21,2	1 360	21,2	22	23,7	59
Phénytoïne ou phénytoïne sodique	0,3	17	0,5	33	1,9	2	2,8	7
Benzodiazépines	35,0	2 075	38,9	2 493	37,5	39	36,6	91
Bêta-bloquants	26,0	1 542	22,6	1 446	31,7	33	30,9	77
Corticostéroïdes†								
<i>Aucun</i>	93,6	5 546	92,8	5 946	87,5	91	85,9	214
<i>< 7,5 mg/jour en moyenne</i>	2,7	157	2,8	176	5,8	6	3,2	8
<i>≥ 7,5 mg/jour en moyenne</i>	3,8	225	4,5	286	6,7	7	10,8	27
Anti-H2	3,0	175	3,1	198	1,0	1	4,8	12
IPP	54,5	3 231	57,9	3 708	65,4	68	63,9	159
Glitazones	1,2	71	1,1	71	1,9	2	2,0	5
Autres médicaments antidiabétiques	10,9	647	8,9	567	13,5	14	15,7	39
Nitrates	11,1	659	10,5	673	15,4	16	20,1	50
Agonistes des opiacés	29,1	1 725	28,4	1 821	26,9	28	43,0	107
Codéine 30 mg/co avec ou sans acétaminophène	10,8	638	11,7	747	10,6	11	19,7	49
Toutes les autres teneurs de codéine et autres opiacés§	22,0	1 301	20,9	1 339	20,2	21	30,5	76
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	59,7	3 538	59,8	3 834	68,3	71	65,5	163
Tamoxifène (femmes seulement)	0,0	0	0,0	0	-	-	-	-
Antidépresseurs incluant les ISRS¶ et ISRN / lithium	28,5	1 688	31,1	1 991	26,0	27	26,1	65
Antipsychotiques	6,9	409	7,2	459	12,5	13	9,2	23
Statines	43,6	2 582	39,9	2 555	54,8	57	51,4	128
Diurétiques thiazidiques	28,4	1 686	27,2	1 744	19,2	20	20,1	50
Thyroïdiens et antithyroïdiens	28,3	1 680	27,5	1 760	24,0	25	13,7	34
Antiplaquettaires oraux**	39,9	2 365	38,7	2 478	54,8	57	51,0	122
Anticoagulants oraux	7,9	467	6,0	381	16,4	17	13,3	33

*ND = non déterminé, l'accès aux codes de catégorie des établissements et au secteur d'activité a été incomplet dans le cadre de ce projet

†Diagnostics associés à l'usage de la gastroprotection : maladies de l'œsophage (CIM-9: 530.X), ulcère du duodénum (CIM-9: 532.X), ulcère

digestif de siège non précisé (CIM-9: 533.X), ulcère gastro-jéjunale sauf 5698 (CIM-9: 534.X), gastrite et duodénite (CIM-9: 535.X), hémorragie gastro-intestinale, sauf 531-534 (CIM-9: 578.X).

‡Corticostéroïdes oraux, équivalent en prednisone par période de 3 mois ou plus.

§Excluant la codéine ≤ 15 mg/comprimé ou ≤ 15 mg/5 ml (DIN 816027, 2163942, 380571, 593435, 779458, 2009889, 2243978).

¶ISRS = inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, IRSNa = inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline.

**Pour l'acide acétylsalicylique (AAS), seules les ordonnances ayant une posologie quotidienne de 325 mg ou moins ont été considérées.

Tableau C3 Renouvellement après l'arrêt du traitement non exclusif* chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique

	PÉRIODE DE TEMPS DU PREMIER ARRÊT DE TRAITEMENT APRÈS LA DATE INDEX†				
	1 mois	1 à 3 mois	3 à 6 mois	6 à 9 mois	9 à 12 mois
(n = 4 372 personnes non censurées)	0	0	0	19,8 % (n=864)	0,5 % (n=20)
Admissibles au RPAM‡ durant l'année suivant l'arrêt du traitement	-	-	-	(n=413)	(n=7)
Au moins un renouvellement dans l'année suivant l'arrêt - % (n)	-	-	-	40,7 % (168)	71,4 % (5)
Temps (jours) au premier renouvellement suivant l'arrêt					
<i>Médiane</i>	-	-	-	174	34
<i>Écart interquartile (Q1 - Q3)</i>	-	-	-	122 - 218	26 - 63
<i>Min - Max</i>	-	-	-	6 - 365	18 - 122

*La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

†La date de la première ordonnance de dénosumab ou d'acide zolédronique correspondait à la date index.

‡RPAM = régime public d'assurance médicaments.

Tableau C4 Adhésion des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique au traitement non exclusif* durant le suivi

	PÉRIODE SUIVANT LA DATE INDEX†	
	1 an	2 ans
(personnes non censurées)	-	(n=6 181)
Moyenne (écart-type)	-	89,2 % (17,6 %)
Médiane	-	97,5 %
Adhésion < 20 % - % (n)	-	0
Adhésion entre 20 % et 39,9 % - % (n)	-	1,4 % (89)
Adhésion entre 40 % et 59,9 % - % (n)	-	11,8 % (731)
Adhésion entre 60 % et 79,9 % - % (n)	-	4,9 % (300)
Adhésion de 80 % ou plus - % (n)	-	81,8 % (5 061)
Adhésion de 90 % ou plus - % (n)	-	76,0 % (4 698)

*La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

†Période de suivi avec une admissibilité continue au régime public d'assurance médicaments.

Tableau C5 Rapport des taux de risque des déterminants de la non-persistance au traitement non exclusif* chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique

Déterminants	Régressions de Cox					
	UNIVARIÉE			MULTIVARIÉE		
	RTR †	IC 95 % ‡	p-value	RTR	IC 95 %	p-value
Autre traitement contre l'ostéoporose reçu à la date index						
Acide zolédronique (référence)	1,00			1,00		
Dénosumab	1,40	1,32 - 1,50	<0,0001	1,36	1,28 - 1,46	<0,0001
Sexe						
Femme (référence)	1,00			1,00		
Homme	1,43	1,22 - 1,67	<0,0001	1,45	1,24 - 1,70	<0,0001
Âge (par année)	1,02	1,02 - 1,02	<0,0001	-	-	-
Catégories d'âge						
50 à 64 ans (référence)	1,00			1,00		
65 à 79 ans	0,98	0,90 - 1,07	0,6844	0,97	0,88 - 1,06	0,462
80 ans et plus	1,46	1,34 - 1,60	<0,0001	1,27	1,14 - 1,42	<0,0001
Niveau socioéconomique						
Très bas (référence)	1,00			1,00		
Bas	1,26	1,01 - 1,56	0,0406	1,16	0,92 - 1,46	0,2179
Moyen	1,10	0,91 - 1,34	0,3265	1,03	0,83 - 1,29	0,7610
Élevé	1,01	0,83 - 1,23	0,9062	1,03	0,84 - 1,27	0,7821
Nombre de classes pharmacothérapeutiques						
Moins de 4 (référence)	1,00			1,00		
4 ou +	0,95	0,82 - 1,11	0,5274	0,86	0,74 - 1,01	0,0673
Fracture dans l'année précédant la date index	1,08	0,97 - 1,22	0,1688	0,96	0,85 - 1,08	0,4481
Fracture entre 1 et 5 ans précédant la date index	1,12	1,03 - 1,22	0,0121	1,02	0,85 - 1,08	0,6955
Diagnostic d'ostéoporose	0,81	0,76 - 0,87	<0,0001	0,88	0,82 - 0,94	0,0002
Test de densité minérale osseuse	0,78	0,73 - 0,83	<0,0001	0,91	0,85 - 0,98	0,0168
Antécédents de comorbidité						
Maladie d'Alzheimer ou autres démences	1,64	1,50 - 1,80	<0,0001	1,35	1,22 - 1,49	<0,0001
Asthme/maladies pulmonaires obstructives chroniques/emphysème	0,99	0,93 - 1,07	0,9580	1,00	0,93 - 1,07	0,9312
Insuffisance rénale chronique	1,26	1,10 - 1,44	0,0008	1,08	0,94 - 1,23	0,2854
Dépression	1,17	1,08 - 1,27	0,0001	1,14	1,04 - 1,24	0,0036
Diabète	1,26	1,16 - 1,36	<0,0001	1,18	1,09 - 1,27	<0,0001
Arthrite inflammatoire	1,02	0,92 - 1,13	0,7568	1,00	0,90 - 1,12	0,9674
Maladies de l'œsophage	0,88	0,80 - 0,96	0,0034	0,92	0,84 - 1,01	0,0784

Déterminants	Régressions de Cox					
	UNIVARIÉE			MULTIVARIÉE		
	RTR †	IC 95 % ‡	p-value	RTR	IC 95 %	p-value
Maladies du foie	1,06	0,81 - 1,37	0,6861	1,04	0,80 - 1,35	0,7527
Infarctus du myocarde ou angine	1,03	0,93 - 1,13	0,5917	0,96	0,87 - 1,06	0,4215
Insuffisance cardiaque	1,33	1,18 - 1,50	<0,0001	1,13	0,99 - 1,28	0,0623
Maladies cérébrovasculaires	1,19	1,07 - 1,31	0,0010	1,05	0,95 - 1,17	0,3371
Antécédents d'usage de médicaments						
Corticostéroïdes (oraux, équivalent en prednisone par période de 3 mois ou plus)						
< 7,5 mg/jour en moyenne (référence)	1,00			1,00		
Aucun	0,95	0,80 - 1,14	0,6108	1,03	0,85 - 1,25	0,7879
≥ 7,5 mg/jour en moyenne	0,99	0,79 - 1,24	0,9199	1,01	0,80 - 1,27	0,9449
IPP ou anti-H2	0,99	0,94 - 1,06	0,9012	0,98	0,91 - 1,04	0,4495
Agonistes des opiacés	1,07	0,99 - 1,14	0,0577	1,02	0,95 - 1,09	0,5823
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	0,99	0,93 - 1,05	0,7152	0,92	0,85 - 0,99	0,0295
Antidépresseurs incluant les ISRS§ et IRSNa / lithium	1,14	1,07 - 1,21	<0,0001	1,09	1,01 - 1,17	0,0255
Antiplaquettaires	1,10	1,04 - 1,17	0,0017	1,03	0,95 - 1,12	0,4841
Anticoagulants	1,17	1,04 - 1,31	0,0070	0,98	0,87 - 1,10	0,7110

*La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

†RTR = rapport de taux de risque (hazard ratio).

‡IC 95 % = intervalle de confiance à 95 %.

§ISRS = inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, IRSNa = inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline.

Tableau C6 Rapport de cotes des déterminants de la non-adhésion* (< 80 %) au traitement non exclusif† chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique

Déterminants	Régressions logistiques					
	UNIVARIÉE			MULTIVARIÉE		
	RC ‡	IC 95 % §	p-value	RC	IC 95 %	p-value
Autre traitement contre l'ostéoporose reçu à la date index						
Acide zolédronique (référence)	1,00			1,00		
Dénosumab	1,41	1,22 - 1,63	<0,0001	1,38	1,19 - 1,61	<0,0001
Sexe						
Femme (référence)	1,00			1,00		
Homme	1,72	1,23 - 2,39	0,0014	1,74	1,24 - 2,45	0,0013
Âge (par année)	1,02	1,01 - 1,02	<0,0001	-	-	-
Catégories d'âge						
50 à 64 ans (référence)	1,00			1,00		
65 à 79 ans	0,91	0,76 - 1,08	0,2584	0,87	0,71 - 1,06	0,1554
80 ans et plus	1,36	1,12 - 1,65	0,0016	1,20	0,96 - 1,51	0,1151
Niveau socioéconomique						
Très bas (référence)	1,00			1,00		
Bas	1,27	0,81 - 2,00	0,2909	1,33	0,82 - 2,16	0,2425
Moyen	1,03	0,69 - 1,53	0,9040	1,08	0,69 - 1,69	0,7463
Élevé	0,90	0,61 - 1,34	0,6045	0,98	0,64 - 1,50	0,9225
Nombre de classes pharmacothérapeutiques						
Moins de 4 (référence)	1,00			1,00		
4 ou +	0,80	0,58 - 1,09	0,1565	0,73	0,52 - 1,03	0,0693
Fracture dans l'année précédant la date index	1,05	0,80 - 1,36	0,7376	0,96	0,73 - 1,27	0,7961
Fracture entre 1 et 5 ans précédant la date index	1,33	1,11 - 1,60	0,0022	1,28	1,06 - 1,56	0,0105
Diagnostic d'ostéoporose	0,80	0,69 - 0,93	0,0029	0,82	0,70 - 0,95	0,0108
Test de densité minérale osseuse	0,85	0,73 - 0,99	0,0387	1,01	0,85 - 1,19	0,9577
Antécédents de comorbidité						
Maladie d'Alzheimer ou autres démences	1,37	1,08 - 1,75	0,0098	1,14	0,88 - 1,48	0,3118
Asthme/maladies pulmonaires obstructives chroniques/emphysème	1,02	0,88 - 1,18	0,8212	1,02	0,88 - 1,18	0,8191
Insuffisance rénale chronique	1,06	0,76 - 1,47	0,7381	0,90	0,64 - 1,26	0,5380
Dépression	1,16	0,97 - 1,39	0,0987	1,17	0,94 - 1,42	0,1028
Diabète	1,09	0,90 - 1,30	0,3856	1,00	0,83 - 1,21	0,9958
Arthrite inflammatoire	0,99	0,79 - 1,24	0,9163	0,93	0,73 - 1,20	0,5792
Maladies de l'œsophage	0,91	0,76 - 1,10	0,3342	0,95	0,79 - 1,16	0,6333

Déterminants	Régressions logistiques					
	UNIVARIÉE			MULTIVARIÉE		
	RC ‡	IC 95 % §	p-value	RC	IC 95 %	p-value
Maladies du foie	0,94	0,53 - 1,69	0,8468	0,95	0,53 - 1,70	0,8578
Infarctus du myocarde ou angine	0,91	0,74 - 1,13	0,3893	0,84	0,67 - 1,05	0,1175
Insuffisance cardiaque	1,23	0,92 - 1,65	0,1595	1,09	0,80 - 1,49	0,5769
Maladies cérébrovasculaires	1,23	0,98 - 1,54	0,0737	1,09	0,86 - 1,39	0,4634
Antécédents d'usage de médicaments						
Corticostéroïdes (oraux, équivalent en prednisone par période de 3 mois ou plus)						
< 7,5 mg/jour en moyenne (référence)	1,00			1,00		
Aucun	0,82	0,57 - 1,19	0,2985	0,82	0,55 - 1,22	0,3212
≥ 7,5 mg/jour en moyenne	0,93	0,57 - 1,49	0,7495	0,89	0,54 - 1,45	0,6334
IPP ou anti-H2	1,03	0,90 - 1,17	0,6853	1,05	0,91 - 1,21	0,5345
Agonistes des opiacés	1,00	0,86 - 1,15	0,9513	0,94	0,80 - 1,10	0,4507
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	0,95	0,83 - 1,08	0,4125	0,86	0,72 - 1,02	0,0812
Antidépresseurs incluant les ISRS¶ et ISRNα/lithium	1,03	0,89 - 1,18	0,7241	0,98	0,84 - 1,15	0,8383
Antiplaquettaires	1,10	0,97 - 1,26	0,1470	1,15	0,95 - 1,37	0,1450
Anticoagulants	1,17	0,90 - 1,52	0,2508	1,03	0,77 - 1,36	0,8595

*La non adhésion à la thérapie a été définie de la façon suivante : lors des 2 premières années de suivi, avoir eu un ratio (nombre de jours de médicaments dispensés) / durée du suivi (730 jours) plus petit que 80 %.

†La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

‡RC = rapport de cotes (odds ratio).

§IC 95 % = intervalle de confiance à 95 %.

¶ISRS = inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, IRSNa = inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline.

Tableau C7 Adhésion des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique au traitement exclusif*

(personnes non censurées)	Période suivant la date index†	
	2 ans	
	Dénosumab (n=1 386)	Acide zolédronique (n=4 795)
Moyenne (écart-type)	85,2 % (22,3 %)	88,9 % (17,8 %)
Médiane	96,4 %	97,7 %
Adhésion < 20 % - % (n)	0	0
Adhésion entre 20 % et 39,9 % - % (n)	8,7 % (121)	0
Adhésion entre 40 % et 59,9 % - % (n)	6,1 % (84)	16,3 % (781)
Adhésion entre 60 % et 79,9 % - % (n)	10,0 % (139)	2,5 % (118)
Adhésion de 80 % ou plus - % (n)	75,2 % (1 042)	81,3 % (3 896)
Adhésion de 90 % ou plus - % (n)	70,1 % (972)	76,1 % (3 648)

*La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était proscrite lors des analyses en usage exclusif.

†Période de suivi avec une admissibilité continue au régime public d'assurance médicaments. La date de la première ordonnance de dénosumab ou d'acide zolédronique était la date index.

Tableau C8 Adhésion des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique entrés dans l'étude à partir du 1^{er} février 2011 et ayant un traitement exclusif

(personnes non censurées)	Période suivant la date index†	
	2 ans	
	Dénosumab (n=1 380)	Acide zolédronique (n=1 409)
Moyenne (écart-type)	85,3 % (22,6 %)	87,4 % (18,9 %)
Médiane	96,4 %	97,4 %
Adhésion < 20 % - % (n)	0	0
Adhésion entre 20 % et 39,9 % - % (n)	8,8 % (121)	0
Adhésion entre 40 % et 59,9 % - % (n)	6,0 % (83)	19,0 % (267)
Adhésion entre 60 % et 79,9 % - % (n)	10,0 % (138)	3,1 % (43)
Adhésion de 80 % ou plus - % (n)	75,2 % (1 038)	78,0 % (1 099)
Adhésion de 90 % ou plus - % (n)	70,2 % (969)	73,2 % (1 032)

*La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était proscrite lors des analyses en usage exclusif.

†Période de suivi avec une admissibilité continue au régime public d'assurance médicaments. Le suivi débutait à la date de la première ordonnance de dénosumab ou d'acide zolédronique.

Tableau C9 Rapport de cotes des déterminants de la non-adhésion* (< 90 %) au traitement non exclusif† chez les nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique

Déterminants	Régressions logistiques					
	UNIVARIÉE			MULTIVARIÉE		
	RC ‡	IC 95 % §	p-value	RC	IC 95 %	p-value
Autre traitement contre l'ostéoporose reçu à la date index						
Acide zolédronique (référence)	1,00			1,00		
Dénosumab	1,35	1,18 - 1,54	<0,0001	1,32	1,15 - 1,51	<0,0001
Sexe						
Femme (référence)	1,00			1,00		
Homme	1,99	1,47 - 2,70	<0,0001	2,00	1,46 - 2,72	<0,0001
Âge (par année)	1,02	1,01 - 1,02	<0,0001	-	-	-
Catégories d'âge						
50 à 64 ans (référence)	1,00			1,00		
65 à 79 ans	0,90	0,77 - 1,06	0,1949	0,85	0,71 - 1,02	0,0758
80 ans et plus	1,43	1,20 - 1,70	<0,0001	1,23	0,99 - 1,51	0,0544
Niveau socioéconomique						
Très bas (référence)	1,00			1,00		
Bas	1,29	0,86 - 1,94	0,2184	1,38	0,89 - 2,13	0,1513
Moyen	1,03	0,72 - 1,47	0,8929	1,08	0,72 - 1,62	0,6958
Élevé	0,87	0,61 - 1,23	0,4210	0,95	0,65 - 1,39	0,7928
Nombre de classes pharmacothérapeutiques						
Moins de 4 (référence)	1,00			1,00		
4 ou +	0,84	0,63 - 1,13	0,2521	0,78	0,57 - 1,06	0,1103
Fracture dans l'année précédant la date index	1,06	0,84 - 1,35	0,6333	0,97	0,76 - 1,25	0,8349
Fracture entre 1 et 5 ans précédant la date index	1,23	1,03 - 1,45	0,0202	1,16	0,97 - 1,38	0,1036
Diagnostic d'ostéoporose	0,80	0,70 - 0,91	0,0010	0,84	0,73 - 0,97	0,0165
Test de densité minérale osseuse	0,80	0,70 - 0,92	0,0017	0,96	0,82 - 1,12	0,5825
Antécédents de comorbidité						
Maladie d'Alzheimer ou autres démences	1,48	1,19 - 1,85	0,0004	1,21	0,96 - 1,52	0,1161
Asthme/maladies pulmonaires obstructives chroniques/emphysème	1,00	0,88 - 1,14	0,9893	0,99	0,87 - 1,14	0,8976
Insuffisance rénale chronique	1,14	0,85 - 1,52	0,3829	0,96	0,71 - 1,30	0,8066
Dépression	1,09	0,93 - 1,28	0,3062	1,07	0,90 - 1,28	0,4352
Diabète	1,10	0,93 - 1,30	0,2673	1,00	0,84 - 1,20	0,9611
Arthrite inflammatoire	1,01	0,82 - 1,23	0,9407	0,96	0,77 - 1,20	0,7180

Déterminants	Régressions logistiques					
	UNIVARIÉE			MULTIVARIÉE		
	RC ‡	IC 95 % §	p-value	RC	IC 95 %	p-value
Maladies de l'œsophage	0,90	0,76 - 1,06	0,2208	0,94	0,79 - 1,12	0,4589
Maladies du foie	1,04	0,63 - 1,73	0,8811	1,04	0,62 - 1,75	0,8685
Infarctus du myocarde ou angine	0,99	0,82 - 1,20	0,9458	0,92	0,75 - 1,12	0,3976
Insuffisance cardiaque	1,20	0,92 - 1,57	0,1830	1,02	0,77 - 1,36	0,8810
Maladies cérébrovasculaires	1,35	1,10 - 1,65	0,0038	1,19	0,96 - 1,48	0,1075
Antécédents d'usage de médicaments						
Corticostéroïdes (oraux, équivalent en prednisone par période de 3 mois ou plus)						
< 7,5 mg/jour en moyenne (référence)	1,00			1,00		
Aucun	0,86	0,61 - 1,21	0,3768	0,87	0,60 - 1,26	0,4671
≥ 7,5 mg/jour en moyenne	0,97	0,63 - 1,50	0,8864	0,93	0,59 - 1,46	0,7496
IPP ou anti-H2	1,02	0,91 - 1,15	0,6965	1,03	0,90 - 1,18	0,6654
Agonistes des opiacés	1,00	0,88 - 1,14	0,9575	0,95	0,82 - 1,09	0,4415
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	0,95	0,84 - 1,06	0,3494	0,84	0,72 - 0,99	0,0326
Antidépresseurs incluant les ISRS¶ et IRSNa/lithium	1,06	0,93 - 1,20	0,3894	1,04	0,90 - 1,20	0,6012
Antiplaquettaires	1,12	0,99 - 1,26	0,0621	1,13	0,96 - 1,34	0,1342
Anticoagulants	1,19	0,94 - 1,51	0,1572	1,02	0,79 - 1,32	0,8633

*La non adhésion à la thérapie a été définie de la façon suivante : lors des 2 premières années de suivi, avoir eu un ratio (nombre de jours de médicaments dispensés) / durée du suivi (730 jours) plus petit que 90 %.

†La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

‡RC = rapport de cotes (odds ratio).

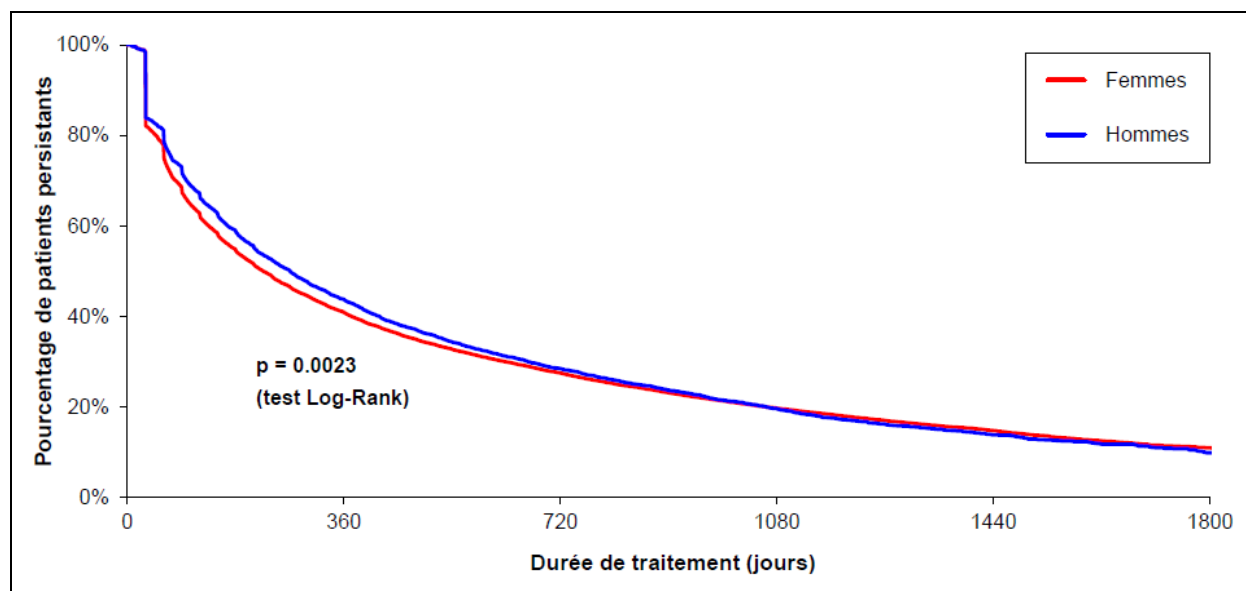
§IC 95 % = intervalle de confiance à 95 %.

ISRS = inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, IRSNa = inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline.

ANNEXE D

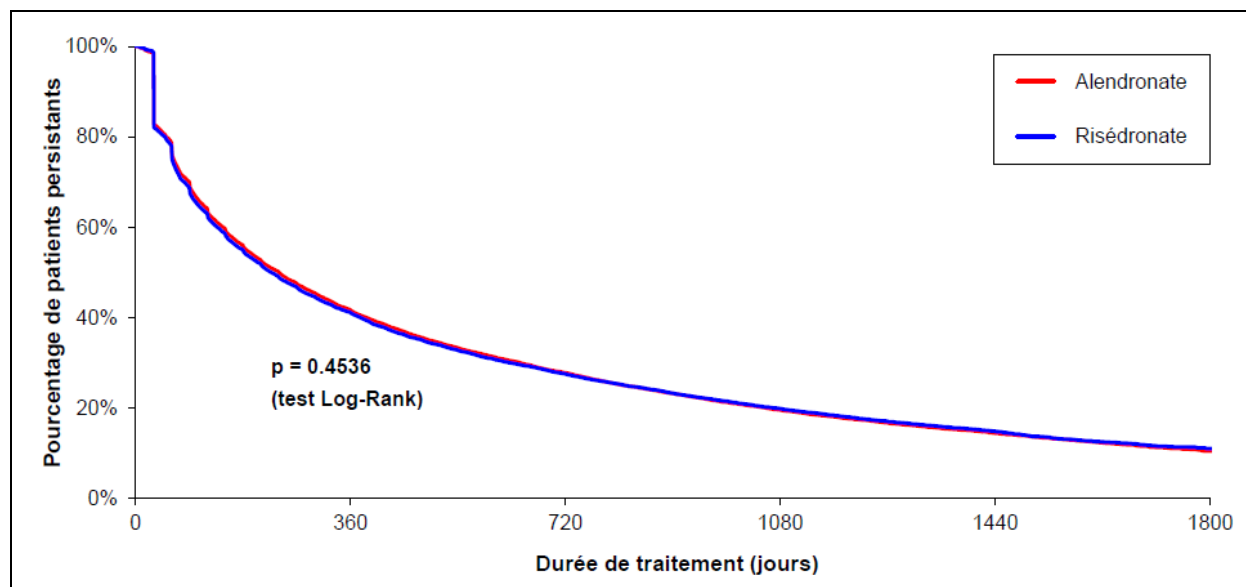
Usage des suppléments combinés de calcium et de vitamine D

Figure D1 **Persistance* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D stratifiée selon le sexe (période de grâce de 50 %)**



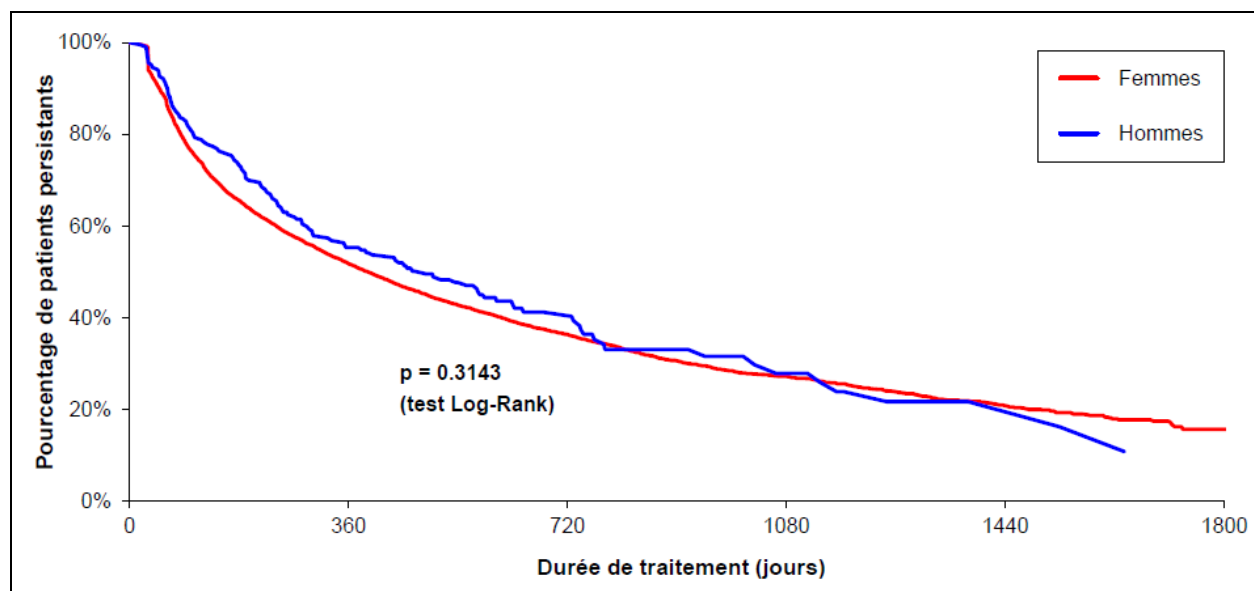
*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement des suppléments combinés de calcium et de vitamine D avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 50 % et les chevauchements.

Figure D2 **Persistance* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D stratifiée selon le premier médicament reçu (période de grâce de 50 %)**



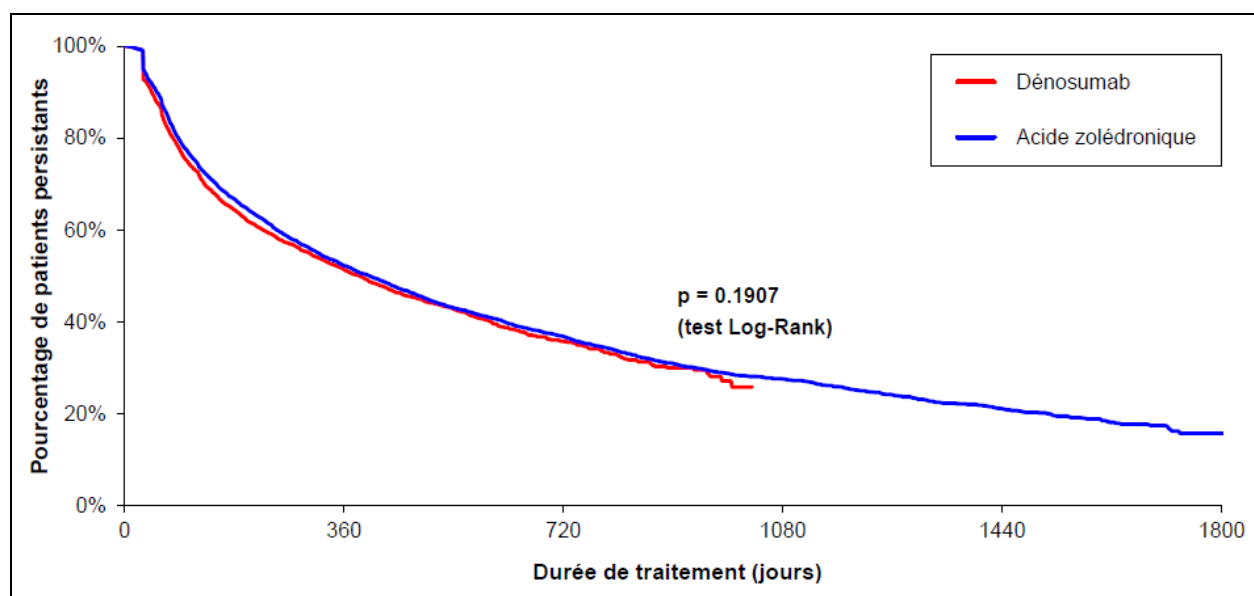
*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement des suppléments combinés de calcium et de vitamine D avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 50 % et les chevauchements.

Figure D3 **Persistance* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D stratifiée selon le sexe (période de grâce de 50 %)**



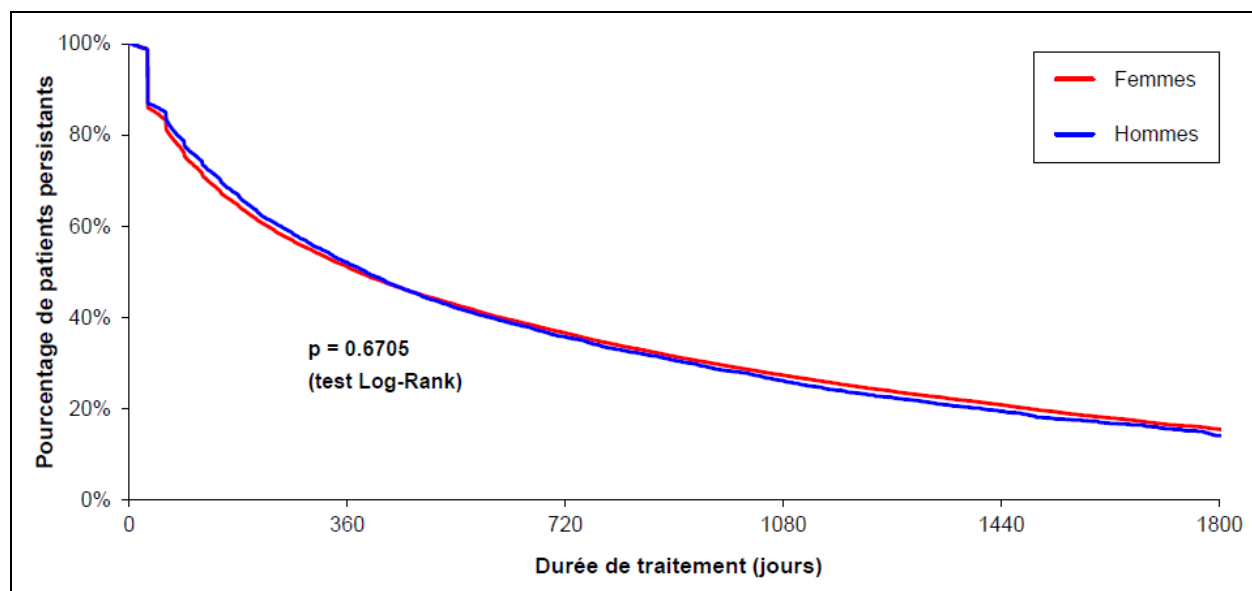
*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement des suppléments combinés de calcium et de vitamine D avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 50 % et les chevauchements.

Figure D4 **Persistance* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D stratifiée selon le premier médicament reçu (période de grâce de 50 %)**



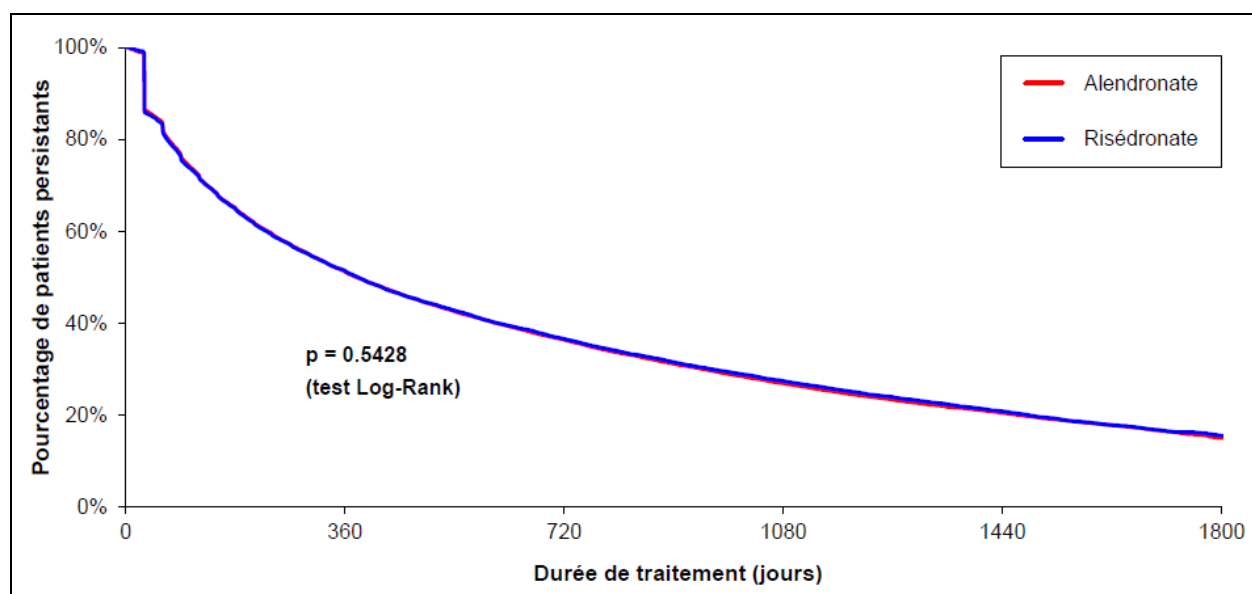
*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement des suppléments combinés de calcium et de vitamine D avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 50 % et les chevauchements.

Figure D5 **Persistance* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D stratifiée selon le sexe (période de grâce de 100 %)**



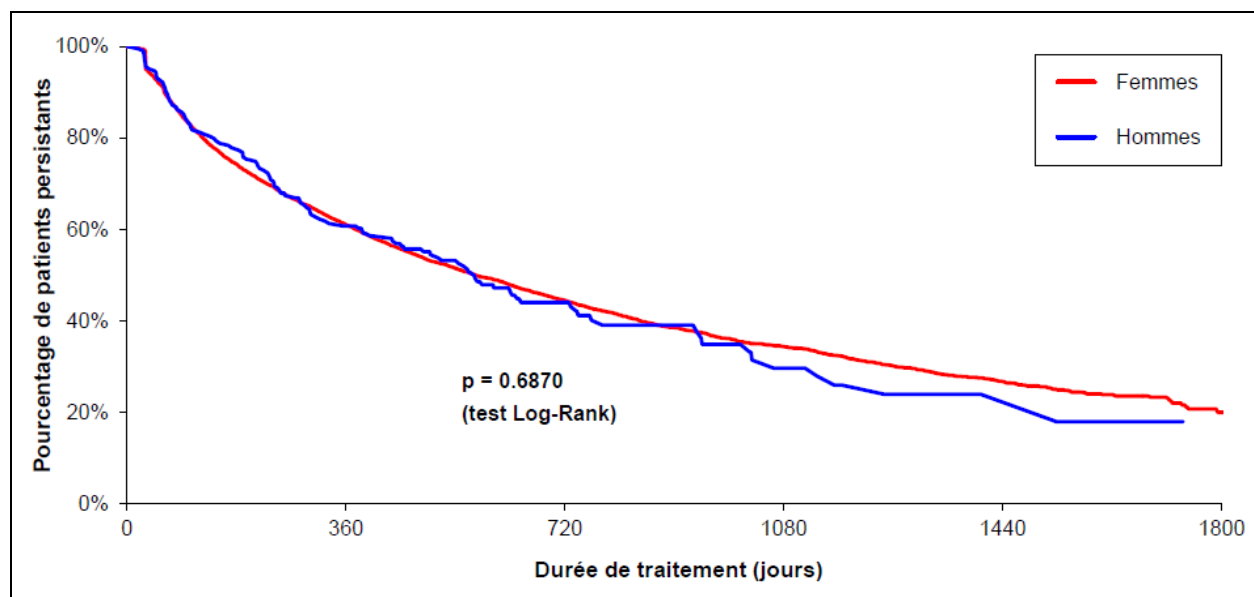
*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement des suppléments combinés de calcium et de vitamine D avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 100 % et les chevauchements.

Figure D6 **Persistance* des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D stratifiée selon le premier médicament reçu (période de grâce de 100 %)**



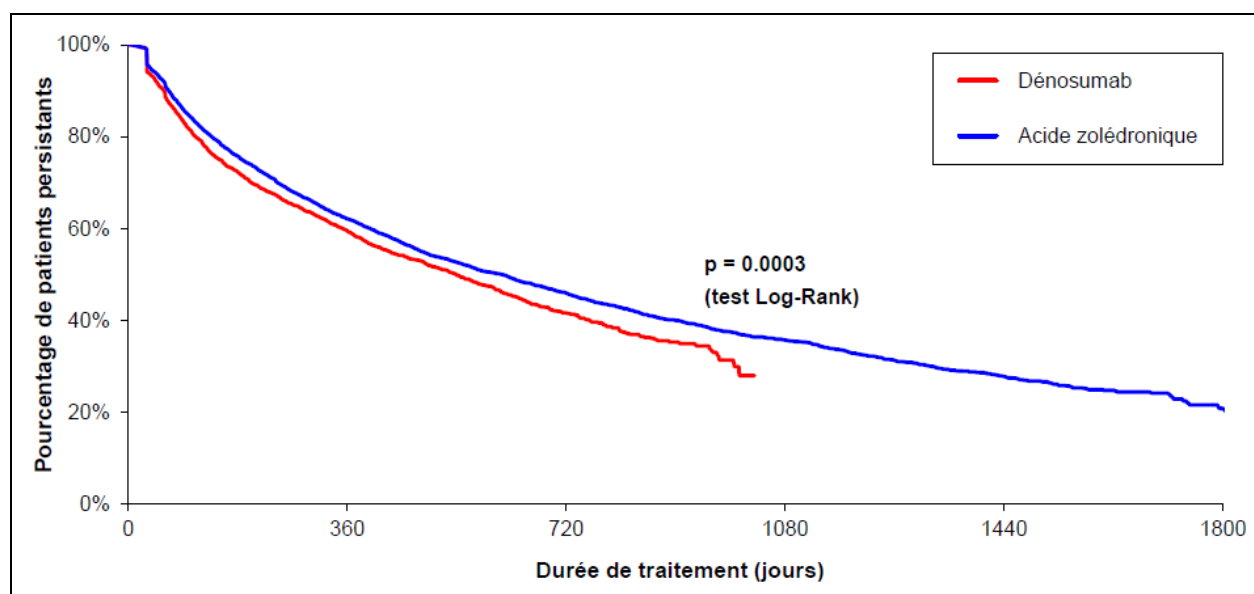
*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement des suppléments combinés de calcium et de vitamine D avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 100 % et les chevauchements.

Figure D7 **Persistance* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D stratifiée selon le sexe (période de grâce de 100 %)**



*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement des suppléments combinés de calcium et de vitamine D avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 100 % et les chevauchements.

Figure D8 **Persistance* des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D selon le premier médicament reçu (période de grâce de 100 %)**



*Persistance non ajustée définie comme étant le renouvellement des suppléments combinés de calcium et de vitamine D avant la fin de la dispensation en considérant une période de grâce de 100 % et les chevauchements.

Tableau D1 Adhésion des nouveaux utilisateurs d'alendronate ou de risédronate en usage non exclusif* aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D

(personnes non censurées)	PÉRIODE SUIVANT LA DATE INDEX†	
	1 an (n=64 241)	2 ans (n=49 578)
Moyenne (écart-type)	42,6 % (38,8 %)	42,4 % (38,6 %)
Médiane	39,2 %	37,0 %
Au moins une dispensation de suppléments combinés durant le suivi - % (n)		
Oui	65,1 % (41 845)	71,0 % (35 202)
Non	34,9 % (22 396)	29,0 % (14 376)
Catégories d'adhésion durant le suivi - % (n)		
Adhésion de 0 % (aucun combo)	34,9 % (22 396)	29,0 % (14 376)
Adhésion entre 0,01 % et 19,9 %	8,9 % (5 713)	12,8 % (6 364)
Adhésion entre 20 % et 39,9 %	6,5 % (4 142)	9,1 % (4 530)
Adhésion entre 40 % et 59,9 %	9,4 % (6 015)	9,9 % (4 917)
Adhésion entre 60 % et 79,9 %	10,3 % (6 631)	11,1 % (5 478)
Adhésion de 80 % ou plus	30,1 % (19 344)	28,1 % (13 913)
Adhésion de 90 % ou plus	19,6 % (12 596)	18,3 % (9 091)

*La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

†Période de suivi avec une admissibilité continue au régime public d'assurance médicaments.

Tableau D2 Adhésion des nouveaux utilisateurs de dénosumab ou d'acide zolédronique en usage non exclusif* aux suppléments combinés de calcium et de vitamine D

(personnes non censurées)	PÉRIODE SUIVANT LA DATE INDEX†	
	1 an (n=12 176)	2 ans (n=6 181)
Moyenne (écart-type)	36,9 % (39,9 %)	40,0 % (39,3 %)
Médiane	16,4 %	32,5 %
Au moins une dispensation de suppléments combinés durant le suivi - % (n)		
Oui	54,1 % (6 586)	63,1 % (3 898)
Non	45,9 % (5 590)	36,9 % (2 283)
Catégories d'adhésion durant le suivi - % (n)		
Adhésion de 0 % (aucun combo)	45,9 % (5 590)	36,9 % (2 283)
Adhésion entre 0,01 % et 19,9 %	5,5 % (675)	8,8 % (543)
Adhésion entre 20 % et 39,9 %	4,5 % (544)	7,3 % (448)
Adhésion entre 40 % et 59,9 %	8,0 % (973)	9,1 % (561)
Adhésion entre 60 % et 79,9 %	9,5 % (1 158)	10,3 % (637)
Adhésion de 80 % ou plus - % (n)	26,6 % (3 236)	27,7 % (1 709)
Adhésion de 90 % ou plus - % (n)	16,3 % (1 985)	17,7 % (1 091)

*La substitution au cours du suivi du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose prescrit à la date d'amorce (date index) par l'un des trois autres traitements à l'étude était permise lors des analyses en usage non exclusif.

†Période de suivi avec une admissibilité continue au régime public d'assurance médicaments.

RÉFÉRENCES

- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Monographie des bisphosphonates. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS). Ottawa, ON : APhC; 2014. Disponible à : http://www.e-therapeutics.ca/cps.showMonograph.action?newSearch=true&simpleIndex=brand_generic&simpleQuery=bisphosphonate&=&brandExactMatch=false# (consulté le 3 juillet 2014).
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Monographie de Prolia. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS). Ottawa, ON : APhC; 2013. Disponible à : <http://www.e-therapeutics.ca/cps.showMonograph.action?newSearch=true&simpleIndex=brand&simpleQuery=prolia&=&brandExactMatch=false> (consulté le 7 mai 2013).
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Monographie des corticostéroïdes généraux. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS). Ottawa, ON : APhC; 2011. Disponible à : http://www.e-therapeutics.ca/cps.select.preliminaryFilter.action?simplePreliminaryFilter=prednisone&simpleIndex=brand_generic&simpleQuery=prednisone# (consulté le 13 juin 2013).
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Monographie des sels de calcium oraux. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS). Ottawa, ON : APhC; 2010. Disponible à : http://www.e-therapeutics.ca/cps.showMonograph.action?newSearch=true&simpleIndex=brand_generic&simpleQuery=calcium&=&brandExactMatch=false# (consulté le 18 juin 2013).
- Bessette L, Davison KS, Jean S, Roy S, Ste-Marie LG, Brown JP. The impact of two educational interventions on osteoporosis diagnosis and treatment after fragility fracture: A population-based randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2011;22(12):2963-72.
- Bessette L, Jean S, Davison KS, Roy S, Ste-Marie LG, Brown JP. Factors influencing the treatment of osteoporosis following fragility fracture. *Osteoporos Int* 2009;20(11):1911-9.
- Bessette L, Jean S, Lapointe-Garant MP, Belzile EL, Davison KS, Ste-Marie LG, Brown JP. Direct medical costs attributable to peripheral fractures in Canadian post-menopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23(6):1757-68.
- Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, Davison KS, Beaulieu M, Baranci M, et al. The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture. *Osteoporos Int* 2008;19(1):79-86.
- Blais L, Lemièrre C, Menzies D, Berbiche D. Validity of asthma diagnoses recorded in the Medical Services database of Quebec. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(4):245-52.
- Blouin J, Dragomir A, Fredette M, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. Comparison of direct health care costs related to the pharmacological treatment of osteoporosis and to the

- management of osteoporotic fractures among compliant and noncompliant users of alendronate and risedronate: A population-based study. *Osteoporos Int* 2009;20(9):1571-81.
- Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. Impact of noncompliance with alendronate and risedronate on the incidence of nonvertebral osteoporotic fractures in elderly women. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66(1):117-27.
- Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. Discontinuation of antiresorptive therapies: A comparison between 1998-2001 and 2002-2004 among osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):887-94.
- Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1174-81.
- Bridgeman MB et Pathak R. Denosumab for the reduction of bone loss in postmenopausal osteoporosis: A review. *Clin Ther* 2011;33(11):1547-59.
- Brown JP et Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(10 Suppl):S1-34.
- Brown JP, Adachi JD, Kendler DL, Rigal R, Deutsch G, Leclerc JM. A community-based clinical trial of Intra-Venous zoledronic acid once Yearly in comparison to oral bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis: The IVORY trial. Methodological considerations. *Contemp Clin Trials* 2011;32(5):741-6.
- Burden AM, Paterson JM, Solomon DH, Mamdani M, Juurlink DN, Cadarette SM. Bisphosphonate prescribing, persistence and cumulative exposure in Ontario, Canada. *Osteoporos Int* 2012;23(3):1075-82.
- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007;22(3):465-75.
- Cadarette SM, Lévesque L, Mamdani M, Perreault S, Juurlink DN, Paterson JM, et al. Comparison of orally administered bisphosphonate drugs in reducing the risk of hip fracture in older adults: A population-based cohort study. *CMAJ Open* 2013;1(3):E97-E105.
- Cadarette SM, Carney G, Baek D, Gunraj N, Paterson JM, Dormuth CR. Osteoporosis medication prescribing in British Columbia and Ontario: Impact of public drug coverage. *Osteoporos Int* 2012;23(4):1475-80.
- Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15(12):1003-8.
- Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18(8):1023-31.

- Cranney A, Tugwell P, Wells G, Guyatt G. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. I. Systematic reviews of randomized trials in osteoporosis: Introduction and methodology. *Endocr Rev* 2002;23(4):496-507.
- Dagenais P, Vanasse A, Courteau J, Orzanco MG, Asghari S. Disparities between rural and urban areas for osteoporosis management in the province of Quebec following the Canadian 2002 guidelines publication. *J Eval Clin Pract* 2010;16(3):438-44.
- Dorais M et LeLorier J. Impact of the socioeconomic status on the probability of receiving formulary restricted thiazolidine (TZDs). *Can J Clin Pharmacol* 2008;15(1):e15-21.
- Dore RK. Data from extension trials: Denosumab and zoledronic acid. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10(1):16-21.
- Downey TW, Foltz SH, Boccuzzi SJ, Omar MA, Kahler KH. Adherence and persistence associated with the pharmacologic treatment of osteoporosis in a managed care setting. *South Med J* 2006;99(6):570-5.
- Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE. Medication persistence with weekly versus daily doses of orally administered bisphosphonates. *Endocr Pract* 2006;12(5):522-8.
- Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23(10):1569-75.
- Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010;47(2):169-80.
- Halioua B. Observance : définitions et méthodes de mesure : spécificités de l'observance des traitements topiques. *Ann Dermatol Venerol* 2012;139(Suppl 1):S1-6.
- Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003;14(3):259-62.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2006. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf (consulté le 8 avril 2013).
- Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, réd. Compliance in health care. Baltimore, MD : Johns Hopkins University Press; 1979.
- Hudson M, Avina-Zubieta A, Lacaille D, Bernatsky S, Lix L, Jean S. The validity of administrative data to identify hip fractures is high—A systematic review. *J Clin Epidemiol* 2013;66(3):278-85.
- Jean S, Candas B, Belzile E, Morin S, Bessette L, Dodin S, Brown JP. Algorithms can be used to identify fragility fracture cases in physician-claims databases. *Osteoporos Int* 2012;23(2):483-501.

- Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35(2):375-82.
- McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48(3):271-87.
- Merck and Co. The Merck Manual: Professional Edition. Osteoporosis [site Web]. Whitehouse Station, NJ : Merck Sharp and Dohme Corp.; 2013. Disponible à : http://www.merckmanuals.com/professional/musculoskeletal_and_connective_tissue_disorders/osteoporosis/osteoporosis.html?qt=osteoporosis&alt=sh (consulté le 3 mai 2013).
- Migliore A, Broccoli S, Massafra U, Cassol M, Frediani B. Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(5):658-67.
- Morin S, Rahme E, Behlouli H, Tenenhouse A, Goltzman D, Pilote L. Effectiveness of antiresorptive agents in the prevention of recurrent hip fractures. *Osteoporos Int* 2007;18(12):1625-32.
- Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):1871-80.
- Olszynski W et Davison S. Effectiveness and safety of annual intravenous zoledronic acid infusions for treatment of osteoporosis. *J Rheumatol* 2012;39(8):1731-2 [abstract 76].
- Ostéoporose Canada. L'ostéoporose d'un coup d'oeil [site Web]. Toronto, ON : Ostéoporose Canada; 2013. Disponible à : <http://www.osteoporosecanada.ca/losteoporose-et-vous/> (consulté le 3 mai 2013).
- Osterberg L et Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.
- Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. *CMAJ* 2010;182(17):1864-73.
- Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305(8):783-9.
- Perreault S. Données non publiées provenant d'un échantillon aléatoire incluant 40 % des 66 ans ou plus couverts par le régime public d'assurance médicaments du Québec. (La communication de ces données a été accordée par la Commission d'accès à l'information en 2014 dans le cadre d'un projet sur le traitement de l'ostéoporose et le risque de maladies cardiovasculaires). 2014.

- Perreault S, Dragomir A, Blais L, Moride Y, Rossignol M, Ste-Marie LG, Fernandes JC. Population-based study of the effectiveness of bone-specific drugs in reducing the risk of osteoporotic fracture. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(3):248-59.
- Perreault S, Dragomir A, Desgagné A, Blais L, Rossignol M, Blouin J, et al. Trends and determinants of antiresorptive drug use for osteoporosis among elderly women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(10):685-95.
- Preux PM, Odermatt P, Perna A, Marin B, Vergnenègre A. Qu'est-ce qu'une régression logistique ? *Rev Mal Respir* 2005;22(1 Pt 1):159-62.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Contribution et prime relatives au régime public d'assurance médicaments pour l'année 2013-2014. Infolettre 075. Québec, Qc : RAMQ; 2013a. Disponible à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2013/info075-3.pdf> (consulté le 3 juillet 2014).
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments : dernière mise à jour le 15 mars 2013. 41^e édition. Québec, Qc : RAMQ; 2013b. Disponible à : <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/bs2274288> (consulté le 23 mai 2013).
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments : dernière mise à jour le 1^{er} février 2011. 30^e édition. Québec, Qc : RAMQ; 2011. Disponible à : <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/bs2015365> (consulté le 23 mai 2013).
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments (1^{er} octobre 2008). 22^e édition. Québec, Qc : RAMQ; 2008. Disponible à : <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/bs1565317> (consulté le 23 mai 2013).
- Ross S, Samuels E, Gairy K, Iqbal S, Badamgarav E, Siris E. A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence. *Value Health* 2011;14(4):571-81.
- Scheen AJ. L'observance thérapeutique. *Rev Med Liège* 1999;54(11):854-8.
- Scheen AJ et Giet D. Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège* 2010;65(5-6):239-45.
- Schneider MP, Herzig L, Hampai DH, Bugnon O. Adhésion thérapeutique du patient chronique : des concepts à la prise en charge ambulatoire. *Rev Med Suisse* 2013;9(386):1032-6.
- Sheehy O, Kindundu C, Barbeau M, LeLorier J. Adherence to weekly oral bisphosphonate therapy: Cost of wasted drugs and fractures. *Osteoporos Int* 2009;20(9):1583-94.
- Sieber P, Lardelli P, Kraenzlin CA, Kraenzlin ME, Meier C. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: Safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice. *Clin Drug Investig* 2013;33(2):117-22.
- Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care* 2005;11(7):449-57.

- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: The risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 2007;18(1):25-34.
- Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: Relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1013-22.
- Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: Sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol* 2000;53(2):183-94.
- Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: The accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48(8):999-1009.
- Tarride JE, Hopkins RB, Leslie WD, Morin S, Adachi JD, Papaioannou A, et al. The burden of illness of osteoporosis in Canada. *Osteoporos Int* 2012;23(11):2591-600.
- Timsit JF, Alberti C, Chevret S. Le modèle de Cox. *Rev Mal Respir* 2005;22(6 Pt 1):1058-64.
- West SL, Savitz DA, Koch G, Strom BL, Guess HA, Hartzema A. Recall accuracy for prescription medications: Self-report compared with database information. *Am J Epidemiol* 1995;142(10):1103-12.
- Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004;57(2):131-41.
- Zambon A, Baio G, Mazzaglia G, Merlino L, Corrao G. Discontinuity and failures of therapy with bisphosphonates: Joint assessment of predictors with multi-state models. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(3):260-9.