

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Romosozumab (Evenity)

Indication : Dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées exposées à un risque élevé de fracture, soit des antécédents de fracture ostéoporotique ou la présence de multiples facteurs de risque de fracture.

Promoteur : Amgen Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Evenity?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Evenity dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Evenity ne doit être remboursé que dans le traitement des femmes ménopausées ayant des antécédents de fracture ostéoporotique qui sont vulnérables à ce type de fractures et n'ont jamais reçu de médicaments contre l'ostéoporose.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Evenity ne doit être remboursé que si son coût est réduit et s'il n'est pas prescrit avec d'autres médicaments contre l'ostéoporose, outre le calcium et la vitamine D.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes d'un essai clinique montrent que 12 mois de traitement par Evenity suivis de 12 mois de traitement par l'alendronate réduisent davantage le risque de fractures que l'alendronate seul.
- Evenity pourrait répondre à certains besoins importants des patientes, dont la réduction du risque de fractures liées à l'ostéoporose.
- Selon les prix courants accessibles au public, Evenity n'est pas considéré comme rentable comparativement aux traitements déjà remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité dans le traitement des femmes ménopausées ayant des antécédents de fracture ostéoporotique et exposées à un risque très élevé de fracture. Les données économiques probantes donnent à penser que le prix d'Evenity doit être réduit d'au moins 53 % afin que le médicament soit considéré comme rentable chez cette population de patientes.
- Selon les prix courants accessibles au public, Evenity devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 51 154 841 \$ sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'ostéoporose?

L'ostéoporose est une maladie des os caractérisée par une faible masse osseuse, une diminution de la solidité osseuse et une diminution de la qualité osseuse, ce qui mène à un risque accru de fracture. L'ostéoporose touche deux millions de personnes au Canada, principalement des femmes ménopausées.

Besoins non comblés en contexte d'ostéoporose

La plupart des personnes atteintes d'ostéoporose sont actuellement traitées par des bisphosphonates oraux. L'administration de ces traitements est gênante et peut causer des malaises gastro-intestinaux, comme des douleurs abdominales, une dyspepsie, des nausées et des vomissements. Il est nécessaire d'avoir un traitement efficace qui prévient les fractures liées à l'ostéoporose et qui s'administre facilement tout en étant bien toléré par les patients.

Combien coûte Evenity?

Le traitement par Evenity devrait coûter environ 7 881 \$ par patiente pour 12 mois.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du romosozumab dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Dans un essai contrôlé randomisé (ECR) de phase III mené à double insu (ARCH, N = 4 093) auprès de femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose et exposées à un risque élevé de fracture, une dose mensuelle de 210 mg de romosozumab administrée par voie sous-cutanée pendant 12 mois suivie d'un traitement oral par un bisphosphonate a davantage réduit le risque de fractures que le bisphosphonate oral seul. Moins de patientes traitées par le romosozumab pendant 12 mois suivi de l'alendronate pendant 12 mois (4,1 %) ont subi une nouvelle fracture vertébrale après 24 mois que de patientes prenant l'alendronate seul (8,0 %; risque relatif = 0,50; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,38 à 0,66). Le traitement par le romosozumab suivi de l'alendronate est aussi associé à une incidence plus faible de fracture clinique (fracture non vertébrale et fracture vertébrale clinique) que l'alendronate seul (9,7 % contre 13,0 %, respectivement; rapport des risques instantanés = 0,73; IC à 95 % de 0,61 à 0,88). Les analyses des critères d'évaluation secondaires, comme l'incidence de fractures non vertébrales (y compris des fractures de la hanche), sont favorables au romosozumab suivi de l'alendronate plutôt qu'à l'alendronate seul. Dans leurs commentaires à l'ACMTS, les patients ont exprimé le désir d'avoir des traitements qui préviennent les fractures liées à l'ostéoporose en raison des répercussions importantes que les fractures, et la crainte des fractures, ont sur leur vie.

La demande de remboursement du promoteur cible une population de patientes plus restreinte que celle de l'indication : les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose ayant des antécédents de fracture ostéoporotique et exposées à un risque très élevé de fracture. Dans cette population, en utilisant le prix soumis par le promoteur pour le romosozumab et les prix courants accessibles au public pour tous les autres médicaments, l'ACMTS estime que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) séquentiel du romosozumab est de 219 799 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) par rapport aux options remboursées actuellement. Une réduction du prix d'au moins 53 % est nécessaire afin que le romosozumab soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ dans cette population. Ces conclusions sont fondées sur les résultats d'une comparaison de traitements indirecte (CTI), à laquelle sont associées des incertitudes importantes. Par conséquent, une réduction additionnelle du prix pourrait être nécessaire pour assurer la rentabilité du romosozumab étant donné qu'il est beaucoup plus dispendieux que d'autres options pour lesquelles il n'y a pas de données probantes comparatives directes.

Tableau 1: Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Sont admissibles les patientes ayant des antécédents de fracture ostéoporotique et exposées à un risque élevé de fracture, soit un risque de fracture sur 10 ans d'au moins 20 % selon l'outil FRAX.	L'essai ARCH a été mené auprès de patientes ayant des antécédents de fracture (> 99 %) ou une fracture au moment de l'étude (96 %). Selon l'outil FRAX, la probabilité moyenne de fracture ostéoporotique majeure sur 10 ans des patientes était de 20 % au début de l'étude.
2. La patiente ne doit jamais avoir pris de médicament contre l'ostéoporose, outre le calcium et la vitamine D.	<p>Seulement 9 % des patientes admises à l'essai ARCH avaient déjà pris des médicaments contre l'ostéoporose, comme un bisphosphonate oral.</p> <p>Les données probantes actuellement disponibles, selon lesquelles le romosozumab réduit davantage le risque de fracture que l'alendronate chez les patientes n'ayant en majorité jamais été traitées, l'absence de données probantes sur l'amorce du traitement par le romosozumab chez les patientes ayant déjà été traitées, et le mode d'action du médicament, qui favorise l'ostéof ormation, appuient l'utilisation du romosozumab chez les patientes n'ayant jamais reçu de médicament contre l'ostéoporose.</p>
3. La durée maximale du remboursement est de 12 mois.	<p>Dans l'essai ARCH, la durée maximale du traitement par le romosozumab est de 12 mois.</p> <p>La durée de traitement approuvée par Santé Canada pour le romosozumab est limitée à 12 mois.</p>
Prescription	
1. Le romosozumab ne doit pas être prescrit avec d'autres médicaments contre l'ostéoporose, outre le calcium et la vitamine D.	Il n'y a pas de données probantes qui appuient la prise concomitante du romosozumab et d'un autre médicament contre l'ostéoporose. Les traitements concomitants n'étaient pas permis dans l'essai ARCH, outre le calcium et la vitamine D.
Prix	
1. Une réduction du prix est nécessaire.	<p>Dans le scénario de référence de l'ACMTS, un RCED séquentiel de 219 799 \$ l'AVAQ a été dérivé pour le romosozumab comparativement aux autres options actuellement remboursées chez les patientes faisant partie de la population visée par la demande de remboursement. Une réduction du prix de 53 % est nécessaire pour que le romosozumab atteigne un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ chez cette population.</p> <p>Cette réduction du prix est fondée sur une CTI à laquelle sont associées des incertitudes importantes. Par conséquent, une réduction du prix plus importante pourrait être nécessaire pour assurer la rentabilité du romosozumab étant donné qu'il est beaucoup plus dispendieux que les autres options pour lesquelles il n'y a pas de données probantes comparatives directes.</p>

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CTI = comparaison de traitements indirecte; outil FRAX = outil d'évaluation du risque de fracture; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Points de discussion

- Le CCEM discute de la place du romosozumab dans le traitement de l'ostéoporose. Presque toutes les patientes admises à l'essai ARCH ont des antécédents de fracture (y compris de fracture non vertébrale et vertébrale), et la probabilité sur 10 ans d'une fracture ostéoporotique majeure calculée par l'outil d'évaluation du risque de fracture (l'outil FRAX) est de 20 %. Plus de 90 % des patientes admises à l'essai ARCH (et à l'essai FRAME) n'avaient jamais pris de médicament contre l'ostéoporose. L'essai ARCH n'est pas conçu pour fournir de l'information sur les effets du romosozumab chez les patientes intolérantes ou qui ne répondent pas aux autres médicaments contre l'ostéoporose, comme les bisphosphonates. Ainsi, les données probantes actuellement disponibles sur le romosozumab, en plus de son mode d'action ostéoformateur, appuient son utilisation avant celle d'un médicament inhibiteur de la résorption osseuse chez les patientes qui ont déjà subi une fracture, qui sont exposées à un risque élevé de fracture, et qui n'ont jamais reçu de traitement contre l'ostéoporose.
- Le CCEM note une augmentation potentielle du risque d'évènements cardiovasculaires avec le romosozumab, notamment une augmentation des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux dans l'essai ARCH. Santé Canada et d'autres organismes réglementaires estiment que les évènements cérébrovasculaires et cardiaques graves sont les évènements les plus préoccupants. On retrouve dans la monographie du romosozumab une mise en garde stipulant que le médicament est associé à une augmentation potentielle du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de décès d'origine cardiovasculaire et qu'il n'est pas recommandé chez les patientes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. On peut également y lire que le traitement devrait être arrêté en cas d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Durant la période de traitement à double insu de 12 mois de l'essai ARCH, des évènements indésirables graves de nature cardiovasculaire confirmés ont été déclarés plus fréquemment dans le groupe du romosozumab que dans le groupe de l'alendronate (2,5 % contre 1,9 % des patientes, respectivement). Des évènements ischémiques cardiaques ont été rapportés chez 0,8 % des patientes du groupe du romosozumab et chez 0,3 % des patientes du groupe de l'alendronate; des évènements cérébrovasculaires ont quant à eux été rapportés chez 0,8 % et 0,3 % des patientes de ces mêmes groupes.
- Le CCEM discute des résultats d'un autre ECR de phase III, l'étude FRAME, qui compare une dose sous-cutanée mensuelle de 210 mg de romosozumab pendant 12 mois au placebo chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose et exposées à un risque modéré de fracture. Après la période initiale à double insu, les deux groupes de traitement ont reçu le denosumab pendant 12 mois. L'étude a atteint le critère d'évaluation principal, montrant que l'incidence des nouvelles fractures vertébrales au cours des 12 mois de traitement est plus faible avec le romosozumab (0,5 %) qu'avec le placebo (1,8 %). Cependant, en raison des principales limites de l'étude (c.-à-d. la population de patientes cible n'est pas incluse et le comparateur utilisé est un placebo), le CCEM estime que les résultats de l'étude FRAME peuvent seulement appuyer l'efficacité du romosozumab et qu'il n'y a pas suffisamment de données probantes pour établir les effets cliniques comparatifs du romosozumab.
- Selon la CTI fournie par le promoteur, le romosozumab suivi d'un médicament inhibiteur de la résorption osseuse offre une plus grande réduction du risque de nouvelle fracture non vertébrale que les traitements actuellement offerts. Cependant, les résultats de la CTI sont associés à une forte incertitude puisque les principales hypothèses concernant l'homogénéité et la transitivité ne se sont pas concrétisées.

Contexte

Le romosozumab est indiqué par Santé Canada dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée exposée à un risque élevé de fracture, désigné par des antécédents de fracture ostéoporotique ou la présence de facteurs de risque multiples de fracture. Le romosozumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe l'action de la sclérostine, un facteur de régulation du métabolisme osseux. Il est offert en solution pour injection sous-cutanée dans une seringue préremplie de 105 mg/1,17 ml, et la dose approuvée par Santé Canada est de 210 mg une fois par mois. La durée du traitement est limitée à 12 mois.

La demande de remboursement du promoteur vise le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée ayant des antécédents de fracture ostéoporotique et exposée à un risque très élevé de fracture.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM a examiné les renseignements suivants :

- une revue de deux ECR menés auprès de femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose;
- des observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients : Ostéoporose Canada;
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, Ostéoporose Canada, a soumis un document présentant les perspectives de patients obtenues lors d'entrevues en personne et de sondages.

Le groupe indique que la conséquence la plus importante et la plus préoccupante de l'ostéoporose est le risque de fracture. Du point de vue des patients, les répercussions d'une fracture peuvent être importantes : chez les personnes âgées, les fractures sont associées à une douleur aiguë et souvent chronique, à une diminution ou à la perte de leur indépendance, à une diminution de leur mobilité, à l'isolement social menant à la dépression, ou au placement en établissement en raison d'une fracture de fragilisation. La fracture de la hanche, en particulier, est associée à un déclin important de la capacité des patients à vivre de manière autonome et à un taux plus élevé de décès découlant de complications. Pour les aînés plus jeunes, une fracture peut nécessiter une absence du travail, ce qui peut avoir des conséquences financières.

Les patients veulent avoir une nouvelle option de traitement qui fonctionne différemment des options traditionnelles, particulièrement si elle est plus facile à administrer et a moins d'effets secondaires. Les répondants au sondage d'Ostéoporose Canada indiquent que les résultats les plus importants pour eux sont les suivants : préserver la qualité de vie liée à la santé (QVLS), prévenir les décès liés aux fractures, prévenir le placement en maison de soins de longue durée, préserver leur capacité à faire des activités sociales et physiques quotidiennes, prévenir les fractures ostéoporotiques et éviter les effets secondaires graves.

Observations de cliniciens

Le clinicien expert indique que même si les bisphosphonates oraux sont le plus souvent prescrits dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, ils ont certaines limites comme l'administration gênante, des effets toxiques gastro-intestinaux et une faible vitesse d'absorption. L'utilisation de bisphosphonates administrés par voie parentérale est relativement limitée, car ces derniers sont perçus comme des médicaments prescrits par un spécialiste et certaines personnes hésitent à recevoir une injection intraveineuse (IV) ou une injection sous-cutanée. Les options de traitement pour certains groupes de patients, comme ceux atteints d'insuffisance rénale, sont limitées.

Selon le clinicien expert, le romosozumab peut être utilisé en traitement de première intention chez les patientes ayant une très faible densité minérale osseuse (DMO) et un risque élevé de fracture.

L'expert affirme que la réponse au traitement est évaluée en utilisant la variation de la DMO après le traitement et suggère de mesurer la DMO après 12 mois lorsque la patiente fait la transition vers le traitement inhibiteur de la résorption osseuse, et à nouveau de 12 à 18 mois plus tard après un changement de traitement.

L'expert indique que le traitement par le romosozumab devrait cesser si la patiente éprouve des événements indésirables intolérables. Si un événement cardiovasculaire survient, le clinicien devrait envisager l'arrêt du traitement.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance médicaments

Question de mise en œuvre	Réponse
Amorce du traitement	
<p>La monographie indique qu'aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave (DFGe de 15 ml/min/1,73 m² à 29 ml/min/1,73 m²) ou de néphropathie en phase terminale exigeant une hémodialyse; cependant, le romosozumab doit être utilisé avec prudence. Comment les cliniciens vont-ils gérer l'utilisation du romosozumab chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale?</p>	<p>Le clinicien expert convient que l'utilisation du romosozumab chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale ou de néphropathie en phase terminale doit être considérée avec prudence. Chez une patiente atteinte d'insuffisance rénale et ayant une formation osseuse diminuée, il est raisonnable d'utiliser le romosozumab. Cependant, le clinicien expert indique que l'utilisation du romosozumab est inappropriée chez les patientes qui ont un taux élevé de remodelage osseux et une résorption osseuse élevée en raison d'une hyperparathyroïdie secondaire et d'un traitement par des glucocorticoïdes.</p> <p>Le CCEM note que la plupart des patientes ayant un DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m² sont suivies par un néphrologue qui peut aider à déterminer s'il est approprié de prescrire le romosozumab.</p> <p>Les patientes ayant un DFGe inférieur à 35 ml/min/1,73 m² sont exclues des essais ARCH et FRAME.</p>
<p>Les données des essais portent sur des femmes âgées de 55 à 90 ans. Dans la pratique, pourrait-on envisager de prescrire le romosozumab aux femmes ménopausées âgées de moins de 55 ans?</p>	<p>Le clinicien expert rappelle que la masse osseuse s'affaiblit chez les femmes ménopausées, ce qui augmente le risque de fracture. Par conséquent, dans la pratique, on envisagerait de prescrire le romosozumab aux femmes âgées de moins de 55 ans qui sont ménopausées. On devrait inclure dans la catégorie des femmes ménopausées les femmes ayant une insuffisance ovarienne prématurée et celles ayant une ménopause chirurgicale (p. ex., après une ovariectomie, qui peut être pratiquée à n'importe quel âge avant la ménopause).</p> <p>Le CCEM conclut que le remboursement du romosozumab devrait être fondé sur des facteurs cliniques et non sur l'âge.</p>
<p>Dans la pratique, ferait-on passer les patientes qui reçoivent actuellement un traitement actif contre l'ostéoporose (p. ex., des bisphosphonates) au romosozumab?</p>	<p>Selon le clinicien expert, dans la pratique, si une patiente reçoit un traitement actif contre l'ostéoporose, mais n'atteint pas les objectifs de traitement, et qu'elle est toujours exposée à un risque élevé de fracture, le clinicien la ferait probablement passer au romosozumab.</p> <p>Cependant, le CCEM note que les essais ARCH et FRAME, dans leur conception, n'incluent que les patientes qui n'ont jamais reçu de traitement contre l'ostéoporose. Bien que l'essai ARCH inclut des patientes ayant déjà été traitées par un médicament contre l'ostéoporose (9 %, principalement par des bisphosphonates oraux) en dépit des critères d'admissibilité, il n'est pas conçu pour évaluer les effets du passage d'un autre traitement au romosozumab. Par conséquent, il n'y a pas de données probantes sur les effets du passage de médicaments contre l'ostéoporose au romosozumab.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse
<p>Les patientes qui ont essayé la tériparatide mais n'ont pas atteint les objectifs de traitement se verraient-elles prescrire le romosozumab?</p>	<p>Comme il a été mentionné à la réponse précédente, il n'y a pas de données probantes sur le passage de la tériparatide au romosozumab. Seulement 1 % des patientes de l'essai ARCH avaient auparavant été traitées par la PTH ou un dérivé de la PTH. Cependant, l'étude n'est pas conçue pour évaluer le passage d'un traitement antérieur au romosozumab.</p>
<p>Le traitement serait-il amorcé en milieu hospitalier après une fracture, puis poursuivi en milieu communautaire?</p>	<p>Le CCEM détermine que les patientes pourraient commencer le romosozumab en milieu hospitalier, selon la disponibilité des médicaments remboursés de l'hôpital, puis le poursuivre en milieu communautaire.</p>
<p>Poursuite du traitement ou le renouvellement du remboursement</p>	
<p>Y a-t-il des difficultés d'accès aux tests de mesure de la DMO dans les provinces et territoires, particulièrement dans le contexte de la COVID-19? Est-il difficile d'obtenir ces tests dans les régions rurales?</p>	<p>L'accès aux tests de mesure de la DMO varie au pays. Durant les périodes de confinement de la pandémie de COVID-19, il n'était pas possible d'obtenir un test. Le clinicien expert consulté affirme qu'à l'heure actuelle, les tests de mesure de la DMO sont de nouveau accessibles dans la plupart des régions du pays. Les régions rurales ont un accès restreint à ces tests, parmi d'autres interventions radiologiques.</p>
<p>Les données des essais et la monographie appuient l'utilisation du romosozumab sur une période de 12 mois. Cependant, aucune de ces deux sources ne fournit de directives claires quant au retraitement par le romosozumab. Comment cela sera-t-il géré dans la pratique clinique? Particulièrement si on observe que les objectifs thérapeutiques n'ont pas été atteints après le traitement initial? Quels facteurs vous mèneraient à penser que le retraitement par le romosozumab ne serait pas avantageux pour la patiente?</p>	<p>Le clinicien expert note que si une patiente ne tire pas de bienfaits discernables d'une première série de traitements par le romosozumab, il est peu probable qu'une deuxième série soit bénéfique, bien qu'on ne dispose pas de données à cet égard. Dans la pratique clinique, si une patiente tire des gains évidents sur le plan de la DMO du romosozumab, puis, après une certaine période, présente un déclin de la DMO ou une nouvelle fracture de fragilisation, le retraitement par le romosozumab serait envisagé.</p> <p>Le CCEM ne dispose pas de données pour délibérer sur le retraitement par le romosozumab.</p>
<p>En cas d'omission d'une dose de romosozumab ou de suspension temporaire du traitement (p. ex., une patiente subit une intervention qui requiert l'arrêt du traitement), que ferait-on dans la pratique clinique? Le régime thérapeutique serait-il repris ou la patiente ferait-elle la transition vers une autre forme de traitement ou recevrait-elle le reste du traitement pour un total de 12 mois?</p>	<p>Le clinicien expert indique que les patientes devraient recevoir les 12 mois de traitement par le romosozumab, même si le traitement est interrompu. Si l'interruption doit durer plusieurs mois, la patiente devrait être traitée par un inhibiteur de la résorption osseuse jusqu'à ce que le traitement par le romosozumab puisse être repris.</p> <p>Le CCEM note qu'il n'y a pas de données probantes sur cette question.</p>

Question de mise en œuvre	Réponse
Abandon du traitement	
Outre les événements indésirables graves (p. ex., les événements cardiovasculaires majeurs), y a-t-il d'autres raisons d'arrêter le traitement par le romosozumab avant la fin du régime de 12 mois recommandé?	<p>Le clinicien expert indique que, dans la pratique, les effets indésirables graves du médicament seraient la principale raison d'abandon du traitement.</p> <p>Le CCEM note ce qui suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans l'essai ARCH, un pourcentage plus élevé de patientes traitées par le romosozumab que de patientes traitées par l'alendronate ont présenté un événement cardiovasculaire (2,5 % contre 1,9 %) durant les 12 premiers mois du traitement. • On peut lire dans la monographie du romosozumab que le traitement est associé à une augmentation potentielle du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de décès d'origine cardiovasculaire. On recommande l'arrêt du traitement si la patiente subit un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
Prescription du traitement	
Le romosozumab sera-t-il prescrit initialement par un clinicien spécialisé (p. ex., un endocrinologue)? L'accès aux spécialistes pourrait être limité dans certaines régions.	Les prescripteurs en soins primaires ainsi que les spécialistes devraient être en mesure de prescrire le romosozumab.
On recommande de prescrire le romosozumab en monothérapie, mais y a-t-il des cas dans lesquels les médecins pourraient vouloir le prescrire en combinaison (plutôt que de manière séquentielle) avec d'autres traitements contre l'ostéoporose comme les bisphosphonates?	<p>Il n'y a pas de données probantes sur les bienfaits potentiels de la combinaison du romosozumab à d'autres traitements.</p> <p>Cependant, les patientes devraient recevoir un apport suffisant en calcium et en vitamine D de pair avec le romosozumab.</p> <p>Toutes les patientes des essais ARCH et FRAME recevaient du calcium et de la vitamine D.</p>

DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; DMO = densité minérale osseuse; PTH = parathormone

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

La revue systématique de l'ACMTS porte sur deux études de phase III (ARCH, N = 4 093 et FRAME, N = 7 180). Les essais ont été menés auprès de femmes ménopausées (âgées de 55 à 90 ans) atteintes d'ostéoporose.

L'étude ARCH est un ECR mené à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité d'une dose mensuelle de 210 mg de romosozumab administré par voie sous-cutanée suivie d'une dose hebdomadaire de 70 mg d'alendronate à celles de l'alendronate seul (même posologie) dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées exposées à un risque élevé de fracture. La phase de traitement à double insu initiale est de 12 mois; elle est suivie d'une phase de traitement par l'alendronate en mode ouvert de 12 mois. Dans l'étude ARCH, les critères d'évaluation principaux de l'efficacité sont l'incidence de nouvelles fractures vertébrales après 24 mois et l'incidence de fractures cliniques (fractures non vertébrales et

fractures vertébrales cliniques) durant la période d'analyse primaire, qui désigne la période entre le moment de la répartition aléatoire et le moment où au moins 330 patientes avaient une fracture clinique confirmée. On note que toutes les patientes ont participé à la visite de l'étude de 24 mois. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité sont l'incidence de divers types de fractures et la variation du score T de la DMO de départ. Au début de cette étude, l'âge moyen des patientes est de 74 ans et presque toutes les patientes ont des antécédents de fracture ostéoporotique ou une fracture. Toujours au début de l'étude, la probabilité moyenne sur 10 ans de fracture ostéoporotique majeure chez cette population de patientes est de 20 %; il s'agit donc d'une population à risque élevé.

L'étude FRAME est un ECR mené à double insu qui compare l'efficacité et l'innocuité du romosozumab à celles du placebo dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Les patientes admissibles ont été réparties aléatoirement en deux groupes, l'un recevant 210 mg de romosozumab par voie sous-cutanée et l'autre, un placebo, et ce, une fois par mois pendant 12 mois. Après la période de traitement à double insu de 12 mois, les deux groupes ont reçu 60 mg de denosumab en mode ouvert tous les six mois pendant 12 mois supplémentaires. Après les 24 premiers mois de traitement (12 mois de romosozumab ou de placebo suivis de 12 mois de denosumab), les patientes ont pris part à une période de prolongation en mode ouvert de 12 mois, lors de laquelle elles ont continué à recevoir 60 mg de denosumab tous les six mois. Les critères d'évaluation principaux de l'efficacité sont l'incidence de nouvelles fractures vertébrales après 12 et 24 mois. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité sont l'incidence de divers types de fractures et la variation du score T de la DMO par rapport au départ. Au début de l'étude, l'âge moyen des patientes est de 71 ans et 41 % des patientes ont des antécédents de fracture. La probabilité moyenne sur 10 ans de fracture ostéoporotique majeure chez cette population de patientes est de 13 % au départ; il s'agit donc d'une population à risque modéré.

Efficacité

Dans l'étude ARCH, le traitement par le romosozumab pendant 12 mois suivi du traitement par l'alendronate pendant 12 mois supplémentaires est associé à un risque moindre de nouvelle fracture vertébrale (risque relatif = 0,50; IC à 95 % de 0,38 à 0,66) que le traitement par l'alendronate pendant deux ans. Le traitement par le romosozumab suivi de l'alendronate est aussi associé à une incidence plus faible de nouvelle fracture clinique que l'alendronate seul (rapport des risques instantanés = 0,73; IC à 95 % de 0,61 à 0,88). Les autres résultats des critères d'évaluation associés aux fractures dans cette étude (fracture non vertébrale, nouvelle fracture vertébrale, fracture clinique, fracture de la hanche, fracture non vertébrale majeure, fracture ostéoporotique majeure, et toute fracture ostéoporotique) montrent également que le romosozumab suivi de l'alendronate est supérieur à l'alendronate seul. La différence estimée dans les taux de fractures non vertébrales s'est avérée statistiquement significative pour les patientes prenant le romosozumab comparativement à celles prenant l'alendronate. Il n'est pas possible de tirer de conclusions fermes quant aux autres critères d'évaluation liés aux fractures puisqu'ils n'ont pas été ajustés pour tenir compte des tests statistiques multiples.

Dans l'étude FRAME, le traitement par le romosozumab est associé à une plus grande réduction des nouvelles fractures vertébrales sur 12 mois que le placebo (risque relatif = 0,73; IC à 95 % de 0,53 à 0,84). Certains résultats associés aux fractures (fracture non vertébrale, fracture non vertébrale majeure, nouvelle fracture vertébrale ou fracture vertébrale aggravée, fracture de la hanche, fracture ostéoporotique majeure, et multiples fractures vertébrales nouvelles ou aggravées) sont à l'avantage du romosozumab, car moins de patientes du

groupe du romosozumab ont subi une fracture que de patientes du groupe du placebo. Les différences estimées du risque de fracture entre les groupes du romosozumab et du placebo sont statistiquement significatives pour ce qui est des fractures cliniques, mais n'atteignent pas le seuil d'importance statistique pour ce qui est des fractures non vertébrales. Aucune conclusion ferme relativement aux autres critères d'évaluation secondaires ne peut être tirée puisque les procédures de test ont été arrêtées après l'échec du test pour les fractures non vertébrales.

La QVLS est un critère d'évaluation exploratoire dans les études ARCH et FRAME. Elle a été évaluée au moyen d'un outil d'évaluation de la qualité de vie générique, le questionnaire sur la santé EuroQol à 5 dimensions (EQ-5D) et d'un questionnaire propre à la maladie, le questionnaire d'évaluation sur l'ostéoporose, version courte (OPAQ-SV, pour *Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version*). Les résultats des deux études ne montrent pas de variation constante ou cliniquement importante aux scores de ces outils entre le romosozumab et les comparateurs.

Dans les études ARCH et FRAME, la variation de la DMO par rapport au départ est mesurée dans le rachis lombaire, la hanche totale et le col du fémur. Dans l'étude ARCH, le romosozumab est associé à une plus grande augmentation de la DMO par rapport aux valeurs de départ dans les trois sites que l'alendronate. Des résultats semblables sont observés dans l'étude FRAME lorsqu'on compare le romosozumab au placebo; toutefois, les critères d'évaluation de la DMO n'ont pas été ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples dans cette étude.

Innocuité

Au 12^e mois de l'étude ARCH, dans les groupes du romosozumab et de l'alendronate, on observe des pourcentages semblables de patientes ayant présenté un événement indésirable (75,7 % contre 78,6 %) ou un événement indésirable grave (12,8 % contre 13,8 %), ou ayant abandonné le traitement à l'étude en raison d'un événement indésirable (3,4 % contre 3,2 %). Trente patientes (1,5 %) recevant le romosozumab et 21 patientes (1,0 %) recevant l'alendronate sont décédées durant cette phase de l'étude. Les différences entre les groupes de traitement pour ce qui est des événements indésirables sont demeurées semblables après 24 mois. Soixante patientes (2,9 %) du groupe recevant le romosozumab suivi de l'alendronate et 69 patientes (3,5 %) du groupe recevant l'alendronate seul sont décédées durant la période de traitement par l'alendronate en mode ouvert. Par conséquent, le total cumulatif de décès est de 90 (4,4 %) dans le groupe du romosozumab suivi de l'alendronate et de 90 décès (4,5 %) dans le groupe de l'alendronate seul.

Dans l'essai FRAME, les événements indésirables sont survenus à des fréquences semblables dans les groupes du romosozumab (78,4 %) et du placebo (79,7 %) durant les 12 mois de traitement. Au 12^e mois, dans les groupes du romosozumab et du placebo, les pourcentages de patientes ayant présenté un événement indésirable grave (9,6 % contre 8,7 %) ou ayant abandonné l'étude en raison d'un événement indésirable (2,9 % contre 2,6 %) sont également semblables. Les pourcentages d'événements indésirables dans les deux groupes sont les mêmes au 24^e mois de l'étude. Vingt-neuf patientes (0,8 %) du groupe du romosozumab et 23 patientes (0,6 %) du groupe du placebo sont décédées durant le traitement à double insu. Un total cumulatif de 52 décès (1,5 %) sont survenus dans le groupe recevant le romosozumab suivi du denosumab après 24 mois, alors que 47 décès (1,3 %) sont survenus dans le groupe recevant le placebo suivi du denosumab.

Au 12^e mois de l'étude ARCH, l'hypersensibilité avait été observée chez 6,0 % des patientes du groupe du romosozumab et chez 5,9 % des patientes du groupe de l'alendronate. Des événements cardiovasculaires graves sont survenus chez 2,5 % des patientes traitées par le romosozumab et chez 1,9 % des patientes traitées par l'alendronate. Parmi les événements cardiaques indésirables majeurs, l'ischémie cardiaque (0,8 % contre 0,3 %) et les événements cérébrovasculaires (0,8 % contre 0,3 %) sont plus fréquents dans le groupe du romosozumab que dans le groupe de l'alendronate. Au 24^e mois, l'hypersensibilité avait été observée chez 10,0 % des patientes recevant le romosozumab suivi de l'alendronate et chez 9,2 % des patientes recevant l'alendronate seul. Des événements cardiovasculaires graves sont survenus chez 6,5 % des patientes traitées par le romosozumab suivi de l'alendronate et chez 6,1 % des patientes traitées par l'alendronate seul. Un cas d'ostéonécrose de la mâchoire est survenu dans chacun des groupes de traitement après 24 mois.

Dans l'essai FRAME, l'hypersensibilité a été observée chez 6,8 % des patientes du groupe du romosozumab et chez 6,9 % des patientes du groupe du placebo. Des événements cardiovasculaires graves sont survenus chez 1,2 % des patientes traitées par le romosozumab et chez 1,1 % des patientes traitées par le placebo. Au 24^e mois, l'hypersensibilité avait été observée chez 8,8 % des patientes du groupe recevant le romosozumab suivi du denosumab et chez 9,3 % des patientes du groupe recevant le placebo suivi du denosumab. Des événements cardiovasculaires graves sont survenus chez 2,3 % des patientes traitées par le romosozumab suivi du denosumab et chez 2,2 % des patientes traitées par le placebo suivi du denosumab. Deux cas d'ostéonécrose de la mâchoire sont survenus dans le groupe recevant le romosozumab suivi du denosumab après 24 mois, alors qu'aucun n'est répertorié dans le groupe recevant le placebo suivi du denosumab.

Évaluation critique

Le taux d'achèvement est de plus de 80 % dans l'essai FRAME après 1 an de traitement et de 77 % dans l'essai ARCH après deux ans de traitement. Les raisons des abandons sont semblables entre les groupes de traitement. Les taux d'abandon sont semblables à ceux d'autres essais cliniques portant sur des médicaments contre l'ostéoporose. Néanmoins, les taux d'abandon sont tout de même élevés, ce qui pourrait influencer sur la validité des résultats en raison de la proportion de données qui doivent être imputées pour les analyses. Dans les deux études, une méthode de la dernière observation rapportée a été utilisée pour pallier les données manquantes pour la plupart des critères d'évaluation de l'efficacité. Des analyses de sensibilité dans lesquelles on ne supposait pas que les données manquantes étaient aléatoires ont été menées. Ces analyses confirment que les résultats des essais sont généralement robustes par rapport au traitement des données manquantes dans les analyses primaires et secondaires.

Dans les études FRAME et ARCH, la multiplicité a été contrôlée au moyen d'une procédure descendante (*step-down*), dans laquelle les mesures des critères d'évaluation primaire et secondaires sélectionnés sont incluses. Les critères d'évaluation ne faisant pas partie de la hiérarchisation des tests, comme la QVLS (un critère d'évaluation exploratoire dans les deux études), doivent être interprétés à la lumière du risque d'erreur de type 1 majorée.

Il est difficile de déterminer l'ampleur de l'effet du traitement par le romosozumab à partir des données de l'étude FRAME. Le comparateur est un placebo pour la première période de traitement de 12 mois. À 24 mois, les patientes traitées par le romosozumab suivi du denosumab avaient reçu un traitement actif pendant deux ans alors que celles du groupe du

placébo suivi du denosumab n'avaient reçu qu'un an de traitement actif. Par conséquent, les groupes avaient différents risques de fracture et ne sont probablement pas comparables.

Il y a peu de données probantes comparant directement le romosozumab et les comparateurs pertinents; en effet, seule la comparaison avec l'alendronate dans l'étude ARCH renseigne sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du romosozumab et d'un autre médicament contre l'ostéoporose (voir les limites des CTI).

Comparaisons indirectes

Description

La CTI soumise par le promoteur vise à comparer l'efficacité clinique du romosozumab à celle de plusieurs traitements contre l'ostéoporose, dont le denosumab, le raloxifène, le zolédronate, le risédronate et l'alendronate. Les études incluses sont menées auprès de femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose primaire ou d'ostéopénie et exposées à un risque de fracture de fragilisation. Les critères d'évaluation analysés sont les fractures vertébrales, de la hanche ou de fragilisation non vertébrales.

Efficacité

La CTI soumise par le promoteur utilise une méta-analyse en réseau fréquentiste. L'analyse révèle que le romosozumab procure une plus grande réduction du risque de fracture de la hanche, non vertébrale ou de fragilisation vertébrale que le raloxifène, et une plus grande réduction du risque de fracture vertébrale que l'alendronate et le risédronate. Pour ce qui est des critères d'évaluation associés aux fractures, il n'y a pas de différence entre le romosozumab et le zolédronate ou le denosumab.

Innocuité

Les événements indésirables ne sont pas évalués.

Évaluation critique

Dans l'ensemble, 55 des 107 ECR inclus ont un risque élevé de biais. Le risque de biais est élevé dans la plupart des ECR dans lesquels les patientes prenaient de la calcitonine, du calcium et de la vitamine D, ainsi que dans certains essais sur le bisphosphonate menés il y a longtemps. Aucun ECR n'a été exclu en raison de l'évaluation du biais.

On observe une hétérogénéité clinique dans l'analyse en raison de la variabilité de la durée des études, de l'insu, de la posologie, de l'évaluation du risque de fracture, de la date de publication, des caractéristiques cliniques et démographiques des patientes, et des modificateurs de l'effet clinique (p. ex., l'apport en calcium et en vitamine D). L'influence potentielle de ces variables n'a pas été évaluée et ajustée (le cas échéant) dans la CTI. De plus, les essais FRAME et ARCH sont groupés bien qu'ils portent sur des populations de patientes et des régimes thérapeutiques différents.

Certaines études incluses dans le réseau de données probantes font état de fractures par emplacement sans la mention « non vertébrale ». Dans ces cas, toutes les fractures, y compris celles de la hanche ou du bassin, sont considérées comme étant non vertébrales. Ainsi, il arrive qu'une même fracture de la hanche soit utilisée dans le calcul de deux paramètres différents : risque de fracture de la hanche et risque de fracture non vertébrale. Ce double comptage réduit la comparabilité des résultats pour différents paramètres et la validité interne globale de la CTI.

On ne précise pas explicitement dans la CTI si les fractures vertébrales sont définies et évaluées dans les études comme étant symptomatiques ou asymptomatiques, ce qui limite le caractère généralisable des résultats synthétisés pour les fractures vertébrales et la validité externe globale de la CTI.

La définition de « placebo » n'est pas fournie; ainsi, il n'est pas possible de savoir si la définition de cette intervention est la même dans toutes les études.

Autres données probantes pertinentes

Description des études

L'étude de prolongation FRAME est menée auprès des patientes après l'analyse primaire de 24 mois de l'étude FRAME. Il s'agit d'une étude de prolongation en mode ouvert de 12 mois dans laquelle les patientes de l'étude FRAME poursuivent leur traitement par le denosumab à raison de 60 mg tous les six mois.

Efficacité

Après 36 mois, on observe, pour tous les emplacements de fracture (c.-à-d. nouvelle fracture vertébrale, clinique, non vertébrale, non vertébrale majeure; fracture vertébrale, de la hanche, ostéoporotique majeure nouvelle ou aggravée; et multiples fractures vertébrales nouvelles ou aggravées), une plus grande diminution du risque relatif de fracture chez les patientes traitées initialement par le romosozumab suivi du denosumab que chez les patientes traitées initialement par le placebo suivi du denosumab. La variation en pourcentage de la DMO dans le rachis lombaire, la hanche et le col du fémur entre le début de l'étude et le 36^e mois s'est également davantage améliorée chez les patientes recevant le romosozumab suivi du denosumab que chez les patientes recevant le placebo suivi du denosumab.

Innocuité

Les évènements indésirables sont survenus à des fréquences semblables dans les deux groupes de traitement, soit 88 % dans le groupe du romosozumab suivi du denosumab et 89 % dans le groupe du placebo suivi du denosumab. Pour ces mêmes groupes de traitement, des évènements indésirables graves sont survenus chez 20 % et 21 % des patientes, respectivement. Peu d'évènements indésirables menant à l'abandon du traitement ont été déclarés, soit chez 4 % des patientes de chaque groupe de traitement. Des évènements fatals ont été déclarés chez 2 % des patientes de chaque groupe de traitement.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 3 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de Markov
Population cible	<p>Population de l'indication approuvée par Santé Canada : les femmes ménopausées exposées à un risque élevé de fracture, défini par des antécédents de fracture ostéoporotique OU la présence de facteurs de risque multiples de fracture.</p> <p>Population visée par la demande de remboursement : les femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique ayant des antécédents de fracture ostéoporotique ET exposées à un risque très élevé de fracture.</p> <p>Population approuvée par Santé Canada, mais non visée par la demande de remboursement : les femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique présentant des facteurs de risque multiples de fracture OU ayant des antécédents de fracture, mais dont le risque de fracture n'est pas jugé très élevé.</p>
Traitement	Romosozumab suivi de l'alendronate
Comparateurs	Alendronate, denosumab, raloxifène, risédronate, zolédronate
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	Nombre de fractures, AVAQ, années de vie
Time Horizon temporel	Vie entière (50 ans)
Principale source de données	Efficacité des comparateurs : métaanalyse en réseau d'essais contrôlés randomisés sur l'ostéoporose Efficacité du romosozumab : essais ARCH et FRAME
Résultats présentés	<ul style="list-style-type: none"> Population approuvée par Santé Canada : le romosozumab suivi de l'alendronate domine tous les autres traitements (c.-à-d. que le romosozumab est moins dispendieux et est associé à un gain d'AVAQ plus grand). Population visée par la demande de remboursement : le romosozumab suivi de l'alendronate domine tous les autres traitements.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Le promoteur suppose que le bienfait du traitement par le romosozumab suivi de l'alendronate, comparativement à tous les autres traitements pharmacologiques, dure cinq ans après l'arrêt de l'alendronate. On ne sait pas avec certitude si les données probantes utilisées pour appuyer cette allégation s'appliquent à la population à risque élevé utilisée dans le modèle. De plus, il n'y a pas de données probantes sur l'effet à long terme du romosozumab (traitement unique pour un an) et il est optimiste de supposer que l'effet du traitement dure neuf ans. Finalement, il n'y a pas de données probantes sur l'effet relatif à long terme sur les fractures de l'alendronate ou du romosozumab comparativement aux autres traitements dans le modèle. On suppose que le cout des soins de longue durée après une facture est de 184,96 \$ par jour ou de 67 000 \$ par année. Puisque le cout des soins de longue durée après une fracture est déjà inclus dans les couts médicaux directs récurrents associés à une fracture, cela mène à un double comptage. Le promoteur suppose une surmortalité associée aux fractures pendant trois ans après une fracture vertébrale ou de la hanche. Les données des essais ARCH et FRAME n'appuient pas cette différence de mortalité. Le clinicien expert de l'ACMTS est d'avis qu'un risque de mortalité pourrait être directement attribué aux fractures de la hanche. Ce risque de mortalité pourrait durer un an après une fracture en raison de la mobilité réduite durant cette période.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • Le promoteur suppose qu'une fracture de la hanche ou vertébrale influencerait toujours sur l'utilité pour les patients, effet qui durerait jusqu'à 29 ans. Les valeurs d'utilité utilisées dans le modèle, provenant d'une étude internationale, montrent une tendance d'amélioration pouvant durer 18 mois; cependant, le promoteur ne suppose aucune autre amélioration après 18 mois. Aucune donnée probante n'a été trouvée pour appuyer cette hypothèse. • Le clinicien expert de l'ACMTS croit que de nombreux médecins vont administrer le romosozumab eux-mêmes, comme ils le font présentement pour le denosumab, et s'attend à ce que moins de 10 % des patientes s'autoadministrent le romosozumab. • On ne sait pas avec certitude quelle proportion des patientes qui correspondent à l'indication de Santé Canada répond aux critères de la demande de remboursement. Les valeurs utilisées dans l'analyse cout/utilité ne sont pas plausibles sur le plan clinique et ne correspondent pas aux valeurs utilisées dans l'analyse de l'AIB du promoteur.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Pour tenir compte des principales limites, de nombreux changements ont été apportés dans le scénario de référence de l'ACMTS : on a éliminé l'effet du traitement relatif après cinq ans lorsque tous les traitements sont arrêtés, le cout additionnel des soins de longue durée a été établi à 0 \$ puisqu'il est déjà compris dans les couts des soins de santé directs, la mortalité attribuable à la fracture de la hanche a été réduite, les conséquences à long terme sur la qualité de vie associées à la fracture de la hanche ont été réduites, les couts de l'administration ont été augmentés, et la proportion de patientes présentant des facteurs de risque multiples sans antécédents de fracture de la hanche ou vertébrale a été augmentée. • En utilisant l'indication de Santé Canada, l'ACMTS estime que le RCED séquentiel associé au romosozumab suivi de l'alendronate est de 561 229 \$ l'AVAQ lorsqu'on le compare au zolédronate (6 295 \$ en couts différentiels, gain d'AVAQ de 0,011). La probabilité que le romosozumab suivi de l'alendronate soit rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ est de 0 %. <ul style="list-style-type: none"> ◦ À ce RCED, une réduction du prix de 80 % serait nécessaire pour atteindre un RCED inférieur à 50 000 \$ l'AVAQ. • Dans la population visée par la demande de remboursement, l'ACMTS estime que le RCED séquentiel associé au romosozumab suivi de l'alendronate est de 219 799 \$ l'AVAQ lorsqu'on le compare au zolédronate (5 420 \$ en couts différentiels, gain d'AVAQ de 0,025). La probabilité que le romosozumab suivi de l'alendronate soit rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ est de 0 %. <ul style="list-style-type: none"> ◦ À ce RCED, une réduction du prix de 53 % serait nécessaire pour atteindre un RCED inférieur à 50 000 \$ l'AVAQ.

AIB = analyse d'impact budgétaire; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Impact budgétaire

La réanalyse par l'ACMTS de l'AIB du promoteur comprend une mise à jour du pourcentage de patientes admissibles au traitement et une augmentation de la proportion de patientes admissibles au remboursement par un régime d'assurance médicaments public.

D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, l'impact budgétaire attendu du remboursement du romosozumab pour toute la population visée par l'indication de Santé Canada est de 179 247 490 \$ la première année, de 227 606 038 \$ la deuxième année, et de 277 342 470 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire total sur trois ans de 684 195 999 \$. Si le médicament n'est financé que pour la population visée par la demande de remboursement, son impact budgétaire diminue à 51 154 841 \$ sur trois ans.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

Date de la réunion : Le 22 septembre 2021

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.