



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

DENOSUMAB

(Prolia — Amgen Canada)

Indication : l'ostéoporose masculine

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire le denosumab sur la liste des médicaments couverts dans l'augmentation de la masse osseuse de l'homme atteint d'ostéoporose qui présente un haut risque de fractures ou qui ne répond pas ou est intolérant à d'autres traitements de l'ostéoporose, sous réserve des critères cliniques et de la condition ci-dessous :

Critères cliniques :

- Le terme haut risque de fractures désigne un risque modéré de fractures en 10 ans (10 % à 20 %) et une fracture de fragilisation passée ou un risque élevé de fractures en 10 ans ($\geq 20\%$) conformément à l'outil d'évaluation du risque de fractures de l'Association canadienne des radiologistes et d'Ostéoporose Canada (CAROC) ou de l'outil d'évaluation du risque de fractures de l'Organisation mondiale de la santé (FRAX).
- Contreindication aux bisphosphonates oraux.

Condition :

- Réduction du prix.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu (ADAMO, N = 242), dont les participants sont des hommes à la faible densité minérale osseuse (DMO), démontre que le denosumab amène une augmentation de la DMO statistiquement significative et d'importance clinique par comparaison avec le placebo.
2. Le denosumab (60 mg tous les six mois au coût de 716 \$) est plus coûteux que l'acide zolédronique générique (5 mg/100 ml une fois par an au coût de 335 \$) et comparable à l'acide zolédronique de marque (Aclasta à raison de 5 mg/100 ml une fois par an au coût de 691 \$). Le denosumab est également plus coûteux que les bisphosphonates oraux, le coût supplémentaire annuel allant de 116 \$ à 600 \$.

À souligner :

- L'insuffisance rénale, l'hypersensibilité et des anomalies œsophagiennes (sténose ou achalasie œsophagienne, par exemple) sont des contreindications aux bisphosphonates oraux.

- Dans la pratique clinique, la réponse insuffisante à un bisphosphonate s'entend en général de la survenue d'une fracture de fragilisation ou de signes d'une baisse de la DMO en deçà du taux avant le traitement en dépit d'un traitement d'un an.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation du denosumab dans l'augmentation de la masse osseuse de l'homme atteint d'ostéoporose présentant un haut risque de fractures, à savoir des antécédents de fractures ostéoporotiques ou la présence de multiples facteurs de risque de fractures, ou de l'homme qui ne répond pas aux traitements de l'ostéoporose offerts sur le marché ou ne les tolère pas. La posologie recommandée est de 60 mg en injection sous-cutanée tous les six mois.

Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) a examiné le denosumab déjà dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique en présence d'un risque élevé de fractures ostéoporotiques, qui s'entend d'antécédents de fractures ostéoporotiques ou de la présence de multiples facteurs de risque de fractures, ou en cas d'échec des traitements de l'ostéoporose ou d'intolérance à ces traitements (voir la [recommandation finale du CCEM](#) du 30 mars 2011). En novembre 2012, Santé Canada a délivré un avis de conformité autorisant l'usage du denosumab dans l'augmentation de la masse osseuse de l'homme atteint d'ostéoporose présentant un haut risque de fractures.

Les régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM ont invité le fabricant du denosumab à soumettre son médicament à l'examen du PCEM dans cette nouvelle indication, mais celui-ci a refusé. Par conséquent, ils ont présenté eux-mêmes la demande d'examen au PCEM afin que le CCEM se prononce quant à la valeur du médicament dans cette indication et quant à savoir s'il y a lieu de l'inscrire sur la liste des médicaments couverts.

Résumé des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné le précis d'information préparé par le PCEM : un examen méthodique d'ECR et d'études pivots sur le denosumab, deux comparaisons indirectes transmises par le fabricant, une comparaison de coûts effectuée par le PCEM et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance pour les hommes atteints d'ostéoporose.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients et d'aidants en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- L'ostéoporose a pour principales conséquences les fractures de fragilisation dont les répercussions peuvent être dévastatrices. Ces fractures peuvent entraîner une perte d'autonomie, une mobilité réduite, l'isolement, la dépression, voire être fatales parfois. Outre les effets dévastateurs pour le patient, les fractures peuvent être lourdes de conséquences sur les plans émotionnel et financier pour les aidants.
- Les bisphosphonates sont les médicaments les plus couramment prescrits dans le traitement de l'ostéoporose masculine. Or, certains patients ne tolèrent pas les bisphosphonates oraux en raison des problèmes gastro-intestinaux qu'ils occasionnent, et ceux qui les tolèrent sont nombreux à trouver difficile le mode d'administration de ces médicaments.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM porte sur un ECR contrôlé par placebo (ADAMA, N = 242) qui évalue l'efficacité et l'innocuité du denosumab dans le traitement de la faible DMO chez l'homme; dans l'essai, la faible DMO correspond à un score $T \leq -2$ ou à un score $T \leq -1$ avec antécédents de fractures ostéoporotiques majeures. Tous les participants prennent également du calcium et de la vitamine D pendant l'étude.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- La variation de la DMO à la colonne lombaire, à la hanche et au col fémoral.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

La variation moyenne en pourcentage de la DMO à la colonne lombaire en 12 mois de traitement est le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'étude ADAMO.

Efficacité

- Le denosumab se révèle supérieur au placebo quant à la variation de la DMO à la colonne lombaire, à la hanche et au col fémoral au terme de 12 mois. La différence entre le denosumab et le placebo va comme suit :
 - colonne lombaire : 4,8 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 4,0 à 5,6; $P < 0,0001$);
 - hanche totale : 2,0 % (IC à 95 % de 1,5 à 2,6; $P < 0,0001$);
 - col fémoral : 2,2 % (IC à 95 % de 1,3 à 3,0; $P < 0,0001$).
- La variation moyenne en pourcentage de la DMO à la colonne lombaire, par rapport à la valeur initiale, dans le groupe du denosumab est de 5,7 % (IC à 95 % de 5,1 à 6,2), ce qui dépasse l'écart minimal d'importance clinique de 3 %.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins est de 9 % dans le groupe du denosumab et de 8 % dans le groupe du placebo.
- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable ou plus dans les groupes du denosumab et du placebo est respectivement de 72 % et de 70 %. Les incidents indésirables les plus fréquents sont la dorsalgie, l'arthralgie, la rhinopharyngite, l'arthrose, la myalgie, la céphalée, l'hypertension et la constipation.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont en proportion respective de 3 % et de 0 % dans les groupes du denosumab et du placebo.
- Aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire, de fracture du fémur atypique, de complications consécutives à une fracture ou d'hypocalcémie n'a été rapporté.
- Les données sur l'innocuité collectées durant la phase de prolongation en mode ouvert de l'étude ADAMO indiquent que les incidents indésirables sont comparables quant à leur fréquence et à leur nature aux incidents indésirables observés durant la phase à double insu.

Cout et rentabilité

Ce sont les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM qui ont présenté la demande d'examen du médicament dans cette indication. Le fabricant a été invité à communiquer de

l'information économique, mais il a décliné. Il a transmis deux comparaisons indirectes entre le denosumab et d'autres comparateurs à l'appui de l'examen clinique, mais pas d'évaluation pharmacoéconomique du denosumab. Ainsi, le PCEM dans son examen du médicament et le CCEM dans ses délibérations ont dû s'en tenir aux renseignements sur les coûts qui sont du domaine public.

Le PCEM a effectué une comparaison de coûts dans la perspective d'un payeur public opposant le denosumab à l'acide zolédronique dans l'augmentation de la masse osseuse d'hommes atteints d'ostéoporose présentant un haut risque de fractures ou qui ne répondent pas aux traitements disponibles ou y sont intolérants. Les autres comparateurs pris en considération sont les bisphosphonates oraux alendronate, alendronate couplé au cholécalférol et risédronate, indiqués dans le traitement de l'ostéoporose. Le PCEM a fait abstraction de l'etidronate et du clodronate qui ne sont pas d'usage autorisé dans cette indication. Il a passé outre également le tériparatide qui, lui aussi, n'est pas d'usage autorisé dans cette indication et qui, de l'avis de l'expert clinique, devrait être réservé au traitement de l'ostéoporose grave.

Les preuves cliniques à l'appui de la comparaison de coûts entre le denosumab et l'acide zolédronique sont issues de la comparaison indirecte présentée par le fabricant, dont les résultats démontrent sans réserve l'absence de différences statistiquement significatives entre les deux médicaments quant à leur effet sur la DMO à la hanche, au col fémoral et au trochanter en 12 mois de traitement. Les preuves provenant d'essais cliniques (ADAMO, Boonen et étude 2308), qui soutiennent également la comparaison indirecte, indiquent en outre que les deux médicaments ont un profil d'innocuité semblable même si les effets néfastes ne font pas l'objet d'analyses dans la comparaison indirecte. Le PCEM fait remarquer que la comparaison indirecte n'évalue pas le denosumab comparativement aux bisphosphonates oraux (alendronate ou risédronate), qui sont des comparateurs pertinents de l'avis de l'expert clinique.

Selon les prix affichés et les posologies recommandées, le traitement annuel par le denosumab (60 mg tous les six mois au coût de 716 \$) est plus coûteux que le traitement annuel par l'acide zolédronique générique (5 mg/100 ml une fois par an au coût de 335 \$), mais revient sensiblement au même prix que le traitement annuel par l'acide zolédronique de marque (Aclasta à raison de 5 mg/100 ml une fois par an au coût de 691 \$). Le denosumab coûte plus cher que les bisphosphonates oraux, l'écart de prix allant de 116 \$ à 594 \$ par an : alendronate générique (70 mg par semaine ou 10 mg par jour au coût variant de 131 \$ à 181 \$), alendronate-cholécalférol générique (70 mg/70 µg ou 70 mg/140 µg par semaine au coût allant de 122 \$ à 182 \$), risédronate (Actonel DR à raison de 35 mg par semaine au coût de 600 \$) et risédronate générique (35 mg par semaine au coût de 130 \$).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- La prévention des fractures est l'aspect le plus important pour les patients atteints d'ostéoporose selon les observations du groupe de patients. L'étude retenue pour les besoins de l'examen évalue l'efficacité du point de vue de la variation de la DMO, non pas de l'incidence des fractures; le Comité note cependant qu'il est courant d'étudier la DMO dans les essais cliniques portant sur le traitement de l'ostéoporose.

- Les lignes directrices canadiennes actuelles au sujet du traitement de l'ostéoporose accordent plus d'importance au risque de fractures qu'à la seule DMO. Le Comité fait remarquer que les preuves examinées ici ne rendent pas compte de l'évaluation de l'efficacité du denosumab dans la diminution du risque de fractures comparativement au placebo; toutefois, la DMO est un élément important dans les outils d'évaluation du risque de fractures CAROC et FRAX d'usage recommandé.
- Dans leurs observations, les patients indiquent que ceux qui ne peuvent tolérer les bisphosphonates oraux en raison de troubles gastro-intestinaux ou de déglutition difficile espèrent que le denosumab en injection entraînera moins d'incidents indésirables, ce qui favorisera l'observance et l'efficacité thérapeutiques. Aucun trouble gastro-intestinal dû au denosumab n'a été rapporté au cours de l'étude ADAMO.
- Les résultats des deux comparaisons indirectes transmises par le fabricant soutiennent sans réserve que le denosumab et l'acide zolédronique sont tout aussi efficaces l'un que l'autre dans l'augmentation de la DMO; néanmoins, le PCEM estime que ces résultats sont pour le moins incertains en raison du petit nombre et de l'hétérogénéité des études.
- Le PCEM a examiné le denosumab déjà dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique en présence d'un risque élevé de fractures ostéoporotiques, qui s'entend d'antécédents de fractures ostéoporotiques ou de la présence de multiples facteurs de risque de fractures, ou en cas d'échec des traitements de l'ostéoporose ou d'intolérance à ces traitements (voir la [recommandation finale du CCEM](#) du 30 mars 2011).
- Selon la monographie du denosumab, l'adaptation posologique n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Il n'y a pas de comparaisons directes entre le denosumab et des médicaments utilisés dans le traitement de l'ostéoporose masculine.
- Les participants de l'essai clinique ADAMO n'ont pas pris de bisphosphonates (traitement de première intention de l'ostéoporose) dans les deux ans précédant l'admission à l'étude.
- L'étude examinée ici est relativement brève et elle n'évalue pas l'efficacité du denosumab dans la prévention des fractures.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 19 août 2015

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.