

## COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

### DENOSUMAB

(Prolia — AMGEN Canada inc.)

Indication : l'ostéoporose chez la femme ménopausée

La présente recommandation remplace la recommandation du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) de l'ACMTS à propos de ce médicament dans cette indication, publiée le 30 mars 2011.

#### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de rembourser le denosumab pour l'augmentation de la masse osseuse de la femme ménopausée atteinte d'ostéoporose qui présente un grand risque de fractures ou qui ne répond pas ou est intolérante à d'autres traitements de l'ostéoporose, sous réserve des critères cliniques et de la condition ci-dessous :

#### Critères cliniques :

1. Le terme grand 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 à l'outil d'évaluation du risque de fractures de l'Organisation mondiale de la santé (FRAX).
2. Contre-indication aux bisphosphonates oraux.

#### Condition :

Une baisse du prix.

#### Motifs de la recommandation :

##### Preuves cliniques

Les preuves provenant de trois analyses de sous-groupes publiées, tirées d'un essai comparatif randomisé (ECR), l'étude FREEDOM, indiquent que la réduction du risque de fractures associée au denosumab, comparativement au placebo, dans ces sous-groupes, y compris dans les sous-groupes à risque élevé selon certains facteurs, dont l'âge supérieur à 75 ans, n'est pas différente de celle dans l'ensemble de la population étudiée. C'est donc dire que le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS n'a pas cerné de preuves illustrant

### Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 20 avril 2016

Avis de recommandation finale – le 20 mai 2016

© ACMTS, 2016

page 1 sur 6  
SF0453

que l'effet bénéfique du denosumab sur le plan de la réduction du risque de fractures diffère selon l'âge de la femme. D'après les résultats de l'étude de McCloskey et ses collaborateurs, l'outil FRAX d'évaluation du risque de fractures est un moyen efficace d'identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement par le denosumab; ces résultats appuient la conclusion voulant que l'outil CAROC ou FRAX soit plus approprié que la prise en compte de facteurs de risque individuels comme l'âge pour sélectionner les candidats au traitement par le denosumab. En pratique clinique au Canada, ces deux outils sont répandus dans l'évaluation du risque de fractures et dans la détermination de la nécessité de la pharmacothérapie, conformément aux lignes directrices de 2010 d'Ostéoporose Canada. Les deux outils prennent en compte l'âge, le sexe, les antécédents de fracture de fragilisation et de corticothérapie systémique, ainsi que la densité minérale osseuse (DMO) dans la détermination du risque de fractures. Les patients qui, selon ces outils, présentent un risque modéré de fractures en 10 ans (10 % à 20 %) ou un risque élevé de fractures en 10 ans ( $\geq 20\%$  ou une fracture de fragilisation passée) sont ceux pour qui le traitement pharmacologique sera utile.

### Preuves économiques

C'est l'acide zolédronique qui est le comparateur du denosumab le plus approprié. Des preuves provenant d'un ECR unicentrique en mode ouvert et de quatre comparaisons indirectes pertinentes publiées indiquent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'acide zolédronique et le denosumab dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée qui présente un risque de fractures. D'une part, le fait que le denosumab soit à tout le moins aussi efficace que l'acide zolédronique dans l'augmentation de la DMO et la réduction du risque de fractures et, d'autre part, la grande incertitude qui persiste quant à la véritable efficacité relative du denosumab comparativement à l'acide zolédronique viennent justifier le critère de baisse de prix pour le remboursement du denosumab dans le traitement de l'ostéoporose féminine.

### À souligner :

1. L'insuffisance rénale, l'hypersensibilité et des anomalies œsophagiennes (sténose ou achalasie œsophagienne, par exemple) sont des contre-indications aux bisphosphonates oraux.
2. 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 la réduction de l'incidence de fractures chez la femme ménopausée atteinte d'ostéoporose qui présente un risque de fractures élevé, ou qui n'a pas répondu ou est intolérante à d'autres traitements de l'ostéoporose, ainsi que dans l'augmentation de la masse osseuse de l'homme atteint d'ostéoporose présentant un haut risque de fractures, ou qui ne répond pas aux traitements de l'ostéoporose offerts sur le marché ou ne les tolère pas.

Les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM ont présenté une demande de conseils à l'ACMTS en ce qui a trait à l'harmonisation des recommandations dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique et dans l'indication de l'ostéoporose masculine, en particulier en ce qui a trait :

- au critère d'âge (c.-à-d., âge > 75 ans, critère clinique chez les femmes);
- aux paramètres de l'échec du traitement par un bisphosphonate;
- au recours aux outils CAROC et FRAX dans l'évaluation du risque de fractures.

### Historique de l'examen du médicament :

En 2011, le CCEM a recommandé que le denosumab soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée qui serait admissible au remboursement du traitement par un bisphosphonate oral par un régime d'assurance médicaments fédéral, provincial ou territorial, mais pour qui les bisphosphonates sont contraindiqués en raison d'hypersensibilité ou d'une anomalie œsophagienne (sténose ou achalasie œsophagienne, par exemple), pourvu qu'elle se conforme à deux des critères que voici :

- âge > 75 ans;
- antécédents de fracture de fragilisation;
- un score T de DMO  $\leq -2,5$ .

En septembre 2015, le CCEM a recommandé 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 d'une baisse de prix et des critères cliniques ci-dessous :

- 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 CAROC ou à l'outil FRAX de l'Organisation mondiale de la santé.
- Contreindication aux bisphosphonates oraux.

### Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : les revues systématiques mises à jour d'ECR et d'études pivots sur le denosumab, l'une portant sur la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique, l'autre sur la prise en charge de l'ostéoporose masculine, l'information sur les coûts et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance pour les personnes atteintes d'ostéoporose.

### Observations de patients :

Deux groupes de défense des intérêts de patients ont répondu à la demande de rétroaction du PCEM : Ostéoporose Canada et Arthritis Consumer Experts. L'information transmise provient de preuves à l'appui de lignes directrices de pratique clinique et d'entrevues. Voici le résumé de l'information communiquée par ces groupes :

- Les outils d'évaluation du risque de fractures, tels CAROC et FRAX, permettent de cerner avec fiabilité les patients à haut risque de fracture de fragilisation. Les seuls facteurs de risque individuels (comme l'âge) peuvent ne pas être suffisants pour déterminer avec exactitude le risque de fractures et, de toute façon, ils sont pris en compte par ces outils.

- Les contraindications aux bisphosphonates mentionnées ici, soit l'hypersensibilité et la sténose ou l'achalasie œsophagienne, sont raisonnablement fondées; toutefois, les régimes d'assurance médicaments devraient également prendre en considération le patient qui est tout simplement intolérant à ces médicaments, en raison de dyspepsie par exemple.
- Alors que la fracture de fragilisation qui survient pendant le traitement est le signe de l'échec thérapeutique, la baisse notable de la DMO devrait également être vue comme une indication de l'échec du traitement.

### **Preuves cliniques**

#### **Le critère d'âge**

Pour déterminer s'il est possible d'harmoniser les deux recommandations en supprimant le critère d'âge en ce qui concerne les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, le PCEM a examiné l'effet bénéfique du denosumab chez des patientes de diverses tranches d'âge, notamment des personnes de plus de 75 ans. Il a relevé trois analyses de sous-groupes pertinentes publiées, tirées d'un ECR, l'étude FREEDOM (n = 7 808) évaluant l'efficacité et l'innocuité du denosumab comparativement au placebo d'après la survenue de nouvelles fractures vertébrales à la suite de 36 mois de traitement chez des femmes ménopausées âgées de 60 à 90 ans dont le score T de DMO à la colonne lombaire ou à la hanche totale se situe de  $< -2,5$  à  $\geq -4,0$ . Les résultats de ces analyses de sous-groupes appuient la conclusion voulant qu'il n'y ait pas de preuves de différences d'importance clinique dans l'effet de réduction du risque de fractures du denosumab selon l'âge de la femme, que l'on puisse donc supprimer le critère clinique de l'âge dans la recommandation de rembourser le denosumab dans la prise en charge de l'ostéoporose chez la femme ménopausée. En fait, l'évaluation du risque de fractures à l'aide des outils CAROC ou FRAX, qui portent sur une vaste gamme de facteurs de risque outre l'âge, est plus judicieuse pour identifier les patients pour qui le traitement par le denosumab sera utile.

#### **Définition de l'échec thérapeutique et de la contreindication aux bisphosphonates**

Des preuves soutiennent l'harmonisation de la définition de l'échec thérapeutique et de la contreindication aux bisphosphonates dans les recommandations pour l'homme et pour la femme, en modifiant la recommandation de 2011 chez la femme par l'ajout de l'insuffisance rénale comme contreindication possible ainsi que de la réponse insuffisante aux bisphosphonates. L'insuffisance rénale est une contreindication établie aux bisphosphonates, valable pour tous, tant la femme que l'homme, comme en témoigne la monographie des médicaments de cette classe d'usage autorisé par Santé Canada. En outre, l'échec thérapeutique est mentionné dans l'indication de l'ostéoporose féminine autorisée par Santé Canada.

#### **Évaluation du risque de fractures à l'aide des outils CAROC et FRAX**

Des preuves soutiennent également la modification de la recommandation de 2011 au sujet du denosumab dans la prise en charge de l'ostéoporose chez la femme ménopausée en y faisant mention des outils FRAX et CAROC pour l'harmoniser avec la recommandation de 2015 au sujet de l'ostéoporose masculine. Les lignes directrices de 2010 d'Ostéoporose Canada marquent un changement de paradigme dans la prévention et le traitement des fractures ostéoporotiques, selon lequel l'accent sera mis désormais sur la détermination précise du risque de fractures de fragilisation plutôt que sur le traitement de la DMO basse. Au Canada, deux outils sont offerts en vue de l'estimation du risque de fractures ostéoporotiques majeures

en 10 ans : la version actualisée de l'outil CAROC et l'outil FRAX de l'Organisation mondiale de la santé. Les deux outils tiennent compte de l'âge, du sexe, des antécédents de fractures de fragilisation et de corticothérapie systémique, en plus de la DMO, pour déterminer le risque de fractures. Les patients qui, selon ces outils, présentent un risque modéré de fractures en 10 ans (10 % à 20 %) ou un risque élevé de fractures en 10 ans ( $\geq 20$  % ou une fracture de fragilisation passée) sont ceux pour qui le traitement pharmacologique sera utile. De l'avis du clinicien expert consulté par l'ACMTS pour les besoins de la présente revue systématique, les outils CAROC et FRAX sont, dans la pratique clinique, les méthodes de référence d'évaluation du risque de fractures et de détermination de la nécessité du traitement pharmacologique.

### **Cout et rentabilité**

Au prix affiché de 357,90 \$ la seringue préremplie de 60 mg et à la posologie recommandée de 60 mg tous les six mois, les couts journalier et annuel du traitement par le denosumab sont respectivement de 1,96 \$ et de 716 \$.

Le fabricant a présenté en 2011 une analyse cout-utilité comparant le denosumab à l'alendronate, au risédronate et à l'absence de traitement dans la prise en charge de l'ostéoporose chez la femme ménopausée. Après avoir examiné l'information transmise par le fabricant à cette époque, le PCEM a jugé que le denosumab n'était pas une option rentable comparativement à l'alendronate ou à l'absence de traitement chez les patientes incapables de prendre un bisphosphonate oral (p. ex., alendronate et étidronate). En revanche, il est considéré comme une option rentable en comparaison à l'absence de traitement chez le patient à haut risque de fractures.

À l'heure actuelle, le comparateur le plus pertinent du denosumab est l'acide zolédronique qui est remboursé par certains régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM, ce qui n'était pas le cas en 2011 au moment où le PCEM a examiné le denosumab pour la première fois. Sur la foi de preuves directes et de preuves indirectes, le denosumab semble tout aussi efficace que l'acide zolédronique dans l'augmentation de la DMO et la réduction du risque de fractures, quoique de l'incertitude persiste quant à l'efficacité clinique relative. Dans ce contexte, l'analyse de cout est plus indiquée que l'analyse cout-utilité pour comparer le denosumab et l'acide zolédronique.

Selon les prix affichés et les posologies recommandées, le traitement annuel par le denosumab (60 mg tous les six mois au cout de 716 \$) est plus couteux que le traitement annuel par l'acide zolédronique générique (5 mg/100 ml une fois par an au cout 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 cout de 691 \$). Pour que le denosumab n'entraîne pas de cout supplémentaire par rapport à l'acide zolédronique générique, son prix devrait diminuer de 54 %.

### **Membres du CCEM :**

Les D<sup>rs</sup> 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 Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 20 avril 2016

**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.