



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

DENOSUMAB

(Prolia – Amgen Canada Inc.)

Indication : ostéoporose postménopausique

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le denosumab soit inscrit sur la liste des médicaments assurés pour la femme atteinte d'ostéoporose postménopausique qui serait éligible au financement provincial ou territoriaux pour les bisphosphonates oraux mais chez qui les bisphosphonates sont contre-indiqués en raison d'hypersensibilité ou d'anomalies de l'œsophage (par ex. une sténose de l'œsophage ou une achalasie) et qui répond à au moins deux des critères suivants :

- âgée de plus de 75 ans
- une fracture par fragilité osseuse précédente
- un score T de densité minérale osseuse (DMO) $\leq -2,5$.

Motif de la recommandation :

Dans un essai comparatif et randomisé à double insu comparant le denosumab au placebo chez la femme postménopausique avec de faibles scores T de DMO, le denosumab a permis une réduction sensiblement plus importante de l'incidence de nouvelles fractures vertébrale et de la hanche, au niveau de l'ensemble de la population étudiée et du sous-groupe à haut risque prédéfini. Une analyse coût-utilité fondée sur ce sous-groupe à haut risque a donné une QALY (soit une année de vie pondérée par la qualité de vie) de 29 000 de dollars pour le denosumab par rapport à l'absence de traitement. Le coût par QALY est plus élevé lorsque l'ensemble de la population étudiée était prise en compte.

À souligner :

Le Comité a pris en considération la base clinique de l'évaluation économique du denosumab du fabricant comparativement au raloxifène, mais a exprimé ses inquiétudes quant à la comparabilité des populations étudiées dans les essais cliniques étayant l'évaluation économique.

Contexte :

Le denosumab est indiqué par Santé Canada dans le traitement des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui sont à risque élevé de fractures (par fragilité), ce dernier étant défini par des antécédents de fractures ostéoporotiques ou la présence de multiples facteurs de risque de fractures, ou chez qui d'autres traitements contre l'ostéoporose ont échoué ou n'ont pas été tolérés.

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain qui empêche l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes. Santé Canada recommande l'administration du denosumab en une injection sous-cutanée (SC) de 60 mg, une fois tous les six mois. Ce médicament est offert en seringue préremplie ou en flacon contenant chacun 1,0 mL d'une solution à 60 mg/mL.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) sur le denosumab, un examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Essais cliniques

L'étude méthodique a compris six ECR parrainés par le fabricant, évaluant la femme ménopausée atteinte d'ostéoporose. Ce diagnostic était fondé sur des faibles scores T de DMO.

- L'essai FREEDOM (N= 7 808) est un ECR à double insu et à double placebo en contrôle parallèle de 36 mois comparant le denosumab 60 mg SC une fois tous les six mois au placebo. Cet essai avait un sous-groupe prédéfini à haut risque (qui représentait 45 % de la population étudiée). La patiente faisant partie de ce sous-groupe répondait à deux des critères suivants : (i) âgée de plus de 70 ans ; (ii) un score T de DMO de $\leq -3,0$ au niveau lombaire, de la hanche ou du col du fémur ; ou (iii) une fracture vertébrale prévalente.
- Les essais DECIDE (N=1 189) et STAND (N=504) sont des ECR à double insu et à double placebo en contrôle parallèle de 12 mois comparant le denosumab 60 mg SC une fois tous les six mois à l'alendronate 70 mg par voie orale une fois par semaine. Ces deux essais étaient destinés à étudier la non-infériorité du denosumab par rapport à l'alendronate avec des tests de supériorité prévus en cas de non infériorité du denosumab.
- L'essai DAPS (N=250) est un ECR ouvert et croisé de 24 mois. Les séquences étaient d'une durée d'un an et les doses étaient : denosumab 60 mg SC tous les six mois et alendronate 70 mg par voie orale une fois par semaine.
- L'étude 20010223 (N=406) est un ECR à double insu mixte (denosumab et placebo) en parallèle, d'une conception ouverte (alendronate) de 48 mois. Il y avait neuf groupes de traitement, dont sept groupes qui prenaient différentes doses de denosumab et un qui prenait l'alendronate et le placebo. Notre étude méthodique a pris compte uniquement du groupe sous denosumab à la dose recommandée par Santé Canada (soit 60 mg SC tous les six mois) pendant quatre ans. Les groupes comparateurs comprenaient l'alendronate (70 mg par voie orale une fois par semaine pendant deux ans, avec une absence de traitement de deux ans) et le placebo (injections SC tous les trois mois pendant deux ans et ensuite tous les six mois pendant deux ans).
- L'étude 20050179 (N=247) est un ECR à double insu, à double placebo, en parallèle de 12 mois avec trois groupes de traitement, soit : denosumab 60 mg SC tous les six mois, alendronate 70 mg par voie orale une fois par semaine et le placebo.

Le taux des retraits de l'essai FREEDOM était environ 17 %, sans grande variation entre les différents groupes de traitement. Des 7 808 patients recrutés pour l'essai FREEDOM, 7 393 (soit 95 %) avait effectué une radiographie du rachis au départ et lors d'au moins une visite de suivi. Pour les essais DECIDE et STAND, le taux de retrait parmi les différents groupes de traitement s'étend entre 4 % et 6 % et n'a pas varié sensiblement d'un groupe de traitement à

un autre. Dans l'essai DAPS, 8 % des patients randomisés au groupe denosumab ont abonné l'étude par rapport à 14 % pour l'alendronate. Pour l'étude 20010223, 17 % des patients randomisés au groupe denosumab ont abonné comparativement à 37 % pour le placebo. Le taux des retraits pour l'étude 20050179 n'a pas été rapporté.

Critères de jugement

Les principaux critères de jugement de ces essais sont :

- FREEDOM – l'incidence de nouvelles fractures vertébrales sur radiographie sur 36 mois
- DECIDE et STAND – % de variation au niveau de la DMO de la hanche du départ jusqu'au 12 mois
- DAPS – proportion de patients qui adhéraient au traitement à 12 mois
- Étude 20010223 – % de variation au niveau de la DMO du rachis lombaire du départ jusqu'au 12 mois
- Étude 20050179 – % de variation au niveau de l'épaisseur corticale au radius distal du départ jusqu'au 12 mois

D'autres critères étaient définis a priori dans le protocole de l'étude méthodique du PCEM. Parmi ces critères de jugement, le Comité a commenté sur : la fracture de la hanche, la mortalité, la qualité de vie et les événements indésirables. Les critères d'importance aux yeux des groupes de patients comprennent : la réduction de la douleur, la réduction du risque de fracture et la fonction physique (soit la capacité à effectuer des tâches quotidiennes telles que le soulèvement d'objets, le travail et les tâches domestiques). La douleur n'a pas été un critère prédéfini dans les études analysées, mais a été évaluée dans le cadre de plusieurs échelles sur la qualité de vie et la fonction physique (par ex. OPAQ-SV, EQ-5D) et le questionnaire sur l'incapacité/les lombalgies. Un seul essai avait comme critère de jugement principal la réduction des fractures, soit FREEDOM. Les autres essais ont uniquement rapporté les fractures en tant qu'effets indésirables signalés par le patient et celles-ci n'étaient pas forcément confirmées par des radiographies.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Dans l'essai FREEDOM, parmi les patients ayant eu une radiographie au départ et lors d'au moins une visite de suivi, l'incidence de nouvelles fractures vertébrales confirmées par radiographie à 36 mois a été sensiblement plus faible avec le denosumab (2,3 %) qu'avec le placebo (7,2%) selon une réduction de risque absolue de 4,8, intervalle de confiance (IC) de 95 % entre 3,9 et 5,8. D'ailleurs, l'incidence de nouvelles fractures vertébrales confirmées par radiographie à 36 mois pour le sous-groupe à haut risque prédéfini a été sensiblement plus faible avec denosumab (3,5 %) qu'avec le placebo (10,0 %) selon une réduction de risque absolue de 6,5, IC de 95% entre 4,8 et 8,2. Dans le même ordre, l'incidence de nouvelles fractures cliniques a été notamment plus faible avec le denosumab qu'avec le placebo pour l'ensemble de la population étudiée et le groupe de patients à haut risque.
- Dans l'essai FREEDOM, l'incidence de fractures de la hanche à 36 mois (un critère de jugement secondaire) pour l'ensemble de la population étudiée n'a pas variée sensiblement entre le denosumab (0,7 %) et le placebo (1,1 %) selon la réduction de risque absolue de 0,3, IC de 95 % entre -0,1 et 0,7, mais elle a eu d'importance significative au niveau du rapport de hasards de 0,60, IC de 95% entre 0,37 et 0,97. L'incidence de fractures de la hanche au sein du sous-groupe à haut risque prédéfini a été plus faible (avec importance

statistique) pour le denosumab (1,0 %) par rapport au placebo (1,9 %) selon le rapport de hasards de 0,52, IC de 95 % entre 0,29 et 0,91.

- Aucun des essais contre comparateur actif n'a été conçu pour évaluer les fractures. Les deux essais contre comparateurs actifs (DECIDE et STAND) ayant rapporté les fractures en tant d'événements indésirables rapportés par le patient, la fréquence de fractures a été similaire entre le denosumab et l'alendronate.
- La non infériorité du denosumab par rapport à l'alendronate a été démontrée par les essais DECIDE et STAND avec la variation (%) au niveau du score T de DMO de la hanche à 12 mois. Des tests ultérieurs de supériorité dans les essais STAND et DECIDE ont identifié des petites hausses, d'importance statistique, au niveau des scores T de DMO avec le denosumab comparativement à l'alendronate aux sites du rachis lombaire, de l'ensemble de la hanche et du col du fémur.
- Dans l'essai FREEDOM, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives au niveau de la qualité de vie ou de la fonction physique entre le denosumab et le placebo selon les résultats des échelles OPAQ-SV et EQ-5D. D'ailleurs, dans cet essai, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives des scores obtenus du questionnaire sur l'incapacité/lombalgies entre les périodes de traitement.
- Des données regroupées des essais DECIDE et STAND ont démontré que la satisfaction avec le traitement rapportée par le patient était plus importante et statistiquement significative pour le denosumab. Dans l'essai DAPS, l'adhérence à l'essai à 12 mois était sensiblement plus importante pour le denosumab (87,3 %) qu'avec le placebo (76,6 %). Cependant, la validité externe de ces données est incertaine étant donné l'administration du denosumab lors des visites à l'étude.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- La mortalité, les événements indésirables graves, les événements indésirables et les retraits en raison d'événements indésirables ont été similaires entre le denosumab et le placebo dans l'essai FREEDOM et entre le denosumab et l'alendronate dans les essais STAND et DECIDE.
- Deux patients dans l'essai de prolongation ouvert de FREEDOM ont rapporté une ostéonécrose de la mâchoire après avoir été changés du placebo au denosumab.
- La fréquence des événements gastrointestinaux chez les patients sous denosumab était similaire à celle observée avec le placebo et l'alendronate, mais les patients avec une maladie gastrointestinale active ont été exclus de l'étude.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse coûts-utilité chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose avec les caractéristiques des patients recrutés pour l'essai FREEDOM comparant le denosumab à l'alendronate, au risedronate et à l'absence de traitement sur une durée de vie d'un patient (~25 ans). Un modèle Markov a été créé selon les états de santé suivants : bonne santé (absence de fractures) ; fracture de la hanche ; fracture vertébrale ; fracture du poignet ; autre fracture ; après fracture vertébrale ; après fracture de la hanche ; et mort. L'efficacité relative de la réduction de fractures a été obtenue de l'essai FREEDOM contre placebo sur denosumab et de la méta-analyse effectuée par le National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) au Royaume-Uni sur l'alendronate et le risedronate comparativement au placebo. Si les estimations de points de la réduction de fractures sont numériquement plus faibles pour le denosumab, il s'agit de comparaisons indirectes car il n'y a eu aucun essai comparatif direct contre traitements actifs avec la fracture en tant que critère de jugement principal. Le fabricant a donné l'hypothèse d'une période de traitement de cinq ans et une

période d'absence de traitement de deux ans durant laquelle les risques de fracture retournent aux niveaux de départ de façon linéaire après l'arrêt du traitement actif (afin de prendre en compte l'effet bénéfique continu du médicament sur le risque de fractures après l'arrêt du traitement). Les hypothèses sur la baisse de la qualité de vie associée aux différentes fractures ont été fondées sur la documentation plutôt que sur les essais sur le denosumab.

Le fabricant a suggéré pour le denosumab un coût par QALY potentiel d'environ 61 000 de dollars variant jusqu'à 110 000 dollars par QALY avec une analyse de sensibilité, en comparaison avec l'alendronate. Pour la patiente qui ne peut pas prendre les bisphosphonates oraux, le coût par QALY pour le denosumab était de 42 915 de dollars comparé à l'absence de traitement, avec une variation maximale de 88 935 de dollars par QALY. L'hypothèse du coût par QALY était plus faible lorsque le fabricant a pris en compte le sous-groupe à haut risque de l'essai FREEDOM, pour qui le coût par QALY rapporté était de 29 000 de dollars en comparant le denosumab à l'absence de traitement.

Le coût annuel du denosumab (660 \$) est supérieur à celui des bisphosphonates oraux (entre 131 \$ et 332 \$) et du raloxifène (335 \$).

Observations transmises par des groupes de patients :

Voici un résumé des observations transmises sur le médicament à l'étude par les quatre groupes de patients ayant répondu à la demande de rétroaction des patients du PCEM :

- Les personnes atteintes d'ostéoporose rapportent la mobilité réduite et la capacité diminuée à effectuer des tâches quotidiennes. Elles font remarquer que la douleur et la réduction d'activités en raison de la peur de fractures ont un impact sensible sur la qualité de vie d'un patient.
- L'adhérence à un traitement par bisphosphonates peut s'avérer problématique parce qu'on peut oublier de prendre sa dose journalière ou hebdomadaire.
- Ces patients estiment que la prise de bisphosphonates est inconfortable (lié à la prise du médicament au réveil à jeun et avec obligation de rester debout) et peut avoir des effets indésirables importants (principalement de nature gastrointestinale). Les patients ressentent le besoin d'une solution de rechange pour ceux ne pouvant pas tolérer les bisphosphonates ou n'y ayant pas obtenu une réponse.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité souligne que malgré l'existence d'études observationnelles rapportant des événements indésirables gastrointestinaux avec les bisphosphonates, des études méthodiques des essais portant sur les bisphosphonates n'ont pas rapporté d'importantes différences au niveau des événements gastrointestinaux par rapport au placebo.
- Le Comité a noté que la hausse statistiquement significative de la DMO pour le denosumab par rapport à l'alendronate, rapportée dans l'essai STAND, se référait à une population très pertinente, c'est-à-dire que tous les patients dans cet essai avaient déjà pris l'alendronate pour au moins six mois (médiane de 36 mois) et plus de 50 % d'entre eux avait déjà subi une fracture. Néanmoins, il n'y a pas d'ECR conçu en vue de déterminer si un patient ayant subi une fracture par fragilité lors d'un traitement par bisphosphonate présente une plus faible incidence de fractures par fragilité en cas d'un traitement par le denosumab comparativement à la continuation du traitement par le bisphosphonate.
- Il est incertain si les données de mortalité ont été capturées pour toutes les patientes recrutées à l'essai FREEDOM.

- Le Comité souligne qu'on ignore la gravité morphologique et clinique des fractures observées dans ces études.

Membres du CCCEM présents :

Le 19 janvier 2011

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Yvonne Shevchuk et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Le 22 mars 2011

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Yvonne Shevchuk et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

Le 19 janvier 2011

Le D^r Alan Forster

Le 22 mars 2011

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun.

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, 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 a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément au principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation finale du CCCEM ne vient 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.