



Recommandation finale du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments – **version en langage clair**

DENOSUMAB

(Prolia – Amgen Canada Inc.)

Indication : ostéoporose postménopausique

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que Prolia, dont le nom générique est le denosumab, soit inscrit sur la liste des médicaments assurés pour la femme atteinte d'ostéoporose postménopausique (soit la diminution et l'allègement des os après la ménopause) et qui serait éligible au financement pour les bisphosphonates oraux (pris par voie buccale) mais qui ne peut pas les prendre en raison d'hypersensibilité ou d'anomalies de l'œsophage (c'est-à-dire ayant un problème avec le tube qui apporte la nourriture de la bouche à l'estomac) et qui répond à au moins deux des critères suivants :

- âgée de plus de 75 ans
- une fracture par fragilité osseuse précédente (soit une fracture suite à une chute mineure ou la réalisation d'activités simples)
- un score T de densité minérale osseuse (DMO) $\leq -2,5$.

Motif de la recommandation :

Dans une étude médicale comparant Prolia au placebo (soit une injection sans médication active) chez la femme postménopausique, les nouvelles fractures vertébrale et de la hanche ont été moins fréquentes avec Prolia qu'avec le placebo, au niveau de l'ensemble de la population étudiée et du groupe des patientes de l'étude à haut risque de fractures. Selon une évaluation économique, Prolia pourrait s'avérer plus rentable pour les patients à haut risque de fractures comparé à l'absence de traitement.

À souligner :

Le Comité a pris en considération des études que le fabricant a utilisées dans son évaluation économique de Prolia en comparaison à Evista (dont le nom générique est raloxifène). Cependant, le Comité s'inquiète que les patientes dans ces études n'étaient pas assez similaires pour une comparaison fiable entre Prolia et Evista.

Contexte :

Prolia fait partie d'une classe de médicaments appelée anticorps monoclonal humain. Prolia renforce les os en augmentant la masse osseuse réduisant ainsi les chances d'une fracture de la hanche, de la colonne vertébrale ou d'un site non vertébral. Prolia est indiqué par Santé Canada dans le traitement des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui sont à risque

Recommandation en langage clair

élevé de fractures, ou qui ne peuvent pas prendre d'autres traitements contre l'ostéoporose parce qu'ils ont échoué ou n'ont pas été tolérés.

Prolia est offert en seringue préremplie ou en flacon contenant chacun 1,0 mL d'une solution à 60 mg/mL. Santé Canada recommande l'administration de Prolia en une injection sous-cutanée (SC, soit sous la peau) de 60 mg, une fois tous les six mois.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Dans sa prise de décision, le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen des études médicales sur Prolia et un examen de l'information économique préparée par le fabricant de Prolia. Le Comité a pris en compte aussi les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance aux yeux des personnes aux prises avec la maladie.

Essais cliniques

L'étude méthodique a compris six études médicales évaluant la femme ménopausée atteinte d'ostéoporose. Le diagnostic de l'ostéoporose était fondé sur des scores T de DMO de la patiente.

- L'étude FREEDOM, qui compte 7 808 participants, dure 36 mois et compare Prolia 60 mg SC une fois tous les six mois au placebo. Dans l'étude FREEDOM, 45 % des patientes étudiées présentaient un risque élevé de fracture, soit elles répondaient à au moins deux des critères suivants : (i) âgées 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 (une partie de l'os de la hanche) ; ou (iii) une fracture vertébrale déjà présente.
- Les études DECIDE et STAND, qui comptent 1 189 et 504 participants, durent 12 mois et comparent Prolia 60 mg SC une fois tous les six mois à Fosamax (dont le nom générique est l'alendronate) 70 mg par voie orale une fois par semaine. Ces deux études étaient destinées à savoir si Prolia n'est pas inférieur à Fosamax, avec l'option d'évaluer la supériorité de Prolia par rapport Fosamax (si Prolia ne se montre pas inférieur à Fosamax).
- L'étude DAPS, qui compte 250 participants, dure 24 mois. Les patients reçoivent soit Prolia 60 mg SC tous les six mois ou Fosamax 70 mg par voie orale une fois par semaine pendant un an puis passent à l'autre médicament l'année suivante. Les patients de cette étude savaient le médicament qu'ils prenaient.
- L'étude 20010223, qui compte 406 participants, dure 48 mois et compare différentes doses de Prolia avec Fosamax et le placebo. Les patients reçoivent un de neuf traitements, dont sept traitements qui étaient différentes doses de Prolia, un traitement qui était un placebo et un qui était Fosamax. Bien que les patients aient reçu sept doses différentes de Prolia, le PCEM a pris compte uniquement des résultats de patients sous Prolia à la dose recommandée par Santé Canada, soit 60 mg SC tous les six mois pendant quatre ans. Prolia a été comparé à Fosamax (70 mg par voie orale une fois par semaine pendant deux ans, avec une absence de traitement de deux ans) et le placebo (injections sous la peau tous les trois mois pendant deux ans et ensuite tous les six mois pendant deux ans).
- L'étude 20050179, qui compte 247 participants, dure 12 mois et compare Prolia 60 mg SC tous les six mois à Fosamax 70 mg par voie orale une fois par semaine et au placebo.

Environ 17 % des patients de l'étude FREEDOM ont arrêté l'essai, quel que soit le traitement qu'ils recevaient. Des 7 808 patients de l'étude FREEDOM, 7 393 (soit 95 %) avait effectué une radiographie du rachis au début de l'étude et lors d'au moins une visite de suivi durant l'étude.

Recommandation en langage clair

Pour les études DECIDE et STAND, entre 4 % et 6 % des patients ont abandonné l'étude, quel que soit le traitement qu'ils recevaient. Dans l'étude DAPS, 8 % des patients sous Prolia ont abandonné l'étude par rapport à 14 % pour Fosamax. Pour l'étude 20010223, 17 % des patients sous Prolia ont abandonné comparativement à 37 % pour le placebo. Le pourcentage de patients ayant abandonné l'étude 20050179 n'a pas été rapporté.

Critères de jugement

L'objectif principal de ces études était d'évaluer :

- Dans l'étude FREEDOM – l'incidence de nouvelles fractures vertébrales sur radiographie sur 36 mois
- Dans les études DECIDE et STAND – % de variation au niveau de la DMO de la hanche du début de l'étude jusqu'au 12 mois
- Dans l'étude DAPS – proportion de patients qui prenaient leurs doses prévues de Prolia ou de Fosamax et qui participaient à l'étude jusqu'au 12 mois
- Dans l'étude 20010223 – % de variation au niveau de la DMO du rachis lombaire du début de l'étude jusqu'au 12 mois
- Dans l'étude 20050179 – % de variation au niveau de l'épaisseur corticale au radius distal (soit la partie extérieure) du début de l'étude jusqu'au 12 mois.

D'autres critères étaient définis à l'avance 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.

Quatre groupes de patients ont mentionné les critères d'importance suivants : la réduction de la douleur, la réduction du risque de fracture et l'amélioration de 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 objectif d'évaluation 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. Une seule étude avait comme objectif principal d'évaluer la réduction des fractures, soit FREEDOM. Les autres études 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'étude FREEDOM, les patients sous Prolia avaient une plus faible incidence de nouvelles fractures vertébrales sur 36 mois par rapport au placebo (2,3 % contre 7,2 %). Cette évaluation repose sur la comparaison des radiographies prises au début de l'étude à celles prises durant l'étude. Pour le groupe à haut risque de l'étude, l'incidence de nouvelles fractures vertébrales confirmées par radiographie à 36 mois a été plus faible avec Prolia qu'avec le placebo (3,5 % contre 10,0 %). D'ailleurs, l'incidence de nouvelles fractures cliniques a été plus faible avec Prolia qu'avec le placebo pour l'ensemble de la population étudiée et le groupe de patients à haut risque.
- Dans l'étude FREEDOM, les patients sous Prolia avaient une plus faible incidence de fractures de la hanche à 36 mois en comparaison au placebo (0,7 % contre 1,1 %) et au groupe de patients à haut risque (1,0 % contre 1,9 %).

Recommandation en langage clair

- Aucun des essais comparant Prolia à Fosamax n'a été conçu pour évaluer les fractures. Néanmoins, dans les études DECIDE et STAND, la fréquence de fractures (rapportées par les patients mais non vérifiées par radiographie) a été similaire entre Prolia et Fosamax.
- Les études DECIDE et STAND ont montré que Prolia n'est pas inférieur à Fosamax en termes de l'augmentation du score T de DMO de la hanche à 12 mois. Les résultats ont également démontré que Prolia était légèrement supérieur à Fosamax en termes de hausses au niveau des scores T de DMO aux sites du rachis lombaire, de l'ensemble de la hanche et du col du fémur.
- Dans l'étude FREEDOM, les résultats des patients sous Prolia et des patients sous placebo étaient similaires au niveau de la qualité de vie ou de la fonction physique (selon les questionnaires des échelles OPAQ-SV et EQ-5D). D'ailleurs, dans cette étude, les scores obtenus du questionnaire sur l'incapacité/lombalgies ont été similaires.
- Des données ont été regroupées des études DECIDE et STAND et elles ont démontré que les patients sous Prolia ont été plus satisfaits avec leur traitement en comparaison au traitement par Fosamax. Dans l'étude DAPS, plus de patients sous Prolia ont pris leur médication établie et ont terminé les 12 mois de l'étude (87,3 % contre 76,6 %) que ceux sous Fosamax. Cependant, la validité de ces données est incertaine étant donné l'administration de Prolia lors des visites à l'étude.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Il y avait un nombre similaire de morts, d'événements indésirables graves, d'événements indésirables et de retraits de l'étude en raison d'événements indésirables entre Prolia et le placebo dans l'étude FREEDOM, et entre Prolia et Fosamax dans les études STAND et DECIDE.
- Deux patients ayant participé à l'étude FREEDOM ont rapporté une ostéonécrose (soit la mort de tissus osseux) de la mâchoire après avoir été changés du placebo à Prolia.
- La fréquence des événements gastro-intestinaux chez les patients sous Prolia était similaire à celle observée avec Fosamax et le placebo, mais les patients qui souffraient de problèmes gastro-intestinaux n'ont pas été permis de participer à l'étude.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté de l'information économique comparant Prolia à Fosamax, Actonel (dont le nom générique est risédronate) et à l'absence de traitement. L'analyse a été fondée sur une projection à l'avenir de 25 ans après le début de traitement.

Dans cette évaluation économique, le fabricant a utilisé de l'information obtenue de plusieurs sources, dont l'étude FREEDOM et une analyse effectuée par le National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) sur Fosamax et Actonel et d'autres renseignements publiés. Selon l'information fournie par le fabricant, on estime que Prolia n'est pas rentable en comparaison à Fosamax ou en comparaison à l'absence de traitement chez les patients qui ne peuvent pas prendre les bisphosphonates oraux (par ex. Fosamax, Actonel). Néanmoins, Prolia pourrait s'avérer rentable en comparaison à l'absence de traitement pour les patients à haut risque de fracture.

Le coût annuel de Prolia (660 \$) est supérieur à celui des bisphosphonates oraux tels que Fosamax et Actonel (entre 131 \$ et 332 \$) et d'Evista (335 \$).

Recommandation en langage clair

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 oral 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 gastro-intestinale). Les patients ressentent le besoin d'une solution de rechange pour ceux ne pouvant pas prendre les bisphosphonates en raison d'effets indésirables ou ceux qui n'obtiennent pas d'avantages au niveau de leur santé.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité souligne que malgré l'existence d'études rapportant des événements indésirables gastro-intestinaux (de l'appareil digestif) avec les bisphosphonates, la révision méthodique des données des études laissent croire qu'il n'y a pas une grande différence entre les bisphosphonates et le placebo en termes d'événements gastro-intestinaux.
- Le Comité a noté que dans l'étude STAND, la plus forte hausse de la DMO rapportée pour Prolia par rapport à Fosamax se référait à une population très importante, c'est-à-dire que toutes les patientes dans cette étude avaient déjà pris Fosamax pendant 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'études conçues spécifiquement en vue de déterminer si une patiente ayant subi une fracture par fragilité lors d'un traitement par bisphosphonate (par ex. Fosamax) présente une plus faible incidence de nouvelles fractures par fragilité en cas d'un traitement par Prolia 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 des fractures observées dans les études, sur radiographie et celles ayant entraîné les symptômes.

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

Recommandation en langage clair

Réunion du CCCEM – le 19 janvier 2011 ; Réexamen du CCCEM – le 22 mars 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 30 mars 2011

© ACMTS, 2011

Le 22 mars 2011

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun.

À propos du présent document :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](http://www.acmts.ca/fr) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.acmts.ca/fr>).

À propos du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Le CCCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants ; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

La recommandation 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 d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.

Recommandation en langage clair

Réunion du CCCEM – le 19 janvier 2011 ; Réexamen du CCCEM – le 22 mars 2011

page 6 sur 6

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 30 mars 2011

© ACMTS, 2011