

PROLIA^{MC} – Ostéoporose masculine

Avis transmis au ministre en juillet 2018

Marque de commerce : Prolia

Dénomination commune : Denosumab

Fabricant : Amgen

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)

Teneur : 60 mg/ml (1 ml)

Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Prolia^{MC} pour le traitement de l'ostéoporose masculine.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain qui possède une affinité et une spécificité élevées pour le ligand du RANK (récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B). En empêchant l'interaction entre le récepteur RANK et son ligand, le denosumab réduit la résorption de l'os spongieux et de l'os compact. Il est notamment indiqué « comme traitement visant à accroître la masse osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose qui sont à risque élevé de fractures, 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 ». Prolia^{MC} est actuellement inscrit aux listes à titre de médicament d'exception pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Pour l'ostéoporose masculine, les bisphosphonates oraux (alendronate et risédronate) constituent les options thérapeutiques inscrites aux listes. Il s'agit de la première évaluation de Prolia^{MC} par l'INESSS chez la population masculine.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude ADAMO (Orwoll 2012, Langdahl 2015) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, les études FREEDOM (Cummins 2009, Bone 2017) et HALT (Smith 2009) ont été considérées afin d'évaluer l'effet du denosumab sur l'incidence des fractures.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

L'étude ADAMO est un essai de phase III, multicentrique et à répartition aléatoire d'une durée de deux ans, dont la première année est contrôlée par placebo et menée à double insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du denosumab chez 242 hommes présentant une faible masse osseuse. Pour y être admissibles, les sujets devaient notamment avoir un score T inférieur ou égal à -2,0 ou à -1,0 en présence d'antécédents de fractures ostéoporotiques majeures. Les participants ont été répartis pour recevoir, par voie sous-cutanée tous les six mois, 60 mg de denosumab ou un placebo. Les patients ont également reçu quotidiennement un supplément de calcium (au moins 1 000 mg) et de vitamine D (au moins 800 UI). Après 12 mois, tous les patients ont reçu le denosumab pendant 12 mois supplémentaires. Le paramètre principal d'évaluation est la variation de la DMO à la colonne lombaire au terme des premiers 12 mois de traitement. Les principaux résultats obtenus, selon une population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ADAMO au terme de 12 mois de traitement (Orwoll 2012)

Paramètre d'efficacité	Denosumab (n = 117)	Placebo (n = 118)	Différence (IC95 %) valeur p
Variation de la DMO à la colonne lombaire par rapport à la valeur de base	5,7 %	0,9 %	4,8 % (4 % à 5,6 %) p < 0,0001
Variation de la DMO à la hanche par rapport à la valeur de base	2,4 %	0,3 %	2,0 % (1,5 % à 2,6 %) p < 0,0001
Variation de la DMO au col fémoral par rapport à la valeur de base	2,1 %	0 %	2,2 % (1,3 % à 3 %) p < 0,0001

DMO : densité minérale osseuse; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- L'étude ADAMO correspond à un niveau de preuve élevé et est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- L'étude porte sur un faible nombre de sujets et est de courte durée.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées et sont généralement bien équilibrées entre les groupes, à l'exception des antécédents de fractures plus fréquents dans le groupe placebo. Compte tenu du paramètre principal d'évaluation, ce déséquilibre n'est pas jugé significatif.
- Les patients inclus dans l'étude avaient un âge moyen de 65 ans, dont 94 % étaient âgés de plus de 50 ans. La population était caractérisée par un risque moyen de fractures ostéoporotiques majeures à 10 ans inférieur à 10 % et près de la moitié des sujets rencontraient la définition de l'ostéoporose selon l'OMS (score T ≤ -2,5).
- Bien que les patients inclus présentent certaines caractéristiques qui diffèrent de celles qui seraient observées en pratique, telles qu'une DMO plus élevée et un risque plus faible de fractures ostéoporotiques majeures, les experts estiment que les résultats peuvent être généralisés à une population ostéoporotique à risque élevé de fractures.
- L'objectif d'évaluation principal, la variation de la DMO à la colonne lombaire, représente un indicateur intermédiaire d'efficacité. Il aurait été souhaitable que cet objectif soit l'incidence de fractures, le paramètre d'importance clinique en ostéoporose.
- Selon les experts consultés, la prise des mesures de DMO au niveau de la colonne lombaire pour le paramètre principal d'évaluation est adéquate puisque la colonne lombaire répond plus

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

rapidement et de façon plus manifeste aux modifications du remodelage osseux que les autres sites squelettiques.

Les résultats démontrent qu'en comparaison avec le placebo, le denosumab augmente de façon cliniquement significative la valeur de base de la DMO à la colonne lombaire au terme de 12 mois de traitement. Les résultats des analyses de sous-groupes suggèrent que ce bénéfice est indépendant des valeurs de base de testostérone, de la DMO initiale et du risque de base de fractures ostéoporotiques majeures estimé à 10 ans. Chez les patients ayant reçu le denosumab, le gain moyen de la DMO à la colonne lombaire, par rapport à la valeur de base, est jugé important. Le denosumab augmente également la valeur de base de la DMO aux autres sites squelettiques évalués, mais la différence après 12 mois de traitement n'est pas cliniquement significative. Au niveau du dosage des marqueurs de la résorption osseuse, le denosumab a entraîné une réduction marquée, par rapport au placebo, de la concentration sérique de base du télopeptide C-terminal du collagène de type 1 (CTX-1).

Globalement, le denosumab est bien toléré. L'incidence des effets indésirables est semblable entre les groupes. La toxicité du denosumab chez l'homme correspond à celle attendue selon l'expérience acquise chez la femme ménopausée. De l'avis des experts, les effets indésirables observés à long terme chez la femme ménopausée, y compris l'ostéonécrose de la mâchoire, la fracture fémorale atypique et les complications liées à la guérison des fractures, sont également attendus chez l'homme.

Au cours du volet de prolongation en mode ouvert de l'étude ADAMO (Langdahl 2015), une augmentation continue de la DMO à tous les sites d'évaluation ainsi qu'un maintien de la réduction des marqueurs de la résorption osseuse ont été observés chez les patients qui recevaient le denosumab depuis le début de l'étude. Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été relevé durant l'étude de prolongation.

Effet sur les fractures

En l'absence de données fracturaires chez l'homme atteint d'ostéoporose, les données d'efficacité du denosumab chez la femme ménopausée ont été appréciées afin d'évaluer la possibilité d'extrapoler les résultats.

Les résultats de l'étude FREEDOM (Cummings 2009, Bone 2017), laquelle incluait 7 868 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, ont démontré que le denosumab, comparativement au placebo, augmente la valeur de base de la DMO à la colonne lombaire et diminue la concentration sérique de base de CTX-1, en plus de réduire significativement le risque de fractures vertébrales, de la hanche et d'autres os. Une corrélation entre le gain de la DMO et la diminution du risque de fractures a également été établie chez la femme ménopausée (Austin 2012). Au terme de 12 mois de traitement, l'ampleur de l'effet du denosumab sur la DMO à la colonne lombaire chez la femme atteinte d'ostéoporose postménopausique est semblable à ce qui a été observé dans l'étude ADAMO. De plus, le mécanisme d'action du denosumab chez l'homme semble être le même que chez la femme, induisant un profil histomorphométrique osseux et un degré d'inhibition du remodelage osseux semblables (Dempster 2013). De l'avis des experts, il apparaît plausible biologiquement et cliniquement que le denosumab produise chez l'homme une réduction du risque de fractures semblable à celle observée chez la femme ménopausée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les données d'efficacité de l'étude HALT (Smith 2009), laquelle incluait 1 468 hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique et recevant un traitement antiandrogénique, ont également été appréciées afin de valider l'efficacité du denosumab dans une population masculine à risque élevé de fractures, mais non ostéoporotique. Les résultats de cet essai montrent que le denosumab réduit l'incidence des fractures vertébrales de façon similaire à celle observée dans l'étude FREEDOM. De plus, l'ampleur des effets du denosumab sur la DMO et le remodelage osseux est semblable à celle obtenue dans l'étude ADAMO. De l'avis des experts, la similarité des résultats obtenus dans les études HALT et ADAMO soutient la plausibilité que le denosumab réduise l'incidence des fractures chez l'homme atteint d'ostéoporose à risque élevé de fractures.

Besoin de santé

Les bisphosphonates oraux constituent actuellement les seules options thérapeutiques inscrites aux listes des médicaments pour le traitement de l'ostéoporose masculine. Bien que ceux-ci représentent la norme de soin présentement au Québec, ils sont parfois mal tolérés et sont contre-indiqués chez certains patients. L'ajout d'une indication reconnue au denosumab permettrait donc aux hommes atteints d'ostéoporose à risque élevé de fractures d'avoir accès à une nouvelle option thérapeutique lorsqu'ils ne peuvent recevoir un bisphosphonate oral, ce qui comblerait un besoin de santé jugé important.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le denosumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'ostéoporose masculine.

Motifs de la position unanime

- Les données de l'étude ADAMO permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du denosumab sur des indicateurs intermédiaires d'efficacité, la variation de la DMO et le remodelage osseux, chez l'homme présentant une faible DMO.
- En absence de données fracturaires chez l'homme atteint d'ostéoporose, l'extrapolation des données fracturaires obtenues avec le denosumab chez la femme ménopausée paraît plausible biologiquement et cliniquement. De plus, des données chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique qui reçoivent un traitement antiandrogénique soutiennent la plausibilité que le denosumab réduise l'incidence des fractures chez l'homme atteint d'ostéoporose à risque élevé de fractures.
- Le denosumab est généralement bien toléré.
- Il n'existe aucune option inscrite aux listes des médicaments pour les hommes qui ne peuvent recevoir un bisphosphonate oral en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication. Le denosumab représenterait une nouvelle option thérapeutique pour la population masculine et comblerait ainsi un besoin de santé jugé important.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie de 60 mg de denosumab est de 330 \$. Son coût de traitement annuel, à raison d'une injection sous-cutanée de 60 mg une fois tous les 6 mois, est de 660 \$.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-conséquences est soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer le denosumab à l'absence de traitement pour le traitement de l'ostéoporose, et ce, chez les hommes ne pouvant recevoir un bisphosphonate oral en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication. Dans cette analyse, plusieurs avantages cliniques du denosumab sont mis en exergue. En effet, ses bénéfices sur l'augmentation de la densité minérale osseuse ont été corrélés à une diminution du risque de fractures ainsi qu'à une amélioration de la qualité de vie des hommes, auxquels s'ajoutent une observance et un profil d'innocuité favorables. Les coûts considérés sont ceux du médicament et de son administration, ceux liés aux fractures, à la prise en charge et à la surveillance des effets indésirables ainsi que les coûts indirects. Sur une base annuelle, ils se sommeraient à ■■■ \$ pour l'acquisition du denosumab alors que, pour l'absence de traitement, les coûts ■■■■■ seraient ceux associés aux conséquences négatives de l'ostéoporose. Il ressort de cette analyse coût-conséquences, selon le fabricant, que le denosumab s'avère une stratégie ■■■■■.

Bien que l'INESSS soit en accord avec la majorité des éléments présentés dans l'analyse coût-conséquences, il considère qu'elle ne permet pas d'évaluer adéquatement si les bénéfices cliniques du denosumab sont contrebalancés par les coûts pris en considération. Par conséquent, en l'absence d'une analyse coût-utilité, l'INESSS n'est pas en mesure d'apprécier l'efficacité du denosumab pour le traitement de l'ostéoporose chez les hommes.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'ostéoporose masculine est une condition médicale sous-estimée chez les hommes, comparativement à la population féminine. Les fractures ostéoporotiques entraînent une incapacité importante et nécessitent souvent des soins prolongés en établissement ainsi que des services de réadaptation. De plus, les fractures liées à l'ostéoporose sont associées à une mortalité accrue. Les hommes qui subissent une fracture ostéoporotique présentent également un risque plus élevé de subir une fracture subséquente.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement du denosumab pour le traitement de l'ostéoporose chez les hommes ne pouvant recevoir un bisphosphonate oral est soumise par le fabricant. Dans cette analyse :

- Le nombre d'hommes nécessitant un traitement de l'ostéoporose est estimé à partir des statistiques de facturation du denosumab, de l'acide zolédronique et du teriparatide par le biais de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Il en découle que ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des hommes de 50 ans ou plus atteints d'ostéoporose seraient traités au cours des trois prochaines années.
- Il a été présumé que le denosumab s'approprierait des parts de marché aux dépens de l'acide zolédronique et du teriparatide, non pas en diminuant significativement leurs parts de marché par rapport au scénario de base, mais plutôt en limitant leur croissance potentielle. Ainsi, ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des hommes de 50 ans ou plus ayant reçu un diagnostic d'ostéoporose seraient traités par le denosumab au cours des trois prochaines années suivant l'ajout de cette indication.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ pour le traitement de ■ hommes.

Selon l'INESSS, cette analyse est adéquate pour estimer le nombre d'hommes admissibles au traitement. Toutefois, il est supposé que l'accès au médicament par la mesure du patient d'exception est restreint par des modalités administratives, ce qui constitue une barrière à son remboursement. De fait, l'estimation serait sous-estimée. En tenant compte de l'avis d'experts et considérant qu'aucun traitement, autre que les bisphosphonates oraux, n'est actuellement inscrit aux listes pour le traitement de cette condition, il est présumé que le nombre d'hommes recevant présentement le denosumab doublerait dès la première année.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication de paiement à Prolia^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de l'ostéoporose chez les hommes ne pouvant recevoir un bisphosphonate oral (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	2 742 271 \$	3 320 047 \$	3 608 936 \$	9 671 254 \$
Nombre de personnes	4 155	5 030	5 468	5 468 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ ^d	2 994 975 \$	3 625 995 \$	3 941 505 \$	10 562 475 \$
RAMQ ^e	1 497 488 \$	1 812 997 \$	1 970 752 \$	5 281 237 \$
Analyses de sensibilité ^d	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^f			5 298 121 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^g			11 618 722 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse qu'un même patient peut être traité d'une année à une autre.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations ne tiennent pas compte des coûts qui sont engendrés pour le remboursement actuel du denosumab, par le biais de la mesure du patient d'exception.
- e Les estimations tiennent compte des coûts qui sont engendrés pour le remboursement actuel du denosumab, par le biais de la mesure du patient d'exception.
- f Les estimations ne considèrent pas l'hypothèse que le nombre d'hommes recevant le denosumab doublerait, mais plutôt la croissance actuellement observée par le biais de la mesure du patient d'exception.
- g Les estimations considèrent une augmentation supplémentaire de 20 % du nombre d'hommes recevant le denosumab par rapport aux estimations anticipées.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 10,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'ajout de cette indication de paiement au denosumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 5 468 patients seraient traités au cours de ces années. Il convient de mentionner que plusieurs patients reçoivent actuellement le denosumab pour ladite indication, dont le coût est assumé par la RAMQ par le biais de la mesure du patient d'exception. Ainsi, si cette mesure était prise en considération dans l'analyse, des coûts supplémentaires de l'ordre de 5,3 M\$ seraient plutôt observés.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas ajouter une indication reconnue à Prolia^{MC} pour le traitement de l'ostéoporose masculine.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le denosumab apporte des bénéfices cliniques sur des indicateurs intermédiaires d'efficacité, soit la variation de la DMO et le remodelage osseux. Il permettrait également de diminuer l'incidence de fractures.
- Le denosumab représenterait une nouvelle option thérapeutique pour la population masculine qui ne peut recevoir un bisphosphonate oral en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication.
- En l'absence d'une analyse coût-utilité, l'INESSS ne peut apprécier l'efficience du denosumab comparativement à l'absence de traitement chez les patients ne pouvant recevoir un bisphosphonate oral.
- Des coûts additionnels de 10,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'ajout de cette indication de paiement au denosumab.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de Prolia^{MC} ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction du prix de 1 % du denosumab diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 102 999 \$.
- Advenant une entente d'inscription pour Prolia^{MC}, l'indication reconnue pour le paiement pourrait être la suivante :
 - ◆ pour le traitement de l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé de fractures ne pouvant recevoir un bisphosphonate oral en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Austin M, Yang YC, Vittinghoff E, et coll.** Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2012;27(3):687-93.
- **Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et coll.** 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(7):513-23.
- **Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et coll.** Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-65.
- **Dempster D., Kendler DL., Hall J, et coll.** Effect of denosumab treatment on bone histology and histomorphometry in men with low bone mineral density. 2013 ASBMR Annual Meeting, Baltimore. Affiche SU0400.
- **Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho PR, et coll.** A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1335-42.
- **Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, et coll.** A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):3161-9.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et coll.** Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009;361(8):745-55.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).