



ACMTS

## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juin 2016

<b>Médicament</b>	denosumab (Xgeva)
<b>Indication</b>	La réduction du risque de complications osseuses dues à des métastases osseuses découlant du cancer du sein, du cancer de la prostate, du cancer du poumon non à petites cellules et d'autres tumeurs solides.
<b>Demande d'inscription</b>	La réduction du risque de complications osseuses dues à des métastases osseuses découlant du cancer du sein.
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution à 120 mg/1,7 ml destinée à l'injection sous-cutanée
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 10 mai 2011
<b>Fabricant(s)</b>	Amgen Canada inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à [corporateservices@cadth.ca](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## **SOMMAIRE**

### **Introduction**

Les métastases osseuses sont courantes dans nombre de cancers, dont le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer de la glande thyroïde, le cancer du poumon, le cancer du rein et le mélanome<sup>1</sup>. La maladie métastatique osseuse est la source d'une morbidité considérable pour le patient atteint d'un cancer au stade avancé et elle est à l'origine d'une aggravation de la douleur cancéreuse, d'une hypercalcémie, de fractures, d'instabilité de la colonne vertébrale et de compression de la moelle épinière<sup>2</sup>. Le cancer du sein est l'un des principaux cancers se compliquant de métastases osseuses.

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie au ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANKL)<sup>3</sup>. Santé Canada a autorisé la commercialisation du denosumab dans la réduction du risque de complications osseuses dues à des métastases osseuses découlant du cancer du sein, du cancer de la prostate, du cancer du poumon non à petites cellules et d'autres tumeurs solides<sup>3</sup>. Ce sont les régimes d'assurance médicaments adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS qui ont demandé l'évaluation du denosumab, aux fins de remboursement, dans la réduction du risque de complications osseuses dues aux métastases osseuses découlant du cancer du sein. Le présent sommaire reprend l'essentiel de la revue systématique entreprise pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du denosumab dans la réduction du risque de complications osseuses dues aux métastases osseuses découlant du cancer du sein.

### **Résultats et interprétation**

#### **Études retenues**

La revue systématique couvre un essai clinique comparatif randomisé (ECR) à double insu, publié, parrainé par le fabricant : Breast Cancer Study 20050136 (Breast Cancer Study 136) (n = 2 046)<sup>4-6</sup> qui évalue la non-infériorité et la supériorité du denosumab par rapport à l'acide zolédronique du point de vue de la survenue de la première complication osseuse chez des patientes atteintes de cancer du sein de stade avancé présentant des métastases osseuses. Les participantes sont réparties de manière aléatoire dans les groupes du denosumab à raison de 120 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines et de l'acide zolédronique à raison de 4 mg en injection intraveineuse toutes les 4 semaines. Les participantes prennent également du calcium ( $\geq 500$  mg) et de la vitamine D ( $\geq 400$  unités internationales [UI]). Le délai d'apparition de la première complication osseuse, soit l'un des incidents que voici : la fracture pathologique, la radiothérapie osseuse, l'intervention chirurgicale osseuse ou la compression médullaire, représente le principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité.

La grande proportion de patients dans les deux groupes d'intervention (55 %) qui abandonnent l'étude, principalement pour cause de décès ou d'évolution de la maladie, est un aspect de l'étude Breast Cancer 136 qui en limite la portée. Bien que cela puisse se concevoir pour des personnes atteintes de cancer, l'effet de ce taux d'abandons dans l'interprétation des constatations est incertain. En outre, le déséquilibre entre les groupes quant au recours à la radiothérapie osseuse, traitement efficace de l'ostéalgie causée par des métastases, plus utilisée dans le groupe de l'acide zolédronique que dans l'autre, agit comme un facteur de confusion pour ce qui est de l'évaluation des paramètres d'intérêt que sont la douleur et la qualité de vie liée à la santé (QVLS), qui a peut-être biaisé les résultats en faveur de l'acide zolédronique. Les résultats sur ces plans sont du même ordre dans les deux groupes; par conséquent, ce facteur de confusion restreint la possibilité pour le denosumab de se démarquer manifestement de l'acide zolédronique en ce qui a trait à la douleur et à la QVLS. Les autres aspects qui limitent la portée de l'étude relèvent de la possibilité de généraliser les résultats. Les participantes de

l'étude ont une capacité fonctionnelle relativement bonne au début de l'étude (moment de référence); donc, les résultats au sujet de l'efficacité et de l'innocuité observés au cours de l'étude ne sont peut-être pas applicables à des patients dont la capacité fonctionnelle est moins bonne. De plus, l'étude a exclu les personnes aux prises avec diverses affections concomitantes, dont l'ostéonécrose de la mâchoire, les métastases cérébrales, un cancer dans les trois ans précédents, l'hépatite B ou C et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Elle a également exclu les personnes traitées par un bisphosphonate auparavant, de sorte que les constatations ont trait à un groupe de patientes pour qui le denosumab constitue le traitement de première intention.

### **Efficacité**

Les résultats de l'étude Breast Cancer 136 illustrent la supériorité du denosumab sur l'acide zolédronique dans la réduction du risque de première complication osseuse en cas de cancer du sein évolué métastatique (métastases osseuses). Avec un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,82 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,71 à 0,95), les résultats sont conformes au critère de non-infériorité ( $P < 0,001$ ) et au critère de supériorité ( $P = 0,01$ ). Le denosumab allonge de cinq mois le délai médian de première complication osseuse pendant l'étude et réduit de 18 % le RRI; ainsi, selon la documentation et le clinicien expert consulté par le PCEM, l'effet clinique bénéfique du denosumab comparativement à celui de l'acide zolédronique, bien que modeste dans son ampleur, peut être considéré comme important pour les patients. Les avis sont partagés quant à la pertinence clinique de l'allongement du délai de survenue de la première complication osseuse. Le groupe consultatif scientifique en oncologie consulté par l'Agence européenne des médicaments estime que l'effet minimal d'importance clinique sur le plan du délai médian d'apparition de la première complication osseuse est un allongement de trois mois<sup>7</sup>, tandis que les cliniciens-conseils consultés par le National Institute for Health Research (NIHR) du National Health Service (NHS) jugent que la variation minimale du délai d'apparition de la première complication osseuse devrait correspondre à une réduction de 20 % du RRI<sup>8</sup>. Cependant, l'American Society of Clinical Oncology, dans ses lignes directrices de pratique clinique de 2011 au sujet de la place des médicaments modificateurs du métabolisme osseux dans la prise en charge du cancer du sein métastatique, précise qu'elle ne peut recommander un médicament de préférence à un autre en raison de l'insuffisance de preuves sur l'efficacité<sup>9</sup>.

La douleur et la QVLS sont des aspects importants pour les patients comme en témoignent les observations transmises à l'ACMTS par les groupes de défense des intérêts de patients. Dans l'étude Breast Cancer 136, ces paramètres sont mesurés à l'aide d'instruments fiables et validés; mais, l'on ne sait pas vraiment si la diminution du risque de complications osseuses sous l'effet du denosumab se traduit par un soulagement de la douleur, une amélioration de la QVLS ou une diminution de la consommation d'analgésiques, car les résultats sont mitigés et des aspects de l'étude, dont sa population et des facteurs de confusion, en limitent la portée. Le denosumab est associé à une réduction statistiquement significative du risque de variation de > 4 points à l'item « douleur la pire » au questionnaire Brief Pain Inventory (Short Form) (BPI-SF) comparativement à l'acide zolédronique; le constat est jugé d'importance clinique vu qu'il dépasse l'écart minimal d'importance clinique de 1,5 à 2,0 applicable à cet instrument. Toutefois, il n'y a pas de différence entre le denosumab et l'acide zolédronique quant aux résultats ayant trait à d'autres aspects relatifs aux patientes. Au début de l'étude Breast Cancer 136, les patientes ont une capacité fonctionnelle relativement bonne, des douleurs relativement peu intenses, une consommation d'analgésiques limitée et leur QVLS est pratiquement intacte comparativement à des patientes dans la réalité, d'après l'expérience acquise par les spécialistes en pratique clinique. Dans de telles circonstances, il peut être difficile de détecter une amélioration importante par rapport à l'état initial sous ces aspects évalués par les patientes au cours de l'étude. Le fait que la douleur ne s'aggrave pas ou que la QVLS ne se détériore pas par rapport à l'état

initial peut être vu comme un effet bénéfique ou un avantage par les patientes, comme l'illustrent leurs observations, étant donné que d'après l'histoire naturelle de la maladie, le cancer du sein métastatique évolue pour le pire en général. Enfin, le déséquilibre entre les deux groupes pour ce qui est du recours à des traitements destinés à soulager la douleur, notamment la radiothérapie osseuse, remarquablement plus fréquente dans le groupe de l'acide zolédronique (16 % contre 12 % dans le groupe du denosumab,  $P = 0,0121$ ), agit comme facteur de confusion dans la comparaison des interventions sur les plans de la douleur et de la QVLS et vient peut-être biaiser les résultats en faveur de l'acide zolédronique. Les résultats sur ces plans sont du même ordre dans les deux groupes; par conséquent, ce facteur de confusion restreint la possibilité pour le denosumab de se démarquer manifestement de l'acide zolédronique en ce qui a trait à la douleur et à la QVLS.

Nous ne disposons pas de données qui nous éclaireraient sur la durabilité de l'effet bénéfique du denosumab observé chez les patientes atteintes de cancer du sein au stade avancé et présentant des métastases osseuses durant la période médiane de 17 mois de l'étude.

Notons également l'absence de preuves permettant de comparer directement le denosumab avec d'autres médicaments, outre l'acide zolédronique, dans la réduction du risque de complications osseuses dues à des métastases osseuses découlant du cancer du sein, notamment le pamidronate et le clodronate. Pour pallier cette lacune, le PCEM a évalué d'un œil critique les preuves issues de comparaisons indirectes. À cette fin, il a effectué une recherche documentaire afin de repérer toute comparaison indirecte pertinente publiée. Il a répertorié deux publications présentant de l'information sur une seule et même comparaison de traitements indirecte. Ford et ses collègues<sup>8,10</sup> évaluent l'efficacité comparative du denosumab relativement à l'acide zolédronique ou au pamidronate dans la réduction du risque de complications osseuses dues à des métastases osseuses découlant du cancer du sein. Nous n'avons pas relevé de données permettant de comparer le denosumab au clodronate. La métaanalyse en réseau indique que le denosumab réduit le risque de complications osseuses dans une mesure statistiquement significative comparativement à l'acide zolédronique et au placebo. Elle dit également que le denosumab fait mieux que le pamidronate, mais sans qu'il y ait de différence statistiquement significative entre eux. La comparaison de traitements indirecte de Ford<sup>8</sup> est méthodologiquement rigoureuse selon toute apparence; toutefois, un aspect en limite beaucoup la portée, à savoir le petit nombre d'études prises en compte, d'où la grande incertitude qui teinte ses constatations. Mais, en définitive, les résultats de la comparaison de traitements indirecte corroborent la conclusion voulant que le denosumab soit probablement supérieur à l'acide zolédronique et au placebo et aussi efficace à tout le moins que le pamidronate dans la réduction du risque de complications osseuses dues à des métastases osseuses découlant du cancer du sein.

### Effets néfastes

Le denosumab est d'usage autorisé dans six indications; il est présent sur le marché depuis 2010. Les effets néfastes notés dans l'étude Breast Cancer 136 ne diffèrent pas vraiment des incidents indésirables observés jusqu'à maintenant, comme le confirme le clinicien expert consulté par le PCEM. Cependant, nous ne disposons pas de données qui nous éclaireraient sur l'innocuité à long terme du denosumab dans la prise en charge du cancer du sein de stade avancé avec métastases osseuses au-delà de 17 mois, durée de l'étude examinée ici.

Il n'y a pas de différence remarquable entre le denosumab et l'acide zolédronique quant à la mortalité et à l'incidence globale des événements indésirables graves durant l'étude Breast Cancer 136, des incidents qui ne se produisent pas plus fréquemment que ce à quoi l'on s'attend chez ces patientes selon l'expérience acquise par les spécialistes en pratique clinique. Les incidents indésirables graves les

plus fréquents dans les deux groupes d'intervention ( $\leq 5\%$ ) sont la dyspnée, les métastases au système nerveux central, les vomissements, l'anémie, l'épanchement pleural, l'insuffisance hépatique, la pyrexie, la nausée et les métastases hépatiques. La proportion de patientes subissant des incidents indésirables est grande, mais du même ordre dans les deux groupes. Les incidents indésirables les plus courants sont la nausée, la fatigue, l'arthralgie, la dorsalgie, la diarrhée, la dyspnée, les vomissements, la douleur aux extrémités et l'ostéalgie. La proportion de patientes cessant le traitement pour cause d'effets indésirables est plus basse dans le groupe du denosumab (10 %), indication d'une tolérabilité acceptable.

L'ACMTS a prêté une attention particulière à certains effets indésirables au vu du mécanisme d'action du denosumab et qui font l'objet de mises en garde de la part de Santé Canada, soit l'hypocalcémie, l'infection, les effets indésirables cutanés, l'ostéonécrose de la mâchoire, la fracture du fémur atypique et des tumeurs malignes<sup>3</sup>. Pour ce qui est de l'ostéonécrose de la mâchoire, de la fracture fémorale atypique, des infections et des effets indésirables cutanés, leur incidence est faible et sensiblement la même dans les deux groupes d'intervention. Les incidents cardiovasculaires sont relativement fréquents, mais en proportion semblable dans les deux groupes. Les cas d'hypocalcémie sont plus nombreux dans le groupe du denosumab que dans le groupe de l'acide zolédronique, mais la différence ne semble pas revêtir d'importance clinique de l'avis du clinicien expert consulté par le PCEM.

La pratique clinique et les observations transmises à l'ACMTS par des groupes de défense des intérêts de patients font ressortir le besoin en médicaments plus commodes et de tolérabilité accrue dans la prise en charge du cancer du sein avancé avec métastases osseuses. Le denosumab, qui s'administre par la voie sous-cutanée alors que l'acide zolédronique doit l'être par perfusion intraveineuse, peut être avantageux pour les patientes sur les plans de l'accessibilité et de la commodité, et contribuer à réduire la tâche du système de santé en éliminant la nécessité de se rendre à un établissement de santé pour recevoir le médicament. Toutefois, l'étude 136, qui a adopté la technique du double placebo dans son plan d'étude, n'a pu évaluer l'avantage de l'injection sous-cutanée par rapport à la perfusion IV sur le plan de la qualité de vie.

Par absence de données, il est impossible de comparer directement les effets néfastes du denosumab et ceux d'autres médicaments utilisés pour diminuer les complications osseuses dues aux métastases osseuses découlant du cancer du sein. La comparaison de traitements indirecte examinée par le PCEM ne se penche pas sur les effets néfastes potentiels.

### Conclusion

Les résultats de l'étude Breast Cancer 136 indiquent que le denosumab, comparativement à l'acide zolédronique, est associé à une réduction statistiquement significative et d'importance clinique du risque de première complication osseuse en cas de cancer du sein évolué métastatique (métastases osseuses).

La proportion de patients aux prises avec une ostéonécrose de la mâchoire, des incidents indésirables de nature infectieuse ou cutanée est sensiblement la même dans les deux groupes d'intervention. La possibilité de généraliser les résultats de l'étude est restreinte du fait que les patientes qui y participent ont une capacité fonctionnelle relativement bonne au début de l'étude. Les résultats d'une comparaison de traitements indirecte où le denosumab est comparé à l'acide zolédronique, au pamidronate ou au placebo soutiennent la conclusion voulant que le denosumab soit supérieur à l'acide zolédronique et au placebo, et aussi efficace que le pamidronate à tout le moins, dans la réduction du risque de première

## SOMMAIRE DU PCEM SUR XGEVA

complication osseuse due à des métastases osseuses découlant du cancer du sein de stade avancé, quoique ces résultats soient empreints d'une grande incertitude.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	Étude Breast Cancer 136	
	Denosumab (N = 1 026)	Acide zolédronique (N = 1 020)
<b>a) Complications osseuses</b>		
<b>Délai de première complication — Population EAI</b>		
RRI (IC à 95 %)	<b>0,82 (0,71 à 0,95)</b>	
Valeur <i>P</i> de NI	<b><i>P</i> &lt; 0,0001</b>	
Valeur <i>P</i> de supériorité	<b><i>P</i> = 0,0101</b>	
<b>b) Soulagement de la douleur et utilisation d'analgésiques</b>		
<b>Score de douleur BPI-SF — Variation de la valeur initiale : moyenne ± ÉT (gamme)</b>		
Douleur en ce moment	██████████	██████████
Interférence de la douleur dans les activités	██████████	██████████
Score de gravité de la douleur	██████████	██████████
Score d'interférence de la douleur	██████████	██████████
Douleur la pire	██████████	██████████
<b>Score de douleur BPI-SF — Analyse du délai de survenue d'un évènement : RRI (IC à 95 %), valeur <i>P</i></b>		
Diminution de ≥ 2 points de la valeur initiale	1,02 (0,91 à 1,15), <i>P</i> = 0,7245 (ns)	
Hausse de ≥ 2 points de la valeur initiale	0,90 (0,80 à 1,01), <i>P</i> = 0,0822 (ns)	
Délai de variation de > 4 points	██████████	
<b>Score d'analgésie : moyenne ± ÉT (gamme)</b>		
Valeur initiale	██████████	██████████
Variation de la valeur initiale	██████████	██████████
<b>c) Qualité de vie liée à la santé</b>		
<b>FACT-B — Variation de la valeur initiale : moyenne ± ÉT (gamme)</b>		
Bien-être physique	██████████	██████████
État fonctionnel	██████████	██████████
Indice de résultat de l'essai clinique	██████████	██████████
Score total	██████████	██████████
<b>EQ-5D — Variation de la valeur initiale : moyenne ± ÉT (gamme)</b>		
Score questionnaire sur la santé	██████████	██████████
Score ÉVA	██████████	██████████
<b>Effets néfastes</b>		
Étude Breast Cancer 136		
Denosumab (N = 1 020) Acide zolédronique (N = 1 013)		
<b>Mortalité, n (%)</b>	██████████	██████████
<b>IIG, n (%)</b>	<b>453 (44,4)</b>	<b>471 (46,5)</b>
<b>II, n (%)</b>	<b>977 (95,8)</b>	<b>985 (97,2)</b>
<b>ACEI, n (%)</b>	<b>98 (9,6)</b>	<b>125 (12,3)</b>
<b>Effets néfastes notables</b>		
Infections : IIG, n (%)	71 (7,0)	83 (8,2)
Hypocalcémie : II, n (%)	██████████	██████████



## SOMMAIRE DU PCEM SUR XGEVA

	Étude Breast Cancer 136	
	Denosumab (N = 1 026)	Acide zolédronique (N = 1 020)
Incidents cardiovasculaires : II, n (%)	██████	██████
Incidents cardiovasculaires : IIG, n (%)	██████	██████
Incidents cardiovasculaires mortels : n (%)	██████	██████
Ostéonécrose de la mâchoire : II, n (%)	20 (2,0)	14 (1,4)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; BPI-SF = Brief Pain Inventory (Short Form); EAI = ensemble d'analyse intégral; EQ-5D = questionnaire EuroQol 5-Dimensions; ÉT = écart type; ÉVA = échelle visuelle analogique; FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy–Breast; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; NI = non-infériorité; ns = non significatif; RRI = rapport des risques instantanés.  
Source : rapport d'étude clinique<sup>11</sup>