



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

DENOSUMAB

(Xgeva — Amgen Canada)

Indication : la prévention de complications osseuses dues à des métastases osseuses découlant du cancer du sein

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande d'inscrire le denosumab sur la liste des médicaments assurés dans la réduction du risque de complications osseuses dues à des métastases osseuses découlant du cancer du sein sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions :

- Inscrire aux listes de médicaments assurés selon les mêmes modalités que les bisphosphonates en administration intraveineuse (IV).
- Une baisse du prix afin que le médicament soit d'une rentabilité acceptable aux yeux des régimes d'assurance médicaments publics.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu dont les participantes ont des métastases osseuses découlant du cancer du sein (étude 136) constate que le denosumab est supérieur à l'acide zolédronique du point de vue du délai d'apparition de la première complication osseuse (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,82; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,71 à 0,95).
2. Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS évalue que le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) du denosumab comparativement à l'acide zolédronique ou au pamidronate va de 195 000 \$ à 400 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) si le régime d'assurance médicaments couvre le cout de la perfusion et de 395 000 \$ à 710 000 \$ l'AVAQ si le fabricant couvre ce cout. Donc, le denosumab devra baisser de prix pour être considéré comme une option thérapeutique rentable.
3. Bien qu'il n'y ait pas de comparaisons directes avec les bisphosphonates, une comparaison indirecte donne à penser qu'il est peu probable que le pamidronate soit supérieur au denosumab.

À souligner :

- Les participantes de l'étude 136 n'ont pas été traitées auparavant par un bisphosphonate pour réduire le risque de complications osseuses dues à des métastases osseuses. L'efficacité et la rentabilité du denosumab employé en cas d'échec d'un bisphosphonate sont inconnues.
- En raison de l'absence de données, il est impossible pour le moment d'évaluer l'efficacité clinique et la rentabilité comparatives du denosumab et des bisphosphonates oraux administrés à des femmes présentant des métastases osseuses dues au cancer du sein.
- Les régimes d'assurance médicaments publics devront déterminer le comparateur approprié en fonction des bisphosphonates IV qu'ils couvrent et voir s'ils assument les coûts de la perfusion ou de l'injection de ces médicaments.

Contexte :

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. La posologie recommandée est de 120 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines.

Comme réponse à la demande des régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM, le fabricant du denosumab a indiqué qu'il ne présenterait pas une demande d'examen de son médicament dans cette indication au PCEM. Ce sont donc les régimes d'assurance médicaments qui ont présenté cette demande au PCEM jugeant nécessaire d'examiner les preuves à ce sujet et d'obtenir une recommandation du CCEM quant à l'emploi du denosumab chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.

Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : la revue systématique d'ECR et d'études pivots sur le denosumab, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes présentant des métastases osseuses découlant du cancer du sein.

Observations de patients

Trois groupes de défense des intérêts des patients ont répondu à la demande de rétroaction du PCEM : le Réseau canadien des survivants du cancer, le Réseau canadien du cancer du sein et Rethink Breast Cancer. L'information provient de sondages, d'une revue de la littérature et d'entrevues. Voici le résumé des observations transmises par ces groupes :

- Les métastases osseuses ont de graves répercussions d'ordre physique, psychologique, social et financier; la douleur osseuse, la faiblesse, les fractures, l'insomnie et la compression médullaire sont les conséquences de la maladie les plus difficiles à maîtriser.
- Au vu de l'effet limité des traitements actuels sur la survie, les personnes aux prises avec un cancer métastatique souhaitent avoir la meilleure qualité de vie possible pendant le temps qu'il leur reste.
- La faiblesse, la fatigue et la douleur ont des conséquences sociales et financières, car elles peuvent, à terme, empêcher les patients de travailler, de prendre soin des enfants, de participer à des activités familiales ou sociales ou de passer de bons moments avec leurs proches.

- Les aidants ne sont pas épargnés, ils sont aux prises avec de l'anxiété, de la fatigue, de la difficulté à se concentrer, de la dépression ou de l'insomnie; ils ont moins de temps et d'énergie à consacrer au travail, aux enfants ou aux personnes à charge, ainsi qu'aux activités sociales.
- Les bisphosphonates sont les options thérapeutiques de premier choix habituellement, mais ils peuvent occasionner de graves symptômes d'allure grippale et des complications rénales. Les effets indésirables sont intolérables pour de nombreux patients qui souhaiteraient avoir à leur disposition d'autres options leur offrant une meilleure qualité de vie.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur un ECR à double insu (étude 136; N = 2 046) 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 évolué métastatique (métastases osseuses). Les chercheurs ont insisté sur la nécessité pour elles de prendre un supplément de calcium (≥ 500 mg) et de vitamine D (≥ 400 unités internationales [UI]).

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- Le délai d'apparition de la première complication osseuse — La complication osseuse s'entend de l'un des incidents que voici : la fracture pathologique (vertébrale ou autre), la radiothérapie osseuse, l'intervention chirurgicale osseuse ou la compression médullaire.
- La première complication osseuse et les complications subséquentes — Les participantes subissant une première complication osseuse poursuivent les traitements à l'étude, et celle-ci prévoit une analyse des événements multiples. Pour les besoins de cette analyse, l'incident subséquent doit survenir au moins 21 jours après la dernière complication osseuse, de sorte que des événements probablement reliés, comme l'intervention chirurgicale en cas de fracture qui est prévue habituellement dans les 21 jours de la fracture, ne soient pas considérés comme des événements distincts.
- La douleur évaluée selon le Brief Pain Inventory (Short Form) (BPI-SF) — Questionnaire destiné à l'évaluation de l'intensité de la douleur (gravité de la douleur) et de l'impact de la douleur sur la capacité fonctionnelle (interférence de la douleur).
- L'état fonctionnel selon le Functional Assessment of Cancer Therapy–Breast (FACT-B) — Questionnaire comportant les 27 items du Functional Assessment of Cancer Therapy–General (FACT-G) et 10 autres questions portant précisément sur le cancer du sein. Le questionnaire porte sur le bien-être physique, le bien-être fonctionnel, le bien-être social et familial et le bien-être affectif du patient atteint de cancer.
- L'utilisation d'analgésiques — Mesurée à une échelle numérique allant de 0 (pas d'analgésiques) à 7 (opioïdes puissants) en fonction de l'équivalent de morphine orale par jour.
- Les résultats de l'EuroQol 5-Dimensions Questionnaire (EQ-5D) — Questionnaire générique sur la qualité de vie liée à la santé comptant six questions permettant d'estimer l'utilité de la santé. Les cinq premières questions portent sur diverses dimensions de la qualité de vie : mobilité, autonomie, activités courantes, douleur/gêne et anxiété/dépression. La dernière

question consiste en une échelle visuelle analogique (ÉVA EQ-5D) allant de 0 à 100 avec laquelle le patient note son état de santé.

- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Dans l'étude 136, le délai de survenue de la première complication osseuse représente le principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité.

Efficacité

- Le denosumab se révèle supérieur à l'acide zolédronique dans la réduction du risque de première complication osseuse en cas de cancer du sein évolué métastatique (métastases osseuses). Dans la comparaison entre le denosumab et l'acide zolédronique, le RRI va comme suit :
 - Analyse de l'ensemble intégral : 0,82 (IC à 95 % de 0,71 à 0,95); $P < 0,0001$ en ce qui a trait à la non-infériorité et $P = 0,0101$ en ce qui a trait à la supériorité.
 - [REDACTED].
- Le denosumab amène un allongement de cinq mois du délai médian de première complication osseuse pendant l'étude, amélioration d'importance clinique aux yeux des patients sur la foi de leurs observations, selon les écrits scientifiques et le clinicien expert consulté par le PCEM.
- Le denosumab est supérieur à l'acide zolédronique quant au délai de première complication osseuse et de complications subséquentes. Dans la comparaison entre le denosumab et l'acide zolédronique, le rapport de taux va comme suit :
 - Analyse de l'ensemble intégral : 0,77 (IC à 95 % de 0,66 à 0,89) : [REDACTED] pour ce qui est de la supériorité.
 - [REDACTED].
- [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
- Le denosumab amène une réduction du risque statistiquement significative illustrée par une variation de plus de 4 points au BPI-SF comparativement à l'acide zolédronique ([REDACTED]).
- [REDACTED]

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les décès survenus durant l'étude sont au nombre de [REDACTED] dans le groupe du denosumab et de [REDACTED] dans le groupe de l'acide zolédronique. Les causes de décès les plus fréquentes sont [REDACTED].

- Pour ce qui est des incidents indésirables graves, 44 % des patients du groupe du denosumab et 47 % des patients du groupe de l'acide zolédronique en ont subi au moins un. La dyspnée, les métastases au système nerveux central, les vomissements, l'anémie, l'épanchement pleural, l'insuffisance hépatique, la pyrexie, les nausées et les métastases hépatiques sont les incidents indésirables graves les plus courants.
- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable à tout le moins dans les groupes du denosumab et de l'acide zolédronique est respectivement de 96 % et de 97 %. Les incidents indésirables les plus fréquents sont les nausées, la fatigue, l'arthralgie, la dorsalgie, la diarrhée, la dyspnée, les vomissements, la douleur aux extrémités et la douleur osseuse.
- Les cas d'ostéonécrose de la mâchoire sont rares, mais numériquement plus élevés dans le groupe du denosumab que dans le groupe de l'acide zolédronique (2,0 % des patients contre 1,4 % des patients).
- Les incidents relevant de la néphrotoxicité ou d'une réaction aiguë sont plus fréquents chez les patients traités par l'acide zolédronique que chez les autres.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont dans une proportion respective de 10 % et de 12 % dans les groupes du denosumab et de l'acide zolédronique.

Cout et rentabilité

Étant donné que ce sont les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM qui ont demandé l'examen du médicament dans cette indication, le fabricant n'était pas tenu de transmettre des renseignements économiques sur le denosumab. Cependant, il a produit le fichier électronique du modèle économique et du rapport présentés à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) au Québec en 2011 à l'appui de l'utilisation de son médicament dans le cancer du sein, ainsi que d'autres renseignements pertinents communiqués à d'autres organismes d'évaluation de technologies de la santé. Le PCEM a jugé que le modèle économique pouvait se prêter à l'examen, mais que certains éléments devaient être actualisés ou revus.

Le modèle Markov comprenant trois états de santé compare le denosumab principalement à l'acide zolédronique dans le traitement des métastases osseuses consécutives au cancer du sein avancé dans la perspective du réseau de la santé du Québec et dans l'horizon temporel de la vie entière (~15 ans); le dossier comprend également un scénario analytique comparant le denosumab au pamidronate. Les données sur l'efficacité, l'innocuité et les taux de cessation de traitement relatives au denosumab et à l'acide zolédronique proviennent de la même étude comparative directe (étude 136). Les données sur le pamidronate sont tirées d'une comparaison de traitements indirecte. Les valeurs d'utilité sont celles de l'étude 136. Les couts et l'information sur l'utilisation des ressources proviennent entre autres de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) et d'experts, et cette information est présentée en dollars canadiens de 2011. Le cout du denosumab est égal à celui de l'acide zolédronique. La version générique de ce dernier n'était pas sur le marché au moment de l'analyse. Le fabricant indique que le denosumab procure un plus grand gain d'AVAQ que l'acide zolédronique et le pamidronate, à cout moindre, dans le contexte du réseau de la santé au Québec.

Le PCEM a mis à jour les couts d'acquisition et d'administration des médicaments et les couts de la surveillance en fonction de ceux dans les provinces adhérant à son programme. Il estime

que le modèle est empreint d'incertitude quant aux taux, aux coûts et aux valeurs d'utilité ayant trait aux complications osseuses dans la comparaison avec l'acide zolédronique. Il note en outre que l'efficacité du pamidronate comparativement à celle du denosumab est peut-être sous-estimée, et qu'elle n'a pas été évaluée en raison de la rareté des données rigoureuses à ce sujet. Dans son examen clinique, le PCEM souligne que, bien que le denosumab soit aussi efficace que le pamidronate, la supériorité du denosumab n'est pas démontrée. Par conséquent, il aurait été plus approprié de procéder à une analyse de coûts ou de minimisation des coûts. En l'absence d'écrits publiés, il est impossible d'évaluer l'efficacité comparative du denosumab et du clodronate; cette question demeure donc incertaine.

Le PCEM a refait les analyses dans la mesure du possible, mais il n'a pu pallier ni évaluer plusieurs limites, dont l'incertitude au sujet de la modélisation et de l'établissement des coûts des complications osseuses, l'horizon temporel et la comparaison entre le denosumab et le clodronate :

- Selon les analyses du PCEM, le RCUD du denosumab (seringue préremplie) comparativement à l'acide zolédronique générique (perfusion) et au pamidronate générique (perfusion) est supérieur à 395 000 \$ l'AVAQ si l'on tient pour acquis que le fabricant couvre les coûts de la perfusion.
- Si les régimes d'assurance médicaments publics couvrent les coûts de la perfusion, le RCUD du denosumab comparativement à l'acide zolédronique générique ou au pamidronate générique demeure supérieur à 195 000 \$ l'AVAQ.
- Dans l'éventualité où le fabricant finance la perfusion, une baisse de prix de 50 % s'accompagnerait d'un RCUD d'environ 100 000 \$ l'AVAQ dans la comparaison entre le denosumab et l'acide zolédronique générique ou le pamidronate générique; une diminution de prix de 60 % ferait en sorte que le denosumab domine l'acide zolédronique et que le RCUD par rapport au pamidronate générique serait de 60 000 \$ l'AVAQ.
- Les résultats des analyses du PCEM abondent dans le sens des écrits publiés.

Le denosumab (Xgeva) est offert en flacons à usage unique renfermant une solution pour injection à 120 mg/1,7 ml au coût de 575,55 \$ le flacon (Programme de médicaments de l'Ontario, décembre 2015). À la posologie recommandée de 120 mg toutes les 4 semaines, le coût annuel du traitement par le denosumab revient à 7 482 \$ par patient, un coût supérieur à celui de l'acide zolédronique générique (2 521 \$ à 3 361 \$ en Alberta), à celui du pamidronate générique (1 182 \$ à 1 577 \$ en Alberta) et à celui du clodronate (2 859 \$ à 5 718 \$ en Alberta); mais, il est semblable à celui de l'acide zolédronique de marque (7 203 \$ à 9 604 \$) et à celui du pamidronate de marque (6 510 \$ à 8 680 \$).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Une comparaison indirecte laisse entrevoir que le denosumab est supérieur à l'acide zolédronique et au placebo et tout aussi efficace que le pamidronate dans la réduction du risque de première complication osseuse en cas de cancer du sein avancé avec métastases osseuses, quoique ses résultats soient empreints d'une grande incertitude.
- Par son mode d'administration, en injection sous-cutanée, le denosumab est avantageux sur les plans de l'accessibilité et de la commodité par rapport à l'acide zolédronique qui s'administre en perfusion IV; il n'est pas forcément nécessaire de se rendre à un établissement de soins pour recevoir le médicament.

- Des facteurs de confusion limitent la possibilité de déceler des différences entre le denosumab et l'acide zolédronique sous les angles du soulagement de la douleur et de l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Il n'y a pas de comparaisons directes entre le denosumab et le pamidronate ou le clodronate.
- 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.
- L'on ne sait pas si les résultats de l'étude 136 peuvent s'appliquer aux patients dont l'état de santé est moins bon au moment de l'instauration du traitement.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} 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 janvier 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 a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

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.