



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### DENOSUMAB

(Xgeva – Amgen Canada Inc.)

**Indication : prévention des complications osseuses dues aux métastases osseuses d'une tumeur solide**

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que le denosumab soit inscrit sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments qui couvrent l'acide zolédronique dans la même indication, à savoir la prévention des complications osseuses chez l'homme atteint d'un cancer de la prostate résistant à la castration accompagné d'au moins une métastase osseuse confirmée, dont l'état général selon l'échelle de performance ECOG s'exprime par un score de zéro, un ou deux.

#### Motifs de la recommandation :

1. Trois essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu, menés auprès de patients présentant des métastases osseuses dues à une tumeur solide, révèlent que le denosumab est soit supérieur (études 103 et 136), soit non inférieur (étude 244) à l'acide zolédronique dans la prévention des complications osseuses, critère de jugement composite regroupant la fracture, la compression de la moelle épinière et la chirurgie ou la radiothérapie comme traitement de métastases osseuses symptomatiques.
2. Selon l'analyse coût-utilité du fabricant, le denosumab est rentable par rapport à l'acide zolédronique dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, c'est-à-dire que son coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) est plus bas et qu'il produit un plus grand nombre de QALY. La rentabilité du médicament dans la prise en charge d'autres tumeurs solides est inconnue.
3. Le coût supplémentaire de la QALY du denosumab par rapport à l'abstention thérapeutique dans le cancer de la prostate résistant à la castration s'élève à 111 000 \$.

#### Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de Xgeva dans la réduction du risque de développer des complications osseuses chez les patients atteints de 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.

Le flacon à usage unique contient 120 mg de denosumab dans une solution stérile prévue pour l'administration par injection sous-cutanée; la posologie approuvée par Santé Canada est de 120 mg toutes les quatre semaines.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

### **Synthèse des constatations du CCEM :**

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR portant sur le denosumab et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

### **Essais cliniques**

L'étude méthodique du PCEM regroupe trois ECR de non-infériorité parrainés par le fabricant. Ces trois essais cliniques ont recours à la technique du double placebo pour comparer à double insu le denosumab et l'acide zolédronique dans la réduction du risque de complications osseuses en cas de cancer avec métastases osseuses. La population à l'étude se compose d'hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (étude 103 : N = 1 904), de femmes atteintes de cancer du sein (étude 136 : N = 2 046) et de personnes aux prises avec un cancer évolué, soit une tumeur solide, soit un myélome multiple, soit un lymphome, mais pas de cancer du sein, ni de la prostate (étude 244 : N = 1 779).

Les trois essais cliniques répartissent les participants dans deux groupes : le denosumab à raison de 120 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines et l'acide zolédronique à la dose de 4 mg en injection intraveineuse toutes les quatre semaines. Chez les patients dont la clairance de la créatinine au début de l'étude est inférieure à 60 ml la minute, la dose d'acide zolédronique est adaptée en fonction de cette mesure. Les consultations ont lieu toutes les quatre semaines. La durée des trois essais cliniques varie selon les incidents et l'arrêt de l'analyse primaire de l'efficacité a été fixé au moment où 745 participants présenteraient une complication osseuse pendant l'étude.

Les trois essais cliniques ont comme critères d'admissibilité la présence d'au moins une métastase osseuse confirmée à la radiographie, un score de zéro, d'un ou de deux à l'échelle de performance ECOG et une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 ml la minute. L'état général des patients recrutés est bon : plus de 90 % des participants des études 103 et 136 et plus de 80 % des participants de l'étude 244 obtenant un score de zéro ou d'un. Les trois essais ont exclu les patients ayant fait usage d'un bisphosphonate par la voie intraveineuse ou orale pour traiter les métastases osseuses.

Pour ce qui est des abandons avant les dates déterminées dans les études, ils représentent respectivement 76 % et 79 % des groupes du denosumab et de l'acide zolédronique dans l'étude 103, 56 % dans les deux groupes de l'étude 136 et 80 % dans les deux groupes de l'étude 244. Le décès constitue le principal motif d'abandon dans les deux groupes de chacun des essais cliniques.

### **Critères de jugement**

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici : les complications osseuses, la qualité de vie, la douleur, la progression de la maladie, la survie globale, les effets indésirables graves, les effets indésirables et les abandons pour cause d'effet indésirable. Les trois essais cliniques ont pour principal critère de jugement le délai d'apparition de la première complication osseuse durant l'étude. Les participants aux prises avec une première complication durant l'étude poursuivent le traitement, car les auteurs ont prévu une analyse des incidents multiples (délai

d'apparition de la première complication osseuse et délai d'apparition des complications subséquentes durant l'étude) pour évaluer l'efficacité selon ce critère de jugement secondaire.

Pour les besoins des essais cliniques, les complications osseuses désignent la fracture pathologique (vertébrale ou autre), la radiothérapie osseuse, y compris l'usage de radioisotopes, la chirurgie osseuse ou la compression de la moelle épinière. La complication osseuse symptomatique s'entend de la fracture pathologique ou de la compression de la moelle épinière symptomatique selon l'évaluation du chercheur, et des complications nécessitant une intervention chirurgicale ou de la radiothérapie.

Les trois essais évaluent la qualité de vie à l'aide des questionnaires European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) et Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G). Les études 103 et 136 ont de plus recours à des instruments d'évaluation particuliers aux cancers de la prostate et du sein, soit les questionnaires FACT-P et FACT-B. Les trois essais examinent la douleur en fonction du questionnaire bref sur la douleur : Brief Pain Inventory Short Form.

### **Résultats**

#### **Effacité**

- Comparativement à l'acide zolédronique, le denosumab allonge dans une mesure statistiquement significative le délai d'apparition de la première complication osseuse dans le cancer de la prostate résistant à la castration (étude 103) et dans le cancer du sein (étude 136) : rapport de risques (RR) de 0,82 avec intervalle de confiance (IC) à 95 % de 0,71 à 0,95 dans les deux études. Le délai médian d'apparition de la première complication osseuse dans les groupes du denosumab et de l'acide zolédronique est respectivement de 20,7 et de 17,1 mois dans le cancer de la prostate résistant à la castration et d'impossible à estimer et de 26,4 mois dans le cancer du sein. Le denosumab se révèle non inférieur à l'acide zolédronique sur le plan du délai d'apparition de la première complication osseuse durant l'étude dans les cancers évolués (étude 244). Cette constatation s'applique à chacun des quatre éléments du critère de jugement composite de la complication osseuse.
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les médicaments quant à la qualité de vie des femmes atteintes de cancer du sein (étude 136), et l'importance clinique des quelques différences statistiquement significatives sur ce plan dans le cancer de la prostate résistant à la castration (étude 103) et dans les cancers évolués (étude 244) demeure incertaine.
- Dans les trois essais cliniques, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le denosumab et l'acide zolédronique quant aux aspects que voici : la douleur, la survie globale, la progression globale de la maladie à l'exception de la mortalité toutes causes confondues, de la progression globale de la maladie y compris le décès quel qu'en soit la cause et la progression de la maladie dans les os.

#### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Dans les deux groupes de chacun des essais cliniques, l'incidence des effets indésirables, des effets indésirables graves et des effets indésirables mortels est semblable.
- Le pourcentage de patients présentant de l'hypocalcémie est plus élevé dans le groupe du denosumab que dans le groupe de l'acide zolédronique, et ce, dans les trois essais : 12,8 %

comparativement à 5,8 % dans l'étude 103, 5,6 % comparativement à 3,5 % dans l'étude 136 et 10,8 % comparativement à 5,8 % dans l'étude 244.

- Rare, l'ostéonécrose de la mâchoire est néanmoins plus fréquente dans le groupe du denosumab que dans le groupe de l'acide zolédronique dans les études 103 et 136 (respectivement 2,3 % contre 1,3 % et 2,0 % contre 1,4 %), alors qu'elle est plus fréquente dans le groupe de l'acide zolédronique que dans le groupe du denosumab dans l'étude 244 (1,3 % comparativement à 1,1 %).
- Les effets indésirables relevant de la toxicité rénale ou de réactions aiguës sont plus courants chez les personnes traitées par l'acide zolédronique que chez les personnes traitées par le denosumab.

### **Coût et rentabilité**

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le denosumab et l'acide zolédronique dans le cancer de la prostate résistant à la castration accompagné de métastases osseuses durant l'horizon temporel de la vie entière (environ 11 ans). Les taux de probabilité de complication osseuse, d'effet indésirable ou d'abandon du traitement actif sont tirés des données primaires de l'étude 103. Le fabricant affirme que le traitement par le denosumab se traduit par un plus bas coût supplémentaire de la QALY et un plus grand nombre de QALY que le comparateur, que le denosumab est l'option dominante.

Deux aspects majeurs s'avèrent problématiques. L'acide zolédronique est couvert par des régimes d'assurance médicaments, mais pas par tous. Lorsque la modélisation compare le denosumab au placebo, le premier se traduit par un coût supplémentaire de la QALY de 111 000 \$ par rapport à l'abstention thérapeutique. De plus, le coût et la rentabilité du denosumab dans le traitement d'autres cancers métastatiques, dont le cancer du sein et le cancer du poumon, sont toujours inconnus.

Du point de vue du coût d'acquisition, le denosumab et l'acide zolédronique sont sur un pied d'égalité : 538 \$ la dose, 7 000 \$ par an, quand ils sont tous les deux administrés toutes les quatre semaines. Par contre, l'administration de l'acide zolédronique par la voie intraveineuse entraîne des coûts supplémentaires.

### **Observations de groupes de patients :**

Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

### **Autres sujets de discussion :**

- Le Comité fait remarquer que la rentabilité de l'acide zolédronique par rapport à l'abstention thérapeutique dans le cancer de la prostate résistant à la castration est inconnue.
- Le Comité estime que le risque d'ostéonécrose de la mâchoire dans la pratique clinique peut être sous-estimé, car les essais cliniques examinés ont exclu les personnes présentant des facteurs de risque de cette complication.
- L'instabilité osseuse ou l'intégrité osseuse compromise ainsi que l'hypercalcémie sont parfois considérées comme des complications osseuses, mais elles ne font pas partie du critère de jugement composite des essais cliniques examinés.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M<sup>me</sup> Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

### Réunion du 19 octobre 2011

### Membres absents :

Un membre du CCEM n'était pas présent.

### Conflits d'intérêts :

Aucun

### À propos du présent document :

Le CCEM 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 CCEM formule sa recommandation. 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 n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM 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, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

*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.*