



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Novembre 2016

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

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 mélanome¹. 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 hypocalcémie, de fractures, d'instabilité de la colonne vertébrale et de compression de la moelle².

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie au ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANKL)³. 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 solides³. Le denosumab n'est pas indiqué dans la réduction du risque de complications osseuses découlant du myélome multiple³. 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 de tumeurs solides, outre le cancer du sein et le cancer de la prostate. 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 de tumeurs solides, outre le cancer du sein et le cancer de la prostate.

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique porte sur un essai clinique comparatif randomisé (ECR) publié, parrainé par le fabricant et à double insu. L'étude Other Solid Tumours 20050244 (étude 244) (n = 1 776)^{4,5} 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 patients atteints d'un cancer évolué métastatique (métastases osseuses) (mais pas le cancer du sein ou le cancer de la prostate). Les participants sont répartis 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. Ils prennent également du calcium (≥ 500 mg) et de la vitamine D (≥ 400 unités internationales [UI]). Le délai d'apparition de la première complication osseuse, soit 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 (80 %) qui abandonnent l'étude est un aspect qui limite la portée de l'étude Other Solid Tumours 244, quoique le taux d'incidents s'agissant des décès (35 % et 36 %) et de l'évolution de la maladie (14 % et 12 %) soit du même ordre dans les deux groupes. 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 (██████████ $P = 0,03$), 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), ce 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. Un autre aspect qui limite la portée de l'étude

tient à la possibilité de généraliser les résultats : environ 10 % des participants de l'étude sont atteints d'un myélome multiple, cancer qui ne figure pas dans l'indication autorisée par Santé Canada pour ce qui est du denosumab. De plus, les participants de l'étude ont une capacité fonctionnelle relativement bonne au début de l'étude (moment de référence) comparativement à des patients dans la réalité, d'après le clinicien expert consulté par le PCEM; 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.

Efficacité

Selon les résultats de l'étude Other Solid Tumours 244, le denosumab est non inférieur à l'acide zolédronique dans la réduction du risque de survenue de la première complication osseuse chez des patients aux prises avec un cancer de stade avancé et des métastases osseuses. Le critère de non-infériorité veut que le denosumab exerce au bas mot 50 % de l'effet de l'acide zolédronique par comparaison avec le placebo. Avec un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,84 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,71 à 0,98), les résultats illustrent la conformité au critère de non-infériorité ($P = 0,0007$), mais ils ne parviennent pas à démontrer la supériorité du denosumab sur l'acide zolédronique (après ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons : $P = 0,0619$). Néanmoins, une analyse secondaire qui fait abstraction des patients atteints de myélome multiple révèle que le denosumab produit une réduction significative du risque de première complication osseuse comparativement à l'acide zolédronique (RRI de 0,81; IC à 95 % de 0,68 à 0,96) et que, dans ce cas, le critère de supériorité est satisfait ($P = 0,02$).

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. Ces paramètres sont mesurés à l'aide d'instruments fiables et validés. Toutefois, 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. L'étude Other Solid Tumours 244 démontre que le denosumab est associé à une réduction statistiquement significative du risque de hausse de ≥ 2 points à l'item « douleur la pire » au questionnaire Brief Pain Inventory (Short Form) (BPI-SF); le constat est jugé d'importance clinique au vu de 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 patients. Au début de l'étude Other Solid Tumours 244, les patients 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 patients 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 patients 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 patients, comme l'illustrent leurs observations, étant donné que d'après l'histoire naturelle de la maladie, le cancer 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, 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 patients atteints de cancer de stade avancé et présentant des métastases osseuses durant la période médiane de sept mois de l'étude.

Mentionnons 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 de tumeurs solides, 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 collaborateurs^{6,7} évaluent l'efficacité comparative du denosumab relativement à l'acide zolédronique ou aux soins de soutien optimaux dans la réduction du risque de complications osseuses dues à des métastases osseuses découlant de tumeurs solides, à l'exception du cancer du sein ou du cancer de la prostate. 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. La constatation abonde dans le même sens que l'analyse secondaire des résultats de l'étude Other Solid Tumours 244 une fois abstraction faite des patients atteints de myélome multiple, mais pas de l'analyse primaire où le denosumab se révèle non inférieur à l'acide zolédronique. Nous n'avons pas relevé de données permettant de comparer le denosumab au pamidronate ou au clodronate.

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 Other Solid Tumours 244 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 de stade avancé avec métastases osseuses au-delà de sept mois, durée médiane 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 Other Solid Tumours 244, des incidents qui ne se produisent pas plus fréquemment que ce à quoi l'on s'attend chez ces patients; le clinicien expert consulté par le PCEM souligne les lourdes répercussions de la maladie. Les incidents indésirables graves les plus fréquents dans les deux groupes d'intervention (< 12 %) sont La progression de la tumeur, la dyspnée, la pneumonie, l'insuffisance respiratoire, les métastases au système nerveux central, la déshydratation, la détérioration générale de l'état de santé, la compression de la moelle épinière, la pyrexie, l'anémie, l'épanchement pleural, la neutropénie fébrile et les vomissements. La proportion de patients subissant des incidents indésirables est grande, mais du même ordre dans les deux groupes. Les incidents indésirables les plus courants sont les nausées, l'anémie, la dyspnée, la fatigue, la constipation, les vomissements, la dorsalgie, la toux et l'asthénie. 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 malignes³. 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 de stade 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 patients 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 244, 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 de tumeurs solides. La comparaison de traitements indirecte examinée par le PCEM ne se penche pas sur les effets néfastes potentiels.

Conclusion

Les résultats de l'étude Other Solid Tumours 244 indiquent que le denosumab n'est pas inférieur à l'acide zolédronique dans la réduction de la survenue de la première complication osseuse en cas de cancer de stade avancé (autre que le cancer du sein et le cancer de la prostate) avec métastases osseuses. Une analyse secondaire faisant abstraction des patients atteints de myélome multiple révèle que le denosumab est associé à une réduction significative du risque de première complication osseuse comparativement à l'acide zolédronique, conformément au critère de supériorité. Selon toute apparence, le denosumab ne fait pas mieux que l'acide zolédronique en ce qui a trait à la douleur, à la QVLS ou à la consommation d'analgésiques. La proportion de patients aux prises avec une ostéonécrose de la mâchoire, un incident cardiovasculaire, une fracture fémorale atypique, des incidents indésirables de nature infectieuse ou cutanée est sensiblement la même dans les deux groupes d'intervention. Les résultats d'une comparaison de traitements indirecte où le denosumab est comparé à l'acide zolédronique ou au placebo soutiennent la conclusion voulant que le denosumab soit aussi efficace à tout le moins que l'acide zolédronique et supérieur au placebo dans la réduction du risque de première complication osseuse due à des métastases osseuses découlant de tumeurs solides.

SOMMAIRE DU PCEM SUR XGEVA

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	Étude Other Solid Tumours 244	
	Denosumab N = 886	Acide zolédronique N = 890
A. Complications osseuses		
Délag de première complication — Population EAI		
RRI (IC à 95 %)	0,84 (0,71 à 0,98)	
Valeur P de NI	P = 0,0007	
Valeur P de supériorité	Pas d'ajustement P = 0,0309 et avec ajustement P = 0,0619 ^a	
Délag de première complication — À l'exclusion des patients atteints de myélome multiple		
RRI (IC à 95 %)	0,81 (0,68 à 0,96), P = 0,0168	
Valeur P de supériorité		
B. Soulagement de la douleur et utilisation d'analgésiques		
Score de douleur BPI-SF — Variation de la valeur initiale : moyenne ± ÉT [gamme]		
Douleur en ce moment		
Interférence de la douleur dans les activités		
Score d'intensité de la douleur		
Score d'interférence de la douleur		
Douleur la pire		
Score de douleur BPI-SF — Analyse du délag de survenue d'un évènement : RRI (IC à 95 %), valeur P		
Diminution de ≥ 2 points de la valeur initiale		
Hausse de ≥ 2 points de la valeur initiale	0,85 (), P = 0,0233	
Délag de variation de > 4 points	0,91 (), P = 0,1092 (ns)	
Score d'analgésie : moyenne ± ÉT [gamme]		
Valeur initiale		
Variation de la valeur initiale	0,4 ± 1,4 [-6 à 6]	0,5 ± 1,6 [-6 à 7]
FACT-G — Variation de la valeur initiale : moyenne ± ÉT [gamme]		
Bienêtre physique		
Capacité fonctionnelle		
Score total		
EQ-5D — Variation de la valeur initiale : moyenne ± ÉT [gamme]		
Indice de santé		
Score ÉVA		

SOMMAIRE DU PCEM SUR XGEVA

Principaux effets néfastes	Étude Other Solid Tumours 244	
	Denosumab N = 878	Acide zolédronique N = 878
Mortalité, n (%)	████████	████████
IIG, n (%)	552 (62,9)	581 (66,2)
II, n (%)	841 (95,8)	842 (95,9)
ACEI, n (%)	91 (10,4)	109 (12,4)
Effets néfastes notables		
Infections : IIG, n (%)	128 (14,6)	118 (13,4)
Hypocalcémie : II, n (%)	████████	████████
Incidents cardiovasculaires : II, n (%)	████████	████████
Incidents cardiovasculaires : IIG, n (%)	████████	████████
Ostéonécrose de la mâchoire : II, n (%)	10 (1,1)	11 (1,3)

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-G = Functional Assessment of Cancer Therapy—General; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; NI = non-infériorité; ns = non significatif; RRI = rapport des risques instantanés.

^aAjustement des valeurs *P* pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons en fonction du plan d'analyse statistique hiérarchique.

Source : rapport d'étude clinique⁸