



Recommandation finale du Comité canadien d'expertise sur les médicaments – **Version en langage clair**

DENOSUMAB

(Xgeva – Amgen Canada Inc.)

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

Ce document prend en compte la révision effectuée à la version technique de la recommandation finale le 5 décembre 2011.

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que le denosumab, appelé aussi Xgeva, soit inscrit sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments qui couvrent l'acide zolédronique (appelé aussi Zometa) 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 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) s'exprime par un score de zéro, un ou deux.

Motifs de la recommandation :

1. Trois études médicales menées auprès de patients présentant des métastases osseuses dues à une tumeur solide (c'est-à-dire pas dans le sang), révèlent que Xgeva est soit supérieur (études 103 et 136), soit non inférieur (étude 244) à l'acide zolédronique dans la prévention des complications osseuses (une complication osseuse regroupait la fracture, la compression de la moelle épinière et la chirurgie ou la radiothérapie comme traitement de métastases osseuses).
2. Selon l'analyse économique du fabricant, Xgeva est rentable par rapport à l'acide zolédronique dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration. La rentabilité du médicament dans la prise en charge d'autres tumeurs solides est inconnue.
3. Il est peu probable que le denosumab soit rentable par rapport à l'abstention thérapeutique dans le cancer de la prostate résistant à la castration.

Recommandation en langage clair

Contexte :

Xgeva appartient à une classe de médicaments appelée inhibiteur du ligand RANK (RANKL). Xgeva fonctionne différemment que d'autres médicaments destinés à la prise en charge de patients atteints d'un cancer des os. Le ligand RANK est une protéine qui favorise la décomposition osseuse. Xgeva prévient l'interaction entre le RANK et son ligand et interrompt ainsi la destruction osseuse. Cette action renforce les os en augmentant la masse osseuse et réduisant le risque de problèmes des os liés au cancer, tels que des fractures ou des douleurs osseuses sévères nécessitant une radiothérapie.

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. Xgeva n'est pas utilisé dans la réduction du risque de complications osseuses chez les patients atteints de myélome multiple.

Xgeva est disponible en flacon contenant du liquide. Chaque flacon contient 120 mg de Xgeva. La dose approuvée par Santé Canada est de 120 mg par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines.

Synthèse des constatations du CCEM :

En prenant sa décision, le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen des études médicales portant sur Xgeva et un examen de l'information économique préparée par le fabricant. Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

Essais cliniques

Le CCEM a étudié trois études médicales sur des patients atteints d'un cancer qui avait atteint les os. Ces études ont été financées par le fabricant de Xgeva. Ces études ont examiné la non-infériorité de Xgeva par rapport à l'acide zolédronique dans la réduction du risque de complications osseuses en cas de cancer avec métastases osseuses. Ces études ont compris des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (étude 103 avec 1 904 patients), des femmes atteintes de cancer du sein (étude 136 avec 2 046 patients) et des 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 avec 1 779 patients).

Dans ces trois études médicales, les patients reçoivent Xgeva à raison de 120 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines ou l'acide zolédronique à la dose de 4 mg en injection intraveineuse toutes les quatre semaines. La dose d'acide zolédronique est adaptée pour les patients dont la fonction rénale est faible. Les consultations des études ont lieu toutes les quatre semaines. La durée des trois études médicales varie selon l'arrêt de l'analyse primaire de l'efficacité, laquelle a été fixée au moment où 745 participants présenteraient une complication osseuse pendant l'étude.

Les trois études médicales ont exigé que le patient présente au moins une métastase osseuse confirmée à la radiographie, un score de zéro, d'un ou de deux à l'échelle de performance ECOG. L'échelle de performance ECOG (dont le score varie de 0 à 5) mesure la capacité du patient à effectuer ses tâches quotidiennes, donc le travail. Des scores plus faibles indiquent

Recommandation en langage clair

une plus grande capacité. D'ailleurs, les patients qui participaient à ces études doivent avoir une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 ml la minute (ce qui indique une fonction rénale suffisante). 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 études 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 par des patients avant les dates déterminées dans les études, ils représentent respectivement 76 % et 79 % des groupes de Xgeva 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 études médicales, quel que soit le traitement reçu par le patient.

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 d'étude pour cause d'effet indésirable. Les trois études médicales 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 seconde analyse afin d'étudier d'autres complications osseuses durant l'étude. Pour les besoins des études médicales, les complications osseuses désignent la fracture (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 études 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 études examinent la douleur en fonction du questionnaire bref sur la douleur : Brief Pain Inventory Short Form.

Résultats

Effacité

- Comparativement à l'acide zolédronique, Xgeva allonge 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). Le délai médian d'apparition de la première complication osseuse dans les groupes de Xgeva 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. Dans l'étude sur le cancer du sein, le délai médian d'apparition de la première complication osseuse est de 26,4 mois pour le groupe sous l'acide zolédronique, mais pour le groupe sous Xgeva, ce calcul est impossible en raison du nombre insuffisant de patients ayant une complication osseuse. Xgeva se révèle non inférieur à l'acide zolédronique sur le

Recommandation en langage clair

plan du délai d'apparition de la première complication osseuse durant l'étude dans les cancers évolués (étude 244). Dans l'ensemble de ces études, cette constatation s'applique à chacun des quatre éléments du critère de jugement composite de la complication osseuse.

- La qualité de vie des femmes atteintes de cancer du sein (étude 136) a été similaire, quel que soit le traitement reçu. Il est incertain si les différences minimales sur ce plan dans le cancer de la prostate résistant à la castration (étude 103) et dans les cancers évolués (étude 244) auraient de l'importance au niveau du patient.
- Dans les trois études médicales, il n'y a pas de différences entre Xgeva 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 traitement de chacun des études médicales, l'incidence des effets indésirables, des effets indésirables graves et des effets indésirables mortels est semblable.
- Le pourcentage de patients présentant de faibles niveaux de calcium est plus élevé dans le groupe de Xgeva que dans le groupe de l'acide zolédronique, et ce, dans les trois études : 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 (soit une détérioration de l'os de la mâchoire) est néanmoins plus fréquente dans le groupe de Xgeva 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 de Xgeva 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 Xgeva.

Coût et rentabilité

L'analyse de l'information économique présentée par le fabricant compare Xgeva 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 Xgeva, en comparaison à l'acide zolédronique, se traduit par des coûts plus bas et des améliorations plus importantes de la qualité de vie des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration.

Deux aspects majeurs s'avèrent problématiques. L'acide zolédronique est couvert par plusieurs régimes d'assurance médicaments, mais pas par tous. Lorsque l'analyse économique est modifiée pour comparer Xgeva à l'abstention thérapeutique (représentée par le placebo, une injection sans médicament actif), Xgeva n'est pas susceptible d'être rentable. De plus, le coût et la rentabilité de Xgeva dans le traitement d'autres cancers métastatiques, dont le cancer du sein et le cancer du poumon, sont toujours inconnus.

Recommandation en langage clair

Le coût de Xgeva est le même que celui de l'acide zolédronique (soit 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 d'administration plus importants que ceux de Xgeva.

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 a souligné que les patients présentant des facteurs de risque d'ostéonécrose de la mâchoire ont été exclus des études examinées. Il se peut donc que ces études sous-estiment ce risque lorsque Xgeva est utilisé dans la pratique courante.
- 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 des études médicales examinées.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} 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^{me} 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 :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](#) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.cadth.ca/fr>).

À propos du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM)

Le CCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-

Recommandation en langage clair

médicaments publics participants ; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que les renseignements de nature confidentielle n'y paraissent pas.

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.