



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

### DENOSUMAB

(Xgeva — Amgen Canada)

**Indication : la prévention des complications osseuses dues à des métastases osseuses découlant de tumeurs solides**

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'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 de tumeurs solides (autres que le cancer de la prostate ou le cancer du sein), sous réserve des conditions ci-dessous :

#### Conditions :

- Inscrire sur la liste de médicaments assurés selon les mêmes modalités que les bisphosphonates en administration intraveineuse (IV).
- Une baisse de prix.

#### Motifs de la recommandation :

1. Dans un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu (étude 244), dont les participants présentent des métastases osseuses découlant de tumeurs solides (autres que le cancer de la prostate et le cancer du sein, mais certains cas de myélome multiple), le denosumab se révèle non inférieur à l'acide zolédronique quant au délai d'apparition de la première complication osseuse (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,84; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,71 à 0,98).
2. Une analyse prédéterminée excluant les patients atteints d'un myélome multiple indique que le denosumab est supérieur à l'acide zolédronique dans la réduction du risque de complications osseuses (RRI de 0,81; IC à 95 % de 0,68 à 0,96). Cependant, comme il s'agit d'une analyse secondaire, de moindre qualité donc que l'analyse principale, la prudence est de mise dans l'interprétation des résultats.
3. En tenant compte du prix courant des médicaments à la posologie recommandée et en postulant que le fabricant couvre les coûts de la perfusion, le coût annuel du traitement par le denosumab à raison de 120 mg toutes les 4 semaines (7 482 \$) est supérieur à celui du traitement par l'acide zolédronique générique à raison de 4 mg/5 ml toutes les 3 ou 4 semaines (2 521 \$ à 3 361 \$) et du même ordre que celui du traitement par l'acide zolédronique de marque (Zometa) à raison de 4 mg/5 ml toutes les 3 ou 4 semaines (7 203 \$ à 9 604 \$).

### Programme commun d'évaluation des médicaments

### À souligner :

- Le comparateur le plus approprié n'est pas forcément le même pour tous les régimes d'assurance médicaments publics qui devront le déterminer 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. Le médicament n'est pas indiqué dans la réduction du risque de complications osseuses chez le patient atteint de myélome multiple. 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 Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, 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 dans la réduction du risque de complications osseuses dues à des métastases osseuses découlant de tumeurs solides (autres que le cancer du sein ou le cancer de la prostate).

### 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, un résumé de l'information pharmacoéconomique préparé par le PCEM 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 de tumeurs solides.

### Observations de patients

Voici le résumé des principales observations transmises par trois groupes de défense des intérêts des patients, comprenant des patients et des aidants, en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- 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 et à double placebo. L'étude 244 (N = 1 776) 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 chercheurs ont insisté sur la nécessité de prendre un supplément de calcium ( $\geq 500$  mg) et de vitamine D ( $\geq 400$  unités internationales [UI]) pendant le traitement. L'essai clinique a exclu les personnes traitées par un bisphosphonate IV, ainsi que les patients aux antécédents d'ostéonécrose ou d'ostéomyélite de la mâchoire, de trouble dentaire ou mandibulaire en phase active nécessitant une chirurgie buccale, de chirurgie dentaire ou buccale non guérie et ceux pour qui une intervention dentaire efficace est prévue. Les tumeurs primitives les plus courantes sont le cancer du poumon non à petites cellules (40 %), le myélome multiple (10 %),

. Le denosumab n'est pas indiqué dans la réduction du risque de complications osseuses chez le patient atteint d'un myélome multiple.

### **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 participants 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 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–General (FACT-G) — Questionnaire comportant 27 items portant 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 244, le délai de survenue de la première complication osseuse représente le principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité.

### **Efficacité**

- La survie globale et l'évolution de la maladie sont du même ordre dans les deux groupes : denosumab et acide zolédronique; toutefois, la mortalité est plus grande dans le sous-groupe de patients atteints d'un myélome multiple traités par le denosumab que chez les autres participants. Le RRI du denosumab contre l'acide zolédronique va comme suit :
  - Survie globale (toute la population) : 0,95 (IC à 95 % de 0,83 à 1,08).
  - Survie globale (myélome multiple) : 2,26 (IC à 95 % de 1,13 à 4,50).
  - Évolution de la maladie : 1,00 (IC à 95 % de 0,89 à 1,12).
- Le denosumab se révèle non inférieur à l'acide zolédronique, mais pas supérieur à lui, dans la réduction du risque de première complication osseuse en cas de cancer évolué métastatique (métastases osseuses). Cependant, si l'analyse fait abstraction des patients atteints d'un myélome multiple, elle constate que le denosumab amène une réduction significative du risque de première complication osseuse comparativement à l'acide zolédronique. Dans la comparaison opposant le denosumab à l'acide zolédronique, le RRI va comme suit :
  - Analyse de l'ensemble intégral : 0,84 (IC à 95 % de 0,71 à 0,98);  $P = 0,0007$  pour ce qui est de la non-infériorité et  $P = 0,0619$  pour ce qui est de la supériorité (avec ajustement en raison de comparaisons multiples).
  - [REDACTED]
  - Abstraction des patients atteints de myélome multiple : 0,81 (IC à 95 % de 0,68 à 0,96);  $P = 0,0168$  pour ce qui est de la supériorité. Les tests statistiques n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses.
- [REDACTED]. Durant l'étude, 31,4 % des patients du groupe du denosumab et 36,3 % des patients du groupe de l'acide zolédronique ont subi une complication osseuse.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le denosumab et 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 : 0,90 (IC à 95 % de 0,77 à 1,04);  $P = 0,1447$  en ce qui a trait à la supériorité.
  - [REDACTED].

- Le denosumab s'avère supérieur à l'acide zolédronique dans la réduction du risque de radiothérapie osseuse, complication osseuse la plus fréquente durant l'étude. Le RRI pour ce qui est du délai de survenue de la première complication osseuse selon la nature de la complication va comme suit :
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
- [REDACTED]
- La variation des scores d'analgésie, du FACT-G et de l'EQ-5D par rapport aux valeurs initiales est faible et semblable dans les deux groupes d'intervention (denosumab et acide zolédronique); ces paramètres n'ont pas fait l'objet d'analyses statistiques.

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

- Les décès au cours de l'étude 244 sont au nombre de [REDACTED] dans les deux groupes d'intervention. La cause de décès la plus fréquente est [REDACTED].
- Pour ce qui est des incidents indésirables graves, 63 % des patients du groupe du denosumab et 66 % des patients du groupe de l'acide zolédronique en ont subi au moins un. 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 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 la même, soit 96 %. Les incidents indésirables les plus fréquents sont les nausées, l'anémie, la dyspnée, la fatigue, la constipation, les vomissements, la dorsalgie, la toux et l'asthénie. Les incidents relevant de la néphrotoxicité sont plus fréquents chez les patients traités par l'acide zolédronique que chez les autres. Les cas d'hypocalcémie sont plus nombreux dans le groupe du denosumab que dans le groupe de l'acide zolédronique.
- 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 un rapport présenté au National Institute for Health and Care Excellence (NICE) au sujet du denosumab dans l'indication dont il est question ici, mais pas de modèle économique du médicament dans cette indication; en conséquence, l'évaluation de la rentabilité du denosumab dans le contexte canadien n'a pas été possible. Le PCEM a entrepris d'examiner les écrits scientifiques publiés ainsi que les revues systématiques et recommandations publiées

provenant d'organismes d'évaluation des technologies de la santé en quête d'information sur la rentabilité du denosumab dans cette indication.

D'après le rapport d'examen clinique du PCEM, le denosumab (Xgeva) est non inférieur à l'acide zolédronique du point de vue de la réduction du délai d'apparition de la première complication osseuse (étude 244) et tout aussi efficace que l'acide zolédronique dans la réduction du risque de première complication osseuse (comparaison indirecte) chez des patients présentant une tumeur solide autre que le cancer de la prostate ou le cancer du sein. En tenant compte du prix courant des médicaments à la posologie recommandée et en postulant que les fabricants couvrent les coûts de la perfusion, le coût annuel du traitement par le denosumab à raison de 120 mg toutes les 4 semaines (7 482 \$) est du même ordre que celui du traitement par l'acide zolédronique de marque (Zometa) à raison de 4 mg/5 ml toutes les 3 ou 4 semaines (7 203 \$ à 9 604 \$), mais supérieur à celui du traitement par l'acide zolédronique générique à raison de 4 mg/5 ml toutes les 3 ou 4 semaines (2 521 \$ à 3 361 \$). Dans l'éventualité où les fabricants ne couvrent pas les coûts relatifs à l'administration des médicaments, le denosumab (120 mg toutes les 4 semaines) demeure plus coûteux que l'acide zolédronique générique (4 mg/5 ml toutes les 4 semaines) (7 513 \$ contre 5 088 \$ par an).

Il n'y a pas d'information clinique sur la comparaison entre le denosumab et le pamidronate ou le clodronate. Pour les régimes d'assurance médicaments qui ne remboursent pas l'acide zolédronique dans la réduction du risque de complications osseuses chez les patients présentant une tumeur solide autre que le cancer de la prostate ou du sein, le pamidronate et le clodronate peuvent être des comparateurs pertinents. Le denosumab est plus coûteux que le pamidronate générique (90 mg toutes les 3 ou 4 semaines au coût annuel allant de 1 182 \$ à 1 577 \$) et que le clodronate (1 600 mg à 2 400 mg par jour au coût annuel allant de 1 764 \$ à 4 288 \$), mais d'un coût semblable à celui du pamidronate de marque (90 mg toutes les 3 ou 4 semaines au coût annuel allant de 6 510 \$ à 8 680 \$). Dans l'éventualité où les fabricants ne couvrent pas les coûts relatifs à l'administration des médicaments, le denosumab demeure plus coûteux que le pamidronate générique administré toutes les 4 semaines (7 513 \$ contre 4 354 \$ par an).

Le prix du denosumab devrait baisser pour que son coût soit du même ordre que celui de l'acide zolédronique générique et du pamidronate générique. L'étendue de la baisse de prix variera selon le prix courant des comparateurs (qui n'est pas forcément le même dans les provinces et territoires) et selon que les fabricants couvrent ou pas les coûts de la perfusion.

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

Le Comité note ce qui suit :

- Une comparaison indirecte de l'efficacité du denosumab et de celle de l'acide zolédronique ou du placebo corrobore la conclusion voulant que le denosumab soit tout 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.
- 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 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.
- L'on ne sait pas si les résultats de l'étude 244 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<sup>rs</sup> 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.