



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 avril 2012

Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 14 mars 2012 a fait l'objet d'observations examinées à la séance du 11 avril 2012

XGEVA 120 mg, solution injectable

1 flacon en verre de 120 mg / 1,7 ml (CIP 217 253-8)

4 flacons en verre de 120 mg / 1,7 ml (CIP 580 874-1)

Laboratoire AMGEN SAS

Denosumab

Liste I

Prescription réservée aux spécialistes et services CANCEROLOGIE

Prescription réservée aux spécialistes et services ONCOLOGIE MEDICALE

Prescription réservée aux spécialistes et services RHUMATOLOGIE

Code ATC: M05BX04 (Autres médicaments agissant sur la minéralisation)

Date de l'AMM (procédure centralisée): 13 juillet 2011

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Dénosumab

1.2. Originalité

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG2 qui a pour cible le système RANK/RANKL. Il inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, diminuant ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique pour prévenir les complications des métastases osseuses.

1.3. Indication thérapeutique

« Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses. »

1.4. Posologie

« La posologie recommandée est de 120 mg de XGEVA, administrée une fois toutes les quatre semaines, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras.

Une supplémentation apportant au moins 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D est requise chez tous les patients, sauf en cas d'hypercalcémie.

Patients insuffisants rénaux

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'expérience chez les patients dialysés ou présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min) est limitée.

Patients insuffisants hépatiques

La tolérance et l'efficacité du dénosumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique

XGEVA n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans, car sa tolérance et son efficacité n'ont pas été établies dans cette population. Chez l'animal, l'inhibition de RANK/RANK-ligand (RANKL) a été associée à une inhibition de la croissance osseuse et à une absence de poussée dentaire. Ces modifications ont été partiellement réversibles à l'arrêt de l'inhibition de RANKL.

Mode d'administration

Injection sous-cutanée.

XGEVA doit être administré sous la responsabilité d'un professionnel de santé. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

M	: muscle et squelette
M05	: médicaments pour le traitement des désordres osseux
M05B	: médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
M05BX	: autres médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
M05BAX04	: denosumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe aucun autre médicament de la même classe (anticorps monoclonal) ayant la même indication.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les bisphosphonates qui ont une indication dans la prévention des complications des métastases osseuses.

Spécialité	DCI	Indications	SMR / ASMR
ZOMETA 4 mg/5ml solution à diluer pour perfusion	Acide zolédronique	Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs) chez des patients adultes atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse. Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH) chez des patients adultes.	SMR Important / ASMR III en termes d'efficacité dans la prise en charge des métastases osseuses du cancer de la prostate vis-à-vis de la prise en charge habituelle.
PAMIDRONATE DE SODIUM ACTAVIS et HOSPIRA, 3 mg/ml – 6 mg/ml – 9 mg/ml solution à diluer pour perfusion	Acide pamidronique	Traitement de l'hypercalcémie d'origine maligne. Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire ou chirurgie osseuse, hypercalcémie) chez des patients atteints de cancer du sein avec métastases osseuses ou myélomes multiples avec lésions osseuses, en complément du traitement spécifique de la tumeur.	SMR Important / ASMR V par rapport à Aredia
BONDRONAT 2 mg – 6mg solution à diluer pour perfusion	Acide ibandronique	La prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses.	SMR Important / ASMR V par rapport à Zometa

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'apport thérapeutique du dénosumab pour prévenir les complications osseuses associées à la présence de métastases chez des patients adultes a été évalué dans trois études de phase III :

- Etude 20050136 réalisée chez des patients atteints de métastases osseuses d'un cancer du sein,
- Etude 20050103 réalisée chez des patients atteints de métastases osseuses d'un cancer de la prostate,
- Etude 20050244 réalisée chez des patients atteints de métastases osseuses de tumeurs solides (hors cancer du sein ou de la prostate) ou de myélome multiple avec atteinte osseuse.

Le schéma expérimental des trois études était similaire. Il s'agissait d'études randomisées comparatives versus acide zolédronique, réalisées en double aveugle.

Les patients ont reçu l'un des deux traitements suivants :

- dénosumab 120 mg par voie sous cutanée (SC) et placebo IV toutes les 4 semaines
- acide zolédronique 4 mg par voie IV et placebo SC toutes les 4 semaines.

La posologie de l'acide zolédronique était ajustée si la clairance de la créatinine était ≤ 60 ml/min et arrêté en cas de détérioration de la fonction rénale.

Une administration de calcium ≥ 500 mg et de vitamine D ≥ 400 UI tous les jours était recommandée pour tous les patients sauf en cas d'hypercalcémie documentée.

Une analyse groupée prévue au protocole de ces 3 études comparant le dénosumab à l'acide zolédronique a été fournie.

Méthodologie

La non-infériorité était établie si le hazard-ratio observé était $\leq 0,90$ de manière à préserver au moins 50% du bénéfice clinique de l'acide zolédronique comparativement à un placebo, estimé à partir d'études antérieures. Une fois la non-infériorité établie, un test de supériorité était prévu. La durée de traitement en double aveugle était déterminée par la survenue de la première complication osseuse chez 745 patients afin d'assurer une puissance statistique de 97%.

Critère de jugement principal: survenue du premier événement osseux, critère composite regroupant :

- les fractures pathologiques,
- les compressions médullaires,
- la radiothérapie osseuse,
- la chirurgie osseuse.

Critères de jugement secondaires, notamment la survenue du premier événement osseux et des suivants (événements multiples).

3.1. Efficacité

3.1.1. Etude 20050136 : dans le cancer du sein avancé avec des métastases osseuses¹

Principaux critères d'inclusion

- patients ayant un cancer du sein histologiquement ou cytologiquement prouvé
- présence d'au moins une métastase osseuse radiologiquement prouvée
- statut ECOG (indice de performance) ≤ 2
- clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min

Principaux critères de non inclusion

- traitement en cours ou antécédent de traitement par bisphosphonate par voie IV ou par voie orale ayant une indication dans les métastases osseuses
- espérance de vie < 6 mois
- présence ou antécédent d'ostéonécrose ou ostéomyélite de la mâchoire
- chirurgie dentaire ou buccale non cicatrisée ou nécessaire

Caractéristiques des patients

Parmi les patients inclus dans cette étude, 1026 ont été randomisés dans le groupe dénosumab et 1020 dans le groupe acide zolédronique.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables. L'âge médian était de 57,0 ans dans le groupe dénosumab versus 56,0 ans dans le groupe acide zolédronique. Les délais médians entre le diagnostic initial de cancer et celui de la première métastase osseuse étaient de 32,8 mois versus 35,4 mois. Des métastases viscérales étaient présentes chez 552 (54%) versus 525 (51%) patients. Avant la randomisation, 81% des patients avaient été traités par chimiothérapie et 3 lésions métastatiques osseuses ou plus ont été objectivées chez 24% des patients dans chacun des deux groupes. Le pourcentage de patients ayant eu une complication d'une métastase osseuse (fracture, compression médullaire, chirurgie ou radiothérapie osseuse) avant inclusion dans l'étude était similaire dans les deux groupes (37%).

Résultats

L'étude a été réalisée pendant 34 mois pour atteindre le nombre d'événements nécessaires. Une adaptation de la dose initiale a été nécessaire chez 131 (12,9%) patients traités par l'acide zolédronique et l'administration d'au moins une dose d'acide zolédronique a dû être suspendue chez 56 patients (5,5%) en raison d'une insuffisance rénale.

Le dénosumab a été non inférieur à l'acide zolédronique pour prévenir le premier événement osseux (HR : 0,82 [0,71 ; 0,95]). La supériorité du dénosumab par rapport à l'acide zolédronique sur ce critère a été démontrée. Le délai médian de survenue du premier événement osseux a été de 26,4 mois avec l'acide zolédronique et non atteint avec le dénosumab. Un « premier événement osseux » a été observé chez 315/1026 patients (30,7%) dans le groupe dénosumab versus 372/1020 patients (36,5%) dans le groupe acide zolédronique soit une réduction absolue de 5,8% sur un suivi de 34 mois. Le risque de développer un « premier événement osseux et les suivants » a été plus faible dans le groupe dénosumab que dans le groupe acide zolédronique (HR : 0,77 [0,66-0,89]) (tableau 1). Au total 474 événements osseux ont été rapportés dans le groupe dénosumab et 608 dans le groupe acide zolédronique.

La survie globale (HR: 0,95 [0,81-1,11]) et le délai de progression de la maladie (HR: 1,00 [0,89-1,11]) ont été similaires dans les deux groupes.

¹ Stopeck AT et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010 10;28:5132-9.

Tableau 1 : Résultats sur les critères d'efficacité (population ITT)

Critères	Dénosumab vs. Acide Zolédronique	p
Critère de jugement principal		
Hazard Ratio du premier événement osseux (Test de non infériorité)	0,82 [0,71 ; 0,95]	<0,0001
Critères de jugement secondaires		
Hazard Ratio du premier événement osseux (Test de supériorité)	0,82 [0,71 ; 0,95]	0,01
Hazard Ratio du premier événement osseux et des suivants (Test de supériorité)	0,77 [0,66-0,89]	0,0006

3.1.2. Etude 20050103 : dans le cancer de la prostate résistant à la castration avec des métastases osseuses²

Principaux critères d'inclusion

- cancer de la prostate hormono-résistant histologiquement prouvé
- présence ou antécédent d'au moins une métastase osseuse radiologiquement prouvée
- statut ECOG ≤ 2
- clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min

Principaux critères de non inclusion

- traitement en cours ou antécédents de traitement par bisphosphonate par voie IV ou par voie orale ayant une indication dans les métastases osseuses
- radiothérapie osseuse ou chirurgie osseuse planifiée
- présence ou antécédent d'ostéonécrose ou ostéomyélite de la mâchoire
- espérance de vie ≤ 6 mois
- chirurgie dentaire ou buccale non cicatrisée
- intervention dentaire programmée

Caractéristiques des patients

Parmi les patients inclus dans cette étude, 950 ont été randomisés dans le groupe dénosumab et 951 dans le groupe acide zolédronique. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables. L'âge médian était de 71 ans dans les deux groupes. Les délais médians entre le diagnostic initial de cancer et la première métastase osseuse étaient similaires dans les deux groupes (24,5 mois). Le score de Gleason était supérieur à 8 chez 394 (41,5%) patients du groupe dénosumab versus 408 (42,9%) patients du groupe acide zolédronique. Des métastases viscérales étaient présentes chez 161 (17%) versus 181 (19%) patients. Trois lésions métastatiques osseuses ou plus ont été objectivées chez 318 (33,5%) patients du groupe dénosumab versus 328 (34,5%) patients du groupe acide zolédronique. Le pourcentage de patients ayant déjà eu une complication d'une métastase osseuse (fracture, compression médullaire, chirurgie ou radiothérapie osseuse) avant l'inclusion dans l'étude était similaire dans les deux groupes (24%).

² Fizazi K et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011 ;377:813-22.

Résultats

L'étude a été réalisée pendant 41 mois pour atteindre le nombre d'événements nécessaires. Dans le groupe acide zolédronique, un ajustement de posologie en raison d'une fonction rénale altérée à l'inclusion a été fait chez 213 (22%) patients. Chez 143 (15%) des patients du groupe traité par acide zolédronique, des perfusions n'ont pas été réalisées à cause d'une élévation de la créatinine plasmatique.

Le dénosumab a été non inférieur à l'acide zolédronique pour prévenir le premier événement osseux (HR: 0,82 [0,71 ; 0,95]). La supériorité du dénosumab par rapport à l'acide zolédronique sur ce critère a été démontrée. Le délai médian de survenue du premier événement osseux a été de 20,7 mois avec le dénosumab versus 17,1 mois avec l'acide zolédronique. Un «premier événement osseux » a été observé chez 341/950 patients (35,9%) dans le groupe dénosumab versus 386/951 (40,6%) dans le groupe acide zolédronique soit une baisse absolue de 4,7% sur un suivi de 41 mois. Le risque de développer un « premier événement osseux et les suivants » a été plus faible dans le groupe dénosumab que dans le groupe acide zolédronique (HR : 0,82 [0,71-0,94]) (tableau 2). Au total 494 événements osseux ont été rapportés dans le groupe dénosumab et 584 dans le groupe acide zolédronique.

La survie globale (HR: 1,03 [0,91-1,17]) et le délai de progression de la maladie (HR: 1,06 [0,95-1,18]) ont été similaires dans les deux groupes.

Tableau 2 : Résultats sur les critères d'efficacité (population ITT)

Critères	Dénosumab vs. Acide Zolédronique	p
Critère de jugement principal		
Hazard Ratio du premier événement osseux (Test de non infériorité)	0,82 [0,71 ; 0,95]	0,0002
Critères de jugement secondaires		
Hazard Ratio du premier événement osseux (Test de supériorité)	0,82 [0,71 ; 0,95]	0,008
Hazard Ratio du premier événement osseux et des suivants (Test de supériorité)	0,82 [0,71-0,94]	0,004

3.1.3. Etude 20050244 : dans les tumeurs solides avancées (hors cancer du sein et de la prostate) ou le myélome multiple avec des métastases osseuses³

Principaux critères d'inclusion

- patients adultes avec cancer histologiquement ou cytologiquement confirmé incluant les tumeurs solides, le myélome multiple, le lymphome.
- présence ou antécédent d'au moins une métastase osseuse
- statut ECOG inférieur ou égal à 2
- clairance de la créatinine \geq 30ml/min

³ Henry DH et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol. 2011 Mar 20; 29(9):1125-32.

Principaux critères de non inclusion

- traitement en cours ou antécédent de traitement par bisphosphonate par voie IV ou par voie orale ayant une indication dans le traitement des métastases osseuses
- métastases cérébrales
- radiothérapie osseuse ou chirurgie osseuse planifiée
- espérance de vie < 6 mois
- présence ou antécédent d'ostéonécrose ou ostéomyélite de la mâchoire

Caractéristiques des patients

Parmi les patients inclus dans cette étude, 886 ont été randomisés dans le groupe dénosumab et 890 dans le groupe acide zolédronique. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables. La proportion d'hommes était de 588/886 (66%) dans le groupe dénosumab versus 552/890 (62%) dans le groupe acide zolédronique. L'âge médian était de 60 ans versus 61 ans. Le cancer primitif était un cancer pulmonaire non à petites cellules chez 350 (39%) patients du groupe dénosumab versus 352 (40%) patients du groupe acide zolédronique, un myélome multiple chez 87 (10%) versus 93 (10%) patients. Les délais médians entre le diagnostic initial de cancer et la première métastase osseuse étaient de 2,1 mois dans le groupe dénosumab versus 2,9 mois dans le groupe acide zolédronique. Une chimiothérapie avait été réalisée chez 84% des patients, de façon similaire dans les deux groupes. Des métastases viscérales étaient présentes chez 474 (54%) versus 448 (50%) patients. Trois lésions métastatiques osseuses ou plus ont été objectivées chez 137 (15,5%) versus 144 (16,2%) patients. La proportion de patients ayant expérimenté une complication d'une métastase osseuse (fracture, compression médullaire, chirurgie ou radiothérapie osseuse) avant l'inclusion dans l'étude était similaire dans les deux groupes (50%).

Résultats

L'étude a été réalisée sur 34 mois pour atteindre le nombre d'événements nécessaires. Dans le groupe acide zolédronique, un ajustement de posologie en raison d'une fonction rénale altérée à l'inclusion a été fait chez 152 (17,3%) patients. Chez 78 (8,9%) des patients du groupe traité par acide zolédronique, des perfusions n'ont pas été réalisées à cause d'une élévation de la créatinine plasmatique.

Le dénosumab a été non inférieur à l'acide zolédronique pour prévenir le premier événement osseux, sans que la supériorité n'ait été démontrée : le HR a été de 0,84 [0,72 ; 1,00] ($p=0,0011$) dans la population *per protocol* (PP) et de 0,84 [0,71 ; 0,98] ($p=0,0007$) dans la population en ITT. Le délai médian de survenue du premier événement osseux a été de 20,6 mois avec le dénosumab versus 16,3 mois avec l'acide zolédronique. Un « premier événement osseux » a été observé chez 278/886 patients (31,4%) dans le groupe dénosumab versus 323/890 (36,3%) dans le groupe acide zolédronique. Le risque de développer un « premier événement osseux et les suivants » a été similaire dans les deux groupes (HR : 0,90 [0,77-1,04]). Au total 392 événements osseux ont été rapportés dans le groupe dénosumab et 436 dans le groupe acide zolédronique. La survie globale (HR: 0,95 [0,83-1,08]) et le délai de progression de la maladie (HR: 1,00 [0,89-1,12]) ont été similaires dans les deux groupes.

Une analyse post-hoc a suggéré une surmortalité chez les patients ayant un myélome multiple traité par dénosumab (23/87) par rapport à l'acide zolédronique (13/93)⁴.

3.1.4. Analyse regroupée des trois études de phase III

Un regroupement des données d'efficacité chez 5723 patients issues des 3 études de phase III a été effectué : 2862 dans le groupe dénosumab et 2861 dans le groupe acide zolédronique. Aucune interaction traitement-efficacité/étude sur le délai jusqu'au premier

⁴ La prévention de complications osseuses chez les patients atteints d'un myélome multiple n'est pas une indication thérapeutique de XGEVA selon le libellé de l'AMM européenne.

événement osseux et le délai de survenue du premier événement osseux et des événements osseux ultérieurs n'a été mise en évidence.

Au total, le dénosumab a été supérieur à l'acide zolédronique pour retarder la survenue du premier événement osseux (HR : 0,83 [0,76 – 0,90]). Le délai médian du premier événement osseux a été de 27,7 mois dans le groupe dénosumab versus 19,4 mois dans le groupe acide zolédronique. Le risque du « premier événement osseux et des événements ultérieurs » a été plus faible dans le groupe dénosumab que dans le groupe acide zolédronique (HR : 0,82 [0,75-0,89]).

Le dénosumab a été plus efficace que l'acide zolédronique pour prévenir le risque de fracture pathologique et le recours à la radiothérapie osseuse. Les risques de compression médullaire et de recours à la chirurgie osseuse, qui sont des événements moins fréquents, n'ont pas été significativement différents entre les deux groupes (figure 1).

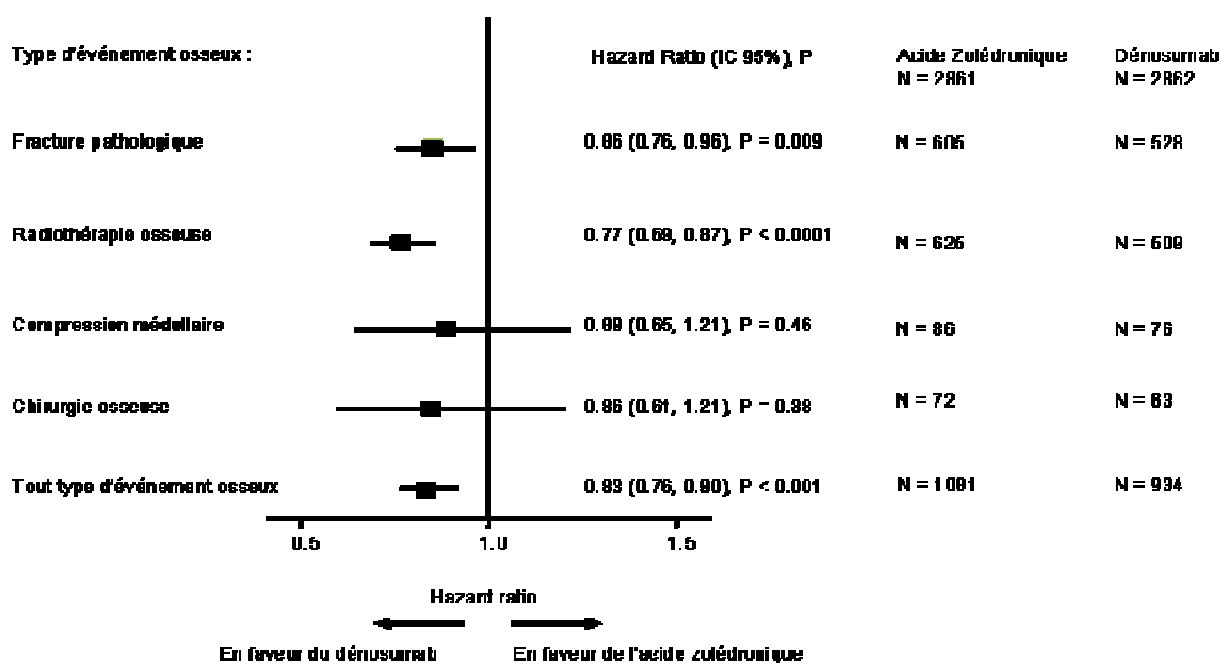


Figure 1 : Effets spécifiques du dénosumab versus acide zolédronique sur chacun des risques composant le critère « événement osseux ».

La Commission de la transparence souligne que la réalisation d'une analyse regroupée des données permet de vérifier l'homogénéité de la quantité d'effet du dénosumab entre les trois essais, de vérifier l'homogénéité de l'effet du dénosumab sur les différents événements qui composent le critère de jugement principal, et d'estimer une quantité d'effet sur la population des trois essais.

Cependant, la Commission rappelle que trois essais indépendants ont été réalisés. Trois démarches hypothético-déductives distinctes ont été suivies pour soumettre à l'épreuve de la réfutation trois hypothèses distinctes. Seulement deux études ont démontré la supériorité du dénosumab par rapport à l'acide zolédronique. Une étude des données regroupées ne saurait faire conclure dans une démarche fréquentiste à la supériorité du dénosumab sur l'acide zolédronique dans chacune des populations étudiées, notamment dans la population de l'étude 20050244 où seule la non-infériorité a été démontrée.

3.2. Tolérance

3.2.1. Données issues des études cliniques de phase III

Dans le cadre des 3 études de phase III, 2841 patients ont été exposés au dénosumab utilisé comme traitement de support d'une pathologie tumorale et 2836 patients à l'acide zolédronique. L'exposition au dénosumab a dépassé 2 ans chez 540 patients (19%), très rarement 3 ans (0,4%).

Le nombre de patients ayant eu un événement indésirable considéré comme lié à l'utilisation du médicament a été de 827 (29,1%) dans le groupe dénosumab versus 940 (33,1%) dans le groupe acide zolédronique. Ces effets indésirables ont été graves chez 147 (5,2%) patients du groupe dénosumab versus 108 (3,8%) patients du groupe acide zolédronique. Ils ont conduit au décès chez 16 (0,6%) patients ayant reçu le dénosumab versus 10 (0,4%) patients ayant reçu l'acide zolédronique. Un arrêt de traitement a été motivé par un événement indésirable chez 12,4 % des patients du groupe dénosumab et 13,1% des patients du groupe acide zolédronique.

Les hypocalcémies (9,6% versus 5,0%) et les dyspnées (20,6% versus 17,9%) ont été plus souvent rapportées avec le dénosumab qu'avec l'acide zolédronique. A l'inverse, il y a eu moins de fièvre (14,4% versus 19,8%), d'anémie (27,1% versus 30,3%), de douleurs osseuses (19,9% versus 22,5%), de constipation (21,2% versus 23,6%), de douleurs articulaires (20,1% versus 22,3%) et de frissons (1,9% versus 4,1%) dans le groupe dénosumab que dans le groupe acide zolédronique.

Ostéonécroses de la mâchoire : les patients à plus haut risque de développer cette complication n'ont pas été inclus dans ces études de phase III. L'incidence des ostéonécroses de la mâchoire a été de 52/2841 (1,8%) chez les patients traités par dénosumab et de 37/2836 (1,3%) chez ceux traités par l'acide zolédronique. Cette différence n'est pas statistiquement significative. L'incidence des cas sévères de grade ≥ 3 a été similaire de 0,4% dans chaque bras.

Tableau 13 : incidences des ostéonécroses de la mâchoire.

	Dénosumab	Acide Zolédronique
Etude 20050136 (cancer du sein)	20/1020 (2,0%)	14/1013 (1,4%)
Etude 20050103 (cancer de la prostate)	22/943 (2,3%)	12/945 (0,8%)
Etude 20050244 (autres tumeurs et myélome multiple)	10/878 (1,1%)	11/878 (1,3%)
Analyse des données groupées	52/2841 (1,8%)	37/2836 (1,3%)

Infections : les incidences dans les deux groupes ont été similaires à l'exception des infections staphylococciques plus fréquentes avec le dénosumab que l'acide zolédronique (0,5% versus 0,2%).

Toxicité rénale : il y a eu moins d'événements indésirables rénaux avec le dénosumab que l'acide zolédronique.

Chez les patients avec une clairance de la créatinine > 60 mL/min, 7,6% des patients ont expérimenté un événement de néphrotoxicité versus 9,0% avec l'acide zolédronique. Les proportions d'insuffisance rénale apparue sous traitement ont été de 2,1% versus 2,7%.

Chez les patients avec une clairance de la créatinine ≤ 60 mL/min, 16,9% des patients ont expérimenté un événement de néphrotoxicité avec le dénosumab versus 24,7% avec l'acide zolédronique. Les proportions d'insuffisance rénale apparue sous traitement ont été de 5,2% versus 8,1%.

L'insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min était un critère de non inclusion dans les trois études de phase III afin de respecter la clause d'ambivalence⁵. Les données de tolérance du dénosumab dans cette population sont limitées.

3.2.2. Plan de gestion des risques

Le plan européen de gestion des risques prévoit, en complément de la pharmacovigilance de routine, la mise en place de questionnaire spécifique pour les risques identifiés que sont les

⁵ L'utilisation de l'acide zolédronique n'est pas recommandée chez des patients ayant une atteinte rénale sévère.

hypocalcémies, les ostéonécroses de la mâchoire et les infections. En complément, un registre post-marketing des ostéonécroses de la mâchoire est prévu aux Etats-Unis, en Scandinavie (étude 20101363) et dans plusieurs pays européens dont la France (étude 20101102). Enfin, un dépistage des anticorps anti-dénosumab sera mis à disposition des médecins qui le demandent.

3.3. Conclusions sur les données cliniques

Le dénosumab a été évalué dans trois études randomisées de phase III, réalisées en double aveugle versus l'acide zolédronique respectivement dans le cancer du sein, dans le cancer de la prostate et dans le myélome multiple ou les autres tumeurs solides. Le critère de jugement principal « événement osseux » est un critère composite regroupant « la survenue d'une fracture pathologique ou d'une, compression médullaire ou la nécessité d'une radiothérapie osseuse ou d'une chirurgie osseuse ». La non-infériorité devait d'abord être établie puis en cas de non infériorité du dénosumab par rapport à l'acide zolédronique la supériorité était testée.

Dans les trois études, pour être inclus les patients devaient avoir au moins une métastase osseuse. Les critères de non inclusion étaient essentiellement liés à la sécurité d'emploi des traitements (maladie bucco-dentaire et fonction rénale). Les patients devaient avoir une espérance de vie > 6 mois et un indice de performance < 3.

Dans l'étude chez 2046 patients ayant un cancer du sein, sur un suivi de 34 mois, le dénosumab a été supérieur à l'acide zolédronique pour prévenir le premier événement osseux (HR 0,82 [0,71-0,95]). Le délai médian de survenue d'un événement osseux a été de 26,4 mois dans le groupe acide zolédronique et n'a pas été atteint dans le groupe dénosumab.

Dans l'étude chez 1901 patients ayant un cancer de la prostate, le dénosumab a été supérieur à l'acide zolédronique pour prévenir le premier événement osseux (HR 0,82 [0,71-0,95]). Le délai médian de survenue d'un événement osseux a été de 17,1 mois dans le groupe acide zolédronique et 20,7 mois dans le groupe dénosumab.

Dans l'étude chez 1776 patients ayant une tumeur solide autre que mammaire et prostatique ou ayant un myélome multiple, le dénosumab a été non inférieur à l'acide zolédronique pour prévenir le premier événement osseux (HR 0,84 [0,71-0,98]). Le délai médian de survenue d'un événement osseux a été de 16,3 mois dans le groupe acide zolédronique et 20,6 mois dans le groupe dénosumab.

Dans ces trois études, la survie globale et la durée de progression de la maladie ont été similaires dans les groupes dénosumab et acide zolédronique. Une analyse post-hoc a suggéré une surmortalité chez les patients ayant un myélome multiple traité par dénosumab (23/87) par rapport à l'acide zolédronique (13/93) . En conséquence, la prévention des complications osseuses chez les patients atteints d'un myélome multiple ne fait pas partie de l'indication thérapeutique de la spécialité.

Des événements indésirables ont été rapportés chez 29,1% patients du groupe dénosumab et 33,1% dans le groupe acide zolédronique. Ils ont motivé l'arrêt du médicament chez respectivement 12,4 % et 13,1% des patients. Les événements indésirables plus souvent rapportés avec le dénosumab qu'avec l'acide zolédronique ont été : hypocalcémie, dyspnée, ostéonécrose de la mâchoire, réaction d'hypersensibilité.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les complications osseuses (fracture pathologique, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez les patients ayant des tumeurs solides avec métastases osseuses sont fréquentes, notamment dans le cancer du sein et le cancer de la prostate à des stades avancés. Ces complications peuvent lourdement affecter la qualité de vie des patients. Elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital, notamment les compressions médullaires. La radiothérapie et la chirurgie osseuse peuvent être associées à un sur-risque de morbi-mortalité.

XGEVA est un traitement préventif des complications osseuses chez les patients ayant une tumeur solide avec métastase osseuse.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique.

Le fardeau de santé publique représenté par les patients relevant de l'indication (patients atteints de tumeurs solides avec métastases osseuses) peut être considéré comme important.

Retarder, chez ces patients, les complications liées à la présence de métastases osseuses et réduire la douleur liée à l'ostéolyse est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique⁶, Plan cancer 2009-2013).

Au vu des données des essais cliniques, il est attendu de la spécialité XGEVA un impact faible en termes de morbidité par rapport aux traitements existants notamment au ZOMETA.

La spécialité XGEVA devrait donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour cette spécialité dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par XGEVA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

XGEVA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'acide zolédronique, en termes d'efficacité sur les complications osseuses des métastases chez les patients ayant un cancer du sein ou un cancer de la prostate avec des métastases osseuses.

XGEVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à l'acide zolédronique dans la prévention des complications osseuses chez les patients ayant d'autres types de tumeurs solides avec des métastases osseuses.

⁶ Loi de Santé Publique 2004 : Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : *objectif 49 [rapport_DREES_indicateurs - juillet 2005]*

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique de référence :

La prise en charge des métastases osseuses repose sur les traitements spécifiques de la tumeur primitive (cytotoxiques, thérapies ciblées), les traitements locaux par chirurgie et/ou radiothérapie (en cas de douleur osseuse non contrôlée par les antalgiques ou de métastase osseuse à haut risque fracturaire ou risque de compression médullaire) et les médicaments agissant spécifiquement sur la minéralisation (bisphosphonates).

Les bisphosphonates sont indiqués en cas de métastase osseuse confirmée radiologiquement pour :

- traiter l'hypercalcémie maligne et/ou la douleur
- prévenir les complications osseuses des métastases (fractures, compressions médullaires, nécessité de recourir à une chirurgie osseuse ou une radiothérapie osseuse).

Les bisphosphonates les plus utilisés en pratique dans cette situation sont l'acide zolédronique et l'acide pamidronique administré en perfusion I.V. La durée de perfusion de 15 minutes environ nécessaire pour administrer l'acide zolédronique le fait préférer à l'acide pamidronique qui doit être administré sur au moins 2 heures. Une supplémentation calcique et en vitamine D doit être associée aux bisphosphonates. Il n'existe pas de durée de traitement recommandée à ce jour.

En cas d'insuffisance rénale sévère, l'acide zolédronique et l'acide pamidronique n'étant pas recommandés, le choix est l'acide ibandronique administré à une posologie adaptée.

Place du dénosumab 120 mg (XGEVA) dans la stratégie thérapeutique :

XGEVA constitue une alternative aux bisphosphonates avec cependant une démonstration d'un niveau d'efficacité supérieur sur les complications osseuses des métastases du cancer du sein et de la prostate.

4.4. Population cible

En 2010, l'incidence des tumeurs solides a été de 357 500 nouveaux cas, dont 71 500 cancers de la prostate, 52 500 cancers du sein et 37 000 cancers du poumon⁷.

Cancer de la prostate

Le stade métastatique est de l'ordre de 20% dans le cancer de la prostate⁸ soit 14 300 cas. La proportion de patients ayant une localisation osseuse parmi l'ensemble des patients au stade métastatique est estimée entre 63 et 79% (données Louis Harris 2007).

L'incidence des patients ayant un cancer de la prostate et relevant de l'indication est estimée entre 9 000 et 11 500 patients.

Cancer du sein

Le stade métastatique d'emblée représente 5% à 15% des cas, soit environ 5 250 nouveaux cas et le stade métastatique après évolution locale représente 28% des cas, soit 14 700 cas^{9,10}.

La proportion de patients ayant une localisation osseuse parmi l'ensemble des patients au stade métastatique est estimée entre 41 et 57% (données Louis Harris 2007).

L'incidence des patients ayant un cancer du sein et relevant de l'indication est estimée entre 8 000 et 11 400 patients.

⁷ La situation du cancer en France en 2010. InCA. www.e-cancer.fr

⁸ Bauvin E, Soulie M, Menegoz F, Mace-Lesec'h J, Buemi A, Velten M, Villers A, Grosclaude P. Medical and nonmedical determinants of prostate cancer management: a population-based study. Eur J Cancer. 2003 Nov;39(16):2364-71.

⁹ enquête FNCLCC

¹⁰ FRANCIM

Autres tumeurs solides, notamment cancer du poumon

L'incidence des patients ayant une tumeur solide, hors cancer du sein et prostate, et relevant de l'indication est estimée à environ 13 000 patients, dont 8 000 sont des cancers du poumon (données Louis Harris 2007).

Au total, la population cible du XGEVA est comprise entre 30 000 et 36 000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement: il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement: 100 %