

## **XGEVA<sup>MC</sup> – Prévention des événements osseux (cancer de la prostate)**

**FÉVRIER 2012**

**Marque de commerce :** XGEVA

**Dénomination commune :** Denosumab

**Fabricant :** Amgen

**Forme :** Solution injectable sous-cutanée

**Teneur :** 120 mg/1,7 ml

### **Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception**

---

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le denosumab, offert en solution pour injection sous-cutanée, est un anticorps monoclonal humain anti-RANKL (*receptor activator of nuclear  $\kappa$  B ligand*). Le RANKL est un médiateur essentiel de la formation, de la fonction et de la survie des ostéoclastes impliqués dans la résorption osseuse. Le denosumab est indiqué « pour réduire le 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 ». La présente évaluation concerne son usage dans le traitement du cancer de la prostate. L'acide zolédronique (Zometa<sup>MC</sup>), utilisé aux mêmes fins dans ce type de néoplasie, ne figure pas sur les listes de médicaments. Bien que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ait reconnu sa valeur thérapeutique pour cet usage, il ne satisfaisait pas aux critères économique et pharmacoéconomique. Quant au pamidronate (Aredia<sup>MC</sup> et autres) inscrit sur les listes de médicaments, son efficacité n'a pas été démontrée pour la prévention des événements osseux dans le cas du cancer de la prostate. Il s'agit de la première évaluation du denosumab par l'INESSS. Notons qu'il fait l'objet, dans le présent avis, d'une autre recommandation pour la prévention des événements osseux, cette fois en lien avec le cancer du sein.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Parmi les publications analysées, l'étude de Fizazi (2011) a été retenue pour apprécier la valeur thérapeutique du denosumab.

L'essai de Fizazi est une étude multicentrique, à répartition aléatoire, en double insu avec double placebo. Elle compare le denosumab à l'acide zolédronique, administrés pour retarder ou prévenir les événements osseux chez 1 904 patients atteints d'un cancer de la prostate réfractaire à la castration et porteurs d'au moins une métastase osseuse. Par événement osseux, on entend les fractures pathologiques, la radiothérapie osseuse, la chirurgie osseuse ou la compression médullaire, survenues au cours de l'étude. Les sujets devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2 et ne pas avoir reçu de bisphosphonates pour prévenir les complications de leurs métastases. Le devis est conçu pour démontrer d'abord la non-infériorité du denosumab par rapport à son comparateur, et ensuite sa supériorité.

Les participants, répartis en deux groupes, ont reçu toutes les quatre semaines, soit une injection sous-cutanée de 120 mg de denosumab et une perfusion intraveineuse d'un placebo, soit une perfusion intraveineuse de 4 mg (ou moins en cas d'insuffisance rénale) d'acide

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

zolédronique et une injection sous-cutanée d'un placebo. Les principaux résultats d'efficacité obtenus au moment de l'analyse primaire, selon une analyse en intention de traiter, sont les suivants :

- le temps médian avant la survenue du premier événement osseux sous traitement est plus long avec le denosumab : 20,7 mois contre 17,1 mois avec l'acide zolédronique, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,82 (IC95 % : 0,71 à 0,95;  $p = 0,0002$  [valeur ajustée pour des analyses multiples] pour la non-infériorité et  $p = 0,008$  [valeur ajustée pour des analyses multiples] pour la supériorité);
- le risque de développer de multiples événements osseux au cours de l'étude est réduit de 18 % avec le denosumab par rapport à l'acide zolédronique, pour un rapport des taux d'incidence (*rate ratio*) de 0,82 (IC95 % : 0,71 à 0,94;  $p = 0,008$  [valeur ajustée pour des analyses multiples] pour la supériorité);
- la survie globale et le délai avant la progression de la maladie sont semblables avec les deux traitements ( $p = 0,65$  et  $p = 0,30$ , respectivement).

En ce qui concerne l'innocuité, l'incidence des effets indésirables est semblable dans les deux groupes (97 %), tout comme celle des effets indésirables graves (environ 60 %). Plusieurs d'entre eux peuvent être liés à la toxicité des thérapies concomitantes permises, telle la chimiothérapie, ou à des complications de la maladie en soi. Il devient donc difficile de départager ceux qui sont exclusivement en lien avec les médicaments administrés. On remarque cependant que plus de personnes éprouvent des réactions aiguës au cours des trois premiers jours de traitement (syndrome grippal, fièvre, frissons, arthralgies, etc.) avec l'acide zolédronique (18 % contre 8 %). En contrepartie, l'hypocalcémie, souvent transitoire et sans séquelle clinique, est survenue plus souvent avec le denosumab (13 % contre 6 %). Contrairement à ce que l'on observe dans le cas du cancer du sein, la fréquence des effets indésirables potentiellement en lien avec la toxicité rénale est semblable avec les deux traitements (environ 15 %).

Le devis de cette étude est jugé de bonne qualité méthodologique. Notons cependant que l'attrition des sujets est élevée au moment de l'analyse primaire, soit une perte de plus de 75 % des patients. Dans un tel cas, l'analyse *per protocole* est prise en considération. Selon des données non publiées fournies par le fabricant, il s'avère que celle-ci corrobore les résultats obtenus selon l'analyse en intention de traiter pour les deux premiers paramètres d'efficacité précités. Dans ces circonstances, l'INESSS est d'avis que l'efficacité du denosumab est légèrement supérieure à celle de l'acide zolédronique chez la clientèle ciblée. En conséquence, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du denosumab pour prévenir les événements osseux chez les personnes atteintes d'un cancer de la prostate résistant à la castration et présentant au moins une métastase osseuse.

#### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le prix d'une fiole contenant 120 mg de denosumab en solution pour injection sous-cutanée est de 538 \$. Le coût annuel d'un traitement avec ce produit, administré toutes les quatre semaines, s'élève à 7 106 \$. Il est égal ou inférieur à celui de l'acide zolédronique selon qu'il est donné toutes les trois semaines (9 293 \$) ou toutes les quatre semaines (7 106 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-utilité non publiée est analysée. Le denosumab est comparé à l'acide zolédronique pour la prévention des événements osseux

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

chez des adultes présentant des métastases osseuses consécutives au cancer de la prostate. Cette analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov simulant des cycles de quatre semaines et comprenant trois états de santé, soit des sujets sous traitement, sans traitement ou décédés;
- un horizon temporel à vie;
- des données d'efficacité et d'innocuité provenant de l'étude de Fizazi;
- des valeurs d'utilité, non publiées, associées aux complications osseuses provenant du questionnaire EQ-5D de l'essai de Fizazi;
- une perspective d'un ministère de la santé incluant les coûts médicaux directs, soit ceux des médicaments, des ressources médicales et des complications osseuses, ainsi qu'une perspective sociétale pour laquelle les coûts indirects associés aux déplacements des patients sont ajoutés.

**Ratios coût-utilité différentiels du denosumab comparativement à l'acide zolédronique pour la prévention des événements osseux chez des adultes présentant des métastases osseuses consécutives à un cancer de la prostate résistant à la castration**

Denosumab comparativement à	Fabricant				INESSS
	Différence d'événements osseux	Différence de QALY	Différence de coûts	Ratio coût-utilité	Ratio coût-utilité
<b>PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ – HORIZON À VIE</b>					
Acide zolédronique	■	■	■	■ <sup>a</sup>	Dominance <sup>b</sup>
<b>PERSPECTIVE SOCIÉTALE – HORIZON À VIE</b>					
Acide zolédronique	■	■	■	■ <sup>a</sup>	Dominance <sup>c</sup>
Analyses de sensibilité	■ Probabilité d'être coût-efficace : ■				nd

- a Le denosumab ■.
- b Le denosumab présente un avantage de ■ QALY gagné pour une économie de ■ par rapport à l'acide zolédronique.
- c Le denosumab présente un avantage de ■ QALY gagné pour une économie de ■ par rapport à l'acide zolédronique.
- nd Non disponible

Le type d'analyse retenu est jugé pertinent et sa méthodologie est adéquate. Toutefois, elle présente certaines limites dont :

- les coûts incertains associés au traitement des complications osseuses provenant d'une étude rétrospective de dossiers dont peu de patients sont atteints d'un cancer de la prostate;
- les coûts d'administration retenus pour les perfusions de l'acide zolédronique sont plus élevés que ceux d'une perfusion réalisée dans un CLSC, lieu d'administration le plus fréquent en pratique québécoise;
- les coûts retenus pour la gestion de certains effets indésirables ne reflètent pas les pratiques québécoises.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Par ailleurs, la différence des coûts d'administration entre les deux produits et la réduction du nombre de complications osseuses sont à l'origine d'une grande part des économies de coûts dans le modèle. Ces paramètres ont donc fait l'objet d'analyses par l'INESSS. Elles ont permis de confirmer que, dans la majorité des scénarios où la comparaison utilise une mesure d'efficacité en années de vie pondérées par la qualité, le denosumab est plus efficace à moindre coût comparativement à l'acide zolédronique. En somme, le denosumab est jugé coût-efficace comparativement au comparateur choisi par le fabricant.

Toutefois, dans le passé, l'INESSS avait conclu que l'acide zolédronique n'était pas coût-efficace par rapport à un placebo pour prévenir les événements osseux chez les patients atteints du cancer de la prostate avec métastases osseuses. C'est pourquoi ce produit n'est pas inscrit sur les listes de médicaments pour cette population. Néanmoins, l'usage de l'acide zolédronique est actuellement pratique courante pour cette indication. De surcroît, il n'y a présentement aucune thérapie inscrite sur les listes de médicaments pour cette indication.

Comme l'efficacité de l'acide zolédronique comparativement au placebo n'a pas été reconnue par l'INESSS, une comparaison indirecte entre le denosumab et un placebo aurait été souhaitable. Cependant, l'ampleur des bénéfices préalablement constatés pour les bisphosphonates intraveineux, entre eux et contre placebo, pour diverses tumeurs solides, permet de conclure que l'efficacité différentielle du denosumab justifie son coût de traitement.

En conséquence, l'INESSS est d'avis que le denosumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour prévenir les événements osseux chez les patients atteints d'un cancer de la prostate réfractaire à la castration et porteurs d'au moins une métastase osseuse.

**CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

Le denosumab se distingue notamment des bisphosphonates par son mode d'administration, sa voie d'élimination et son profil d'effets indésirables. Bien que l'injection sous-cutanée du denosumab doive se faire par une personne ayant reçu une formation adéquate à cet effet, la mobilisation des ressources professionnelles est tout de même moindre pour cet agent comparativement à ce qu'exige l'administration d'une perfusion d'acide zolédronique. Par ailleurs, la néphrotoxicité associée aux bisphosphonates exige un monitoring régulier de la fonction rénale en cours de traitement, alors que le denosumab ne nécessite aucun ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale. Cette particularité prend d'autant plus d'importance que les hommes atteints du cancer de la prostate sont plus à risque de développer de l'insuffisance rénale en raison de la localisation du cancer qui est susceptible de comprimer les structures du système urinaire.

Par ailleurs, on ne peut ignorer que l'acide zolédronique est actuellement remboursé pour cette indication, chez plusieurs centaines d'hommes, dans le cadre de la mesure du patient d'exception qui est incluse dans le régime général d'assurance médicaments (RGAM). Ainsi, l'INESSS estime que l'acide zolédronique constitue un comparateur possible dans ce contexte particulier.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'impact budgétaire présenté par le fabricant est basé sur la prévalence des patients présentant un cancer de la prostate avec métastase osseuse et résistant à la castration. Le denosumab serait utilisé à la dose de 120 mg toutes les 4 semaines pour une moyenne de [REDACTED] administrations par personne. Il est estimé que le marché du traitement préventif des événements osseux consécutifs aux métastases osseuses faisant suite à un cancer de la prostate [REDACTED]. Ainsi, alors que dans une situation de *statu quo* ce marché [REDACTED] il est prévu que [REDACTED] la première année, [REDACTED] la deuxième année et [REDACTED] la troisième, à la suite de l'ajout du denosumab. La proportion de patients traités avec ce dernier serait de [REDACTED] la première année, de [REDACTED] la deuxième année et de [REDACTED] la troisième année.

**Impact budgétaire de l'inscription de XGEVA<sup>MC</sup> en médicament d'exception sur la Liste de médicaments pour la prévention des événements osseux dans les cas de cancer de la prostate avec métastase osseuse et résistant à la castration**

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant <sup>a</sup>	RAMQ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans : le plus élevé			[REDACTED]
		Pour 3 ans : le plus faible			[REDACTED]
INESSS <sup>b</sup>	RAMQ	112 464 \$	452 441 \$	877 926 \$	1 442 831 \$

a Estimation tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût des services professionnels du pharmacien

b Coûts additionnels estimés pour le denosumab inscrit en médicament d'exception tenant compte de la réduction des coûts en acide zolédronique par la mesure du patient d'exception. Estimation tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 \$

Les prévisions présentées sont jugées sous-estimées. Ainsi, certaines hypothèses sont modifiées, soit :

- la proportion de patients présentant des métastases osseuses à la suite d'un cancer de la prostate est augmentée;
- une croissance du marché des médicaments utilisés pour la prévention des événements osseux dans les cas de cancer de la prostate est appliquée dès la première année d'inscription du denosumab;
- les parts de marché que s'appropriera le denosumab sont augmentées;
- un nombre plus élevé de traitements par patient est retenu pour le denosumab comparativement à l'acide zolédronique, en raison de son mode d'administration par voie sous-cutanée plus facile.

Rappelons que l'acide zolédronique est remboursé actuellement dans le cadre du RGAM, à certaines conditions, pour la prévention des événements osseux chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate avec métastase osseuse et résistant à la castration. En effet, par le biais de la mesure du patient d'exception, des coûts d'environ 1,3 M\$ ont été imputés au budget de la RAMQ pour cette clientèle, pour la période du 1<sup>er</sup> septembre 2010 au 31 août 2011. Notons que malgré l'inscription du denosumab, l'acide zolédronique continuera probablement d'être autorisé dans le cadre de la mesure du patient d'exception pour la clientèle visée. Il est estimé que les dépenses brutes qui y sont attachées pourraient être de 1,3 M\$ la première année, d'un peu moins de 1 M\$ la deuxième pour diminuer à près de 750 000 \$ la troisième année, pour un total de 3,1 M\$ pour l'ensemble des trois années.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Par contre, une certaine proportion des personnes sous traitement avec l'acide zolédronique sont susceptibles de changer de traitement pour le denosumab, en raison de considérations cliniques individuelles. En tenant compte de ce transfert et des hypothèses modifiées précitées, les dépenses brutes prévues en remboursement du denosumab sont estimées à un peu plus de 500 000 \$ la première année, un peu plus de 2 M\$ la deuxième année et 2,8 M\$ la troisième, pour un total de 5,3 M\$ pour ces trois années. Finalement, il est estimé que l'impact financier total net sur les dépenses au budget de la RAMQ pour la portion publique du régime général d'assurance médicaments consiste en des coûts additionnels d'environ 1,4 M\$ pour les trois années suivant l'inscription du denosumab.

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout de XGEVA<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

- ◆ pour la prévention des événements osseux chez les personnes atteintes d'un cancer de la prostate résistant à la castration et présentant au moins une métastase osseuse;

#### **PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE**

- **Fizazi K, Carducci M, Smith M, et coll.** Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).