

QUADRAMET^{MC} – Traitement de la douleur liée aux métastases osseuses

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Quadramet

Dénomination commune : Samarium Sm-153 lexidronam

Fabricant : Superna

Forme : Solution pour injection intraveineuse

Teneur : 50 ± 5 mCi/ml (3 ml)

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Quadramet^{MC} est un agent radiopharmaceutique, constitué d'un complexe de samarium-153 radioactif et d'un agent chélateur, qui s'administre par voie intraveineuse. Il est indiqué « pour le soulagement de la douleur osseuse chez des patients avec des métastases osseuses multiples confirmées par une scintigraphie osseuse isotopique positive ». Son mécanisme d'action demeure inconnu, mais on sait qu'il se concentre dans les endroits de renouvellement accéléré de la masse osseuse. La douleur osseuse peut être soulagée par différents agents inscrits sur les listes de médicaments, notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des analgésiques opioïdes et non opioïdes, selon son intensité. D'autres agents systémiques, incluant la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les bisphosphonates, peuvent aussi être utilisés comme mesures palliatives. Quelques agents radiopharmaceutiques, en l'occurrence le strontium-89 et le phosphore-32, figurent sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour cette indication, mais ils sont peu utilisés, les cliniciens privilégiant plutôt la radiothérapie. Il s'agit de la première évaluation de Quadramet^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de Serafini (1998) et de Sartor (2004 et 2007) ont été retenues pour apprécier la valeur thérapeutique du samarium-153.

Efficacité contre un placebo

Les études de Serafini et de Sartor (2004), d'une durée de 16 semaines, à répartition aléatoire et à double insu, comparent l'efficacité et l'innocuité d'une injection de samarium-153 à celles d'un placebo, pour le soulagement de la douleur liée à des métastases osseuses multiples, détectées à la scintigraphie osseuse. Les sujets sont atteints de diverses néoplasies primaires et n'ont pas obtenu de réponse satisfaisante à un traitement standard ou ont récidivé après une rémission clinique induite par un tel traitement. Notons qu'à partir de la semaine 4, l'insu n'est plus préservé pour les sujets qui n'ont pas répondu au traitement. Les participants ont rapporté leur score de douleur ainsi que la prise d'analgésiques opioïdes. Dans l'essai de Sartor (2004), la douleur devait être suffisamment intense pour que le score, évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogue (EVA) de 100 mm, soit supérieur à 30 mm ou que la douleur soit traitée avec un analgésique opioïde à une dose quotidienne équivalant à au moins 60 mg de morphine par voie orale. Dans celui de Serafini, ces éléments ne sont pas exigés.

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).

Analyse de l'étude de Serafini

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude de Serafini à la semaine 4, avec la dose de 1 mCi/kg approuvée par Santé Canada, sont les suivants :

- La variation moyenne de l'aire sous la courbe de douleur, dérivée des scores obtenus sur l'EVA, indique un meilleur soulagement avec le samarium-153 comparativement au placebo (-8,9 contre 0,27 (source : monographie); $p < 0,034$).
- Le pourcentage de sujets ayant éprouvé un soulagement de la douleur, selon l'évaluation globale du médecin sur une échelle de six points, est supérieur avec le samarium-153 (environ 60 % par rapport à environ 40 % avec le placebo; $p < 0,016$).
- Le pourcentage de sujets ayant eu un soulagement marqué ou complet de leur douleur est supérieur numériquement avec le samarium-153, soit 31 % comparativement à 14 % avec le placebo (aucune analyse statistique).
- Le ratio de la consommation d'opioïdes à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale est semblable dans les deux groupes ($p > 0,093$).

L'analyse de cette étude révèle certaines lacunes, en l'occurrence :

- Les critères d'inclusion sont muets au regard d'un seuil minimal de douleur requis, de la nécessité d'avoir pris au préalable des analgésiques de façon optimale sans succès ou de la définition d'un échec préalable à ceux-ci.
- Le dosage des analgésiques devait être ajusté dans les 10 à 14 jours précédant l'administration des traitements pour arriver à un contrôle de la douleur. De plus, la publication ne fait référence à aucune consigne concernant leur usage au cours de l'étude en cas de soulagement.
- Les caractéristiques de base de la population ne mentionnent pas le score initial de douleur sur l'EVA pour pouvoir en apprécier l'intensité et le soulagement.
- La méthode de calcul de la surface sous la courbe de la douleur n'est pas détaillée, ni la variation minimale jugée cliniquement significative. De plus, l'utilisation de la variation de la surface sous la courbe, comme paramètre d'évaluation du soulagement de la douleur, est peu répandue.
- L'information concernant la réponse à la radiothérapie est absente chez les participants qui en ont reçu avant le samarium-153 ou encore les raisons empêchant à nouveau son usage, car c'est actuellement le traitement utilisé par la communauté médicale.

Analyse de l'étude de Sartor (2004)

Les principaux résultats d'efficacité obtenus dans cette étude au cours des quatre premières semaines, avec la dose de 1 mCi/kg, sont les suivants :

- La variation moyenne de l'aire sous la courbe de la douleur, dérivée des scores obtenus sur l'EVA, indique un meilleur soulagement aux semaines 2, 3 et 4 avec le samarium-153 comparativement au placebo ($p < 0,05$).
- La variation moyenne de l'aire sous la courbe de la douleur, dérivée des scores obtenus à l'aide d'une échelle non linéaire descriptive de l'intensité de la douleur (PDS), indique un meilleur soulagement chaque semaine avec le samarium-153 comparativement au placebo ($p < 0,05$).
- La consommation journalière d'opioïdes a diminué d'environ 20 mg de morphine avec le samarium-153 et a augmenté d'environ 20 mg avec le placebo, à la semaine 4 ($p < 0,05$).
- Le pourcentage de sujets ayant une réponse complète est supérieur avec l'usage du samarium-153, soit 38 % contre 18 % avec le placebo ($p = 0,008$). La réponse complète est définie par l'obtention, sur l'EVA, d'un score moyen hebdomadaire inférieur à 15 mm

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).

ou d'un score moyen hebdomadaire inférieur à 5 sur l'échelle PDS, associés à l'arrêt des opioïdes.

- Le pourcentage de sujets sans soulagement de la douleur à la semaine 4 est inférieur numériquement avec le samarium-153, soit 35 % contre 55 % avec le placebo (aucune analyse statistique).

L'analyse de cette étude révèle certaines lacunes. Elles recourent celles observées dans l'étude de Serafini. Il s'agit du manque d'information en lien avec la constatation d'un échec préalable à un traitement analgésique optimal et de sa définition, les scores initiaux obtenus avec les deux échelles de douleur, la méthode de calcul des surfaces sous la courbe de la douleur et la radiothérapie.

En résumé, l'étude de Serafini présente plusieurs limites méthodologiques, alors que celle de Sartor (2004), quoiqu'elle présente également quelques limites, est acceptable pour démontrer une efficacité contre un placebo. Malgré les lacunes observées, la différence entre les pourcentages de sujets ayant un soulagement marqué ou complet (17 %) dans l'étude de Serafini et celle entre les pourcentages de sujets ayant une réponse complète (20 %) dans l'étude de Sartor (2004) révèlent qu'une dose de samarium-153 soulage la douleur liée aux métastases osseuses. Toutefois, il est difficile de mesurer l'ampleur réelle de l'effet. Par ailleurs, en l'absence d'un comparateur actif, ces essais ne permettent pas d'apprécier la place du samarium-153 parmi les différentes options de traitement de la douleur, entre autres par rapport aux bisphosphonates, à la chimiothérapie et à la radiothérapie, actuellement la thérapie de choix même en présence de lésions multiples.

Efficacité du samarium-153 en doses multiples

L'étude multicentrique et ouverte de Sartor (2007) vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'injections multiples de samarium-153, à la dose de 1 mCi/kg, chez 212 personnes. Celles-ci sont atteintes de divers carcinomes, principalement de la prostate, avec des métastases osseuses douloureuses confirmées à la scintigraphie osseuse. Une nouvelle injection est possible si une amélioration de la douleur est observée 4 semaines après la dose précédente suivie d'une détérioration à la semaine 8, ou plus tard. L'intensité de la douleur est évaluée avec l'échelle numérique validée BPI (*Brief Pain Inventory*). Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité. L'analyse des résultats d'efficacité, dont les paramètres sont secondaires, porte uniquement sur les sujets qui ont reçu plus d'une injection de samarium-153 et sur les trois premières doses. En voici les principaux :

- Sur les 212 participants, 55 (26 %) ont reçu au moins 2 injections de samarium-153, pour une moyenne de 2,4 injections par personne. Parmi ceux-ci, 11 en ont eu au moins 3.
- La réduction des scores de douleur par rapport aux valeurs de base, constatée aux semaines 4 et 8 après chaque dose, est statistiquement significative pour chacune des trois premières doses, à l'exception de celle obtenue à la semaine 8 suivant la troisième dose.
- Une diminution d'au moins deux points du score de la douleur est survenue chez 56 %, 49 % et 50 % des patients, 4 semaines après les doses 1, 2 et 3 respectivement.
- L'intervalle médian entre la première et la deuxième injection est de 140 jours (56-595 jours) et celui entre les subséquentes est de 78 jours (55-574 jours) (aucune analyse statistique).

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).

Tout d'abord, il importe de dire que l'absence de groupe contrôle, de double aveugle, ainsi que le petit nombre de sujets ayant eu plus d'une injection pouvant ainsi affecter la puissance de l'étude, commandent la prudence dans l'interprétation des résultats. On constate une réduction de la durée de la réponse avec la réexposition. En effet, l'intervalle entre les doses a diminué avec le temps et le score de la douleur n'a pas baissé significativement à la semaine 8 suivant la troisième dose. Dans ces circonstances, il aurait été intéressant de documenter, en parallèle, l'évolution des lésions osseuses pour savoir si de nouvelles lésions étaient responsables de la réapparition de la douleur ou s'il s'agissait d'un épuisement de l'effet thérapeutique. Néanmoins, cette étude semble démontrer qu'il pourrait être utile d'administrer le samarium-153 jusqu'à trois reprises.

Innocuité

Les études précitées révèlent que les effets indésirables principaux du samarium-153 sont de nature hématologique, notamment la diminution des plaquettes et des globules blancs. Après une dose, la myélosuppression maximale est notée après trois ou quatre semaines (réduction d'environ 50 % des valeurs de base) et la récupération se fait en huit semaines. Pour les sujets qui ont reçu jusqu'à trois doses, la baisse des globules blancs et des plaquettes, de même que leur nadir, sont semblables à chaque dose. De plus, cette baisse se compare à celle survenue chez les personnes ayant eu une seule dose de samarium-153. La fréquence des effets de grades 3 et 4 sur les globules blancs varie entre 2 % et 7 %, selon le nombre de doses reçues. En ce qui concerne les plaquettes, elle oscille plutôt entre 11 % et 17 %. En contrepartie, il n'y a eu aucun cas de toxicité de grade 3 ou 4 sur les globules blancs et les plaquettes avec le placebo. Somme toute, la toxicité du samarium-153 semble acceptable et non cumulative.

En conclusion, l'INESSS est d'avis qu'une dose de samarium-153 est plus efficace qu'un placebo pour soulager la douleur liée à des métastases osseuses multiples et que l'administration de deux doses supplémentaires pourrait procurer des bénéfices, avec une toxicité acceptable. Cependant, la preuve soumise ne permet pas de statuer sur l'ampleur de l'effet et sur la place du samarium-153 dans l'arsenal thérapeutique disponible pour l'indication demandée. Sa valeur thérapeutique n'est donc pas clairement démontrée.

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Quadramet^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements*, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, et coll.** Safety and efficacy of repeat administration of Samarium Sm-153 leixidronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer* 2007;109(3):637-43.
- **Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et coll.** Samarium-153-leixidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63(5):940-5.
- **Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et coll.** Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using Samarium-153 leixidronam: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1574-81.

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).