

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XGEVA (denosumab), anticorps monoclonal

Progrès thérapeutique mineur dans la prévention des complications osseuses de métastases issues d'un cancer du sein ou de la prostate

L'essentiel

- ▶ XGEVA a l'AMM dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) des tumeurs solides avec métastases osseuses.
- ▶ Sa supériorité par rapport à l'acide zolédronique a été démontrée sur le délai de survenue des complications osseuses de métastases liées à un cancer du sein ou de la prostate. Il apporte un progrès thérapeutique mineur dans ces deux situations.
- ▶ En revanche, XGEVA n'a pas démontré d'avantage clinique sur les complications des métastases liées à d'autres cancers primitifs.

Stratégie thérapeutique

- Les métastases osseuses sont traitées par des médicaments spécifiques de la tumeur primitive (cytotoxiques, thérapies ciblées), chirurgie et/ou radiothérapie.
- Les bisphosphonates sont indiqués en cas de métastase osseuse pour traiter une hypercalcémie maligne et/ou la douleur et en prévention des complications osseuses (fractures, compressions médullaires). L'acide zolédronique et l'acide pamidronique en IV sont les plus utilisés. La durée d'administration (15 minutes) de l'acide zolédronique le fait préférer à l'acide pamidronique (au moins 2 heures). En cas d'insuffisance rénale sévère, l'acide zolédronique et l'acide pamidronique n'étant pas recommandés, le choix est l'acide ibandronique.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
XGEVA est une alternative aux bisphosphonates avec une efficacité supérieure à celles de ces produits sur les complications osseuses des métastases du cancer du sein et de la prostate.

Données cliniques

- Le dénosumab a été évalué dans trois études randomisées, en double aveugle *versus* acide zolédronique, réalisées respectivement chez des patients ayant un cancer du sein, un cancer de la prostate, ou d'autres tumeurs solides ou un myélome multiple. 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, la supériorité était testée.

Dans ces trois études, les patients avaient au moins une métastase osseuse.

- Chez les 2 046 patientes ayant un cancer du sein, le dénosumab a été supérieur à l'acide zolédronique pendant un suivi de 34 mois pour prévenir le premier événement osseux (HR = 0,82 [0,71-0,95]) et retarder son délai médian de survenue (non atteint avec dénosumab *versus* 26,4 mois avec acide zolédronique).

- Chez les 1 901 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]) et retarder son délai médian de survenue (20,7 mois *versus* 17,1 mois).

- Chez les 1 776 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]), mais n'a pas modifié de manière statistiquement significative son délai médian de survenue (20,6 mois *versus* 16,3 mois).

Dans les trois études, le dénosumab a été non inférieur à l'acide zolédronique sur la survie globale et la progression de la maladie.

- Des événements indésirables ont été rapportés chez 29,1 % des patients des groupes dénosumab et 33,1 % des patients des groupes acide zolédronique. Les événements indésirables plus souvent rapportés avec le dénosumab qu'avec l'acide zolédronique ont été: hypocalcémie, dyspnée, réaction d'hypersensibilité. En revanche, fièvre, anémie, douleurs osseuses ou articulaires ont été moins fréquents dans le groupe dénosumab.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XGEVA est important.
- 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.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

