

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
1er juillet 2015****XGEVA 120 mg, solution injectable**

1 flacon en verre de 1,7 ml (CIP : 34009 217 253 8 4)

4 flacons en verre de 1,7 ml (CIP : 34009 580 874 1 7)

Laboratoire AMGEN S.A.S.

DCI	denosumab
Code ATC (2013)	M05BX04 (Autres médicaments agissant sur la minéralisation)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) (B/1) Collectivités (CSP L.5123-2) (B/1 et B/4)
Indication concernée	« Traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère »

SMR	Modéré
ASMR	<p>En tenant compte à la fois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du niveau de démonstration non optimal de l'efficacité (cf. chapitre conclusion et discussion), - de l'absence d'alternative médicamenteuse validée dans cette situation, <p>la commission de la transparence considère que XGEVA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans les tumeurs osseuses à cellules géante, la place du denosumab se situe lorsque la chirurgie, traitement de première intention, est impossible à réaliser ou réalisable au prix d'une morbidité importante.</p> <p>Chez les patients opérables, XGEVA a pour but d'essayer de faciliter le geste chirurgical pour permettre dans un second temps la résection de la tumeur, le traitement devra ensuite être poursuivi pendant 6 mois. Chez les patients non opérables, XGEVA a pour objectif de stabiliser la maladie. Dans cette situation, la durée de traitement par XGEVA n'est pas connue.</p> <p>La commission recommande que la décision d'initier le traitement par XGEVA dans cette indication soit prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.</p>
Recommandations de la commission	<p>La commission souhaite disposer de données de suivi à long terme des patients traités par XGEVA pour une TOCG. Les objectifs de cette étude sont de documenter, en situation réelle d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les caractéristiques des patients traités, en particulier l'âge le sexe et la ligne thérapeutique du denosumab (néoadjuvant à la chirurgie ou traitement au long court pour tumeur non opérable) ; - Les conditions d'utilisation de XGEVA en particulier les posologies prescrites et les traitements instaurés en relais ; - L'impact de XGEVA sur la morbidité en particulier le devenir des patients ayant reçu ce traitement ; - La qualité de vie des patients. <p>Dans le cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	13 juillet 2011 (procédure centralisée) Extension d'indication : 1 ^{er} septembre 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, oncologie médicale et rhumatologie

Classification ATC	2014	
	M	Système musculo-squelettique
	M05	Médicaments du traitement des maladies osseuses
	M05B	Médicaments agissant sur la minéralisation
	M05BX M05BX04	Autres médicaments agissant sur la minéralisation denosumab

02 CONTEXTE

Le laboratoire AMGEN SAS sollicite l'inscription de la spécialité XGEVA (denosumab) dans l'extension d'indication suivante : traitement des tumeurs osseuses à cellules géantes (TOCG), non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.

XGEVA est un anticorps monoclonal humain ciblant le ligand du récepteur RANK (RANKL) surexprimé par les cellules stromales néoplasiques qui représentent la majorité des cellules de la tumeur et activent les cellules géantes. La diminution de l'activité ostéolytique des cellules géantes provoquée par l'inhibition de RANKL préviendrait la progression de la maladie.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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. »

« Traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère. »

04 POSOLOGIE

« *Tumeurs osseuses à cellules géantes* :

La posologie recommandée pour le traitement des tumeurs osseuses à cellules géantes est de 120 mg de XGEVA toutes les quatre semaines administrée en une seule injection par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le bras avec une dose supplémentaire de 120 mg aux jours 8 et 15 du traitement.

Au cours d'un essai de phase II les patients qui ont subi une résection complète de la tumeur osseuse à cellules géantes ont reçu le traitement pendant 6 mois supplémentaires après la chirurgie conformément au protocole.

Les patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes doivent être examinés à intervalles réguliers pour déterminer si le traitement leur est toujours bénéfique. Chez les patients dont la maladie est contrôlée par XGEVA, l'effet de l'interruption ou de l'arrêt du traitement n'a pas été évalué, cependant des données limitées chez ces patients n'indiquent pas de rechute de la maladie à l'arrêt du traitement. [...] »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les tumeurs osseuses à cellules géantes (TOCG) sont des tumeurs rares de l'os, survenant majoritairement chez l'adulte jeune (20 – 40 ans). Elles sont classées comme des tumeurs bénignes de l'os et représentent moins de 5 % des tumeurs osseuses primaires chez l'adulte¹. Leur origine est inconnue. On estime à environ 800 le nombre de nouveaux cas par an en Europe. La prise en charge de ces TOCG est avant tout chirurgicale. Le plus souvent ce sont des techniques de curetage qui sont employées, toutefois, le risque de récurrences est important (rapporté entre 12 à 65 % des cas). Le comblement osseux, la greffe ou l'utilisation d'adjuvants locaux (phénol ou cryothérapie) permettent généralement de diminuer la fréquence des récurrences. La résection en bloc est indiquée pour les régions où ce type d'intervention n'entraîne pas de déficit fonctionnel significatif, dans ce cas, le taux de récurrence est moins important (5 % environ)^{2:3}.

La tumeur primitive peut apparaître dans tous les os, plus fréquemment dans les épiphyses des os longs (fémur, tibia) et dans de rares cas dans les vertèbres, le sacrum et le pelvis, des zones plus difficilement opérables. La maladie peut être d'emblée ou progressivement multicentrique¹ et des métastases pulmonaires dites bénignes sont rares (1 – 4%)² mais possibles et souvent associées à une récurrence locale de la tumeur. Des transformations malignes spontanées sont observées chez 1 à 3 % des patients⁴.

Le pronostic est donc principalement déterminé par les récurrences, le caractère multicentrique et la localisation de la tumeur. Aucun médicament n'a d'AMM dans la prise en charge de ces TOCG. Lorsque la chirurgie est impossible ou possible au prix d'une forte morbidité, il existe donc un besoin thérapeutique non couvert. Les traitements par bisphosphonates, chimiothérapie ou radiothérapie sont parfois utilisés, mais leur efficacité est mal établie.

¹ Raskin K et al. Giant cell tumor of bone. J Am Acad Orthop Surg 2013; 21: 118-26

² Balke M et al. Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. J Cancer Res Clin Oncol 2008; 134: 969-78

³ Klenke F et al. Giant cell tumor of bone, risk factors for recurrence. Clin Orthop Relat Res 2011; 469:591-9

⁴ European Sarcoma Network Working Group (ESMO). Bone sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of oncol 2014; 25 suppl 3: iii 113-23

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun autre médicament n'est indiqué dans le traitement des tumeurs osseuses à cellules géantes non résécables.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

XGEVA n'a pas de comparateur cliniquement pertinent dans cette indication.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Australie (médicament orphelin)		
Etats-Unis (médicament orphelin)	Oui	Prise en charge par les régimes d'assurances publiques et privées
Canada	Oui	Prise en charge par les régimes d'assurances privées. Une demande de prise en charge par la collectivité n'a pas été soumise à ce jour
Royaume-Uni	Non	Prise en charge individuelle par la localité au cas par cas sur décision du praticien
Suisse	Non	Prise en charge individuelle sur décision de chaque régime d'assurance maladie
Espagne Italie	Evaluation en cours	Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte 2 études de phases II non comparatives (étude 20040215 et étude 20062004) analysées ci-après.

08.1 Efficacité et tolérance

8.1.1 Etude 20040215

	Etude 20040215 ⁵
Objectif principal de l'étude et population étudiée	Evaluer la réponse au traitement par denosumab chez des patients atteints d'une tumeur osseuse à cellules géantes confirmée par histopathologie, récurrente et mesurable par radiologie (≥ 10 mm) ou non résécable .
Méthode	Etude de phase II non comparative
Critères d'inclusion	Age > 18 ans ; Score ECOG 0, 1 ou 2.
Critères de non inclusion	Diagnostic d'ostéosarcome ou de tumeur brune de l'os ; Traitement par bisphosphonate, calcitonine ou interféron α -2a.
Déroulement de l'étude	Tous les patients ont reçu du denosumab 120 mg en sous cutané (ambulatoire) selon le schéma suivant : 3 injections à une semaine d'intervalle le premier mois, puis une injection toutes les 4 semaines. <u>Le traitement a été poursuivi jusqu'à ce que l'un des événements suivants se produise :</u> - Résection tumorale complète ; - Progression de la maladie ; - Recommandation de l'investigateur d'arrêter le traitement ; - Décision du patient d'arrêter le traitement/l'étude ; - Administration de bisphosphonate, calcitonine ou interféron α -2a ; - Basculement vers l'étude 20062004.
Traitements associés	Supplémentation quotidienne en calcium (500 mg) et vitamine D (400 UI)
Critère de jugement principal	<u>Pourcentage de patient présentant une réponse tumorale</u> défini comme il suit : - 90% d'élimination des cellules géantes comparée au moment de l'inclusion (entre semaine 5 et 25), ou - élimination complète des cellules géantes dans le cas où elles représentaient moins de 5% des cellules tumorales au moment de l'inclusion, ou - absence de progression radiologique de la lésion cible, la progression étant définie comme une augmentation $\geq 20\%$ par rapport à la valeur initiale (modification dans la plus grande dimension) de la lésion cible mesurée par tomодensitométrie ou IRM à la semaine 25. L'évaluation radiologique de la réponse n'a été effectuée que si l'investigateur ne pouvait pas obtenir l'ensemble des biopsies réalisées avant et après le traitement.
Parmi les critères de jugement secondaires	Evaluer la tolérance en fonction du type, de la fréquence et de la gravité des effets indésirables et des anomalies des résultats biologiques.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le protocole prévoyait l'inclusion de 35 patients.

RESULTATS :

1) Population incluse et durée de suivi

Un total de 37 patients a été inclus dans cette étude : 13 avec une tumeur primaire non résécable, 18 avec une tumeur récurrente non résécable et 6 avec une tumeur récurrente résécable. Chez les patients avec une tumeur résécables il n'a pas été précisé si une chirurgie était programmée et si elle entraînerait une importante morbidité.

Tous les sujets inclus ont reçu au moins une dose de denosumab. Les sites tumoraux les plus fréquents étaient le pelvis, les poumons et les membres inférieurs. Les cellules géantes

⁵ Thomas D et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2010; 11: 275-80

représentaient en moyenne 28,7 % (écart type = 16,1) des cellules tumorales dans la biopsie précédant le début de l'étude.

Le nombre médian de doses reçues a été de 21,0 et la durée médiane de suivi des patients, de 19,4 mois.

L'analyse d'efficacité n'a pas été conduite en intention de traiter puisque 35 des 37 sujets inclus ont été évalués sur les critères d'efficacité (20 par histopathologie, 15 par radiologie), les données de 2 patients ayant été considérées comme insuffisantes pour l'analyse. Onze patients ont poursuivi le traitement par denosumab en intégrant l'étude 20062004 (cf. paragraphe 8.1.2).

2) Résultat sur le critère principal : la réponse tumorale

Trente des 35 patients (86 %) ont répondu au critère d'efficacité composite. Le pourcentage de réponse a été cependant très différent selon que les patients ont été évalués par histopathologie ou par radiologie. La totalité des patients évalués par histopathologie (n=20) ont eu une diminution d'au moins 90 % des cellules géantes et 10 des 15 patients évalués par radiologie n'ont pas eu de progression de la lésion cible supérieure à 20 %.

Aucune donnée n'a documenté la durée de la réponse tumorale.

3) Critères exploratoires : données histologiques

Ces données ne concernent que les patients évalués par histopathologie. Globalement une diminution de l'aire et de la fraction de la tumeur représentée par les cellules stromales associée à une augmentation de la matrice extracellulaire ont été observées (cf. tableau 1), cependant le faible nombre de sujets histologiquement évaluables (n=20) ne permet pas une fiable interprétation de ces résultats.

Tableau 1 : pourcentage de réduction des cellules stromales mononuclées chez les patients évaluables par histopathologie

	Taille de la tumeur (mm ²)		Aire des cellules stromales (mm ²)		Aire des cellules géantes (mm ²)		Aire de la matrice extracellulaire (mm ²)		Fraction de la tumeur représentée par les cellules stromales		
	Début de l'étude	Fin de l'étude	Début de l'étude	Fin de l'étude	Début de l'étude	Fin de l'étude	Début de l'étude	Fin de l'étude	Début de l'étude	Fin de l'étude	% de réduction
n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Moyenne	21,3	39,0	20,0	13,2	1,3	25,8	93,9	24,7	69,2		
Ecart type	25,7	58,6	24,1	38,7	2,4	46,0	6,7	28,4	28,8		
Médiane	10,8	10,9	8,6	1,3	0,3	9,2	94,3	11,8	84,2		
Q1	3,6	3,5	3,3	0,5	0,06	2,6	91,6	3,7	53,5		
Q3	26,5	49,6	24,7	4,6	1,56	38,8	99,0	37,8	91,0		
Min	1,2	0,80	1,2	0,01	0,02	0,2	71,5	0,8	1,5		
Max	81,1	210,0	79,7	172,7	10,03	205,9	99,92	92,6	95,4		

NB : l'aire des cellules géantes à la fin de l'étude et l'aire de la matrice extracellulaire au début de l'étude tendaient vers 0.

8.1.2 Etude 20062004

	Etude 20062004 ⁶
Objectif principal de l'étude	Evaluer le profil de tolérance du denosumab chez des patients atteints d'une tumeur osseuse à cellules géantes non résécables ou pour lesquels la résection est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.
Méthode	Etude de phase II non comparative
Population étudiée	Adultes ou adolescents à maturité squelettique (≥12 ans et ≥45 kg)
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur à cellules géantes confirmée par histologie et présentant des signes de maladie active mesurables au cours de l'année précédant l'inclusion ; - Patients sans options chirurgicales (tumeur au niveau du sacrum ou du rachis, lésions multiples, métastases pulmonaires) ou dont le traitement chirurgical est associé à une importante morbidité (résection articulaire, amputation d'un membre, hémipelvectomie).
Critères de non inclusion	Traitement par bisphosphonate ; Grossesse.
Déroulement de l'étude	<p><u>Trois cohortes ont été constituées :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte 1 : patients atteints d'une TOCG pour lesquels la chirurgie est impossible ou contre-indiquée en raison de mutilations importantes (TOCG au niveau du sacrum ou du rachis par exemple, ou patient avec des métastases pulmonaires) ; - Cohorte 2 : patients atteints d'une TOCG pour lesquels la chirurgie est possible mais au prix d'une morbidité sévère (résection articulaire, amputation d'un membre, hémipelvectomie) ; - Cohorte 3 : patients ayant participé à l'étude 20040215. <p>Tous les patients ont reçu du denosumab 120 mg en sous cutané (ambulatoire) selon le schéma suivant : 3 injections à une semaine d'intervalle le premier mois, puis une injection toutes les 4 semaines, sauf pour les patients de la cohorte 3 qui ont continué le schéma d'administration d'une injection toutes les 4 semaines.</p> <p>En cas de résection complète, 6 doses complémentaires ont été administrées. Dans tous les autres cas, il a été poursuivi jusqu'à ce que l'un des événements suivants se produise :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progression de la maladie ; - Recommandation de l'investigateur d'arrêter le traitement ; - Décision du patient d'arrêter le traitement/l'étude ; - Manque de bénéfice clinique selon l'investigateur ; - Administration d'un traitement non autorisé.
Traitements associés	Supplémentation quotidienne en calcium (500 mg) et vitamine D (400 UI)
Critère de jugement principal	La tolérance, évaluée en fonction du type de la fréquence et de la gravité des effets indésirables et des anomalies des résultats biologiques. Le caractère imputable des effets indésirables au médicament a été déterminé par l'investigateur. Les effets indésirables suivants sont prédéfinis : ostéonécrose de la mâchoire (ONM) et hypocalcémie.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Temps jusqu'à la progression de la maladie pour les patients de la cohorte 1 ; - Proportion de patients n'ayant pas eu recours à la chirurgie à 6 mois pour les patients de la cohorte 2.
Parmi les critères exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de la réponse histologique au traitement par denosumab (chez les patients histologiquement évaluables) ; - Pourcentage de patients de la cohorte 2 chez lesquels une intervention chirurgicale moins morbide que celle programmée initialement a été possible.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le protocole prévoyait l'inclusion de 500 patients.

⁶ Chawla S et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. Lancet Oncol 2013; 14:901-8

RESULTATS : Les résultats intermédiaires au 25 mars 2011 (prévu au protocole) et au 30 août 2013 (non prévu au protocole) sont présentés. Bien que le nombre de sujets à inclure prévus soit atteint, cette étude est toujours ouverte au recrutement, mais uniquement pour les adolescents entre 12 et 18 ans. Des données partielles en date de février 2015 ont également été versées au dossier.

1) Population incluse et durée de suivi

- Population incluse au 25 mars 2011 :

A cette date, 286 patients avaient été inclus avec un suivi médian de 10,4 mois : 170 dans la cohorte 1, 101 dans la cohorte 2, et 11, dans la cohorte 3. Quatre sujets issus de l'étude 20040215 ont directement été inclus dans le suivi de tolérance. Dix adolescents squelettiquement matures ont été inclus : 8 dans la cohorte 1 et 2 dans la cohorte 2.

La tumeur était récurrente chez 72 % (n=122) des patients de la cohorte 1, 38 % (n=38) des patients de la cohorte 2 et chez 82 % (n=9) des patients de la cohorte 3. La large majorité (265/268) des patients des cohortes 1 et 2 avaient déjà bénéficié d'une intervention chirurgicale avant l'inclusion dans l'étude. La majorité des patients sur l'ensemble des trois cohortes avait déjà été traités avant leur inclusion : 62 % par chirurgie, 17 % par radiothérapie, et 15 % par bisphosphonates en I.V.

Un total de 281 patients a reçu au moins une dose de denosumab. Le nombre médian de doses reçues par les 281 patients traités est de 13,0 (7,0 – 20,0).

- Population incluse au 30 août 2013 :

A cette date, un total de 507 patients a été inclus avec un suivi médian de 20,8 mois : 263 dans la cohorte 1, 232 dans la cohorte 2 et 12, dans la cohorte 3. Parmi ces patients, 18 adolescents squelettiquement matures ont été inclus : 11 dans la cohorte 1 et 7, dans la deuxième.

Un total de 501 patients a reçu au moins une dose de denosumab, le nombre médian de doses reçues a été de 23,0 (16,0 – 37,0). A cette date, 415 patients avait été traité pendant au moins un an, 222 pendant au moins 2 ans, 108 pendant au moins 3 ans et 37 pendant au moins 4 ans.

- Population incluse au 27 février 2015 :

A cette date, un total de 527 patients a été inclus dans l'étude : 265 dans la cohorte 1, 250 dans la cohorte 2 et 12 dans la cohorte 3.

Sur les 527 inclus, 520 avaient reçu au moins une dose de denosumab et seulement 211 patients poursuivaient encore le traitement (124 dans la cohorte 1, 78 dans la cohorte 2 et 9 dans la cohorte 3).

2) Critère principal : tolérance

- Données au 25 mars 2011 :

Sur les 282 patients inclus, 281 ont reçu au moins une dose et ont donc été inclus dans l'analyse de tolérance.

La fréquence, la gravité et l'imputabilité des EI sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

	Tous les EI	EI liés au denosumab
	n (%)	n (%)
Tous	236 (84)	140 (50)
Graves	25 (9)	3 (1)
Fatals	1 (0,4)	0 (0)
Ayant entraîné la sortie de l'étude	13 (5)	2 (1)
Ayant entraîné l'arrêt du denosumab	14 (5)	2 (1)
Grade 3, 4 ou 5 des CTCAE ⁷	50 (18)	15 (5)

Les EI les plus fréquents ont été les suivants : arthralgie (n=55), céphalées (n=51) ; nausées (n=48), fatigue (n=45), dorsalgie (n=42) et douleurs dans les membres (n=41).

⁷ Common Terminology Criteria for Adverse Events –

Sur les 281 patients inclus dans cette analyse, 14 ont arrêté le traitement en raison d'un EI (5 %) et 50 ont eu un EI de grade 3 ou plus (18 %). Sur les 25 EI graves recensés (9 %), 3 ont été jugés en lien avec le denosumab (2 cas d'ostéomyélite et 1 cas d'ONM).

Des hypocalcémies, risque connu avec le denosumab, ont été rapportés chez 15 patients (5 %), un seul cas a été considéré comme sévère (grade 3). Aucun cas d'hypocalcémie n'a été jugé comme grave, et un seul patient a eu une hypocalcémie symptomatique (spasmes musculaire/fasciculations).

Trois patients ont développé une ostéonécrose de la mâchoire, 2 de grade 3 et un de grade 2, les deux cas les plus graves ont été associés à des extractions dentaires récentes. Ces événements ont été résolus chez deux patients (interventions dentaires légères chez un patient, chirurgie maxillaire avec reconstruction osseuse chez l'autre) et un cas était toujours en cours lors de l'analyse.

Trois tumeurs malignes ont été rapportées : un ostéosarcome jugé (rétrospectivement) par l'investigateur comme étant présent au début de l'étude, un cancer de la thyroïde avec sarcome de haut grade dans la lésion imputé à la radiothérapie antérieure et un ostéosarcome (transformation maligne). Aucun de ces 3 événements n'a été jugé par les investigateurs comme lié au denosumab.

- Données au 31 août 2012 :

Une analyse supplémentaire de la tolérance a été effectuée sur les données collectées au 31 août 2012. A cette date, 472 sujets avaient été inclus et avaient reçu au moins une dose de denosumab (251 dans la cohorte 1, 209 dans la cohorte 2 et 12 dans la cohorte 3).

13 cas d'hypocalcémie, 3 cas d'ostéonécrose de la mâchoire et 2 tumeurs malignes supplémentaires avaient entre autre été rapportés.

- Données au 27 février 2015 :

A cette date, 17 patients de la cohorte 1, 12 patients de la cohorte 2 et aucun patient de la cohorte 3 ont arrêté le traitement par denosumab en raison d'un événement indésirable.

3) Critères secondaires

- Cohorte 1 :

Pour ces patients inopérables, le critère d'efficacité prévu au protocole correspondait au nombre de patients avec une maladie en progression déterminé par l'investigateur. Ces données n'ayant pas été collectées chez tous les patients, l'analyse n'a pas été conduite en intention de traiter. Chez 6 patients (sur 169) en 2011 et 21 patients (sur 258) en 2013, une progression de la tumeur a été constatée par l'investigateur (cf. tableau 2).

Tableau 2 : nombre de patients en progression dans la cohorte 1.

	25 mars 2011	30 août 2013
Nombre de patients dans la cohorte 1	170	263
Nombre de patients analysés	169	258
Nombre de patients en progression	6	21

Le temps médian jusqu'à la progression de la maladie n'avait toujours pas été atteint à la dernière analyse.

- Cohorte 2 :

Chez ces patients, le critère d'efficacité prévu au protocole correspondait au nombre de patients n'ayant pas eu de chirurgie après 6 mois dans l'étude. Au total, la majorité des patients analysés sur ce critère n'avait pas eu de chirurgie au 6^{ème} mois d'étude (90 % en 2011 et 91 % en 2013), voir tableau 3.

Tableau 3 : nombre de patients non opérés au 6^{ème} mois dans la cohorte 2.

	25 mars 2011	30 août 2013
Nombre de patients dans la cohorte 2	101	232
Nombre de patients analysés*	71	228
Nombre de patients non opérés	64	208

* correspond au nombre de patients ayant reçu au moins une dose de denosumab et ayant participé au moins 6 mois à l'étude.

4) Critères exploratoires

- Cohorte 1 :

Au 30 août 2013, alors qu'aucune chirurgie n'avait été programmée chez les patients de cette cohorte, 34 patients (13 %) sont devenus éligibles à une procédure chirurgicale. Les sites les plus fréquents ont été les suivants : membres inférieurs (n=8), membres supérieurs (n=7) et pelvis (n=6). Sur ces 34 patients 6 ont présenté une récurrence ou une progression de la maladie après l'opération et 13 ont eu une résection complète de la tumeur.

- Cohorte 2 :

Au 30 août 2013, sur les 225 patients évaluables dans cette cohorte (3 exclus en raison de lésions aux poumons ou des tissus mous), 109 n'avaient pas eu de chirurgie et 10 patients avaient une maladie en progression.

84 patients ont bénéficié d'une procédure moins lourde que celle planifiée, 26 ont eu celle programmée, et 6 ont eu une chirurgie plus radicale. Sur l'ensemble des patients opérés dans cette cohorte 18 ont eu une récurrence ou une progression de la maladie après l'intervention et 91 une résection complète de la tumeur.

- Cohorte 3 : (issu de l'étude 20040215)

Aucun patient de cette cohorte n'avait une maladie en progression (N=11 au 25 mars 2011 et N=12 au 30 août 2013).

- Données histologiques :

Parmi les patients évaluables par histopathologie (n=40), 24 ont eu une réponse tumorale (même critères d'efficacité que dans l'étude 20040215). Chez 19 patients l'absence de cellule tumorale a été constatée (cf. tableau 4).

Tableau 4 : évaluation histologique des patients de l'étude 20062004

	N1 ^a	n (%)
Réponse tumorale		
Cohorte 1	18	5 (27,8)
Cohorte 2	22	19 (86,4)
Cohorte 3	1	0 (0,0)
Cohortes 1 + 2	40	24 (60,0)
Absence de cellule tumorale constatée		
Cohorte 1	18	5 (27,8)
Cohorte 2	22	14 (63,6)
Cohorte 3	1	1 (100,0)
Cohortes 1 + 2	40	19 (47,5)

^a N1 = nombre de patients histologiquement évaluables

08.2 Evénements indésirables

8.2.1 Etude 20040215

Les données de tolérance ont été recueillies pendant toute la durée de l'étude 20040215, puis à des intervalles de 6 mois pendant 2 ans après la dernière dose administrée de denosumab.

Trente-trois des 37 patients inclus (89 %) ont eu au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents (rapportés chez au moins 10% des patients) ont été : douleurs aux extrémités (19 %), douleurs dorsales (11 %) et céphalées (11 %).

Deux patients sont sortis de l'étude en raison d'un EI, sur ces 2 EI, un seul a été considéré comme imputable au traitement (ostéonécrose de la mâchoire, grade 3). Ce patient avait eu une extraction dentaire avant l'événement. Trois patients ont eu au moins un EI de grade 3 ou plus et 5, ont rapporté un EI grave.

8.2.2 Données du RCP

Les données du RCP, rapportées dans le tableau 5, reposent sur l'ensemble des essais cliniques menés dans deux indications de XGEVA, à savoir :

- 5 931 patients présentant une affection maligne avancée avec atteinte osseuse. La tolérance a été établie à partir d'essais cliniques contrôlés ayant comparé l'efficacité et la tolérance de XGEVA à celles de l'acide zolédronique dans la prévention des complications osseuses.
- 523 patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes dans des études cliniques avec un seul bras ayant évalué l'efficacité et la tolérance de XGEVA.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tableau 5 : effets indésirables rapportés dans le RCP

Classe MedDRA de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affection du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité au médicament
	Rare	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypocalcémie
	Fréquent	Hypophosphatémie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée
	Très fréquent	Diarrhée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Extraction dentaire
	Fréquent	Hyperhidrose
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Douleur musculosquelettique
	Fréquent	Ostéonécrose de la mâchoire
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rare	Fractures fémorales atypiques

8.2.3 Données du PGR

Les risques identifiés ou potentiels suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) européen associé à l'AMM de XGEVA sont les suivants :

Risques identifiés	Hypocalcémie Ostéonécrose de la mâchoire Réactions d'hypersensibilité Fracture fémorale atypique Douleur musculosquelettique
Risques potentiels	Infection Événement cardiovasculaire Tumeur maligne Ostéonécrose d'une zone autre que la mâchoire Immunogénicité Cataracte chez les hommes avec un cancer de la prostate sous traitement antiandrogénique Trouble de la fonction thyroïdienne
Informations manquantes	Risque pendant la grossesse et l'allaitement Population pédiatrique Myélome multiple Patients avec des dysfonctions hépatiques

Patients précédemment traités par bisphosphonates
Sécurité du traitement au long court et suivi à long termes chez les adultes et les adolescents à maturité squelettique avec une TCG
Utilisation hors AMM chez les patients avec une TCG résécable ou l'opération n'entraînerait pas à priori de morbidité sévère

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité du denosumab dans les tumeurs osseuses à cellules géantes a été évaluée dans une étude clinique de phase II non comparative (étude 20040215) ayant inclus 37 patients majoritairement inopérables. Six patients avaient cependant une maladie résécable dont la morbidité associée à la chirurgie n'a pas été précisée ce qui pourrait ne pas correspondre à l'indication de l'AMM. Dans cette étude, 86 % des patients (n=30/35) ont répondu au critère d'efficacité composite sur un suivi médian de 19,4 mois. Plus précisément, la totalité des patients évaluables par histopathologie (n=20) ont eu une diminution d'au moins 90 % des cellules géantes et 10 des 15 patients évaluables par radiologie n'ont pas eu d'augmentation > 20% du volume de la tumeur. L'analyse n'a toutefois pas été conduite en intention de traiter (2 patients exclus pour données insuffisantes).

Une étude de tolérance de phase II et non comparative (étude 20062004) apporte un complément d'information sur l'efficacité de XGEVA dans les TOCG à partir de critères secondaires et exploratoires. Ces données d'efficacité n'ont cependant pas été collectées de manière systématique chez l'ensemble des patients inclus. Dans cette étude toujours en recrutement, nous disposons de deux analyses intermédiaires : une au 25 mars 2011 (prévue au protocole) et une au 30 août 2013 (non prévue au protocole). Dans la cohorte des patients inopérables, en date de la dernière analyse, 21 des 258 patients évalués avaient une progression de la maladie selon l'avis de l'investigateur. Dans la cohorte des patients avec une tumeur résécable mais où l'opération entraînerait une morbidité importante, la majorité n'avait pas eu de chirurgie au 6^{ème} mois d'étude (environ 90 % aux 2 analyses). La pertinence clinique de ce critère d'efficacité est discutable puisque l'indication de la chirurgie et le choix du timing de celle-ci sont laissés à l'appréciation des investigateurs ce qui est susceptible d'introduire un biais. De plus, il est paradoxal que les patients opérés avant 6 mois en raison d'une réponse rapide soient considérés comme des échecs.

De manière exploratoire, l'efficacité du denosumab dans les TOCG a été également documentée à travers le nombre et la gravité des interventions chirurgicales. Ainsi, sur les patients opérables en 2013 un total de 109 patients n'avaient toujours pas eu d'intervention chirurgicale, 84 ont eu une chirurgie moins invalidante, 26 ont eu l'intervention programmée et 6 ont eu une chirurgie plus importante que prévue. Parmi les patients ayant une intervention, 18 ont présenté une progression ou une récurrence de la maladie après l'opération.

Dans la cohorte 1, bien que les patients aient été considérés comme non opérables à l'inclusion, 34 sujets sont devenus éligibles à la chirurgie. Parmi ces 34 patients, 6 ont présenté une progression ou une récurrence de la maladie.

Au total, au 30 août 2013, 20% de l'ensemble des patients de cette étude avaient une résection complète de la tumeur (13 dans la cohorte 1 et 91 dans la cohorte 2).

Quelques données histologiques documentent l'activité pharmacologique antiostéoclastique pressentie. Ainsi, une diminution d'au moins 90% du nombre de cellules géantes a été rapportée chez 60 % des sujets évaluables de l'étude 20062004 (n=24/40) et chez la totalité des sujets évaluables de l'étude 20040215 (n=20/20). Dans cette dernière étude cette diminution a également été accompagnée d'une diminution de l'aire et de la fraction de la tumeur représentée par les cellules stromales et d'une augmentation de la matrice extracellulaire. Toutefois, le faible effectif des patients évaluables par histopathologie et le caractère exploratoire de ces critères ne permettent pas une fiable interprétation de ces résultats.

Les principales préoccupations concernant la tolérance de ce médicament concernent les ostéonécroses de la mâchoire, les hypocalcémies et l'impact du denosumab sur le risque de

transformation maligne. Ces 3 événements font déjà partis du PGR du médicament. Dans cette indication, l'exposition au denosumab étant plus importante que dans les autres indications précédemment évaluées, un suivi à long terme des patients traité pour une TOCG est donc nécessaire pour mieux connaître le profil de sécurité de ce médicament (cf. paragraphe 08.4).

En conclusion, une seule étude sur un faible nombre de patients (N=37) a évalué l'efficacité en critère principal et sa méthodologie non comparative ne permet pas d'établir le réel apport de XGEVA dans la prise en charge des TOCG. De plus, l'absence de données historiques et d'hypothèse statistique dans le protocole de cette étude rendent non optimale la démonstration de l'efficacité de XGEVA dans cette indication. La collecte non systématique des données d'efficacité dans l'étude de tolérance (20062004) et le caractère exploratoire de certains critères ne permettent pas une interprétation fiable de résultats de cette étude. De plus, seulement 18 adolescents à maturité squelettique ont été inclus au 30 août 2013 ce qui limite la transposabilité des résultats dans cette population faisant partie de l'AMM.

08.4 Programme d'études

Dans le cadre du PGR européen, sont prévus :

- Un registre des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (toute indication confondues)
- Un suivi à long terme des patients atteints de TCG traité par denosumab dans le protocole 20062004.
- D'autres études concernant l'autre indication et le nombre d'utilisation hors AMM sont également prévues.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans les tumeurs osseuses à cellules géante, la place du denosumab se situe lorsque la chirurgie, traitement de première intention, est impossible à réaliser ou réalisable au prix d'une morbidité importante.

Chez les patients opérables, XGEVA a pour but d'essayer de faciliter le geste chirurgical pour permettre dans un second temps la résection de la tumeur, le traitement devra ensuite être poursuivi pendant 6 mois. Chez les patients non opérables, XGEVA a pour objectif de stabiliser la maladie. Dans cette situation, la durée de traitement par XGEVA n'est pas connue.

La commission recommande que la décision d'instaurer le traitement par XGEVA dans cette indication soit prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les tumeurs osseuses à cellules géantes sont des maladies graves qui peuvent engager le pronostic vital.
- ▮ Traitement spécifique des TOCG à visée curative.
- ▮ Rapport efficacité/effet indésirables de XGEVA dans cette indication est moyen.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à ce stade de la maladie.
- ▮ Traitement de 1^{ère} intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique des patients relevant de l'indication (patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère) est faible du fait du nombre très restreint de ces patients.

La prise en charge de ces tumeurs osseuses ne constitue pas un besoin de santé publique.

Au vu des données des essais cliniques (deux études de phases II non comparatives sur des effectifs restreints, portant sur la réponse tumorale et la tolérance sous XGEVA), il n'est pas attendu de la spécialité XGEVA d'impact en termes de morbidité et de qualité de vie par rapport à la prise en charge actuelle. De plus, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée du fait de l'incertitude sur la tolérance à long terme de cette spécialité.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de XGEVA sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XGEVA est modéré dans le « traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (boîte de 4 flacons uniquement) dans l'indication « traitement des adultes et des adolescents à maturité squelettique atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère » et aux posologies de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tenant compte à la fois :

- du niveau de démonstration non optimal de l'efficacité (cf. chapitre conclusion et discussion),
- de l'absence d'alternative médicamenteuse validée dans cette situation,

la commission de la transparence considère que XGEVA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.

010.3 Population cible

Les tumeurs osseuses à cellules géantes sont des tumeurs bénignes rares non répertoriée dans les registres français. Il a été estimé à 800 le nombre de nouveaux cas par an en Europe, en extrapolant ces données cela représenterait une centaine de nouveaux cas par an en France⁸. Toutefois, le nombre de patients inopérables ou pour lesquels la chirurgie entraînerait une morbidité sévère, et donc relevant des indications de XGEVA est vraisemblablement plus restreinte et estimée, sur avis d'expert, à environ 50 à 60 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La commission recommande que la décision d'initier le traitement par XGEVA dans cette indication soit prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

► Demandes de données

La commission souhaite disposer de données de suivi à long terme des patients traités par XGEVA pour une TOCG. Les objectifs de cette étude sont de documenter, en situation réelle d'utilisation :

- Les caractéristiques des patients traités, en particulier l'âge le sexe et la ligne thérapeutique du denosumab (néoadjuvant à la chirurgie ou traitement au long cours pour tumeur non opérable) ;
- Les conditions d'utilisation de XGEVA, en particulier les posologies prescrites et les traitements instaurés en relais ;
- L'impact de XGEVA sur la morbidité, en particulier le devenir des patients ayant reçu ce traitement ;
- La qualité de vie des patients.

Dans le cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être mise en place.

⁸ European Medicine Agency Public Assessment Report of denosumab 24/07/2014