

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

denosumab

XGEVA 120 mg,**solution injectable en seringue préremplie****Inscription : Primo-inscription****Complément de gamme****Adopté par la Commission de la transparence le 15 mai 2024**

- **Oncologie**
- **Adulte / Adolescent**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans les indications ci-dessous :

- Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes présentant une tumeur solide avancée avec atteinte osseuse.
- 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.
(pour plus de précisions cf. AMM)

Avis défavorable dans les autres indications, à savoir dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints d'une autre affection maligne avancée incluant le myélome multiple avec atteinte osseuse.

Pas de progrès de la nouvelle présentation XGEVA 120 mg, solution injectable en seringue préremplie par rapport aux présentations déjà disponibles.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un complément de gamme
Précisions	La spécialité XGEVA (denosumab) 120 mg, solution injectable en seringue préremplie de 1,0 mL (120 mg/mL) est un complément de gamme de XGEVA (denosumab) 120 mg, solution injectable en flacon de 1,7 mL (70 mg/mL). – Pour rappel : • Dans son avis du 11 avril 2012, la Commission a octroyé à XGEVA (denosumab) un service médical rendu important¹ dans la 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 ; • Dans son avis du 1er juillet 2015, la Commission a octroyé à XGEVA (denosumab) un service médical rendu modéré² 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. A noter que l'indication « Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints d'une autre affection maligne avancée incluant le myélome multiple avec atteinte osseuse. » n'a pas fait, à ce jour, l'objet d'une évaluation par la CT.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes présentant une affection maligne avancée avec atteinte osseuse (voir rubrique 5.1 [du RCP]). » « 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. »
DCI (code ATC)	denosumab (M05BX04)
Présentation concernée*	XGEVA 120 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 1 mL (CIP : 34009 302 899 0 7)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	AMGEN SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 13/07/2011 Date des rectificatifs et teneur : – Le 01/09/2014 - Extension d'indication 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 » ; – Le 27/03/2018 - Extension d'indication dans le myélome multiple.

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 11 avril 2012 concernant la spécialité XGEVA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-05/xgeva_11042012_avis_ct11892.pdf

² Avis de la Commission de la Transparence du 1er juillet 2015 concernant la spécialité XGEVA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14215_XGEVA_PIC_EI_Avis2_CT14215.pdf

	Spécificités : – XGEVA (denosumab) fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) européen (dernière version 36.0 en date du 11 décembre 2020) ; – Mesure additionnelle de réduction du risque : remise par les prescripteurs d'une carte d'information destinée aux patients relative aux ostéonécroses de la mâchoire. Cette carte contient des informations de sécurité importantes dont le patient doit prendre connaissance avant et pendant le traitement par XGEVA et permet d'avertir les professionnels de santé que le patient est traité par XGEVA.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou en rhumatologie, ou aux médecins compétents en cancérologie Statut particulier Sans objet.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation : – Date d'examen et d'adoption : 15 mai 2024.

2. Complément d'informations

Contrairement aux autres présentations de XGEVA en flacon, chaque seringue pré-remplie de 120 mg/1,0 ml de XGEVA contient 6,1 mg de phénylalanine. Cette forme n'est donc pas adaptée pour les patients atteints de phénylcétonurie (PCU). La phénylalanine peut être dangereuse pour les patients atteints de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

Le résumé des risques du PGR de XGEVA (denosumab) (version 36.0 en date du 11 décembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Ostéonécrose de la mâchoire – Fracture fémorale atypique – Hypercalcémie suivant l'arrêt de traitement chez des patients atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes et chez les patients avec un squelette en développement
Risques importants potentiels	– Événements cardiovasculaires – Tumeurs malignes – Retard dans le diagnostic de tumeur primaire dans les tumeurs osseuses à cellules géantes – Hypercalcémie suivant l'arrêt de traitement chez des patients autres que ceux atteints de tumeurs osseuses à cellules géantes et chez les patients avec un squelette en développement
Informations manquantes	– Patients avec un antécédent de traitement intraveineux par bisphosphonate – Tolérance à long terme et de suivi après un traitement chez les adultes et les adolescents à maturité squelettique avec tumeur osseuse à cellules géantes – Utilisation hors-AMM chez les patients avec tumeurs osseuses à cellules géantes résécables et pour lesquels la résection ne devrait pas entraîner une morbidité sévère

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de XGEVA (denosumab) 120 mg, solution injectable en flacon de 1,7 mL (70 mg/mL) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 11/04/2012¹ et du 01/07/2015²).

3.2 Service Médical Rendu

3.2.1 Prévention des complications osseuses

- ➔ 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 surrisque 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

XGEVA (denosumab) 120 mg, solution injectable en seringue préremplie de 1,0 mL (120 mg/mL) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à XGEVA (denosumab) 120 mg, solution injectable en flacon de 1,7 mL (70 mg/mL).

La Commission considère que le service médical rendu par XGEVA 120 mg (denosumab), solution injectable en seringue préremplie de 1,0 mL (120 mg/mL) est :

- important uniquement dans « la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes présentant une tumeur solide avancée avec atteinte osseuse » ;
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM, à savoir dans la « prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints d'une autre affection maligne avancée incluant le myélome multiple avec atteinte osseuse ».

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de XGEVA 120 mg (denosumab), solution injectable en seringue préremplie de 1,0 mL (120 mg/mL) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités

uniquement dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes présentant une tumeur solide avancée avec atteinte osseuse et aux posologies de l'AMM ;

- défavorable à l'inscription de XGEVA 120 mg (denosumab), solution injectable en seringue préremplie de 1,0 mL (120 mg/mL) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM à savoir dans la « prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints d'une autre affection maligne avancée incluant le myélome multiple avec atteinte osseuse ».

3.2.2 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

- ➔ Les tumeurs osseuses à cellules géantes sont des maladies graves qui peuvent engager le pronostic vital.
- ➔ XGEVA est un traitement spécifique des TOCG à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen dans cette indication.
- ➔ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à ce stade de la maladie.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention en l'absence de thérapie disponible.

➔ Intérêt de santé publique

XGEVA (denosumab) 120 mg, solution injectable en seringue préremplie de 1,0 mL (120 mg/mL) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à XGEVA (denosumab) 120 mg, solution injectable en flacon de 1,7 mL (70 mg/mL).

La Commission considère que le service médical rendu par XGEVA 120 mg (denosumab), solution injectable en seringue préremplie de 1,0 mL (120 mg/mL) 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 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.

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

3.4 Population cible

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 11/04/2012¹ et du 01/07/2015² de la spécialité XGEVA (denosumab)).

3.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

