

SPRYCEL^{MC} – Leucémie myéloïde chronique (LMC) – Première intention

FÉVRIER 2012

Marque de commerce : Sprycel

Dénomination commune : Dasatinib

Fabricant : B.M.S.

Forme : Comprimé

Teneur : 100 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception

Un processus formel de collaboration a été instauré entre le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux pour l'évaluation des médicaments anticancéreux. Ce nouveau processus prévoit d'abord le recours à une approche consensuelle entre les deux comités pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit. Quant aux autres critères prévus à la Loi, les membres du CEPO ont été consultés notamment sur certaines hypothèses cliniques nécessaires à l'analyse pharmacoéconomique en vue d'une recommandation par le CSEMI. En définitive, il revient à l'INESSS de faire une recommandation au ministre relativement à l'inscription des médicaments aux listes de médicaments selon l'ensemble des critères prévus à la Loi.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dasatinib est un inhibiteur des tyrosines kinases qui inhibe l'activité de la protéine BCR-ABL impliquée dans la pathogénèse des leucémies à chromosome Philadelphie. Santé Canada a délivré à Sprycel^{MC} un avis de conformité conditionnel pour « le traitement des adultes ayant récemment reçu un diagnostic de leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique ». Il est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la LMC en phase chronique ou en phase accélérée chez les adultes qui présentent un échec ou une réponse sous-optimale à l'imatinib ou une intolérance sérieuse à l'imatinib. À cette même section des listes de médicaments, on trouve l'imatinib (Gleevec^{MC}) inscrit notamment pour le traitement de la LMC en phase chronique. Le nilotinib (Tasigna^{MC}), aussi indiqué pour le traitement de première intention de la LMC en phase chronique, fait l'objet d'une recommandation dans les travaux actuels.

Il s'agit de la première évaluation de Sprycel^{MC} par l'INESSS pour le traitement de première intention de la LMC en phase chronique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de Kantarjian (2010) et des données supplémentaires sous la forme d'un abrégé de publication (Shah 2010) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Kantarjian (DASISION) est un essai ouvert de phase III, à répartition aléatoire et multicentrique comparant le dasatinib (100 mg par jour) à l'imatinib (400 mg par jour) chez

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).

519 adultes ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique et présentant un indice fonctionnel de l'ECOG de 0 à 2. La répartition aléatoire est effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon le score de risque de Hasford. Une augmentation ou une réduction de la dose ainsi que l'arrêt temporaire du traitement sont permis avec les deux produits. L'objectif principal de cet essai est d'évaluer la réponse cytogénétique complète confirmée à 12 mois. Les analyses d'efficacité sont réalisées selon l'intention de traiter et les analyses de toxicité incorporent les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les principaux résultats à 12 mois sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude de Kantarjian (2010)

Paramètre d'évaluation	Dasatinib (100 mg par jour) (n = 259)	Imatinib (400 mg par jour) (n = 260)	Valeur p
Réponse cytogénétique complète confirmée	77 %	66 %	p = 0,007
Réponse moléculaire majeure	46 %	28 %	p < 0,0001
Réponse cytogénétique complète	83 %	72 %	p = 0,001
Réponse cytogénétique complète chez les patients avec un score de risque de Hasford élevé	78 %	64 %	nd
Délai médian avant l'atteinte d'une réponse cytogénétique complète confirmée	3,1 mois	5,6 mois	nd
Progression vers la phase accélérée ou la crise blastique	1,9 %	3,5 %	nd
Survie sans progression	96 %	97 %	nd
Survie globale	97 %	99 %	nd
Arrêt de traitement causé par les effets indésirables	5 % (n = 258)	4 % (n = 258)	nd

nd Non disponible

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre suffisant de sujets qui sont bien répartis entre les groupes selon leurs caractéristiques de base. Le traitement comparateur choisi, l'imatinib à une dose de 400 mg par jour, est adéquat car il s'agit du traitement standard utilisé en première intention de traitement de la LMC en phase chronique. Toutefois, cet essai comporte certaines limites dont un devis ouvert et l'absence de détails concernant la méthode utilisée pour la répartition aléatoire. Ces dernières ont peu de conséquences, car les résultats sont obtenus sur plusieurs paramètres objectifs. Notons que les patients étudiés possèdent des scores de risque de Hasford plus élevés et présentent moins de comorbidités que ceux traités dans le système de santé québécois.

Les résultats de l'étude démontrent que l'administration du dasatinib permet d'obtenir une réponse cytogénétique complète confirmée plus rapidement et chez un plus grand nombre de patients que celle de l'imatinib. Ces résultats sont statistiquement et cliniquement significatifs. Concernant les autres objectifs d'évaluation, les résultats sont tous en faveur du dasatinib. En

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).

effet, les pourcentages de réponse moléculaire majeure et de réponse cytogénétique complète à 12 mois, quel que soit le score de risque de Hasford des sujets, ainsi que le pourcentage de patients qui ont progressé vers une phase accélérée ou une crise blastique sont en faveur de l'usage du dasatinib comparativement à l'imatinib. Quant à la survie sans progression et à la survie globale, aucune différence statistiquement significative n'est démontrée entre les groupes à 12 mois.

En ce qui a trait à l'innocuité, le dasatinib entraîne des effets indésirables semblables à ceux provoqués par l'imatinib. Toutefois, il entraîne plus de thrombocytopénies de grade 3 ou 4 (19 % contre 10 %) et d'épanchements pleuraux, tous grades confondus (10 % contre 0 %), que l'imatinib. Ces effets indésirables sont jugés gérables. De plus, la rétention liquidienne, les nausées, les vomissements, les myalgies et l'inflammation musculaire sont moins fréquents avec le dasatinib. Notons que le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est semblable entre les deux groupes et qu'aucunes données sur la qualité de vie ne sont rapportées.

Les données de suivi à 18 mois des patients de l'étude précédente ont été présentées au congrès annuel de l'*American Society of Hematology* en 2010 (Shah). Les principaux résultats sont les suivants :

- un pourcentage de réponse cytogénétique complète confirmée de 78 % est observé chez les patients recevant le dasatinib comparativement à 70 % chez ceux recevant l'imatinib ($p = 0,037$);
- une progression vers la phase accélérée ou la crise blastique est observée chez 6 patients recevant le dasatinib (2,3 %) comparativement à 9 patients recevant l'imatinib (3,5 %);
- des épanchements pleuraux sont rencontrés exclusivement chez les patients recevant le dasatinib (12 %).

Les résultats obtenus à 18 mois viennent confirmer ceux observés à 12 mois et montrent que l'efficacité du traitement avec le dasatinib est durable. Les effets indésirables hématologiques et non hématologiques ainsi que la proportion de ceux-ci, entre les groupes, sont semblables à ceux observés au cours des 12 premiers mois de traitement.

En conclusion, chez les sujets ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique, les résultats d'une étude de phase III de bonne qualité méthodologique montrent que le dasatinib a une efficacité supérieure à celle de l'imatinib sur les réponses cytogénétiques et moléculaires à 12 mois. Par ailleurs, des données de suivi à 18 mois indiquent que l'effet obtenu est durable. Concernant l'effet du dasatinib sur la survie sans progression et la survie globale à 12 mois, il est semblable à celui de l'imatinib. Quant à l'innocuité, le dasatinib a un profil d'effets indésirables plus favorable que l'imatinib. En somme, les membres du CSEMI et du CEPO sont unanimement d'avis que le dasatinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la LMC en phase chronique chez les patients nouvellement diagnostiqués.

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).

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

Le coût mensuel du traitement avec le dasatinib, à raison d'une dose quotidienne de 100 mg, est de 4 290 \$. Ce coût est supérieur à celui de l'imatinib (3 180 \$) et du nilotinib (3 240 \$) pour le traitement de première intention de la LMC en phase chronique.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-efficacité et coût-utilité non publiée est analysée. Les ratios différentiels du dasatinib en comparaison à l'imatinib et au nilotinib y sont présentés chez des sujets nouvellement diagnostiqués avec la LMC en phase chronique. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon quatre états de santé : phase chronique avec réponse, phase chronique sans réponse, progression vers la phase accélérée ou la crise blastique et décès;
- porte sur un horizon temporel à vie;
- intègre les données d'efficacité et d'innocuité qui proviennent de l'étude de Kantarjian ainsi que de la documentation scientifique pertinente;
- inclut des valeurs d'utilité qui découlent de l'étude de Szabo (2010);
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs tels ceux de l'acquisition et de l'administration des traitements, ainsi que de la prise en charge des événements indésirables. Les coûts indirects retenus sont ceux associés à la perte de productivité et aux frais de stationnement encourus par le sujet lors des visites chez le médecin et des hospitalisations.

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).

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du dasatinib par rapport à l'imatinib et au nilotinib pour le traitement de première intention de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique

	Fabricant	INESSS
COMPARATIVEMENT À L'IMATINIB		
Coût/patient différentiel		60 397 \$
AVG différentielle		0,33
QALY gagné différentiel		0,62
Ratio coût-efficacité différentiel	\$/AVG	183 484 \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel	\$/QALY gagné	96 857 \$/QALY gagné
Analyse de sensibilité :		
déterministe	De ■ ^a à ■ \$/QALY gagné	>54 000 \$/QALY gagné ^c
probabiliste	Les probabilités sont de ■ et de ■ que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et à 100 000 \$/QALY gagné, respectivement.	nd
COMPARATIVEMENT AU NILOTINIB		
Coût/patient différentiel		101 425 \$
AVG différentielle		-0,06
QALY gagné différentiel		-0,07
Ratio coût-efficacité différentiel		Dominé ^b
Ratio coût-utilité différentiel		Dominé ^b
Analyse de sensibilité :		
Déterministe (\$/QALY gagné)	De ■ à ■	nd
probabiliste	La probabilité est de ■ que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	nd

AVG Année de vie gagnée

nd Non disponible

a Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que son comparateur

b Stratégie qui est moins efficace et plus coûteuse que son comparateur

c Scénario dans lequel le différentiel de survie globale est augmenté à 0,9 an

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse pharmacoéconomique qui peuvent affecter la validité ou l'interprétation des résultats, soit :

- les données de survie globale générées par le modèle;
- les options de traitement considérées en deuxième intention à la suite d'une réponse sous-optimale, d'une intolérance ou du développement d'une résistance au traitement.

Dans un premier temps, il existe une incertitude en ce qui concerne la modélisation de la survie globale, et ainsi le différentiel de ■ qui en découle. Cette modélisation repose sur la réponse moléculaire majeure obtenue à 12 mois et est extrapolée sur un horizon temporel à vie à partir des données à long terme obtenues avec l'imatinib (Roy 2006). En l'absence de données probantes, il ne peut pas être affirmé avec certitude que le dasatinib présentera à long terme un schéma de réponse identique à celui de l'imatinib. Toutefois, le différentiel de survie globale reconnu par l'INESSS ne permet pas d'obtenir un ratio coût-utilité jugé acceptable.

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).

Dans un deuxième temps, lors de l'évaluation de la réponse cytogénétique à 12 mois et à 18 mois, une réponse sous-optimale peut être observée. Chez certains sujets qui présentent une telle réponse, un changement vers la deuxième intention peut être considéré. Selon l'avis des experts consultés, les proportions de patients devant transférer vers la deuxième intention retenues par le fabricant ne sont pas reconnues. Toutefois, puisque les hypothèses du fabricant sont considérées comme conservatrices, l'application des modifications rend les ratios plus favorables au dasatinib.

Finalement, en plus de certains sujets qui présentent une réponse sous-optimale, un changement d'intention de traitement est considéré chez ceux qui développent une résistance ou qui présentent une intolérance au traitement de première intention. Le choix de ce traitement, soit le dasatinib, le nilotinib ou l'imatinib à haute dose, dépend de celui reçu initialement. Toujours selon l'avis des experts consultés, les hypothèses du fabricant ont été modifiées afin de refléter la pratique qui serait observée advenant l'inscription du dasatinib et du nilotinib aux listes de médicaments. Ainsi, selon le scénario de référence de l'INESSS, les ratios coût-efficacité et coût-utilité en comparaison avec l'imatinib devraient se situer davantage près de 183 000 \$/année de vie gagnée et de 97 000 \$/QALY gagné.

En résumé, selon les scénarios retenus et lorsqu'on tient compte de l'incertitude pharmacoéconomique, l'INESSS est d'avis que les bénéfices cliniques démontrés par le dasatinib par rapport à ses comparateurs ne justifient pas les coûts de traitement différentiels, ce qui fait que ce produit n'est pas jugé efficient. Ainsi, le dasatinib ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Les conséquences de l'inscription du dasatinib sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement de la LMC en phase chronique par le dasatinib entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

D'autres avantages modestes sont reconnus au dasatinib pour son usage en première intention de traitement. En effet, il permet une prise en charge optimale des patients atteints de la LMC en phase chronique en présence de contre-indications sérieuses aux autres options thérapeutiques ou de l'usage de traitements concomitants. Ce produit devient, chez cette population, le seul choix de traitement possible préalablement à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou aux meilleurs soins de soutien lorsque la greffe n'est pas une option.

Par ailleurs, le dasatinib possède l'avantage de s'administrer à raison d'un comprimé par jour, sans égard aux repas, comparativement à l'imatinib pris une fois par jour aux repas et au nilotinib, administré à jeun à raison de deux comprimés deux fois par jour.

Afin d'évaluer l'impact budgétaire du remboursement du dasatinib pour le traitement de première intention de la LMC en phase chronique, une analyse basée sur des données épidémiologiques est fournie par le fabricant. Elle tient compte d'une incidence de la LMC

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).

comprise entre 0,55 et 7,71 par 100 000 individus, cette dernière variant en fonction de l'âge. Le dasatinib et le nilotinib détiendraient chacun des parts de marché de 10 %, 18 % et 20 % au cours des trois premières années suivant l'inscription du dasatinib. Ces parts de marché proviendraient du transfert des patients recevant l'imatinib. Dans le scénario où le dasatinib ne serait pas inscrit, les parts de marché seraient réparties entre le nilotinib (20 %, 36 % et 40 % pour les années un à trois, respectivement) et l'imatinib.

Impact budgétaire net de l'inscription du dasatinib à la section des médicaments d'exception des *Listes de médicaments pour le traitement de première intention de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique*

		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	-92 163 \$	1 699 \$	213 651 \$	123 187 \$
	Analyses de sensibilité	Le plus faible (parts de marché diminuées)			-262 736 \$
		Le plus élevé (parts de marché augmentées)			509 109 \$
INESSS ^a	RAMQ	43 259 \$	60 565 \$	60 599 \$	164 423 \$
	Analyses de sensibilité	Le plus élevé ^b			184 964 \$

a Coûts excluant la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

b Impact net qui ne considère que l'impact sur la première intention

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, dans le scénario de l'INESSS, l'impact sur la deuxième intention a été considéré et les parts de marché prévues pour le dasatinib ont été revues à la baisse. De fait, l'indication reconnue pour le paiement concerne exclusivement les sujets qui présentent une contre-indication sérieuse à l'imatinib et au nilotinib. Parmi les patients nouvellement diagnostiqués, il est estimé qu'un maximum de 10 % ne pourrait recevoir le nilotinib ou l'imatinib, à cause d'une contre-indication sérieuse. Dans le scénario où tous ces patients ne peuvent que recevoir le dasatinib en première intention à cause d'une contre-indication aux deux options indiquées, des coûts additionnels d'environ 164 000 \$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant le changement de critère. Les résultats d'une analyse de sensibilité montrent que si la version générique de l'imatinib faisait son entrée au cours de la deuxième année, des coûts additionnels d'environ 162 000 \$ seraient encourus pour la même période.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout d'une indication reconnue à Sprycel^{MC} pour le traitement de première intention de la LMC en phase chronique. L'indication reconnue serait la suivante :

- ♦ pour le traitement de première intention de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique chez les adultes qui présentent une contre-indication sérieuse à l'imatinib et au nilotinib;

Les autorisations seront données à raison d'une dose quotidienne maximale de 100 mg pour une durée maximale de 6 mois.

Pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse hématologique.

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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et coll.** Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362(24):2260-70.
- **Roy L, Guilhot F, O'Brien SG et coll.** Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2408-17.
- **Shah N, Kantarjian HM, Hochhaus A, et coll.** Dasatinib versus Imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) in the DASISION Trial: 18-Month Follow-up. Presented at the 2010 American Society of Hematology Annual Meeting.
- **Szabo SM, Levy AR, Davis C, et coll.** A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value Health* 2010; 13(1):103-11.

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).