

TASIGNA^{MC} – Leucémie myéloïde chronique (LMC)

FÉVRIER 2012

Marque de commerce : Tasigna
Dénomination commune : Nilotinib
Fabricant : Novartis
Forme : Capsule
Teneur : 150 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 nilotinib est un médicament de la classe des inhibiteurs des tyrosines kinases qui inhibe de façon sélective l'activité de la protéine BCR-ABL impliquée dans la pathogénèse des leucémies à chromosome Philadelphie. Santé Canada a délivré à Tasigna^{MC} un avis de conformité conditionnel pour « le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique nouvellement diagnostiquée chez les patients adultes porteurs du chromosome Philadelphie ». Il est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception, à une teneur de 200 mg, 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 dasatinib (Sprycel^{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 Tasigna^{MC}, à une teneur de 150 mg, par l'INESSS pour le traitement de première intention de la LMC en phase chronique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de Saglio (2010) et de Kantarjian (2011) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Saglio (ENESTnd) est un essai ouvert de phase III, à répartition aléatoire et multicentrique comparant le nilotinib (600 mg et 800 mg par jour) à l'imatinib (400 mg par jour)

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).

chez 846 adultes ayant récemment reçu un diagnostic de LMC en phase chronique et présentant un indice fonctionnel de l'ECOG supérieur ou égal à 2. La répartition aléatoire est effectuée selon un ratio 1:1:1 et par stratification selon le score de risque de Sokal. Une augmentation de la dose est permise, exclusivement avec l'imatinib, en présence d'une réponse sous-optimale ou d'un échec thérapeutique. Un changement de traitement n'est pas permis. Les patients cessant la thérapie ont l'option de recevoir ces produits dans une étude de prolongation. L'objectif principal de cet essai est d'évaluer la réponse moléculaire majeure 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 Saglio (2010)

Paramètre d'évaluation	Nilotinib (600 mg par jour) (n = 282)	Nilotinib (800 mg par jour) (n = 281)	Imatinib (400 mg par jour) (n = 283)	Valeur p
Réponse moléculaire majeure	44 %	43 %	22 %	p < 0,001 pour les deux comparaisons
Réponse moléculaire majeure chez les patients avec un score de risque de Sokal élevé	41 %	32 %	17 %	nd
Délai médian avant l'atteinte d'une réponse moléculaire majeure	8,6 mois	11 mois	Non atteint	nd
Réponse cytogénétique complète	80 %	78 %	65 %	p < 0,001 pour les deux comparaisons
Progression vers la phase accélérée ou la crise blastique	0,7 %	0,4 %	3,9 %	p = 0,0095 (600 mg par jour) et p = 0,0037 (800 mg par jour)
Arrêt de traitement causé par les effets indésirables	5 % (n = 279)	9 % (n = 277)	7 % (n = 280)	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 Sokal 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 de nilotinib, aux deux posologies, permet d'obtenir une réponse moléculaire majeure plus rapidement et chez un plus grand nombre de patients que celle de l'imatinib. Ces résultats sont statistiquement et cliniquement significatifs. Notons que l'efficacité du nilotinib n'est pas dépendante de la dose administrée.

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).

Concernant les autres objectifs d'évaluation, les résultats sont tous en faveur du nilotinib. En effet, le pourcentage de réponse moléculaire majeure à 12 mois, quel que soit le score de risque de Sokal des sujets, le pourcentage de réponse cytogénétique complète à 12 mois ainsi que le pourcentage de patients qui ont progressé vers une phase accélérée ou une crise blastique, sont tous en faveur de l'usage du nilotinib comparativement à l'imatinib.

En ce qui a trait à l'innocuité, le nilotinib entraîne des effets indésirables semblables à ceux provoqués par l'imatinib. Toutefois, les éruptions cutanées, les démangeaisons, les maux de tête et l'alopecie sont plus fréquemment rapportés lors du traitement avec le nilotinib. Quant aux troubles hématologiques, de grade 3 ou 4, des pourcentages légèrement plus élevés de thrombocytopenie sont observés chez les patients recevant le nilotinib comparativement à ceux recevant l'imatinib (10 % (600 mg par jour) et 12 % (800 mg par jour) contre 9 %) tandis que les pourcentages de neutropénie (12 % (600 mg par jour) et 10 % (800 mg par jour) contre 20 %) sont moindres avec le nilotinib. Sur le plan hépatique, le nilotinib entraîne une élévation plus importante des niveaux de bilirubine, d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase que l'imatinib. De plus, des troubles cardiaques sont rencontrés exclusivement chez les patients recevant le nilotinib (1,1 % (600 mg par jour) et 0,4 % (800 mg par jour) contre 0 %). Tous ces effets indésirables sont jugés gérables. Notons que le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est semblable dans les trois groupes et qu'aucunes données sur la qualité de vie ne sont rapportées.

L'étude de Kantarjian présente, quant à elle, les résultats de suivi à 24 mois des patients de l'étude précédente. Les principaux résultats sont présentés au tableau suivant.

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).

Principaux résultats de l'étude de Kantarjian (2011)

Paramètre d'évaluation	Nilotinib (600 mg par jour) (n = 282)	Nilotinib (800 mg par jour) (n = 281)	Imatinib (400 mg par jour) (n = 283)	Valeur p
Réponse moléculaire majeure	71 %	67 %	44 %	p < 0,0001 pour les deux comparaisons
Délai médian avant l'atteinte d'une réponse moléculaire majeure	8,3 mois	8,3 mois	11,1 mois	nd
Réponse cytogénétique complète	87 %	85 %	77 %	p = 0,002 (600 mg par jour) et p = 0,02 (800 mg par jour)
Progression vers la phase accélérée ou la crise blastique	0,7 %	1,9 %	4,8 %	p = 0,006 (600 mg par jour) et p = 0,02 (800 mg par jour)
Survie sans progression	98,0 %	97,7 %	96,3 %	p = 0,07 (600 mg par jour) et p = 0,04 (800 mg par jour)
Survie globale	97,4 %	97,8 %	96,3 %	p = 0,65 (600 mg par jour) et p = 0,21 (800 mg par jour)
Arrêt de traitement causé par les effets indésirables	9 % (n = 279)	13 % (n = 277)	11 % (n = 280)	nd

nd Non disponible

Ces résultats obtenus sur les réponses moléculaires et cytogénétiques à 24 mois viennent confirmer ceux observés à 12 mois et montrent que l'efficacité du traitement avec le nilotinib, aux deux posologies, est durable. Au regard de la survie sans progression, une différence statistiquement significative est observée exclusivement chez les patients recevant une dose de nilotinib de 800 mg par jour, comparativement à ceux recevant l'imatinib. Quant à la survie globale, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les groupes. Par ailleurs, 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 nilotinib, à une dose de 600 mg ou de 800 mg par jour, a une efficacité supérieure à celle de l'imatinib sur les réponses moléculaires et cytogénétiques à 12 mois. Par ailleurs, des données de suivi à 24 mois indiquent que l'effet obtenu est durable. Concernant l'effet du nilotinib sur la survie sans progression et la survie globale, il est semblable à celui de l'imatinib à 24 mois. Quant à l'innocuité, le nilotinib a un profil d'effets indésirables plus favorable que celui de l'imatinib. Finalement, comme l'usage du nilotinib à une dose de 400 mg, administrée deux fois par jour, n'apporte pas de bénéfices supplémentaires à celle de 300 mg, prise deux fois par jour, cette posologie n'est pas privilégiée. Par conséquent, les membres du CSEMI et du CEPO

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).

sont unanimement d'avis que le nilotinib, à une dose de 300 mg, administrée deux fois par jour, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la LMC en phase chronique chez les patients nouvellement diagnostiqués.

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

Le coût mensuel du traitement avec le nilotinib, à raison d'une dose de 300 mg administrée deux fois par jour, est de 3 240 \$. Ce coût est légèrement supérieur à celui de l'imatinib (3 180 \$) et inférieur à celui du dasatinib (4 290 \$) 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 nilotinib en comparaison à l'imatinib y sont présentés chez des sujets nouvellement diagnostiqués avec la LMC en phase chronique. Cette analyse :

- se base sur un [REDACTED];
- porte sur un horizon temporel à vie;
- intègre les données d'efficacité et d'innocuité qui proviennent de l'étude de Saglio 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 [REDACTED].

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

Comparativement à l'imatinib (par patient)	Fabricant	INESSS
HORIZON TEMPOREL À VIE		
Coût différentiel	[REDACTED]	[REDACTED]
AVG différentielle	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY gagné différentiel	[REDACTED]	[REDACTED]
Ratio coût-efficacité différentiel	[REDACTED]	[REDACTED]
Ratio coût-utilité différentiel	[REDACTED]	[REDACTED]
Analyse de sensibilité : Déterministe (\$/QALY gagné) probabiliste	De [REDACTED] à [REDACTED] La probabilité est de [REDACTED] que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné.	Jusqu'à [REDACTED] \$/QALY gagné ^b La probabilité est de [REDACTED] que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné.

AVG Année de vie gagnée

^b Scénario où le différentiel de survie globale est réduit à 0,5 an

L'INESSS s'est interrogé sur des éléments clés du modèle pharmacoéconomique qui peuvent affecter la validité ou l'interprétation des résultats :

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).

- les données de survie globale générées par le modèle;
- les options de traitement retenues en deuxième intention;
- la perte de productivité.

Dans un premier temps, il existe une incertitude en ce qui concerne la modélisation de la survie globale, et ainsi le différentiel de [REDACTED] qui en découle. Cette dernière repose [REDACTED]

[REDACTED]. En l'absence de données probantes, il ne peut pas être établi avec certitude que le nilotinib présentera à long terme un schéma de réponse identique à celui de l'imatinib. Toutefois, la réalisation d'analyses de sensibilité quant à ce paramètre montre que les ratios demeurent à des valeurs jugées acceptables. De fait, le ratio coût-utilité est de [REDACTED] \$/QALY gagné lorsque le différentiel de survie globale est réduit à 0,5 année en faveur du nilotinib.

Il existe actuellement trois options aux listes pour le traitement de deuxième intention de la LMC en phase chronique, soit le dasatinib, le nilotinib et l'imatinib à haute dose. L'INESSS est d'avis que la modélisation pharmacoéconomique doit tenir compte de toutes les options disponibles. Lorsqu'on retient l'option de l'imatinib à haute dose à la suite du développement d'une intolérance au nilotinib ou de la progression vers la phase accélérée, les ratios augmentent à environ [REDACTED] \$/QALY gagné. Selon l'avis d'experts consultés, la majorité des sujets qui présentent un échec ou une progression sous traitement avec le nilotinib en première intention devrait recevoir le dasatinib en deuxième intention. Ainsi, les ratios coût-efficacité se situeraient davantage près de [REDACTED] par année de vie gagnée ou par QALY gagné.

Dans un dernier temps, aux fins de la détermination de la perte de productivité, la proportion de travailleurs considérée pour chacun des états de santé est revue par l'INESSS. De fait, les pourcentages présentés par le fabricant ne sont pas jugés représentatifs de la réalité et surestiment l'avantage que le nilotinib pourrait avoir comparativement à l'imatinib. Sur cette base, les ratios coût-efficacité et coût-utilité sont augmentés à environ [REDACTED] par année de vie gagnée ou par QALY gagné comparativement au scénario de base du fabricant.

En résumé, selon les scénarios considérés et lorsqu'on tient compte de l'incertitude pharmacoéconomique, l'INESSS est d'avis que les bénéfices cliniques démontrés par le nilotinib par rapport à l'imatinib justifient le coût de traitement différentiel, ce qui en fait une option de traitement jugée efficiente. Ainsi, il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de première intention de la LMC en phase chronique.

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)

Il s'agit d'une nouvelle option thérapeutique de première intention qui permet une prise en charge optimale des patients atteints de la LMC, en fonction de contre-indications aux autres options thérapeutiques ou de l'usage de traitements concomitants.

De son côté, le nilotinib présente aussi des contre-indications notamment chez les patients qui présentent un allongement marqué de l'intervalle QT. Par ailleurs, puisqu'il est métabolisé par le

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).

cytochrome 2C9, il peut interagir avec des médicaments qui utilisent la même voie d'élimination, tels que la warfarine.

Pour évaluer l'impact budgétaire du remboursement du nilotinib pour le traitement de première intention de la LMC en phase chronique, le fabricant a fourni une analyse basée sur des données épidémiologiques. Il tient compte d'une incidence canadienne de [REDACTED] patients nouvellement diagnostiqués par année. Il estime que des parts de marché de [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] seraient détenues par le nilotinib au cours des trois premières années suivant l'inscription du produit pour la première intention de traitement. Ces parts proviendraient [REDACTED]. Des pourcentages [REDACTED] sont appliqués pour la première et la deuxième année de traitement, respectivement.

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

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans : le plus faible			[REDACTED]
		Pour 3 ans : le plus élevé			[REDACTED]
INESSS ^a	RAMQ	21 502 \$	71 331 \$	127 570 \$	220 404 \$

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

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, dans le scénario de l'INESSS, les parts de marché prévues pour le nilotinib sont supérieures. Si on considère l'impact qu'aurait l'inscription du produit sur la deuxième intention de traitement, des coûts additionnels d'environ 220 000 \$ sont attendus sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années. Ceux-ci pourraient être plus importants si une certaine proportion de patients recevant actuellement l'imatinib en première intention transférait vers le nilotinib avant l'obtention d'une réponse moléculaire majeure à 12 mois. Toutefois, l'ampleur de cette proportion de sujets, et ainsi l'impact budgétaire en découlant, sont difficilement estimables. Les résultats d'une analyse de sensibilité montrent que si la version générique de l'imatinib fait son entrée au cours de la deuxième année suivant l'inscription du nilotinib, l'impact budgétaire serait plutôt de l'ordre de 1,9 M\$.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout d'une indication reconnue à Tassigna^{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;

Les autorisations seront données à raison d'une dose quotidienne maximale de 600 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

- **Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et coll.** Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon versus STI571 (IRIS). *Blood* 2010; 116(19):3758-65.
- **Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et coll.** Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet* 2011; 12:841-51.
- **Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et coll.** Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-9.
- **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).