THALOMID[MC] – Myélome multiple

JUIN 2011

Marque de commerce : Thalomid
Dénomination commune : Thalidomide
Fabricant : Celgene
Forme : Capsule
Teneurs : 50 mg, 100 mg et 200 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le thalidomide est un immunomodulateur qui possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-angiogéniques. Son mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé, mais il appert que le thalidomide module les intégrines et la production d'interleukines et inhibe l'angiogenèse. Il est indiqué « en association avec le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients de 65 ans ou plus atteints de myélome multiple encore jamais traité ». D'autres traitements de première intention du myélome multiple sont inscrits sur l'une ou l'autre des listes de médicaments, notamment le melphalan (Alkeran[MC]) en association avec la prednisone (versions génériques), la dexaméthasone (Dexasone[MC] et autres) et le bortézomib (Velcade[MC]). Il s'agit de la première évaluation de Thalomid[MC] pour le traitement de première intention du myélome multiple.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, les publications de Facon (2007), de Palumbo (2006, 2008), de Hulin (2009), de Beksac (2010), de Wijermans (2010) et de Waage (2010) ont été retenues. Ces essais ont été réalisés chez des personnes souffrant d'un myélome multiple jamais traité et qui ne sont pas candidates à une greffe de cellules souches. Leur but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) à celles de l'association melphalan/prednisone (MP).

Veuillez 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 des études cliniques comparant l'association melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) à l'association melphalan/prednisone (MP) chez les personnes atteintes d'un myélome multiple jamais traité

Étude clinique RRI[a] (IC95 %) ou valeur p	**Survie globale (mois)**		**Survie sans progression (mois)**		**Réponses partielles et complètes**	
	MPT	**MP**	**MPT**	**MP**	**MPT**	**MP**
Facon 2007	51,6	33,2	27,5	17,8	76 %	35 %
RRI[a] (IC95 %)	0,59 (0,46 à 0,81)		0,51 (0,39 à 0,66)		---	
Palumbo 2006/2008 (GIMEMA)	45,0	47,6	21,8	14,5	76 %	48 %
RRI[a] (IC95 %)	1,04 (0,76 à 1,44)		0,63 (0,48 à 0,81)		---	
Hulin 2009	44,0	29,1	24,1	18,5	62 %	31 %
RRI[a] (IC95 %)	0,68 (0,48 à 0,96)		0,62 (0,47 à 0,83)		---	
Beksac 2010	26,0	28,0	21,0	14,0	58 %	38 %
Valeur p	p = 0,65		p = 0,34		---	
Wijermans 2010 (HOVON)	40,0	31,0	13,0 [b]	9,0 [b]	66 %	45 %
RRI[a] (IC95 %) ou valeur p	0,75 (0,56 à 1,00)		p < 0,001			
Waage 2010	29,0	32,0	15,0	14,0	57 %	40 %
RRI[a] (IC 95 %)	1,12 (0,85 à 1,49)		0,89 (0,70 à 1,14)		---	

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio)*
b Survie sans événement

Les études comparant l'association MPT à l'association MP sont toutes randomisées, mais seules celles de Hulin et de Waage sont contrôlées avec placebo et réalisées à double insu. Elles sont hétérogènes quant à la population étudiée (âge, statut de performance, etc.), quant aux facteurs pronostiques génétiques, quant aux doses et aux posologies des médicaments et quant à la présence ou non d'un traitement de maintien avec le thalidomide. L'objectif d'évaluation principal diffère d'une étude à l'autre.

Survie globale

La survie globale, qui est le paramètre d'évaluation principal des études de Facon, de Hulin et de Waage, est le paramètre d'évaluation privilégié. L'analyse des résultats permet de faire les constats suivants :

- la survie globale est prolongée de 18 mois dans le groupe recevant l'association MPT comparativement au groupe recevant l'association MP, et ce, malgré le fait que le

Veuillez 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).

groupe MPT soit défavorisé par des facteurs génétiques de moins bon pronostic comme en témoignent les caractéristiques de base des sujets (Facon);

- la survie globale est prolongée de 15 mois (Hulin) et de 9 mois (Wijermans) dans le groupe recevant l'association MPT;
- il n'y a pas de différence de survie globale entre les deux groupes (Waage). Cela peut s'expliquer par le haut pourcentage d'abandons liés à la toxicité du thalidomide, d'une part car la dose de thalidomide était très élevée et, d'autre part, car un tiers des sujets avaient un faible statut de performance (ECOG de 3 ou plus) au moment de l'inclusion dans l'étude;
- il n'y a pas de différence sur la survie globale entre les deux groupes (Palumbo). Il est toutefois difficile de conclure sur ce paramètre, car la survie globale est ici un objectif d'évaluation secondaire, la durée du traitement est très courte, des traitements subséquents sont administrés lors de la récidive et ceux-ci sont peu décrits;
- il n'y a pas de différence sur la survie globale entre les deux groupes (Beksac). Il s'agit cependant d'un paramètre d'évaluation secondaire. De plus, les sujets recevant l'association MP avaient la possibilité, après trois mois de traitement, de recevoir l'association MPT si la maladie était stable ou en progression.

Survie sans progression et survie sans événement

La survie sans progression et la survie sans événement sont des paramètres d'évaluation intéressants : ils ont l'avantage de ne pas être influencés par les traitements subséquents. L'évaluation des résultats des différentes études permet de faire les constats suivants :

- la survie sans événement est prolongée de quatre mois dans le groupe recevant l'association MPT par rapport au groupe recevant l'association MP (Wijermans);
- la survie sans progression est prolongée de six mois (Palumbo, Hulin) à dix mois (Facon) dans le groupe MPT comparativement au groupe MP;
- il n'y a pas différence de survie sans progression entre les deux groupes (Waage). Tout comme pour la survie globale, cela peut être attribuable au haut pourcentage d'abandons liés à la toxicité du thalidomide.

Réponses partielles et complètes

Le paramètre d'évaluation principal des études de Palumbo et de Beksac est la réponse au traitement. Dans toutes les études, les résultats montrent que le pourcentage de réponses partielles et complètes est nettement supérieur chez les sujets recevant l'association MPT par rapport à ceux recevant l'association MP.

Innocuité

L'ajout du thalidomide à l'association MP hausse le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou de grade 4. Ces effets sont particulièrement les suivants : thromboembolies veineuses, troubles hématologiques, neuropathies périphériques, infections et fatigue.

En conclusion, plusieurs études comparent l'efficacité de l'association MPT à celle de l'association MP et leurs résultats concordent assez bien. L'association MPT permet de prolonger la survie globale et la survie sans progression ou la survie sans événement comparativement à l'association MP. Les données révèlent que l'ajout du thalidomide à l'association MP entraîne un fort pourcentage de réponses partielles et complètes. Cependant, le thalidomide accroît la toxicité du traitement. Somme toute, l'INESSS est d'avis que le

Veuillez 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).

thalidomide, en association avec le melphalan et la prednisone, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention du myélome multiple chez les personnes non candidates à l'autogreffe.

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

Le thalidomide s'administre par voie orale. Au coût de traitement du thalidomide ou du bortézomib s'ajoute celui de l'association MP (environ 50 $). À la dose de 200 mg par jour, le coût du traitement avec le thalidomide est de 5 267 $ par cycle de 42 jours. Ce coût est moins élevé que le coût moyen d'un cycle de traitement de 42 jours avec le bortézomib (6 687 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude non publiée dans laquelle les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels entre les associations MPT et MP [redacted] sont évalués chez les sujets atteints d'un myélome multiple non antérieurement traité et qui ne sont pas éligibles à une greffe de cellules souches. Cette analyse :

- [redacted];
- porte sur un horizon temporel à vie;
- est réalisée selon une perspective ministérielle dans laquelle sont considérés les coûts directs tels ceux du traitement, du suivi de routine et de la prise en charge des effets indésirables;
- intègre les valeurs d'efficacité et d'innocuité qui proviennent [redacted];
- inclut les valeurs d'utilité provenant [redacted].

Rapports coût-efficacité et coût-utilité différentiels comparant l'association melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) à un traitement par le melphalan et la prednisone (MP) seuls

Différentiel comparativement à MP	Fabricant	INESSS
Coût	[redacted]	[redacted]
Années de vie gagnées (AVG)	[redacted]	[redacted]
QALY gagnés	[redacted]	[redacted]
Ratio coût-efficacité différentiel	[redacted]	[redacted]
Ratio coût-utilité différentiel	[redacted]	[redacted]
Analyse de sensibilité probabiliste	[redacted].	[redacted]

Veuillez 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).

De façon générale, cette étude pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique. L'analyse repose principalement sur la comparaison de l'association MPT avec l'association MP. Les résultats de l'étude portant sur cette comparaison suggèrent un ratio coût-utilité jugé élevé. Par contre, on constate une incertitude relativement à certaines hypothèses clés du modèle. En effet, deux facteurs principaux pourraient affecter à la baisse le ratio :

- le gain de survie globale modélisé de l'association MPT par rapport à l'association MP [redacted] est inférieur à celui observé dans les études cliniques (14,9 mois dans l'étude de Hulin et 18,4 mois dans celle de Facon);
- la dose moyenne de thalidomide considérée [redacted] semble surestimée, la monographie du produit recommandant une dose quotidienne de 200 mg et une diminution de celle-ci en présence de certaines conditions. Alors qu'une diminution du coût serait observée, l'ampleur de l'effet sur les ratios demeure indéterminée puisque les bénéfices pourraient également être différents.

Toutefois, deux autres facteurs pourraient affecter à la hausse le ratio :

- la modélisation de la survie sans progression est surestimée. Elle résulte en un gain de [redacted] pour l'association MPT comparativement à l'association MP, alors que des différences de 5,6 mois et 9,7 mois sont observées dans les essais cliniques de Hulin et de Facon, respectivement;
- cela se traduit par un gain surestimé en années de vies pondérées par la qualité (QALY) avec l'association MPT puisque les sujets demeurent pour une période prolongée dans cet état de santé auquel une plus grande valeur d'utilité est associée.

Ces derniers facteurs pourraient toutefois être contrebalancés par les deux premiers puisque le différentiel de survie globale modélisé et la dose moyenne considérée sont jugées conservatrices.

Par ailleurs, malgré les limites d'une [redacted], le ratio coût-utilité différentiel de l'association MPT en comparaison avec l'association MP [redacted] pour le traitement de première intention du myélome multiple.

En somme, considérant l'ensemble de ces éléments, le ratio coût-utilité différentiel de l'association MPT en comparaison avec l'association MP est jugé élevé, mais acceptable. En effet, il comporte un niveau d'incertitude sur certains paramètres clés du modèle qui pourrait permettre de revoir à la baisse la valeur du ratio. Ainsi, le thalidomide administré en association avec le melphalan et la prednisone satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de première intention des personnes souffrant d'un myélome multiple.

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)

Certaines conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont prises en considération dans l'analyse des aspects pharmacoéconomiques alors que d'autres ne peuvent l'être.

Veuillez 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).

Conséquences pour la personne atteinte de la maladie
Le thalidomide s'administre par voie orale tandis que son comparateur, le bortézomib, s'administre par perfusion intraveineuse. Ainsi, bien que tous deux nécessitent le même nombre de visites à l'hématologue, plus de déplacements à la clinique d'hémato-oncologie sont requis pour l'administration du bortézomib. Par conséquent, l'usage du thalidomide réduit les déplacements et le temps passé à la clinique d'hémato-oncologie, deux éléments qui ont des conséquences sur la personne atteinte et son entourage.

Conséquences sur les autres composantes du système de santé
Lorsqu'il est comparé au bortézomib, la formulation orale du thalidomide lui confère un avantage, car son usage permettrait de :

- libérer des ressources professionnelles spécialisées et déjà très occupées pour le traitement ou le suivi des autres patients de la clinique d'hémato-oncologie;
- réduire l'achalandage à la clinique d'hémato-oncologie et ainsi permettre une meilleure utilisation des ressources matérielles et hospitalières.

Impact budgétaire
Une approche épidémiologique est utilisée dans l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant. Selon ses hypothèses, des parts de marché de [redacted] devraient être détenues par le produit au cours des trois premières années suivant son inscription. Ces dernières proviendraient [redacted]. Considérant qu'aucun coût pour la RAMQ n'était attribué à l'association MPT puisqu'elle était remboursée en établissement ou par le programme compassionnel de la compagnie, l'inscription du thalidomide à la liste résulterait en un coût additionnel de [redacted] pour les trois premières années sur le budget médicament de la RAMQ.

Impact budgétaire net de l'inscription du thalidomide à la section des médicaments d'exception de la liste pour le traitement du myélome multiple

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Analyse de sensibilité	Le plus faible			[redacted]
		Le plus élevé			[redacted]
INESSS[a]	RAMQ	6 780 196 $	7 268 433 $	7 761 383 $	21 810 012 $
	Établissements	-4 006 531 $	-4 347 975 $	-4 692 734 $	-13 047 240 $

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

Selon les hypothèses retenues et considérant les répercussions de l'inscription sur les traitements de deuxième intention, l'inscription du thalidomide devrait résulter en un impact net d'environ 22 M$ sur trois ans pour le budget de la RAMQ. Toutefois, le thalidomide n'étant plus remboursé par les établissements de santé et puisqu'un déplacement des parts de marché du bortézomib est attendu, des économies de 13 M$ sont estimées pour le budget des établissements pour la même période. Les analyses de sensibilité montrent que l'impact budgétaire net varie, dépendamment des hypothèses retenues, de 4,3 M$ à 9,2 M$ pour la combinaison des budgets de la RAMQ et des établissements pour les trois premières années d'inscription du thalidomide.

Veuillez 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).

En conclusion, les conséquences de l'inscription du thalidomide sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont significatives. Le bilan des économies et des coûts additionnels sur divers budgets de santé résulte en coûts substantiels. Cela inclut une réallocation des ressources humaines et hospitalières, ce qui permet d'améliorer l'efficience du système de santé. D'autres conséquences ne sont pas quantifiables monétairement, mais tout aussi importantes pour les patients.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'inscription de Thalomid[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de première intention du myélome multiple. L'indication reconnue serait la suivante :

> en association avec le melphalan et la prednisone, pour le traitement de première intention du myélome multiple, chez des personnes non candidates à la greffe de cellules souches.
>
> La durée maximale de l'autorisation initiale est de 6 mois.
>
> Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie documentée par chacun des 3 éléments suivants :
>
> La maladie est en progression dès qu'un des éléments est satisfait. La progression de la maladie se définit pour chacun d'eux de la façon suivante :
>
> > une augmentation 25 % (par rapport au résultat observé au début du traitement) :
> > - de la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être 5 g/l);
> > - de la protéine monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être 200 mg par 24 heures);
> > - de la différence entre les chaînes légères libres (l'augmentation absolue doit être 100 mg/l);
> > - des plasmocytes médullaires (l'augmentation absolue doit être 10 %).
> >
> > Parmi les 4 dosages ci-dessus, le médecin devra fournir le résultat du test qu'il juge le plus approprié pour la personne traitée.
> >
> > une augmentation des lésions osseuses ou des plasmocytomes;
> >
> > l'apparition d'une hypercalcémie définie par une calcémie corrigée 2,8 mmol/l sans autre cause apparente.
>
> La durée maximale des autorisations subséquentes est de 6 mois.
>
> Il est à noter que le thalidomide ne sera pas autorisé en association avec le bortézomib.

Veuillez 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

- **Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular, et coll.** Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. Eur J Heamatol 2010; 86:16-22.
- **Facon T, Mary JY, Hulin C, et coll.** Melphalan and prednisone pus thalidomide versus melphalan and prednisone alone reduced-intensity antologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. Lancet 2007; 370:1209-18.
- **Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, et coll.** A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. Cancer Treat Rev 2008; 34:442-52.
- **Hulin C, Facon T, Rodon P, et coll.** Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. J Clin Oncol 2009; 27(22):3664-70.
- **Kumar A, Hozo I, Wheatley K, et coll.** Thalidomide versus bortézomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. Am J Hematol 2011; 86(1): 18-24.
- **Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et coll.** Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. Lancet 2006; 367:825-31.
- **Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et coll.** Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: uptated results of a randomized controlled trial. Blood 2008; 112:3107-14.
- **San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et coll.** Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med 2008; 359:906-17.
- **van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, et coll.** A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. Eur J Cancer 2004; 40:1159-69.
- **Waage A, Gimsing P, Fayers P, et coll.** Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. Blood 2010; 116(9):1405-12.
- **Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et coll.** Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 study. J Clin Oncol 2010; 28: 3160-6.

Note : D'autres références publiées ou non publiées ont été consultées.

Veuillez 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).