

TASIGNA

MARS 2011 – LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

Marque de commerce : Tassigna
Dénomination commune : Nilotinib
Fabricant : Novartis
Forme : Capsule
Teneur : 200 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

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 tyrosine-kinase BCR-ABL impliquée dans la pathogénèse des leucémies à chromosome Philadelphie (Ph). Santé Canada a délivré un avis de conformité conditionnel pour ce produit. Il est indiqué « dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique et en phase d'accélération chez les patients adultes porteurs du chromosome Philadelphie, réfractaires ou intolérants à au moins un traitement antérieur, dont l'imatinib ». À la section des médicaments d'exception, on retrouve l'imatinib (Gleevec^{MC}) inscrit pour le traitement de la LMC en phase chronique, en phase accélérée et en phase blastique. Par ailleurs, le dasatinib (Sprycel^{MC}) est inscrit pour le traitement de la LMC en phase chronique et en phase accélérée chez les personnes résistantes ou intolérantes à l'imatinib.

Il s'agit d'une première évaluation pour le nilotinib. Ce dossier est évalué de façon prioritaire, à l'initiative de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). En effet, le délai de l'évaluation est susceptible d'amener, pour les malades devant recevoir ce médicament, une progression rapide et irréversible de la maladie pouvant entraîner des préjudices importants et aucune alternative thérapeutique n'apparaît sur la *Liste de médicaments du régime général* ou sur la *Liste de médicaments – Établissements*.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

LMC en phase chronique

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique du nilotinib, deux publications de Kantarjian (novembre 2007, 2011) ont été retenues. Celles-ci présentent des données d'efficacité et d'innocuité provenant du même essai clinique non comparatif, à des périodes de suivi de 6 mois et de 24 mois, respectivement. Le nilotinib est administré à raison de 400 mg deux fois par jour chez des patients adultes atteints de LMC en phase chronique, résistants ou intolérants à l'imatinib. La dose peut être augmentée à 600 mg deux fois par jour selon certaines modalités. Les individus résistants doivent avoir reçu antérieurement plus de 600 mg par jour d'imatinib pendant au moins trois mois, tandis que les personnes intolérantes ne doivent jamais avoir atteint une réponse cytogénétique majeure avec l'imatinib. L'objectif principal est d'évaluer la réponse cytogénétique à 6 mois et à 24 mois.

Puisqu'aucunes données provenant d'une étude randomisée et contrôlée ne sont disponibles pour le nilotinib en deuxième intention, l'efficacité du nilotinib est mise en parallèle avec celle du dasatinib. Les résultats obtenus pour le nilotinib dans les deux publications de Kantarjian et ceux obtenus dans les études considérées pour l'inscription du dasatinib aux listes (Kantarjian juin 2007, Hochhaus 2007) sont présentés. Les

réponses liées au statut de résistance et d'intolérance à l'imatinib sont aussi comparées. Bien que les populations se ressemblent, il s'agit d'une comparaison qui doit être interprétée avec prudence.

Résultats d'efficacité du nilotinib, du dasatinib et de l'imatinib à haute dose pour le traitement de la LMC en phase chronique après échec à l'imatinib

Traitement Auteur, durée du suivi	Sujets (nombre)	Réponse hématologique	Réponse cytogénétique	Réponse moléculaire	Survie sans progression (durée)	Survie globale estimée (durée)
		Complète ^a	Majeure ^b	Majeure ^c		
Nilotinib 400 mg deux fois par jour						
Kantarjian novembre 2007, 6 mois	Tous les sujets (n = 280)	74 %	48 %	nd	96 % (à 6 mois)	95 % (à 12 mois)
	Résistants (n = 194)	68 %	48 %	nd	nd	nd
	Intolérants (n = 86)	90 %	47 %	nd	nd	nd
Kantarjian 2011, 24 mois	Tous les sujets (n = 321)	nd	59 %	28 % (n = 294)	64 % (à 24 mois)	87 % (à 24 mois)
	Résistants (n = 226)	nd	56 %	nd	nd	nd
	Intolérants (n = 95)	nd	66 %	nd	nd	nd
Dasatinib 70 mg deux fois par jour contre imatinib 400 mg deux fois par jour						
Kantarjian juin 2007, 15 mois, (Résistants seulement)	Dasatinib (n = 101)	93 %	52 %	16 %	nd	nd
	Imatinib (n = 49)	82 %	33 %	4 %	nd	nd
Dasatinib 70 mg deux fois par jour						
Hocchaus 2007, 6 mois	Tous les sujets (n = 186)	90 %	45 %	nd	92 % (à 8 mois)	nd
	Résistants (n = 127)	87 %	31 %	nd	nd	nd
	Intolérants (n = 59)	97 %	73 %	nd	nd	nd

a Définie par l'absence de blastes et des valeurs sanguines normalisées

b Objectif principal de l'étude, définie par le total des réponses cytogénétiques complète et partielle (0 % et 1 % à 35 % de cellules myéloïdes Ph+)

c Définie par le niveau d'expression du gène BCR-ABL

nd Données non disponibles

Les résultats de cette étude sur le nilotinib montrent des résultats positifs tant sur les réponses cytogénétiques et moléculaire que sur la survie globale estimée. Les données à 24 mois indiquent que l'effet obtenu avec le nilotinib sur les réponses cytogénétiques est durable. La comparaison des résultats observés avec le nilotinib et le dasatinib laisse croire à une efficacité semblable des deux produits.

Une sous-analyse (Hughes 2009) de l'étude principale étudie l'effet des mutations identifiées comme étant une cause de la résistance à l'imatinib. Les résultats à 12 mois montrent que la présence de mutations du domaine tyrosine-kinase de BCR-ABL réduit légèrement les pourcentages de réponses au nilotinib.

L'étude de Saglio (2010), qui concerne l'usage du nilotinib chez 846 individus n'ayant jamais été traités, a aussi été considérée. Les résultats à 12 mois montrent que chez des patients nouvellement diagnostiqués avec une LMC en phase chronique :

- le pourcentage de réponse moléculaire majeure est significativement plus élevé avec le nilotinib qu'avec l'imatinib (43 % contre 22 %, $p < 0,001$);
- le pourcentage de réponse cytogénétique complète est significativement plus élevé avec le nilotinib qu'avec l'imatinib (78 % contre 65 %, $p < 0,001$).

Ainsi, chez ces patients, le nilotinib présente une efficacité supérieure à celle de l'imatinib et un profil d'innocuité favorable. Cependant, le nilotinib n'a pas encore reçu d'avis de conformité de Santé Canada en première intention de traitement de la LMC.

Par ailleurs, des données concernant l'usage du nilotinib en troisième intention sont aussi analysées. En effet, les résultats de l'étude observationnelle de Giles (2010) montrent que les patients atteints de LMC en phase chronique ($n = 37$) ou en phase accélérée ($n = 17$) ayant subi un échec à l'imatinib et au dasatinib peuvent répondre au nilotinib. En phase chronique, 79 % des patients ont atteint une réponse hématologique complète et 43 %, une réponse cytogénétique majeure. En phase accélérée, 29 % des individus ont atteint une réponse hématologique globale et 12 %, une réponse cytogénétique majeure. Ces résultats sont favorables chez une population en troisième intention.

Au regard du profil d'effets indésirables, les éruptions cutanées, les démangeaisons, les nausées, les maux de tête et la fatigue sont fréquemment rapportés lors du traitement avec le nilotinib. Les risques de cytopénie chez les individus recevant ce produit sont moindres que chez ceux recevant le dasatinib. De plus, les effets indésirables sérieux tels que les effusions pleurales et les œdèmes périphériques sont rarement rencontrés chez les patients recevant le nilotinib ($< 1\%$) comparativement à ceux recevant le dasatinib ($> 10\%$). Toutefois, le nilotinib est associé à des effets indésirables cardiovasculaires.

En résumé, chez les individus atteints de LMC en phase chronique, le nilotinib offre un bénéfice clinique significatif en présence de résistance ou d'intolérance à l'imatinib. Les résultats positifs sont obtenus sur plusieurs paramètres objectifs et sur la survie globale, dans un essai non comparatif en deuxième intention. Compte tenu de la difficulté à réaliser une étude comparative chez cette population, une mise en parallèle des données d'efficacité du nilotinib avec celles du dasatinib en deuxième intention permet une certaine comparaison entre les deux. Par ailleurs, les résultats d'études en première et en troisième intention appuient l'efficacité du nilotinib pour le traitement de la LMC en phase chronique. Quant au profil d'effets indésirables du nilotinib, il apparaît favorable comparativement à celui du dasatinib.

Par conséquent, considérant l'ensemble de ces éléments, l'INESSS est en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique du nilotinib pour le traitement de la LMC en phase chronique chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib.

LMC en phase accélérée

L'étude clinique non comparative de le Coutre (2008) est celle qui a permis l'évaluation de la valeur thérapeutique du nilotinib pour le traitement de la LMC en phase accélérée. Les sujets résistants ou intolérants à l'imatinib reçoivent le nilotinib à raison de 400 mg deux fois par jour. La dose peut être augmentée à 600 mg deux fois par jour selon certaines modalités. L'objectif principal de cet essai est d'évaluer la réponse hématologique après six mois de suivi.

Comme pour la phase chronique, compte tenu de l'absence d'une étude comparative pour le nilotinib en deuxième intention, les données observées sont mises en parallèle avec celles sur le dasatinib (Guilhot 2007). Ainsi, chez deux populations en phase accélérée, l'efficacité du nilotinib est comparée indirectement à celle du dasatinib. Toutefois, il s'agit d'une comparaison qui doit être interprétée avec prudence. Le tableau suivant présente les principaux résultats.

Résultats d'efficacité du nilotinib et du dasatinib pour le traitement de la LMC en phase accélérée après échec à l'imatinib

Traitement Auteur, durée du suivi	Nombre de sujets	Réponse hématologique		Réponse cytogénétique	Survie sans progression (durée)	Survie globale estimée (durée)
		Globale ^a	Complète ^b	Majeure ^c		
Nilotinib 400 mg deux fois par jour						
le Coutre 2008, 6 mois	n = 119	47 %	26 %	29 %	nd	79 % (à 12 mois)
Dasatinib 70 mg deux fois par jour						
Guilhot 2007, 6 mois	n = 107	80 %	33 %	31 %	76 % (à 8 mois)	nd

a Objectif principal de l'étude, définie par la réponse hématologique complète, l'absence de leucémie ou un retour à la phase chronique

b Définie par l'absence de blastes et des valeurs sanguines normalisées.

c Définie par le total des réponses cytogénétiques complète et partielle (0 % et 1 % à 35 % de cellules myéloïdes Ph+)

nd Données non disponibles

Les résultats de l'étude sur le nilotinib montrent des pourcentages de réponses cytogénétiques favorables et un bénéfice important sur la survie globale. Lorsque les données d'efficacité du nilotinib sont mises en parallèle avec celles du dasatinib dans cette population, le nilotinib apparaît d'une efficacité assez semblable à celle du dasatinib.

En résumé, chez les individus atteints de LMC en phase accélérée, le nilotinib offre un bénéfice clinique significatif en présence de résistance ou d'intolérance à l'imatinib. Des résultats positifs sont obtenus sur des paramètres objectifs et sur la survie globale, dans un essai non comparatif en deuxième intention. Puisque la faisabilité d'une étude randomisée et contrôlée est entravée par le faible nombre d'individus atteints de LMC en phase accélérée, la mise en parallèle des données avec le dasatinib permet une certaine comparaison d'efficacité.

Par conséquent, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du nilotinib pour la LMC en phase accélérée chez les sujets résistants ou intolérants à l'imatinib.

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

Le coût mensuel du traitement avec ce médicament, à raison d'une dose de 400 mg deux fois par jour, pour la phase chronique et la phase accélérée de la LMC, s'élève à 4 229 \$. Ce coût ressemble à celui du dasatinib pour la phase chronique (4 203 \$) et est inférieur à celui du dasatinib pour la phase accélérée (4 635 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, sur la base de l'hypothèse d'une efficacité comparable du nilotinib (Kantarjian novembre 2007, le Coutre 2008) et du dasatinib (Hochhaus 2007, Guilhot 2007), le fabricant a fourni une analyse non publiée de minimisation des coûts. Cette dernière :

- 
- 
- 

En complément à cette minimisation des coûts, le fabricant a soumis une analyse de coûts des effets indésirables du nilotinib et du dasatinib. Les coûts associés aux 12 principaux événements indésirables cliniquement significatifs (hématologiques et non hématologiques, de grades 3 et 4) ont été considérés sur un horizon temporel d'un an. Ainsi, grâce à un profil d'innocuité favorable, notamment sur le plan hématologique, le nilotinib entraîne des coûts en traitement des effets indésirables inférieurs à ceux obtenus avec le dasatinib pour les phases chronique et accélérée.

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles et du profil d'innocuité différent, une analyse de type coûts-conséquences est privilégiée. De fait :

- la similitude des résultats des études principales permet d'appuyer l'hypothèse d'une efficacité semblable;
- en considérant une durée de traitement jugée réaliste aux phases chronique et accélérée de la maladie, des coûts de traitement équivalents et inférieurs sont respectivement observés avec le nilotinib en comparaison avec le dasatinib;
- selon les hypothèses retenues, le profil d'innocuité du nilotinib est généralement favorable et se traduit par des économies liées au traitement des effets indésirables;
- en l'absence de données comparatives directes, une incertitude demeure et doit être considérée dans l'interprétation de l'analyse pharmacoéconomique.

Ainsi, le nilotinib représente une option de traitement coût-efficace en comparaison avec le dasatinib.

En somme, en considérant l'ensemble de ces observations, l'INESSS est d'avis que le nilotinib satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour les phases chronique et accélérée.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Le nilotinib, avec son profil d'effets indésirables distinct de celui du dasatinib, devient une nouvelle option thérapeutique de deuxième intention chez les individus qui sont résistants ou intolérants à l'imatinib. De plus, pour ceux qui présentent une contre-indication, une intolérance ou des mutations de résistance au dasatinib, ce produit devient 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. En résumé, l'ajout du nilotinib permettra une prise en charge optimale des patients atteints de LMC en fonction des besoins spécifiques de ceux-ci.

Le fabricant a présenté un impact budgétaire pour l'inscription aux listes du nilotinib comme médicament d'exception. Il estime que les parts de marché pour le traitement de deuxième intention de la LMC en phase chronique seraient de l'ordre de [REDACTED] pour les trois premières années suivant l'inscription du nilotinib. Pour la phase accélérée, ces dernières seraient de l'ordre de [REDACTED]. Elles proviendraient [REDACTED].

Impact budgétaire net de l'inscription du nilotinib à la section des médicaments d'exception de la liste pour le traitement de la LMC en phase chronique et en phase accélérée

		An 1	An 2	An 3	Total	
Phase chronique						
Fabricant ^a	RAMQ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Analyses de sensibilité	Le plus faible				[REDACTED]
		Le plus élevé				
INESSS ^a	RAMQ	10 700 \$	17 900 \$	22 500 \$	51 100 \$	
Phase accélérée						
Fabricant ^a	RAMQ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	Analyses de sensibilité	Le plus faible				[REDACTED]
		Le plus élevé				
INESSS ^a	RAMQ	-13 400 \$	-15 700 \$	-17 400 \$	-46 500 \$	

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

Pour la population ciblée et selon les hypothèses retenues, l'inscription du nilotinib pour les phases chronique et accélérée devrait résulter en un impact budgétaire neutre.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'ajout de Tasigna^{MC} sur les listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique ou en phase accélérée chez les adultes :

qui présentent un échec ou une réponse sous-optimale à l'imatinib;

ou

qui présentent une intolérance sérieuse à l'imatinib;

Les autorisations seront données à raison d'une dose quotidienne maximale de 1 200 mg pour une durée maximale de 6 mois.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baccarani M, Cortes J, Pane F, et coll.** Chronic myeloid leukemia : an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009; 27(35):6041-51.
- **Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, et coll.** Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. Leukemia 2010; 24(7):1299-301.
- **Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et coll.** Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Blood 2007; 109(10):4143-50.
- **Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et coll.** Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. Blood 2007; 109(6):2303-9.
- **Hughes T, Saglio G, Branford S, et coll.** Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. J Clin Oncol 2009; 27(25):4204-10.
- **Kantarjian HM, Pasquini R, Hamerschlak N, et coll.** Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. Blood 2007; 109(12):5143-50 (citée dans le texte sous Kantarjian juin 2007).
- **Kantarjian HM, Giles F, Bhalla KN, et coll.** Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Blood 2011; 117(4):1141-5.
- **Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et coll.** Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood 2007; 110(10):3540-6 (citée dans le texte sous Kantarjian novembre 2007).
- **le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, et coll.** Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. Blood 2008; 111(4):1834-9.
- **Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et coll.** Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010; 362(24): 2251-9.

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