



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Tréosulfan (Trecondyv)

Indication : En combinaison avec la fludarabine dans le cadre du traitement de conditionnement précédant une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte atteint de leucémie aigüe myéloblastique ou de syndrome myélodysplasique et présentant un risque accru associé aux traitements de conditionnement classiques.

Promoteur : Medexus Pharmaceuticals

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Trecondyv?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Trecondyv en combinaison avec la fludarabine dans le cadre du traitement de conditionnement précédant une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (alloGCSH) chez l'adulte atteint de leucémie aigüe myéloblastique (LAM) ou de syndrome myélodysplasique (SMD) et présentant un risque accru associé aux traitements de conditionnement classiques, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Trecondyv, en combinaison avec la fludarabine, ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de LAM ou de SMD admissibles à une alloGCSH, âgés de 50 ans ou plus au moment de la greffe ou présentant un score HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index, ou indice de comorbidité associée à la greffe de cellules souches hématopoïétique) supérieur à 2. L'indice fonctionnel des patients doit être bon.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Trecondyv, en combinaison avec la fludarabine, doit être prescrit par un clinicien dûment formé ayant l'expérience des programmes d'alloGCSH en centre de transplantation. Il ne doit être remboursé que si son coût ne dépasse pas celui du traitement de conditionnement le moins cher.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Selon les données probantes d'un essai clinique, l'emploi de Trecondyv en combinaison avec la fludarabine entraîne une probabilité similaire de récurrence du cancer dans les deux ans suivant une alloGCSH que l'emploi du busulfan en combinaison avec la fludarabine.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Trecondyv ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Les données probantes sont insuffisantes pour justifier un surcoût de Trecondyv par rapport aux autres traitements de conditionnement destinés aux adultes atteints de LAM ou de SMD chez qui les traitements de conditionnement classiques ne sont pas appropriés.
- L'emploi de Trecondyv en combinaison avec la fludarabine pourrait répondre aux besoins des patients de réduire les complications liées à la greffe et de prolonger leur survie.



Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Trecondyv devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 650 000 \$ sur les trois prochaines années. Cependant, son impact budgétaire réel est incertain du fait qu'il subit l'influence du taux de pénétration du marché.

Autres renseignements

Que sont la leucémie aigüe myéloblastique et le syndrome myélodysplasique?

La LAM est un cancer du sang et de la moelle osseuse qui mène à une réduction du nombre de cellules sanguines matures. La LAM entraîne de la faiblesse, des infections, des saignements et d'autres symptômes et complications. Au Canada, on a rapporté 1 090 nouveaux cas de LAM en 2016, et 1 184 décès associés à cette maladie en 2017. Le SMD est un groupe de cancers du sang dans lesquels la moelle osseuse fabrique des cellules sanguines défectueuses, ce qui entraîne des infections, de l'anémie ou des saignements. Le SMD se transforme en LAM chez environ un quart et un tiers des patients. On estime que le taux d'incidence du SMD est d'environ 4,3 cas pour 100 000 personnes chaque année.

Besoins non comblés chez les patients atteints de leucémie aigüe myéloblastique ou de syndrome myélodysplasique

Il est nécessaire de disposer de nouveaux schémas de conditionnement qui réduisent le risque de mortalité en lien avec la greffe sans augmenter la probabilité de récurrence du cancer après la greffe, et qui entraînent moins d'effets secondaires que les options thérapeutiques actuelles.

Combien coûte Trecondyv?

On s'attend à ce que le traitement par Trecondyv coûte environ 8 316 \$ par patient, par cycle de traitement.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande le remboursement du tréosulfan en combinaison avec la fludarabine dans le cadre du traitement de conditionnement précédant une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (alloGCSH) chez l'adulte atteint de leucémie aigüe myéloblastique (LAM) ou de syndrome myélodysplasique (SMD) et présentant un risque accru associé aux traitements de conditionnement classiques, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Selon un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené en mode ouvert contre un traitement actif (MC-FludT.14/L; N = 570), l'emploi du tréosulfan en combinaison avec la fludarabine n'est pas inférieur à celui du busulfan et de la fludarabine en matière de survie sans évènement (SSE) dans les 2 années suivant l'alloGCSH chez des adultes atteints de LMA ou de SMD lorsque les traitements de conditionnement classiques ne sont pas appropriés. En effet, la SSE sur 2 ans des patients du groupe recevant le tréosulfan a été statistiquement non inférieure (le seuil de non-infériorité du rapport des risques instantanés [RRI] de 1,3 a été atteint) à celle des patients du groupe recevant le busulfan (analyse de confirmation; RRI de 0,65; intervalle de confiance [IC] à 99,970 2 % de 0,36 à 1,19; $p = 0,000\ 016\ 4$; durée médiane du suivi : 15,4 mois et 17,4 mois pour les groupes recevant le tréosulfan et le busulfan, respectivement). Au moment de l'analyse finale, les taux de SSE sur 2 ans étaient de 65,7 % (IC à 95 % de 59,5 % à 71,2 %) et de 51,2 % (IC à 95 % de 45,0 % à 57,0 %) dans les groupes recevant le tréosulfan et le busulfan, respectivement, ce qui porte à croire à l'existence d'une tendance à la supériorité dans le groupe recevant le tréosulfan (durée médiane du suivi : 29,7 mois et 29,4 mois pour les groupes recevant le tréosulfan et le busulfan, respectivement). Les critères d'évaluation secondaire de l'efficacité indiquent une possible tendance similaire à l'avantage du groupe recevant le tréosulfan (survie globale [SG] sur 2 ans, mortalité en lien avec la greffe, mortalité sans rechute, survie sans maladie du greffon contre l'hôte [GVH] ou GVH chronique et survie sans rechute ou sans progression) ou peu, voire pas de différence entre les traitements (incidence de rechute ou de progression dans les 2 ans suivant l'alloGCSH). Cependant, ces résultats restent incertains puisque le test de supériorité n'était pas statistiquement significatif pour la SSE, que les critères d'évaluation étaient exploratoires et qu'il faudrait une durée de suivi plus longue pour confirmer la présence d'un bienfait en matière de SG.

Les patients soulèvent un besoin de traitements efficaces qui prolongent la survie, entraînent moins d'effets secondaires et de complications postgreffe et améliorent la qualité de vie, y compris la santé mentale. Le CEEP conclut que le tréosulfan, en combinaison avec la fludarabine, pourrait répondre au besoin des patients de prolonger la survie et de réduire les complications liées à la greffe. Les évènements indésirables (EI) survenus pendant l'essai MC-FludT.14/L portent à croire à un profil d'innocuité du même ordre entre les groupes de l'étude, avec peu voire pas de différence en matière d'incidence cumulative de GVH. La qualité de vie liée à la santé (QVLS) n'a pas été évaluée lors de l'essai MC-FludT.14/L.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le tréosulfan et aux prix accessibles au public pour tous les autres médicaments, le cout d'acquisition du tréosulfan en combinaison avec la fludarabine est supérieur à celui du busulfan en combinaison avec la fludarabine. Même si l'évaluation économique porte à croire que le tréosulfan est associé à des économies globales par rapport au busulfan, ces économies sont dues à un moins grand nombre de patients présentant une rechute ou une progression de la maladie et, par conséquent, à des économies dues à l'absence de traitements, d'hospitalisations, de perfusions et de soins usuels supplémentaires. En raison de l'incertitude associée aux hypothèses quant à l'efficacité clinique comparative, le cout total du tréosulfan ne devrait pas dépasser celui du busulfan.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le tréosulfan en combinaison avec la fludarabine est remboursé chez les adultes atteints de LAM ou de SMD admissibles à une alloGCSH et qui présentent un risque accru associé aux traitements de conditionnement classiques, soit : 1.1. ≥ 50 ans lors de la greffe ou un score HCT-CI > 2 .	Selon les données probantes de l'essai MC-FludT.14/L, chez les adultes atteints de LAM ou de SMD pour qui les traitements de conditionnement classiques ne sont pas appropriés, l'emploi du tréosulfan en combinaison avec la fludarabine dans le cadre d'un traitement de conditionnement avant une alloGCSH entraîne des bienfaits cliniques du même ordre que l'emploi du busulfan en combinaison avec la fludarabine.	À l'instar des cliniciens experts, le CEEP estime que le report du seuil d'inadmissibilité aux traitements de conditionnement classiques aux patients ayant entre 55 et 60 ans au moment de la greffe est à la discrétion du clinicien traitant.
2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	Les patients ayant un indice de Karnofsky ≥ 60 % étaient admissibles à l'essai MC-FludT.14/L.	Le traitement des patients ayant un indice de Karnofsky inférieur à 60 % est possible à la discrétion du clinicien traitant.
3. Les patients ne se trouvent pas dans l'une des situations suivantes : 3.1. atteinte maligne évolutive du SNC; 3.2. antécédents d'alloGCSH.	Les patients présentant ces caractéristiques étaient exclus de l'essai MC-FludT.14/L; on ne dispose donc pas de données probantes complémentaires chez ces patients.	–
Prescription		
4. Le tréosulfan en combinaison avec la fludarabine est prescrit par des cliniciens dument formés ayant l'expérience des programmes d'alloGCSH en centre de transplantation.	Cette condition vise à s'assurer que ce traitement ne soit prescrit qu'aux patients auxquels il convient et que les effets indésirables soient pris en charge rapidement et de façon optimale.	–
5. Le tréosulfan n'est remboursé qu'en combinaison avec la fludarabine.	Lors de l'essai MC-FludT.14/L, le tréosulfan était administré en combinaison avec la fludarabine; aucune donnée probante sur l'utilisation du tréosulfan en monothérapie n'a été examinée puisque cela sortait du cadre du présent examen.	–

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prix		
6. Le prix du tréosulfan doit être négocié de façon à ce que son coût pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement de conditionnement de comparaison le moins coûteux remboursé avant une alloGCSH chez des adultes atteints de LAM ou de SMD qui présentent un risque accru associé aux traitements de conditionnement classiques.	Selon les données probantes de l'essai, chez les adultes atteints de LAM ou de SMD pour qui les traitements de conditionnement classiques ne sont pas appropriés, l'emploi du tréosulfan en combinaison avec la fludarabine dans le cadre d'un traitement de conditionnement avant une alloGCSH entraîne des bienfaits cliniques du même ordre que l'emploi du busulfan en combinaison avec la fludarabine. Il n'existe donc pas suffisamment de données pour justifier un surcoût du tréosulfan par rapport au traitement de conditionnement le moins cher remboursé avant une alloGCSH chez les patients atteints de LAM ou de SMD qui présentent un risque accru associé aux traitements de conditionnement classiques.	—
Faisabilité de l'adoption		
7. La faisabilité de l'adoption du tréosulfan combiné à la fludarabine est examinée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

alloGCSH = greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; HCT-CI = *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index* (indice de comorbidité associée à la greffe de cellules souches hématopoïétique); LAM = leucémie aigüe myéloblastique; SMD = syndrome myélodysplasique; SNC = système nerveux central

Points de discussion

- Le CEEP reconnaît que la LAM et le SMD sont des maladies pouvant entraîner la mort et que l'alloGCSH est un traitement à visée curative pour ces cancers. D'après les cliniciens experts, les patients chez lesquels un traitement de conditionnement intensif ne serait pas approprié, mais dont le cas se prête néanmoins à une alloGCSH ont besoin de meilleurs schémas de conditionnement qui réduisent le risque de mortalité en lien avec la greffe découlant des effets toxiques et des complications du traitement (par exemple, maladie du greffon contre l'hôte [GVH]) sans augmenter l'incidence des rechutes.
- Lors de l'essai MC-FludT.14, l'incidence de n'importe quel EI survenu en cours de traitement (EIST), d'EIST de grade 3 ou plus et d'EI graves ainsi que l'incidence cumulative de GVH de grade 3 ou 4 sur 100 jours et de GVH chronique sur 24 mois étaient du même ordre dans les deux groupes de l'étude. Le CEEP prend acte des observations des cliniciens experts, qui remarquent que le

profil du tréosulfan en matière d'EI semble correspondre à ses caractéristiques cytotoxiques et myélosuppressives et que ces EI peuvent être adéquatement pris en charge et atténués par des cliniciens ayant l'habitude des traitements de conditionnement suivis d'une alloGCSH.

- Le CEEP remarque que Santé Canada autorise l'utilisation du tréosulfan en combinaison avec la fludarabine dans le cadre d'un traitement de conditionnement préalable à une alloGCSH chez les enfants atteints de LAM ou de SMD âgés de plus de 1 an. Cependant, comme le promoteur n'a pour l'instant pas présenté de demande pour la population pédiatrique, ces patients sortent du cadre du présent examen de l'ACMTS.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Yoo-Joung Ko, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Terry Hawrysh, et M^{me} Amy Peasgood.

Date de la réunion : Le 10 janvier 2024

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez le patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS est subventionnée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.