Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

TRECONDYV[MC]

Régime de conditionnement précédant la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

Avis transmis au ministre en février 2024

Marque de commerce : Trecondyv
Dénomination commune : Tréosulfan
Fabricant : Medexus
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 5 g

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Trecondyv[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* comme traitement de conditionnement précédant la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (alloGCSH) chez les adultes atteints de leucémie myéloïde aigüe (LMA) ou de syndrome myélodysplasique (SMD), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- En association avec la fludarabine dans le cadre du traitement de conditionnement précédant la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, chez les adultes atteints de leucémie myéloïde aigüe ou de syndrome myélodysplasique et présentant un risque accru avec les thérapies de conditionnement standards.

  Les autorisations pour le tréosulfan sont données à raison d'une dose maximale de 10 g/m^2/jour (dose totale de 30 g/m^2).

Évaluation

L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'hématologues internistes, d'un hémato-oncologue et d'un pharmacien, dont la pratique est axée notamment sur le traitement de la leucémie myéloïde aigüe et du syndrome myélodysplasique, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'INESSS.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tréosulfan est un agent alkylant bifonctionnel hydrosoluble sous forme de promédicament, qui est converti spontanément en monoépoxyde intermédiaire et en diépoxybutane lorsqu'il est exposé au pH physiologique. Ces métabolites actifs se lient au centre nucléophile de l'ADN et à d'autres molécules biologiques et sont responsables de l'effet cytotoxique du médicament sur les cellules souches hématopoïétiques. Le tréosulfan s'administre par perfusion intraveineuse (I.V.) et est indiqué en association avec la fludarabine dans le cadre du traitement de conditionnement précédant une alloGCSH :

- chez les patients adultes souffrant de LMA ou de SMD qui sont à risque accru avec les traitements de conditionnement conventionnels;
- chez les patients pédiatriques de plus de 1 an atteints de LMA ou de SMD.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Trecondyv[MC] par l'INESSS. Le fabricant demande à l'INESSS d'évaluer Trecondyv[MC] à des fins d'inscription comme traitement de conditionnement précédant une alloGCSH, selon son indication chez l'adulte uniquement.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Selon le Registre québécois du cancer, 1 622 nouveaux cas de leucémies ont été diagnostiqués au Québec en 2023 (Registre québécois du cancer 2023). L'âge médian au diagnostic de la LMA est de 69 ans et plus d'un quart des diagnostics se font chez les patients âgés de 65 à 74 ans (SEER 2023). Au Canada, la survie à 5 ans des patients atteints de LMA est estimée à 23 % et la survie diminue avec l'âge (Société canadienne du cancer 2023). Par ailleurs, la Société de leucémie et lymphome du Canada estime à 5 900 le nombre de nouveaux diagnostics de SMD annuellement (LLS Canada 2023). La survie à 5 ans a été estimée à 36,9 % dans la période 2012 à 2018 aux États-Unis (LLS 2023a). L'âge médian au diagnostic est de 71 à 76 ans (LLS 2023b).

La LMA et le SMD sont des hémopathies malignes hétérogènes qui affectent les cellules souches de la moelle osseuse et qui se caractérisent par une prolifération des myéloblastes immatures. Les 1ers signes cliniques de la LMA et du SMD sont variés, peu spécifiques et majoritairement liés au dysfonctionnement de la production de cellules sanguines matures. Ils se manifestent par de l'anémie, de la neutropénie et de la thrombocytopénie, ce qui entraîne de la fatigue, de la fièvre, des saignements ainsi qu'une plus grande susceptibilité aux infections (Showel 2014, Stubbins 2022). En LMA, l'atteinte de sites extramédullaires (peau, ganglions, rate, foie et système nerveux central, notamment) est possible et peut entraîner des symptômes spécifiques.

Chez les patients qui y sont admissibles, l'alloGCSH est recommandée en présence d'une LMA à risque intermédiaire ou élevé après l'obtention d'une rémission complète à la suite d'une chimiothérapie

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

intensive, ainsi qu'en présence d'un SMD à haut risque de mortalité ou de progression vers une LMA. Dans le cadre de l'alloGCSH, un régime de conditionnement est administré avant la perfusion des cellules souches afin d'éradiquer les cellules leucémiques résiduelles, en plus de causer une immunosuppression profonde permettant subséquemment la prise du greffon (NCCN 2023). Le choix du régime de conditionnement se fait en fonction de divers facteurs comme l'âge du patient, son statut de performance, ses comorbidités (par le calcul du score *Hematopoietic Cell Transplatation-specific Comorbidity Index* [HCT-CI]), le statut de la maladie et l'antécédent ou non de GCSH (NCCN 2023). En LMA et en SMD, les régimes myéloablatifs sont habituellement préférés chez les patients pouvant tolérer une telle approche (NCCN 2023). Ces régimes sont composés de chimiothérapies, avec ou sans irradiation corporelle totale (*total body irradiation*, TBI), et sont utilisés chez les patients jeunes et présentant peu de comorbidités (Kassim 2017, NCCN 2023); toutefois, plusieurs patients n'y sont pas admissibles. Des protocoles dits à intensité réduite (*reduced-intensity conditioning*, RIC) ont été développés dans le but de diminuer la morbidité et la mortalité liées à l'alloGCSH (*transplantation-related mortality*, TRM) et peuvent être offerts aux patients plus âgés ou présentant des comorbidités (Kassim 2017, NCCN 2023). Ils entraînent toutefois davantage de rechutes que les régimes myéloablatifs standards (Kassim 2017). Le régime composé de busulfan administré sur 2 jours et de fludarabine (Bu2Flu) est l'un des régimes RIC le plus couramment utilisés au Québec.

Par ailleurs, l'une des toxicités pouvant suivre l'alloGCSH est la maladie du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease*, GVH), qui se produit lorsque les cellules immunitaires (lymphocytes, monocytes et cellules *natural killer* [NK]) du greffon reconnaissent les déterminants antigéniques du receveur (l'hôte) comme étant différents et qu'une réaction immunitaire est enclenchée contre un ou des organes. L'instauration d'une prophylaxie est nécessaire chez tous les patients qui reçoivent une alloGCSH, dans le but de limiter le risque de développer une maladie GVH. Cette prophylaxie est composée de la combinaison d'un inhibiteur de la calcineurine avec le méthotrexate ou le mycophénolate mofétil, avec ou sans immunoglobulines antilymphocytes T (ATG).

Besoin de santé

Le pronostic des patients atteints de LMA ou de SMD qui sont plus âgés ou qui présentent des comorbidités est défavorable. Chez les patients dirigés vers l'alloGCSH, les régimes RIC actuellement offerts aux patients non admissibles aux régimes myéloablatifs standards limitent les toxicités liées à l'alloGCSH, mais sont associés à un risque accru de rechute. Il existe donc un besoin de nouveaux traitements associés à un faible taux de morbidité et de mortalité lié à l'alloGCSH, qui exercent un effet antileucémique important afin de limiter les rechutes et de prolonger la vie, et qui préservent la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude MC-FludT.14/L (trial II) (Beelen 2020, Beelen 2022) est retenue dans les présents travaux pour l'appréciation de la valeur thérapeutique du tréosulfan.

<u>Étude MC-FludT.14/L (trial II)</u>

Il s'agit d'un essai de non-infériorité de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du régime de conditionnement précédant l'alloGCSH fludarabine-tréosulfan (FluTréo) à celles du régime Bu2Flu. Il a été réalisé sur 570 patients ayant eu un diagnostic de LMA en rémission hématologique complète ou de SMD. Pour être admis, les patients

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

devaient présenter une indication d'alloGCSH et être considérés comme à risque accru pour un traitement de conditionnement myéloablatif standard selon l'âge (50 ans ou plus) ou selon l'HCT-CI (score de plus de 2). Ils devaient être âgés de 18 à 70 ans, présenter un score de performance de 60 % ou plus selon l'index de Karnofsky et avoir un donneur *human leukocyte antigen* (HLA) identique apparenté ou non apparenté disponible. Les patients ayant déjà reçu une alloGCSH, présentant une insuffisance d'un organe vital, une atteinte active du système nerveux central ou une maladie infectieuse active non contrôlée, notamment, étaient exclus de l'étude. La répartition aléatoire a été réalisée par stratification selon le type de donneur (apparenté ou non apparenté), le centre participant et la catégorie de risque du patient (1 ou 2). Les catégories de risque étaient les suivantes : le groupe de risque 2 était constitué des patients atteints de LMA en 1re rémission et présentant un risque génétique défavorable, des patients atteints de LMA en 2e rémission ou plus et des patients atteints d'un SMD et présentant un haut ou très haut risque de mortalité ou de progression vers la LMA selon le score obtenu au *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R), tandis que le groupe de risque 1 était composé de tous les autres patients inclus dans l'étude. Les participants ont été répartis en 2 groupes pour recevoir le tréosulfan administré sur 2 heures à raison de 10 g/m^2/jour par voie I.V. aux jours -4, -3 et -2 (dose totale de 30 g/m^2), ou le busulfan administré sur 2 heures toutes les 6 heures à raison de 0,8 mg/kg par voie I.V. aux jours -4 et -3 (dose totale de 6,4 mg/kg). Les 2 groupes de traitement recevaient également la fludarabine administrée sur 30 minutes à raison de 30 mg/m^2/jour par voie I.V. aux jours -6 à -2 (dose totale de 150 mg/m^2), puis l'alloGCSH au jour 0. Il est à noter que la dose de tréosulfan de 10 g/m^2/jour découle d'un amendement au protocole, puisque la dose initialement utilisée dans l'étude était de 14 g/m^2/jour aux jours -6 à -4 avant la perfusion des cellules souches. Lors de la 1re analyse intermédiaire préplanifiée, des données suggérant une neutropénie plus longue et un risque augmenté d'infection dans le groupe tréosulfan ont mené à cet amendement. Les patients recrutés sous ce régime posologique n'ont pas été inclus dans les présents travaux.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans événement (SSE) 2 ans après l'alloGCSH, évaluée par l'investigateur et définie par l'absence de rechute ou de progression, d'échec du greffon ou de décès. L'étude prévoit 3 analyses intermédiaires pour arrêter l'essai prématurément, si la non-infériorité du régime à base de tréosulfan est établie. La marge de non-infériorité préspécifiée au protocole pour le rapport des risques instantanés est établie à 1,3. Advenant la démonstration de la non-infériorité, une approche statistique séquentielle permet de tester la supériorité. Les paramètres secondaires d'intérêt incluent la survie globale (SG), ainsi que l'incidence cumulative de rechute ou de progression, de décès indépendants de la rechute ou de la progression, de prise du greffon au jour +28, de chimérisme complet aux jours +28 et +100 et de décès liés à l'alloGCSH, notamment. L'incidence de maladie GVH aigüe et chronique et l'innocuité sont également évaluées. Les principaux résultats d'efficacité, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude MC-FludT.14/L (trial II) (Beelen 2020, Beelen 2022)

Paramètre d'évaluation	Groupe tréosulfan n = 268	Groupe busulfan n = 283	RRI (IC95 %) valeur p
ANALYSE FINALE CONFIRMATOIRE[a]			
Survie sans événement estimée 24 mois après l'alloGCSH[b]	n = 220 64,0 %	n = 240 50,4 %	0,65 (0,47 à 0,90) p < 0,0001 (non-infériorité)[c,d] p = 0,0051 (supériorité)[c,e]
ANALYSE COMPLÉMENTAIRE[f]			

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Survie sans événement 24 mois après l'alloGCSH[b]	65,7 %	51,2 %	0,64 (0,49 à 0,84) p = 0,0000001 (non-infériorité)[c,g] p = 0,0005787 (supériorité)[c,g]
Survie sans événement estimée 36 mois après l'alloGCSH[b]	59,5 %	49,7 %	
Survie globale estimée 36 mois après l'alloGCSH[b]	66,8 %	56,3 %	0,64 (0,48 à 0,87) p = 0,0037[c,g]
Incidence cumulative de rechutes ou progressions, estimée 36 mois après l'alloGCSH	25,9 %	26,0 %	0,82 (0,59 à 1,16) p = 0,2631[g,h]
Incidence cumulative de décès indépendants de la rechute ou de la progression estimée 36 mois après l'alloGCSH	14,2 %	21,0 %	0,63 (0,41 à 0,97) p = 0,0343[g,h]
Mortalité liée à l'alloGCSH 24 mois après l'alloGCSH[b]	[redacted] %	[redacted] %	[redacted] p = [redacted]

AlloGCSH : Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Analyse réalisée après un suivi médian de 15,4 mois dans le groupe tréosulfan et de 17,4 mois dans le groupe busulfan. Date de clôture des données pour cette analyse : 31 mai 2017. Cette analyse correspond à la 2e analyse intermédiaire préplanifiée et est considérée comme l'analyse finale de l'étude.

b Résultat évalué selon l'estimateur de Kaplan-Meyer.

c Ajusté selon le type de donneur, avec stratification du modèle de régression de Cox selon le groupe de risque et le centre participant.

d Le résultat obtenu est statistiquement significatif pour la non-infériorité selon le seuil unilatéral prédéfini de signification de [redacted]. La marge de non-infériorité pour le RRI est prédéfinie à 1,3.

e Le résultat obtenu est non statistiquement significatif pour la supériorité selon le seuil unilatéral prédéfini de signification de [redacted].

f Analyse réalisée après un suivi médian de 29,7 mois dans le groupe tréosulfan et de 29,4 mois dans le groupe busulfan. Date de clôture des données pour cette analyse : 25 janvier 2018.

g L'analyse statistique est descriptive en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.

h Ajusté selon le type de donneur, avec stratification du modèle de Fine et Gray selon le groupe de risque.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs, telle l'innocuité. Notons que le paramètre principal et plusieurs autres évaluations cliniques constituent toutefois des mesures objectives.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents.
- À la suite de la répartition, les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes, malgré certaines différences. En effet, le groupe tréosulfan inclut davantage de patients atteints d'une LMA et le groupe busulfan, davantage de patients atteints de SMD. De plus, davantage de patients du groupe tréosulfan font partie du groupe de risque 2, par rapport aux patients du groupe busulfan (53,4 % contre 47,3 %, respectivement). Selon les cliniciens consultés, ces différences entre les groupes ne devraient pas influencer significativement les résultats.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le paramètre d'évaluation principal, la SSE, est jugé adéquat dans le contexte d'un traitement de conditionnement précédant l'alloGCSH en LMA et SMD, bien que la SG soit plus informative. Celle-ci a été évaluée en paramètre secondaire.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Les patients à l'étude sont majoritairement des hommes (60,8 %). Ils ont un âge médian de 60,0 ans et sont pour la plupart âgés de 50 ans ou plus (94,9 %). L'indication pour l'alloGCSH est la LMA pour 63,9 % des patients et le SMD pour 36,1 % d'entre eux. La majorité des patients ont reçu une alloGCSH non apparentée dans le cadre de l'étude (76,4 %). Par ailleurs, 58,6 % des patients présentent un score HCT-CI de 3 ou plus à l'entrée dans l'étude. Le score de performance de Karnosfky médian est de [redacted] %.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, selon les cliniciens consultés.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, il est jugé adéquat par les cliniciens consultés et représente l'un des régimes de conditionnement RIC les plus utilisés au Québec. De plus, les médicaments administrés en prophylaxie de la maladie GVH sont semblables à ceux utilisés au Québec.

Efficacité

Dans la 2e analyse intermédiaire, réalisée après un suivi médian de 15,4 mois dans le groupe tréosulfan et de 17,4 mois dans le groupe busulfan, les résultats démontrent la non-infériorité du régime à base de tréosulfan sur la SSE par rapport à celui à base de busulfan. Cela a mené à l'arrêt du recrutement et cette analyse correspond à l'analyse finale confirmatoire. Les résultats de l'analyse de supériorité pour la SSE, bien qu'en faveur du tréosulfan, n'atteignent toutefois pas le seuil de signification statistique.

À l'arrêt du recrutement, le suivi des patients s'est poursuivi et une analyse complémentaire exploratoire a été réalisée après un suivi médian de près de 2,5 ans. Les résultats sur la SSE appuient ceux obtenus lors de l'analyse finale confirmatoire. Les résultats suggèrent également que l'incidence cumulative de rechutes ou de progressions est similaire entre les groupes, à l'instar de l'incidence cumulative des décès liés à la rechute ou à la progression 36 mois après l'alloGCSH ([redacted] % contre [redacted] %). Par ailleurs, un avantage en faveur du régime de conditionnement à base de tréosulfan semble se dégager quant à la SG estimée 36 mois après l'alloGCSH, à l'incidence de décès indépendants de la rechute ou de la progression, et à l'incidence de décès liés à l'alloGCSH. Toutefois, puisque ces paramètres n'ont pas été ajustés pour la multiplicité des analyses, leur interprétation est limitée.

L'incidence de chimérisme complet du donneur, qui permet d'évaluer la qualité de la prise du greffon, est plus élevée aux jours +28 et +100 chez les patients ayant reçu le tréosulfan. Par ailleurs, la reconstitution de la granulopoïèse est similaire entre les 2 groupes au jour +28 après l'alloGCSH. La durée moyenne de la neutropénie est toutefois prolongée de 2,4 jours dans le groupe tréosulfan, ce qui suggère que le FluTréo est plus myéloablatif que le Bu2Flu. Finalement, un échec du greffon s'est produit chez 1 patient (0,4 %, échec primaire) du groupe FluTréo et 9 patients (3,2 %, soit 0,4 % d'échec primaire et 2,8 % d'échecs secondaires) du groupe Bu2Flu. Le patient du groupe FluTréo et 5 patients du groupe Bu2Flu sont décédés à la suite de cet échec.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Innocuité
Quant à l'innocuité, l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou plus a été comparable entre les groupes; ils sont survenus chez [redacted] % des patients du groupe tréosulfan et [redacted] % des patients du groupe busulfan. Parmi ces effets, [redacted] et [redacted] % étaient considérés comme liés au tréosulfan et au busulfan, respectivement; les plus fréquents étaient les effets gastro-intestinaux, y compris la mucosite orale (4,4 % contre 6,0 %) et la nausée (2,6 % contre 4,9 %), et les anomalies des examens de laboratoire, incluant principalement les perturbations du bilan hépatique. Par ailleurs, une infection de grade 3-4 s'est produite plus fréquemment chez les patients du groupe tréosulfan (15,2 %) par rapport à ceux du groupe busulfan (9,2 %). Une neutropénie fébrile de grade 3 ou plus s'est produite chez [redacted] et [redacted] % des patients des groupes tréosulfan et busulfan, respectivement. Cela est cohérent avec le profil plus myéloablatif du tréosulfan.

En ce qui concerne la maladie GVH, son incidence est similaire dans les 2 groupes de traitement. L'incidence cumulative de maladie GVH aigüe de grades 3 à 4 au jour +100 est de 6,4 % (IC95 % 3,4 à 9,3) dans le groupe tréosulfan et de 8,1 % (IC95 % 4,9 à 11,3) dans le groupe busulfan. L'incidence cumulative de maladie GVH chronique extensive à 24 mois après l'alloGCSH est de 19,8 % (IC95 % 14,5 à 25,1) dans le groupe tréosulfan et de 28,6 % (IC95 % 22,5 à 34,7) dans le groupe busulfan.

Somme toute, la toxicité du tréosulfan semble acceptable. Les effets indésirables observés correspondent aux effets attendus dans un contexte de traitement de conditionnement suivi d'une alloGCSH.

Qualité de vie
La qualité de vie n'a pas été directement évaluée dans cet essai. L'évaluation du score de performance de Karnosfky à plusieurs moments de l'étude suggère qu'il n'y a pas de détérioration plus importante du statut de performance avec le tréosulfan par rapport au busulfan. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée, notamment en raison du devis ouvert de l'étude.

Perspective du patient
Au cours de l'évaluation du tréosulfan, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 3 communications de cliniciens, dont 1 provenant du *Cell Therapy Transplant Canada* (CTTC), groupe composé de cliniciens et de proches aidants. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens notent qu'au cours des dernières années, l'admissibilité à l'alloGCSH a augmenté, notamment quant à l'âge des patients, et qu'il existe ainsi un besoin important de thérapies à toxicité réduite qui préviennent les rechutes et prolongent la vie pour les patients plus âgés ou présentant des comorbidités. En effet, selon le centre, de 20 à 50 % des patients seront dirigés vers un régime RIC. Le choix de l'intensité du régime de conditionnement s'effectue en fonction des éléments suivants : l'évaluation des comorbidités selon le score HCT-CI, l'âge et le statut de performance. Les critères de sélection d'un régime RIC varient d'un centre à un autre, mais ces régimes sont réservés aux patients âgés ou présentant des comorbidités et qui ne sont pas admissibles aux traitements myéloablatifs standards. Le régime Bu2Flu est l'un des régimes RIC les plus utilisés au Québec.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les cliniciens consultés soulignent la bonne qualité méthodologique de l'étude MC-FludT.14/L (trial II). Ils considèrent que la répartition est stratifiée selon des critères pertinents, la comparaison à un traitement standard adéquat et l'utilisation de médicaments en prophylaxie de la maladie GVH similaires à ceux utilisés au Québec sont des éléments qui permettent de généraliser les résultats obtenus aux patients québécois. Néanmoins, ils auraient souhaité avoir plus d'informations sur les caractéristiques moléculaires et cytogénétiques des patients inclus dans l'étude. En ce qui a trait aux résultats d'efficacité obtenus dans l'essai, les cliniciens jugent que les différences observées, d'environ 10 % en faveur du régime à base de tréosulfan par rapport au régime à base de busulfan sur la SSE, la SG et l'incidence de décès liés à l'alloGCSH sont cliniquement importantes. Ainsi, ils estiment que le régime de conditionnement à base de tréosulfan présente une efficacité incrémentale par rapport au régime à base de busulfan.

Les cliniciens soutiennent que l'innocuité observée dans l'étude pivot est telle qu'attendue dans un contexte de traitement de conditionnement suivi d'une alloGCSH. Ils n'identifient pas de signal d'une toxicité augmentée ou inattendue avec ce régime. Par ailleurs, un point fort de l'étude, souligné par les cliniciens, est que l'utilisation d'une prophylaxie de la maladie GVH est semblable à la pratique clinique au Québec, ce qui permet de transposer les résultats obtenus en termes de maladie GVH aux patients québécois. Les cliniciens jugent que l'incidence de maladie GVH aigüe de grade 3 ou 4 dans l'étude est telle qu'attendue, tandis que l'incidence de maladie GVH chronique extensive est plus importante que ce qui est observé en pratique. Considérant que l'incidence est similaire entre les 2 groupes, ces résultats ne sont pas jugés inquiétants.

De l'avis des cliniciens, le régime de conditionnement à base de tréosulfan répond à un besoin de santé chez les patients dirigés vers l'alloGCSH, qui sont âgés ou présentent des comorbidités. Les cliniciens estiment que le FluTréo viendrait remplacer le Bu2Flu en pratique, cela étant même déjà implanté dans certains centres.

En ce qui a trait au dosage du tréosulfan, les cliniciens consultés mentionnent que la dose de 10 mg/m^2/jour (dose totale de 30 g/m^2) sera celle utilisée en pratique chez les adultes pour le traitement de conditionnement standard précédant l'alloGCSH, puisqu'elle est appuyée par les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude de phase III MC-FludT.14/L (trial II). La dose de 14 mg/m^2/jour (dose totale de 42 g/m^2) n'est pas envisagée dans ce contexte puisqu'elle a été associée à un risque accru de toxicité dans l'étude MC-FludT.14/L (trial I), ce qui a nécessité sa réduction dans un amendement au protocole. Les cliniciens rapportent néanmoins que des doses plus élevées que celle utilisée dans l'étude pivot sont parfois utilisées en pratique clinique dans d'autres contextes que celui actuellement à l'étude, notamment en cas de greffe de cordon ou de greffe haplo-identique, en dehors de l'indication reconnue par Santé Canada.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du tréosulfan. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La LMA et le SMD sont des néoplasies hématologiques qui, en l'absence de traitement, peuvent évoluer rapidement et mener au décès. Le recours à l'alloGCSH chez les patients présentant un plus haut risque de mortalité ou de progression de la maladie procure les meilleures chances de survie sans récidive.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le choix du régime de conditionnement précédant l'alloGCSH varie selon les caractéristiques du patient et de sa maladie. Les régimes RIC permettent de limiter les toxicités liées à l'alloGCSH, mais procurent des bénéfices cliniques moins importants que les régimes myéloablatifs standards. Les régimes RIC sont favorisés chez les patients plus âgés ou présentant des comorbidités, qui ne sont pas admissibles aux régimes myéloablatifs standards. Le régime Bu2Flu est l'un des régimes RIC les plus utilisés au Québec.
- Il existe un besoin de nouveaux traitements associés à un faible taux de morbidité et de mortalité lié à l'alloGCSH, qui présentent un effet anti-leucémique important afin de limiter les rechutes et de prolonger la vie, et qui préservent la qualité de vie.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité du tréosulfan proviennent de l'étude MC-FludT.14/L (trial II), essai de phase III de bonne qualité méthodologique.
- Le régime FluTréo est non inférieur au régime Bu2Flu en termes de SSE. Les résultats de l'analyse de supériorité, bien qu'en faveur du tréosulfan, n'atteignent toutefois pas le seuil de signification statistique. Un avantage en faveur du régime à base de tréosulfan semble se dégager quant à la SG, à l'incidence de décès indépendants de la rechute ou de la progression, et à l'incidence de décès liés à l'alloGCSH; toutefois, en l'absence d'analyse statistique robuste, ces bénéfices sont incertains et ne peuvent être retenus.
- Les effets indésirables observés correspondent aux effets attendus d'un régime de conditionnement précédant l'alloGCSH. Il ne semble pas y avoir de différence significative entre les groupes quant à l'incidence de maladie GVH aigüe ou chronique.
- En somme, le FluTréo est un régime de conditionnement efficace pour prévenir les complications de l'alloGCSH chez les patients âgés ou présentant des comorbidités, dirigés vers l'alloGCSH et n'étant pas admissibles aux régimes myéloablatifs standards. Il représenterait une option supplémentaire.

JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition de Trecondyv[MC] et de son principal comparateur se trouvent dans le tableau suivant. Ces 2 médicaments sont utilisés en association avec la fludarabine.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût d'acquisition de Trecondyv[MC] et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement[c]
Tréosulfan (T) Pd. Perf. I.V. Trecondyv[MC]	(T) 10 g/m^2/jour I.V., aux jours -4, -3 et -2 avant l'alloGCSH (jour 0) (dose totale de 30 g/m^2)	(T) 693,00 $/fiole de 5 g	7 623 $
COMPARATEURS			
Busulfan (B) Sol. Perf. I.V. Versions génériques	(B) 0,8 mg/kg I.V., toutes les 6 h aux jours -4 et -3 avant la greffe de cellules souches (jour 0) (dose totale de 6,4 mg/kg)[d]	(B) [redacted] $/fiole de 6 mg/ml (10 ml)	[redacted] $

AlloGCSH : Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques; Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.

b Il s'agit du prix soumis par le fabricant. Pour les traitements administrés en établissements de santé, les prix sont tirés des contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) ou d'un grossiste (janvier 2024).

c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion thérapeutique parfaite. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids ou 1,85 m^2 de surface corporelle et inclut les pertes de médicament, le cas échéant.

d Certains centres administrent le busulfan à raison de 1 injection par jour pendant 2 jours.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficience du tréosulfan par l'INESSS repose sur sa propre analyse suivant l'examen d'une étude pharmacoéconomique soumise par le fabricant. Conséquence des constats cliniques qu'il émet, une analyse de minimisation des coûts est plutôt privilégiée. Les principales caractéristiques de cette analyse et ses résultats se trouvent ci-dessous.

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Minimisation des coûts
Population ciblée	Patients adultes atteints de LMA ou SMD à risque accru avec les thérapies de conditionnement standards précédant une alloGCSH
Traitements comparés	Tréosulfan comparativement au busulfan
Perspective de l'analyse retenue	Ministère de la Santé et des Services sociaux
Horizon temporel	Période de conditionnement précédant l'alloGCSH (jour -6 au jour 0)
Principales sources des données cliniques	Étude MC-FludT.14/L
Efficacité et innocuité	Démontrées similaires
Coûts considérés[a]	D'acquisition

LMA : Leucémie myéloïde aigüe; SMD : Syndrome myélodysplasique; alloGCSH : Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

a Le coût d'acquisition de la fludarabine ainsi que les coûts d'hospitalisation, d'administration et les coûts indirects n'ont pas été considérés dans l'analyse puisqu'ils ne sont pas différentiels entre les 2 traitements comparés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Trecondyv[MC] au busulfan, pour le traitement de conditionnement précédant l'alloGCSH chez les patients adultes atteints de la LMA ou de SMD à risque accru avec les thérapies de conditionnement standards

Médicament	Tréosulfan	Busulfan
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Coûts d'acquisition du médicament[a]	7 623 $	[redacted] $
Pour atteindre le coût moyen du busulfan, le coût d'acquisition du Trecondyv[MC] doit être réduit d'au moins :	[redacted] %	

AlloGCSH : Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques; LMA : Leucémie myéloïde aigüe; SMD : Syndrome myélodysplasique.

a Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids ou 1,85 m^2 de surface corporelle.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX, ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Le recours au tréosulfan plutôt qu'au busulfan en contexte de traitement de conditionnement aurait somme toute peu d'impact sur l'organisation des soins. Dans ces 2 cas, le traitement doit être administré en milieu hospitalier. L'utilisation des ressources resterait globalement la même après l'alloGSCH.

Par ailleurs, le tréosulfan s'administre 1 fois par jour pendant 3 jours (3 doses au total), en perfusion intraveineuse de 2 heures. En comparaison, le busulfan (dans le régime Bu2Flu) peut s'administrer à raison de 4 doses par jour toutes les 6 heures pendant 2 jours (8 doses au total), en perfusion intraveineuse de 2 heures, ou 1 fois par jour (2 doses au total). Le schéma d'administration varie selon les centres au Québec. Pour les centres qui administrent le busulfan à raison de 4 doses par jour, le recours au tréosulfan se traduirait par une diminution des ressources nécessaires à la préparation et à l'administration du traitement.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse de minimisation des coûts a été retenue par l'INESSS pour évaluer l'efficience du tréosulfan. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques (Avis aux fabricants, 2023), l'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire le tréosulfan sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Dans le traitement de la LMA et du SMD, le recours à l'alloGCSH chez les patients présentant un plus haut risque de mortalité ou de progression de la maladie procure les meilleures chances de survie sans récidive.
- Le choix du régime de conditionnement précédant l'alloGCSH varie selon les caractéristiques du patient et de sa maladie. Les régimes RIC permettent de limiter les toxicités liées à l'alloGCSH, mais procurent des bénéfices cliniques moins importants que les régimes myéloablatifs standards. Les régimes RIC sont favorisés chez les patients plus âgés ou présentant des comorbidités, qui ne sont pas admissibles aux régimes myéloablatifs standards. Le régime Bu2Flu est l'un des régimes RIC les plus utilisés au Québec.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Il existe un besoin de nouveaux traitements associés à un faible taux de morbidité et de mortalité lié à l'alloGCSH, qui présentent un effet anti-leucémique important afin de limiter les rechutes et de prolonger la vie, et qui préservent la qualité de vie.
- Un essai de phase III de bonne qualité méthodologique a permis de démontrer la non-infériorité du régime à base de tréosulfan par rapport au régime à base de busulfan, en termes de SSE après l'alloGCSH. Les résultats de l'analyse de supériorité, bien qu'en faveur du tréosulfan, n'atteignent toutefois pas le seuil de signification statistique. Un avantage en faveur du régime à base de tréosulfan semble se dégager quant à la SG, à l'incidence de décès indépendants de la rechute ou de la progression, et à l'incidence de décès liés à l'alloGCSH; toutefois, en l'absence d'analyse statistique robuste, ces bénéfices sont incertains et ne peuvent être retenus.
- Les toxicités observées dans l'étude sont telles qu'attendues dans le contexte d'un régime de conditionnement administré avant l'alloGCSH.
- Le prix soumis de 1 fiole de 5 g de tréosulfan est de 693,00 $. Son coût d'acquisition pour le traitement de conditionnement précédant une alloGCSH est de 7 623 $, ce qui est supérieur à celui du busulfan ([redacted] $).
- Le coût du traitement par le tréosulfan est supérieur au coût du traitement par le busulfan (+[redacted] $). Cette différence de coût ne peut être justifiée par des bienfaits cliniques additionnels. L'application d'une réduction de prix d'au moins [redacted] % permettrait d'obtenir un coût similaire à celui de son comparateur.
- Bien que l'INESSS n'ait pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire, puisqu'une analyse de minimisation des coûts a été retenue pour évaluer l'efficience du tréosulfan, son remboursement devrait permettre aux établissements de santé de dégager des économies ou, à tout le moins, se faire à coût nul, et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentielles des ententes d'inscription en vigueur.
- En somme, le FluTréo est un régime de conditionnement efficace pour prévenir les complications de l'alloGCSH chez les patients âgés ou présentant des comorbidités, dirigés vers l'alloGCSH, et n'étant pas admissibles aux régimes myéloablatifs standards. Il représenterait une option supplémentaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Beelen DW, Stelljes M, Reményi P, et coll.** Treosulfan compared with reduced-intensity busulfan improves allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes of older acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients: Final analysis of a prospective randomized trial. Am J Hematol. 2022;97(8):1023-34.
- **Beelen DW, Trenschel R, Stelljes M, et coll.** Treofulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogenic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): A randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7(1):e28-e39.
- **Grulke N, Albani C, Bailer H.** Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. Bone Marrow Transplantation. 2012;47(4):473-82.
- **Kassim AA, Savani BN.** Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: A review. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2017;10(4):245-51. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.05.021.
- **Leukemia and Lymphoma Society (LLS)**. Facts and statistics overview. [En ligne. Page consultée le 25 octobre 2023a] Disponible à : https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview#Myelodysplastic%20Syndromes%20(MDS)

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Leukemia and Lymphoma Society (LLS)**. Myelodysplastic syndrome (MDS) Research Funded by LLS. [En ligne. Page consultée le 25 octobre 2023b] Disponible à : https://www.lls.org/research/myelodysplastic-syndrome-mds-research-funded-lls
- **Leukemia and Lymphoma Society of Canada (LLS Canada).** Myelodysplastic syndromes. [En ligne. Page consultée le 28 décembre 2023] Disponible à : https://www.bloodcancers.ca/i-have-blood-cancer/myelodysplastic-syndromes
- **National Comprehensive Cancer Network**. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Hematopoietic Cell Transplantation (HCT). Version 3.2023a. 2023: 91 p.
- **National Institute for Health and Care Excellence**. Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30 % bone marrow blasts. Technology appraisal guidance *[TA399]* 2016.
- **Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, et coll**. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. Health and Quality of Life Outcomes. 2014 Mar 11:12:35.
- **Statistiques du Registre québécois du cancer.** Québec (Québec) : mis à jour 15 novembre 2023. [En ligne. Page consultee le 10 janvier 2024] Disponible à : https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNjc2ZTAxNmMtMWFiMi00NDIwLTg0MzYtOTY2OTIzMDliYjA2IiwidCI6IjA2ZTFmZTI4LTVmOGItNDA3NS1iZjZjLWFlMjRiZTFhNzk5MiJ9
- **Showel MM, Levis M.** Advances in treating acute myeloid leukemia. F1000Prime Rep 2014;6(96):1-9.
- **Société canadienne du cancer**. Statistiques de survie pour la leucémie myéloïde aiguë. [En ligne. Page consultée le 24 octobre 2023] Disponible à : https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/acute-myeloid-leukemia-aml/prognosis-and-survival/survival-statistics
- **Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)**. Cancer Stat Facts: Leukemia – Acute Myeloid Leukemia (AML). National Cancer Institute (NIH) c2023. [En ligne. Page consultée le 25 octobre 2023] Disponible à : https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html
- **Stubbins RJ, Francis A, Kuchenbauer F, et coll**. Management of Acute Myeloid Leukemia : A Review for General Practitioners in Oncology. Curr Oncol. 30 août 2022; 29(9) :6245-59. doi: 10.3390/curroncol29090491.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).