



## Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Nélarabine (Atriance)

**Indication :** La nélarabine (Atriance) est indiquée dans le traitement, en complément d'une polychimiothérapie de première intention, de la leucémie lymphoblastique aigüe à cellules T, à risque intermédiaire ou élevé, chez l'enfant, l'adolescent ou le jeune adulte âgé de 1 à 30 ans au moment du diagnostic.

**Promoteur :** Pediatric Oncology Group of Ontario

**Recommandation finale :** Rembourser sous réserve de conditions.



## Résumé

### Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Atriance?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Atriance dans le traitement, en complément d'une polychimiothérapie de première intention, de la leucémie lymphoblastique aigüe à cellules T (LLA-T), à risque intermédiaire ou élevé, chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Atriance (nélarabine) ne doit être remboursé que chez le patient âgé de 1 à 30 ans atteint de LLA-T, à risque intermédiaire ou élevé.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Atriance ne doit être remboursé que s'il est en combinaison avec une polychimiothérapie de première intention. Le médicament doit être prescrit uniquement par des cliniciens ayant de l'expérience et une expertise dans le traitement de la LLA-T.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique de phase III montrent que le traitement par Atriance retarde la récurrence du cancer et prolonge la survie des patients, comparativement à la chimiothérapie seule.
- Atriance répond aux besoins des personnes atteintes, car il prolonge la durée de survie sans maladie, présente des effets secondaires maîtrisables et pourrait réduire le besoin d'irradiation crânienne ou de greffe.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS des données d'économie de la santé, Atriance pourrait représenter une bonne valeur pour le système de santé aux prix courants accessibles au public pour Atriance et les comparateurs, dans le traitement de la LLA-T, à risque intermédiaire ou élevé, chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte (âgé de 1 à 30 ans).
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Atriance devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 6,6 millions de dollars sur les trois prochaines années.

### Autres renseignements

#### Qu'est-ce que la leucémie lymphoblastique aigüe à cellules T?

La leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) est une forme de cancer où la moelle osseuse produit trop de lymphocytes (un type de globules blancs).



## Résumé

La LLA-T, un sous-type de LLA qui touche les lymphocytes T, est un cancer agressif qui progresse rapidement. Les symptômes, non spécifiques de cette maladie, sont notamment la fatigue, la douleur, les saignements, l'enflure des nœuds lymphatiques et autres. La LLA-T est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte et comprend les catégories de risque élevé, intermédiaire ou faible, qui désigne la possibilité d'une bonne réponse à un traitement classique.

### **Besoins non comblés en matière de leucémie lymphoblastique aigüe à cellules T**

Le pronostic de la LLA-T est sombre : le risque de récurrence est élevé et une progression du cancer est possible chez certains patients qui présentent un haut risque de récurrence. Les patients dont la LLA-T est en rechute ont besoin d'irradiation de l'ensemble du corps (pour tuer des cellules cancéreuses, où elles se trouvent, et faire de la place dans la moelle osseuse pour permettre à de nouvelles cellules souches du sang de proliférer) et de greffe de cellules souches (où des cellules souches saines sont introduites dans la moelle osseuse ou le sang), ce qui les expose à un risque important d'états comorbides (p. ex. infection, tumeurs cancéreuses secondaires dues à l'irradiation ou à la chimiothérapie, perte de qualité de vie). Par conséquent, le traitement de première intention d'une LLA-T nouvellement diagnostiquée est essentiel pour réduire au minimum le taux de récurrence, prolonger la survie et améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

### **Combien coûte Atriance?**

On s'attend à ce que chaque cycle de traitement par Atriance coûte environ 34 772 \$ par patient, en complément d'une polychimiothérapie de première intention.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Atriance dans le traitement, en complément d'une polychimiothérapie de première intention, de la leucémie lymphoblastique aigüe à cellules T (LLA-T), à risque intermédiaire ou élevé, chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

## Justification

Selon les données probantes issues d'un essai clinique randomisé de phase III, mené en mode ouvert (essai COG AALL0434; N = 659), le traitement par la nélarabine en complément d'une polychimiothérapie selon un schéma Berlin-Frankfurt-Munster renforcé (BFMr) procure un bénéfice clinique supplémentaire chez les patients âgés de 1 à 30 ans atteints de LLA-T nouvellement diagnostiquée, à risque intermédiaire ou élevé. L'essai COG AALL0434 montre que, comparativement à une chimiothérapie BFMr seule, la nélarabine en complément à la chimiothérapie BFMr est associée à une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans maladie (SSM). Le taux de SSM à 5 ans est de 88,2 % (erreur type [ET]  $\pm$  2,4 %) chez les patients recevant la nélarabine en complément à une chimiothérapie BFMr, contre 82,1 % (ET  $\pm$  2,7 %) chez les patients recevant une chimiothérapie BFMr seule (P = 0,029). L'essai COG AALL0434 montre que le taux d'incidence cumulée à 5 ans de rechute touchant le système nerveux central (SNC) est moins élevé chez les patients recevant la nélarabine en complément à une chimiothérapie BFMr, comparativement à ceux recevant une chimiothérapie BFMr seule (1,3 % [ET  $\pm$  0,6 %] contre 6,9 % [ET  $\pm$  1,4 %]), ce que les cliniciens experts jugent pertinent sur le plan clinique. Malgré des événements indésirables notables non négligeables, comme une neurotoxicité centrale, des neuropathies périphériques sensorielles ou motrices, le profil d'innocuité de la nélarabine est jugé prévisible et maîtrisable chez les patients atteints de LLA-T nouvellement diagnostiquée.

Les patients soulignent un besoin de nouveaux traitements ciblant la LLA-T qui améliorent la qualité de vie et ont une efficacité de longue durée, tout en s'accompagnant d'effets indésirables de moindres fréquence et gravité. Le CEEP conclut que la nélarabine répond à certains des besoins non comblés exprimés par les patients, notamment parce qu'elle réduit la progression de la maladie et que ses effets secondaires sont maîtrisables. Bien que la QVLS ne fasse pas partie des critères analysés ou déclarés dans l'essai COG AALL0434, la réduction des taux de rechute touchant le SNC pour le traitement par la nélarabine pourrait diminuer le besoin d'irradiation crânienne ou de greffe; par conséquent, ce traitement pourrait améliorer la qualité de vie à long terme.

Si l'on se fie aux prix accessibles au public pour la nélarabine et pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de la nélarabine en complément au traitement de référence (soit la chimiothérapie BFMr) est de 26 362 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement de référence seul. À ce RCED, elle est donc considérée comme une option rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte (âgé de 1 à 30 ans), dans le traitement de la LLA-T à risque intermédiaire ou élevé.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. Le traitement par la nélarabine est amorcé en complément à une polychimiothérapie de première intention chez les patients âgés de 1 à 30 ans atteints de LLA-T à risque intermédiaire ou élevé.	Les données probantes tirées de l'essai COG AALL0434 indiquent que le traitement par la nélarabine en complément à une chimiothérapie BFMr procure un bénéfice clinique supplémentaire chez les patients âgés de 1 à 30 ans atteints de LLA-T, à risque intermédiaire ou élevé, nouvellement diagnostiquée.	—
2. Les patients ne sont pas admissibles au traitement par la nélarabine s'ils répondent à l'un des critères suivants : 2.1. avoir reçu une chimiothérapie cytotoxique avant la phase d'induction, à l'exception de stéroïdes ou de la cytarabine intrathécale; 2.2. présenter une neurotoxicité périphérique préexistante de grade 2 ou plus conformément aux CTCAE; 2.3. être enceinte ou allaitante.	Les personnes ayant reçu une chimiothérapie cytotoxique avant la phase d'induction, à l'exception de stéroïdes ou de la cytarabine intrathécale, présentant une neurotoxicité périphérique préexistante de grade 2 ou plus conformément aux CTCAE, ou encore enceintes ou allaitantes étaient exclues de l'essai COG AALL0434.	—
<b>Arrêt du traitement</b>		
3. Le traitement par la nélarabine est arrêté si l'une des situations suivantes se présente : 3.1. progression de la maladie; 3.2. toxicité neurologique de grade CTCAE 4 associée à la prise de nélarabine; 3.3. signes et symptômes qui laissent supposer une polyneuropathie ascendante, de type syndrome de Guillain-Barré, même si les symptômes disparaissent.	Ce critère d'arrêt du traitement est conforme au protocole de l'étude ou aux avis des cliniciens experts et des groupes de cliniciens.	—
<b>Prescription</b>		
4. Le médicament doit être prescrit uniquement par des cliniciens ayant de l'expérience et une expertise dans le traitement de la LLA-T.	Cette condition vise à ce que la nélarabine soit prescrite seulement aux personnes chez qui elle est appropriée et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	—

BFMr = Berlin-Frankfurt-Munster renforcée; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLA-T = leucémie lymphoblastique aigüe à cellules T

## Points de discussion

- L'avis des cliniciens experts veut que la nélarabine en complément à une polychimiothérapie de première intention est actuellement considérée le traitement de référence chez l'enfant, l'adolescent ou le jeune adulte atteint de LLA-T nouvellement diagnostiquée. De plus, la nélarabine est remboursée par certains régimes (en Ontario par des fonds aux hôpitaux, en Nouvelle-Écosse et au Nouveau-Brunswick, ou encore chez l'enfant par le biais de fonds pour la santé de l'enfant et de la femme à Terre-Neuve-et-Labrador).
- La LLA-T chez l'enfant, l'adolescent ou le jeune adulte est une maladie rare dont le pronostic est mauvais pour laquelle il existe d'importants besoins non comblés. Le CEEP prend acte de l'avis de cliniciens experts au sujet de l'importance de traiter en première intention avec succès la LLA-T nouvellement diagnostiquée, de façon à réduire au minimum les taux de rechute touchant le SNC. Dans l'essai COG AALL0434, un traitement initial par la nélarabine en complément à une chimiothérapie BFMr est associé à une réduction des taux de rechute touchant le SNC, ce qui pourrait à son tour aider à diminuer le besoin d'irradiation crânienne en contexte réel (les cliniciens experts et le groupe de cliniciens ont insisté sur cet aspect, un fardeau majeur aux yeux des patients et de leur famille). De l'avis des cliniciens experts, la réduction des taux de rechute touchant le SNC pourrait diminuer le besoin de greffe, qui les expose à un risque important d'états comorbides (p. ex. infection, tumeurs cancéreuses secondaires, déclin neurocognitif).
- Seuls les patients atteints de LLA-T à risque intermédiaire ou élevé étaient inclus dans l'essai COG AALL0434. En l'absence de données probantes examinées chez les patients atteints de LLA-T à risque faible, le CEEP prend acte de l'avis des cliniciens experts, voulant que, dans certains centres au Canada, la nélarabine soit prescrite à tous les patients atteints de LLA-T nouvellement diagnostiquée, y compris la LLA-T à faible risque.
- Dans l'essai COG AALL0434, les patients ayant un trouble épileptique préexistant qui ont besoin de traitement anticonvulsif ne pouvaient pas recevoir la nélarabine. Bien que ces patients aient été exclus de l'essai COG AALL0434 et que les résultats pourraient ne pas être généralisables pour cette population de patients, le CEEP tient compte de l'avis des cliniciens experts, soit que ce critère d'exclusion ne correspond pas typiquement à ce qui se fait en pratique clinique.
- Le taux médian de SSM n'est pas déclaré et la QVLS n'est pas évaluée. Il demeure une incertitude dans la survie globale à long terme.
- Le CEEP se penche sur le rapport cout-efficacité de la nélarabine en complément au traitement de référence (soit une chimiothérapie BFMr) et du traitement de référence seul. En raison de l'incertitude entourant les extrapolations de survie globale à long terme, on ne connaît pas l'ampleur du bénéfice clinique associé à la nélarabine en complément au traitement de référence ou, donc, de son RCED. Pour que le traitement par la nélarabine soit jugé rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, une réduction de son prix serait nécessaire.



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

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion** : Le 9 août 2023

**Absences** : Trois membres sont absents.

**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 un 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 bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.