



Recommandation en vue du remboursement
de l'ACMTS

Calaspargase pégol (Asparlas)

Indication : Dans le cadre d'un schéma de polychimiothérapie dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique chez les enfants et les jeunes adultes, soit les patients âgés de 1 à 21 ans.

Promoteur : Servier Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Asparlas?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Asparlas dans le cadre d'un schéma de polychimiothérapie dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) chez les enfants et les jeunes adultes, soit les patients âgés de 1 à 21 ans, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Asparlas ne doit être remboursé que chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Asparlas doit faire partie d'un schéma de polychimiothérapie, et doit être prescrit par des cliniciens possédant une expertise de la prise en charge de la LAL. De plus, son coût ne doit pas dépasser celui du traitement par la pégaspargase pour les régimes d'assurance médicaments.

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

- Des données probantes issues de deux essais cliniques indiquent que l'administration toutes les trois semaines de perfusions intraveineuses d'Asparlas a une efficacité semblable à l'administration toutes les deux semaines de perfusions intraveineuses de pégaspargase pour ce qui est de l'obtention d'une déplétion de l'asparagine, de la survie globale (SG) et du temps écoulé avant la progression de la maladie ou le décès.
- Asparlas pourrait répondre aux besoins soulevés par les patients, comme il offre une efficacité comparable au traitement actuel, s'accompagne d'effets secondaires maîtrisables et a une durée de conservation plus longue que le traitement actuel, ce qui pourrait appuyer un approvisionnement plus stable et une administration moins fréquente du médicament.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Asparlas ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité juge que les données probantes sont insuffisantes pour justifier un coût plus élevé d'Asparlas par rapport à la pégaspargase.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Asparlas devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 4,6 millions de dollars sur les trois prochaines années.



Résumé

Autres renseignements

Qu'est-ce que la leucémie aigüe lymphoblastique?

La LAL est un type de cancer dans lequel les cellules cancéreuses se développent dans la moelle osseuse, dans le sang et dans d'autres organes. La LAL touche principalement les jeunes enfants. Les symptômes sont variables et peuvent comprendre les ecchymoses, les saignements, l'essoufflement, les étourdissements, l'anémie et la douleur.

Besoins non comblés en contexte de leucémie aigüe lymphoblastique

Au Canada, le traitement de la LAL comprend actuellement des régimes de polychimiothérapie incluant l'asparaginase pégylée (pégaspargase). Cependant, il faut des traitements offrant un apport constant en asparaginase, et Asparlas, qui a une durée de conservation prolongée et s'administre moins souvent, pourrait répondre à ce besoin.

Combien coute Asparlas?

Le traitement par Asparlas devrait coûter environ 52 093 par patient par cycle de traitement (7 doses, selon le protocole de l'essai clinique AALL07P4 du groupe d'oncologie pédiatrique [Children's Oncology Group, COG]).

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement de la calaspargase pégol dans le cadre d'une polychimiothérapie, dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) chez l'enfant ou le jeune adulte, soit les patients âgés de 1 à 21 ans, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Des données probantes issues de deux essais cliniques de phase II, multicentriques et à devis ouvert, soit l'essai COG AALL07P4 (N = 166) et l'essai DFCI 11-001 (N = 239) de l'institut de cancérologie Dana-Farber, montrent que le traitement par la calaspargase pégol dans le cadre d'une polychimiothérapie pourrait être associée à un bénéfice clinique semblable à celui de la pégaspargase chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL. Les résultats pour ce qui est de l'activité asparaginase sérique (AAS), le critère d'évaluation principal de l'essai DFCI 11-001, indiquent que la calaspargase pégol pourrait être aussi efficace que la pégaspargase pour permettre l'atteinte d'une déplétion complète de l'asparagine et d'une activité asparaginase prolongée. Dix-huit jours après l'administration de la dose d'induction, le pourcentage de patients dont le taux d'AAS était de 0,1 UI/ml ou plus, soit le seuil thérapeutique prédéfini, était de ■ dans le groupe recevant la calaspargase pégol et de ■ dans celui recevant la pégaspargase. Les critères d'évaluation secondaires vont dans le même sens que les résultats relatifs à l'AAS observés avec la calaspargase pégol. Après une durée de suivi médiane d'environ ■ mois dans l'essai COG AALL07P4 et ■ mois dans l'essai DFCI 11-001, les résultats sur le plan de la survie globale, sans évènement et sans maladie laissent entrevoir peu ou pas de différence par rapport à la pégaspargase. En outre, les résultats des deux essais laissent entrevoir une efficacité semblable par rapport à la pégaspargase lorsqu'on regarde les statuts de maladie résiduelle minimale et de rémission complète à la fin de la période d'induction. Aucun nouveau problème d'innocuité n'est soulevé en lien avec la calaspargase pégol. Dans l'ensemble, les évènements indésirables (EI) semblent refléter la chimiothérapie de base employée dans chaque essai ainsi que le calendrier d'administration de l'asparaginase. Aucun des deux essais n'évalue la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

Les patients soulèvent un besoin de traitements efficaces s'accompagnant d'effets secondaires maîtrisables, améliorant la qualité de vie et offrant un approvisionnement en médicament plus fiable et une administration moins fréquente que l'option actuelle. La calaspargase pégol pourrait répondre à certains des besoins des patients, comme elle semble entraîner des résultats d'efficacité semblables à ceux du traitement actuel, présenter un profil de toxicité maîtrisable, et avoir une durée de conservation prolongée, ce qui pourrait appuyer un approvisionnement plus stable et l'administration moins fréquente du médicament (toutes les trois semaines, plutôt que toutes les deux semaines, selon un calendrier de déplétion continue de l'asparagine). Bien que les patients aient exprimé un besoin à combler en matière de traitements améliorant la qualité de vie, on ignore les effets de la calaspargase pégol sur la QVLS des patients atteints de LAL.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour la calaspargase pégol et au prix fourni par le promoteur pour la pégaspargase, la calaspargase pégol semble plus chère que la pégaspargase. Comme on ne dispose pas de données probantes suffisantes indiquant que la calaspargase pégol serait plus efficace que la pégaspargase, le cout total du traitement par la calaspargase pégol ne devrait pas dépasser celui du traitement par la pégaspargase.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
Le traitement par la calaspargase pégol est remboursé chez les patients atteints de LAL âgés de 1 à 21 ans.	Des données probantes issues des essais COG AALL07P4 et DFCI 11-001 montrent que le traitement par la calaspargase pégol dans le cadre d'une polychimiothérapie pourrait être associé à un bénéfice clinique semblable à celui de la pégaspargase chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL. Cette condition concorde avec l'indication autorisée par Santé Canada.	—
Arrêt du traitement		
1. Le remboursement de la calaspargase pégol cesse dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. apparition d'une hypersensibilité ou d'une inactivation silencieuse à la calaspargase pégol; 1.2. apparition d'autres effets toxiques de haut grade (p. ex. pancréatite, thrombose, hépatotoxicité); 1.3. signes de la progression de la maladie. 	Nous n'avons pas trouvé de données probantes démontrant qu'il serait efficace de poursuivre le traitement par la calaspargase pégol après la progression de la maladie.	Les cliniciens experts font consensus : la surveillance continue visant à détecter une inactivation silencieuse, la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques est une pratique clinique exemplaire. Pour évaluer de façon fiable l'apparition d'une hypersensibilité ou d'une inactivation silencieuse, le taux d'AAS doit être surveillé; cependant, il est connu que ce test n'est pas offert ou réalisable dans tous les contextes au Canada.
Prescription		
La calaspargase pégol est prescrite dans le cadre d'un schéma de polychimiothérapie à la place de la pégaspargase.	Lors des essais COG AALL07P4 et DFCI 11-001, la calaspargase pégol est administrée dans le cadre d'une polychimiothérapie.	—
Le médicament est prescrit par un clinicien possédant une expertise de la prise en charge de la LAL.	Cette condition vise à s'assurer que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prix		
Le coût de la calaspargase pégol fait l'objet de négociations afin qu'il ne dépasse pas celui de la pégaspargase pour les régimes d'assurance médicaments.	On ne dispose pas de données probantes cliniques suffisantes pour justifier un surcoût pour la calaspargase pégol par rapport à la pégaspargase.	—

COG = Children's Oncology Group; DFCI = Dana-Farber Cancer Institute; LAL = leucémie aigüe lymphoblastique

Points de discussion

- Le CEEP délibère sur les besoins thérapeutiques à combler soulevés par les patients et les cliniciens experts. La LAL est un cancer du sang relativement rare qui touche principalement des jeunes enfants, mais peut également apparaître chez l'adulte. L'objectif du traitement est curatif, et le traitement de référence comprend les schémas de polychimiothérapie incluant un traitement par asparaginase. Les cliniciens experts font remarquer que l'approvisionnement du traitement par asparaginase actuel (la pégaspargase) n'arrive pas de façon fiable à répondre aux besoins de tous les patients, sans compter que le médicament a une durée de conservation relativement courte. Une perturbation de l'approvisionnement pourrait occasionner du stress aux patients et à leurs aidants. Le CEEP reconnaît qu'il existe un besoin de traitements efficaces ayant des effets toxiques tolérables et qui contribueraient à atténuer les défis relatifs à l'approvisionnement. La calaspargase pégol, qui a une durée de conservation prolongée, pourrait répondre à ce besoin. Le Comité et les cliniciens experts s'entendent pour dire que la posologie toutes les trois semaines de la calaspargase pégol pourrait être plus pratique que la posologie toutes les deux semaines de la pégaspargase, utilisée selon un calendrier de déplétion continue de l'asparagine.
- Les patients atteints de LAL avec chromosome Philadelphie (Phi+) sont exclus des données probantes présentées, et très peu de patients inclus présentent un syndrome de Down et une LAL à cellules T. Le Comité prend acte des observations des cliniciens experts, qui notent que les enfants atteints de LAL Phi+ recevant un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase sont à l'heure actuelle traités par un traitement à base d'asparaginase dans la pratique clinique, et qu'aucun problème de toxicité n'a été soulevé. Le Comité convient avec les cliniciens experts qu'il serait raisonnable de généraliser les données probantes disponibles aux patients atteints de LAL à cellules T, aux enfants atteints de LAL Phi+ et aux patients atteints de syndrome de Down. Il est peu probable que des essais portant expressément sur ces populations peu nombreuses de patients soient réalisés, et aucun fondement biologique ne permet de présumer que les résultats du traitement par la calaspargase pégol seraient différents.
- La fréquence des EI semble généralement comparable entre les groupes de traitement dans l'essai DFCI 11-001; cependant, les résultats d'innocuité enregistrés lors de l'essai COG AALL07P4 portent à croire qu'un plus grand nombre de patients ont présenté une hypoalbuminémie et une hyperglycémie dans le groupe recevant la calaspargase pégol que dans celui recevant la pégaspargase. Le CEEP

prend acte des observations des cliniciens experts, selon lesquels comme l'asparaginase faisait partie d'un protocole de polychimiothérapie, il est difficile d'attribuer les différences d'EI observées chez un petit nombre de patients à un élément particulier d'un schéma thérapeutique complexe. La prise en charge des effets toxiques dans la pratique clinique pourrait devoir être adaptée pour tenir compte du fait que la calaspargase pégol a une durée de demi-vie plus longue que la pégaspargase.

- Le CEEP discute de l'importance du suivi pharmacologique dans la prise en charge des patients recevant un traitement par l'asparaginase pour évaluer de façon fiable l'efficacité du traitement. Le suivi de l'AAS est utile pour l'instauration du traitement et pour la surveillance de la réponse tout au long du traitement, ainsi que pour la distinction de l'hypersensibilité causée par une réaction allergique, de l'inactivation silencieuse, et des autres types de réactions ne menant pas à l'inactivation. Toutefois, le CEEP reconnaît qu'un suivi pharmacologique pourrait ne pas être offert ou réalisable dans tous les contextes au Canada, de sorte que la pratique clinique ne serait pas uniforme.

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 11 octobre 2023

Absences : Aucune.

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'ACMCTS – 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'ACMCTS 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'ACMCTS.

L'ACMCTS 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'ACMCTS 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'ACMCTS 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. Chaque Partie est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation.

L'ACMCTS 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 par d'autres lois en vigueur au pays et accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée à la condition qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMCTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMCTS 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'ACMCTS.

L'ACMCTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMCTS) 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'ACMCTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.