

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Lisocabtagène maraleucel (Breyanzi)

Indication : Dans le traitement du lymphome à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, notamment le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) non spécifié, le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, le lymphome B de haut grade et le LDGCB naissant d'un lymphome folliculaire, chez l'adulte ayant déjà reçu au moins deux traitements à action générale.

Promoteur : Celgene, une filiale Bristol Myers Squibb

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

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 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. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement 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'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.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Breyanzi?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Breyanzi dans le traitement du lymphome à grandes cellules B (LGCB), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Breyanzi ne doit être remboursé que dans le traitement du LGCB chez les patients qui ont déjà reçu au moins deux traitements ayant échoué ou ayant cessé d'agir, en fonction de ce qu'établit un spécialiste.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Breyanzi ne doit être remboursé que chez les patients n'ayant pas déjà reçu une thérapie par lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques (cellules CAR-T) et étant en assez bonne santé pour tolérer le traitement, s'il est prescrit et administré par des spécialistes et du personnel formé dans un centre spécialisé, et si son coût est réduit.

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

Selon les données probantes d'un essai clinique, l'emploi de Breyanzi est associé à une réponse d'importance clinique et pourrait prolonger la survie.

Breyanzi représenterait une solution de rechange efficace, avec un profil d'effets secondaires potentiellement différent, chez les patients atteints d'un LGCB qui ont besoin d'une thérapie par cellules CAR-T.

À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Breyanzi ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Selon le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, les données probantes ne sont pas suffisantes pour justifier un surcoût de Breyanzi par rapport aux autres thérapies par cellules CAR-T (Kymriah ou Yescarta).

Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Breyanzi devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 6,8 millions de dollars sur les trois prochaines années; le véritable impact budgétaire est cependant incertain.

Autres renseignements

Qu'est-ce que lymphome à grandes cellules B?

Le LGCB est le type le plus commun de lymphome non hodgkinien. Un lymphome, qui touche les globules blancs du sang que l'on appelle les lymphocytes, apparaît tout d'abord dans les nœuds lymphatiques, mais peut se propager à d'autres organes ou tissus comme les os, le cerveau ou l'intestin. On estime que chaque année, au Canada, 11 400 personnes reçoivent un diagnostic de lymphome non hodgkinien et 3 000 personnes en meurent.

Besoins non comblés en contexte de lymphome à grandes cellules B

Les patients atteints d'un LGCB peuvent être traités par chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie et greffe de cellules souches; cependant, les traitements existants ne conviennent pas à tous les patients. De plus, certains patients pourraient aussi

avoir besoin de recevoir des traitements complémentaires avec un choix moins étoffé, et leur espérance de vie pourrait être plus courte.

Combien coute Breyanzi?

Le traitement par Breyanzi devrait couter ponctuellement 501 900 \$ par patient. Des couts additionnels associés à la prise en charge avant et après la perfusion (leucaphérèse, traitement de transition, chimiothérapie de conditionnement, notamment) et à l'administration sont également à prévoir.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement du lisocabtagène maraleucl (liso-cel) dans le traitement du lymphome à grandes cellules B (LGCB) réfractaire ou en rechute (R/R), notamment le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) non spécifié, le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), le lymphome B de haut grade (LBHG) et le LDGCB naissant d'un lymphome folliculaire (LF), chez l'adulte ayant déjà reçu au moins deux traitements à action générale, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

D'après une étude clinique multicentrique de phase I menée en mode ouvert chez un seul groupe de traitement (étude TRANSCEND), le liso-cel est associé à des bénéfices potentiels en matière de survie : la survie globale (SG) médiane était de 14,0 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 11,1 à 21,1; durée médiane de suivi de 18,8 mois) et la survie sans progression (SSP) médiane était de 4,8 mois (IC à 95 % de 4,3 à 7,3; durée médiane de suivi de ■ mois) chez la population en intention de traiter. Le groupe de patients atteints d'un LDGCB chez lesquels l'analyse primaire a été effectuée présentait un taux de réponse objective (TRO) au traitement de 74,4 % (IC à 95 % de 66,2 % à 81,6 %; $p < 0,0001$) et un taux de réponse complète (TRC) de 54,1 % (IC à 95 % de 45,3 % à 62,8 %; $p < 0,0001$). Les résultats obtenus pour ces deux critères d'évaluation (TRO et TRC) étaient statistiquement significatifs selon les hypothèses nulles prédéfinies de 40 % ou moins et de 20 % ou moins, respectivement. Des cliniciens experts ont jugé que les résultats obtenus pour les critères d'évaluation globale, de la survie et de la réponse étaient significatifs par rapport aux résultats attendus en troisième intention chez les patients atteints d'un LDGCB qui n'avaient pas reçu de thérapie par cellules CAR-T.

Étant donné le mauvais pronostic des patients atteints d'un LDGCB avancé en traitement de troisième intention et l'importance du fardeau de leurs symptômes, les patients et les cliniciens estiment qu'il existe un besoin à combler en matière de traitements entraînant une meilleure survie, une meilleure réponse et améliorant la qualité de vie liée à la santé (QVLS), et ce avec moins d'effets toxiques. Les patients cherchent également à avoir plus facilement accès aux thérapies par cellules CAR-T, puisque cet accès est limité à l'heure actuelle. À partir de l'ensemble des données probantes existantes, le CEEP conclut que le liso-cel pourrait répondre à certains des besoins énoncés par les patients et les cliniciens par comparaison aux thérapies par cellules CAR-T similaires autorisées au Canada, puisqu'il constitue une option de rechange efficace ayant un profil d'innocuité potentiellement différent chez la plupart des patients atteints d'un lymphome à grandes cellules B réfractaire ou en rechute (R/R).

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment que le liso-cel a probablement une efficacité similaire à celle des autres thérapies par cellules CAR-T utilisées dans le traitement du LGCB, même si le promoteur n'a pas fourni de données probantes solides permettant de supposer que ce traitement est associé à une amélioration de l'efficacité et de l'innocuité par rapport à ces autres thérapies. D'après le prix indiqué par le promoteur pour le liso-cel

et les prix accessibles au public pour tous les autres médicaments, le liso-cel est plus cher que les autres thérapies par cellules CAR-T accessibles (axicabtagène ciloleucl [axi-cel] et tisagenlecleucl [tisa-cel]), avec une efficacité jugée similaire.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le liso-cel n'est remboursé que chez les patients adultes atteints d'un LGCB réfractaire ou en rechute répondant aux deux critères suivants : 1.1. LDGCB non spécifié, LBHG, LMPGCB, LDGCB naissant d'un lymphome folliculaire; 1.2. maladie réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements à action générale, parmi lesquels un traitement ciblé sur CD20.	Selon les données probantes issues de l'étude TRANSCEND, le liso-cel est associé à des bénéfices pour les critères d'évaluation jugés pertinents tant par les patients que par les cliniciens (SG, SSP, TRO, TRC) par rapport aux résultats attendus chez les patients atteints d'un LGCB R/R ne recevant pas de thérapie par cellules CAR-T.	—
2. Les patients présentent un bon indice fonctionnel.	Les patients inscrits à l'étude TRANSCEND avaient un IF ECOG de 0 ou 1. Cependant, une minorité de patients avaient un IF ECOG de 2.	Le CEEP reconnaît qu'il est possible d'envisager l'utilisation du liso-cel chez les patients ayant un IF ECOG plus élevé, à la discrétion du clinicien prescripteur.
3. Le liso-cel n'est pas remboursé chez les patients qui ont déjà reçu une thérapie par cellules CAR-T.	On ne dispose pas de données probantes selon lesquelles le liso-cel procure un bénéfice chez les patients ayant déjà reçu une thérapie par cellules CAR-T, parce que ces patients ont été exclus de l'étude TRANSCEND.	—
4. Le liso-cel est remboursé chez les patients présentant une atteinte secondaire au SNC, pour peu qu'ils répondent à tous les autres critères.	Les patients atteints d'un LGCB et présentant une atteinte secondaire au SNC ont été admis à l'étude TRANSCEND.	—
Renouveau		
5. Le traitement par le liso-cel est un traitement unique.	Le CEEP n'a pu examiner aucune donnée probante sur un deuxième traitement par le liso-cel.	À l'heure actuelle, un deuxième traitement par cellules CAR-T ne constitue pas une stratégie efficace établie; cette stratégie ne fait pas partie des normes de soins.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
6. Le liso-cel est prescrit par des cliniciens possédant une expertise dans le traitement des lymphomes et les effets toxiques des cellules CAR-T. Le médicament est administré dans des centres de transplantation homologués par le fabricant et disposant des ressources et de l'expertise nécessaires pour réaliser l'intervention et prendre en charge les effets secondaires.	Cette condition vise à ce que le traitement soit prescrit seulement aux patients chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement de façon optimale.	Le CEEP reconnaît qu'au Canada, l'accès à des centres homologués représente un obstacle à prendre en considération.
Prix		
7. Le prix du liso-cel est négocié de manière à ce que le coût du traitement pour le régime d'assurance médicaments ne dépasse pas celui de la thérapie par cellules CAR-T la moins coûteuse remboursée dans le traitement du LGCB réfractaire ou en rechute.	Aucune donnée probante robuste n'indique que le liso-cel est plus efficace ou plus sûr que les autres thérapies par cellules CAR-T disponibles (axicabtagène ciloleucl ou tisagenlecleucl) dans le traitement du LGCB réfractaire ou en rechute.	—
Faisabilité de l'adoption		
8. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption du liso-cel.	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 donnée la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

CAR = récepteur antigénique chimérique; CEEP = Comité d'experts en examen du PPEA de l'ACMTS; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LBHG = lymphome B de haut grade; LDGCB = lymphome diffus à grandes cellules B; LGCB = lymphome à grandes cellules B; liso-cel = lisocabtagène maraleucl; LMPGCB = lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B; SG = survie globale; SNC = système nerveux central; SSP = survie sans progression; TRC = taux de réponse complète; TRO = taux de réponse objective

Points de discussion

- D'après l'évolution naturelle du LDGCB, le mauvais pronostic des patients qui en sont atteints et leur faible taux de guérison, le CEEP estime que même si d'autres thérapies par cellules CAR-T sont accessibles, le liso-cel pourrait représenter une option thérapeutique supplémentaire entraînant potentiellement moins d'effets indésirables chez les patients atteints d'un LGCB; les données probantes comparatives en matière d'innocuité sont cependant limitées.
- La population de patients incluse dans l'étude dépasse le cadre de l'indication autorisée et comprend des patients atteints d'un LGCB avec lymphome folliculaire (LF) de grade 3B (LF3B) ou d'un LGCB naissant d'un lymphome non hodgkinien (LNH) indolent. Cependant,

ces groupes ont été exclus de l'indication autorisée par Santé Canada et sortent du cadre du présent examen.

- Les résultats de l'évaluation de la survie (SG, SSP), des taux de réponse (TRO, TRC) et de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) présentent une certaine incertitude. Les estimations de l'effet du traitement sont limitées par le risque de biais (manque de données comparatives, biais d'attrition, absence d'insu, manque d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité) et l'imprécision des mesures. De plus, des réserves quant à la généralisabilité des résultats ont été soulevées en raison des caractéristiques des populations incluses dans l'étude TRANSCEND, qui portent à croire que la population a une maladie relativement stable et est plutôt en bonne santé.
- Les patients traités par le liso-cel ont vu leur QVLS s'améliorer ou rester stable, mais des conclusions définitives ne peuvent pas être formulées en raison de la nature non comparative des résultats et du manque d'analyse statistique.
- Les données probantes issues des comparaisons de traitements indirectes (CTI) soumises par le promoteur présentent des limites importantes en raison de la nature observationnelle des études incluses, des difficultés d'estimation des variables pertinentes pour l'établissement d'un pronostic et de la confusion résiduelle potentielle. Reconnaisant ces limites, le CEEP s'est penché sur les résultats d'une CTI portant à croire à une amélioration du TRO, du TRC, de la SSP et de la SG avec le liso-cel par rapport au tisa-cel, mais pas par rapport à l'axi-cel. Les résultats de cette CTI laissent penser que le liso-cel a un meilleur profil d'innocuité et entraîne moins d'événements indésirables (EI), comme le syndrome de libération de cytokines (SLC) ou des effets toxiques neurologiques, que l'axi-cel ou le tisa-cel. De même, les données probantes issues d'une deuxième CTI avec des traitements de sauvetage soumise par le promoteur portent à croire que le liso-cel entraîne une plus grande amélioration des résultats en matière d'efficacité et de survie (SG, TRC, TRO).
- Lors de la mise en œuvre du remboursement du liso-cel, la demande pour les thérapies par cellules CAR-T (y compris le liso-cel) pourrait excéder les capacités de fabrication et d'administration, qui sont limitées par l'accès à du personnel spécialisé et à des établissements où il est possible de déterminer si les patients peuvent recevoir un tel traitement, de prélever, d'expédier et de manipuler les cellules ainsi que d'administrer le traitement. Le CEEP n'a pas été en mesure de déterminer clairement si le remboursement du liso-cel entraînerait une grande augmentation de la capacité globale du système de santé à fournir des thérapies par cellules CAR-T. Les provinces et territoires devront établir des critères de priorité justes et équitables pour l'accès des patients aux thérapies par cellules CAR-T avec les principaux intervenants, y compris les patients, et ces critères devront être clairs, transparents, fondés sur des justifications défendables sur la place publique et comporter des mécanismes d'appel. L'augmentation de l'accès au liso-cel, notamment par son administration en consultation externe ou par la mise en œuvre de méthodes en accélérant la fabrication, nécessitera des infrastructures et une homologation ainsi que des mesures de contrôle de la qualité et de l'innocuité du produit. À cet égard, un type de cellules CAR-T associées à moins d'effets toxiques, comme ce pourrait être le cas du liso-cel, entraînerait un moins grand besoin d'infrastructures de soins critiques, ce qui ferait de lui un bon candidat pour une administration plus large en consultation externe, pour peu que la sécurité des patients soit adéquatement assurée.
- Au Canada, étant donné le petit nombre de centres disposant de l'expertise et des ressources pour administrer ce traitement, il est peu probable qu'on trouve des centres qualifiés dans chaque province ou territoire. Il pourrait donc falloir administrer le liso-cel dans une autre province. Certains patients pourraient ne pas être en mesure de se déplacer

en dehors de leur province ou territoire ou en dehors du pays pour recevoir le traitement. Le CEEP recommande donc aux autorités sanitaires d'envisager l'établissement d'accords interprovinciaux et internationaux (avec les États-Unis) pour assurer un accès équitable au traitement pour les patients admissibles et leurs aidants, notamment un éventuel soutien financier et logistique pour les déplacements requis et le logement à court terme.

- L'utilisation du liso-cel dans le traitement du LGCB soulève des préoccupations éthiques, notamment en matière de disparités d'incidence, de traitement et d'issue de la maladie; de plus, il faudrait envisager des moyens d'aider les personnes racisées ou de faible statut socioéconomique à accéder à ce traitement. Il existe également des obstacles à l'accès à ce traitement à cause de son coût (pour les hôpitaux, mais aussi des coûts directs pour les patients), de la capacité limitée des hôpitaux et des fabricants à offrir des thérapies par cellules CAR-T, des obstacles géographiques ainsi que du manque d'accès de certains patients à d'autres ressources, et notamment à des aidants. Les patients habitant loin des centres spécialisés auraient besoin d'effectuer un séjour prolongé dans ces centres spécialisés ou à proximité. Les frais de déplacement encourus par les patients et leurs aidants et la nécessité de s'absenter du travail peuvent avoir une incidence disproportionnée sur certaines populations. Aux fins de la mise en œuvre, il est nécessaire de défendre le droit à un accès équitable au traitement, qui ne doit pas dépendre de la capacité des patients à payer; il faut prévoir la mise en œuvre de programmes de soutien aux patients ou assurer le remboursement des frais d'hébergement, de déplacement et autres frais connexes, afin que tous les patients dans le besoin aient accès au traitement en temps opportun. Étant donné les difficultés qu'ont les patients à bien comprendre le stade de leur maladie et le risque de surévaluer les retombées positives du traitement par rapport à ses risques potentiels, il est nécessaire d'obtenir un consentement éclairé du patient, de faire en sorte que la communication entre les cliniciens et les patients soit objective et que le matériel éducatif soit plus répandu et accessible, et d'obtenir un consensus sur ce que pourrait être un rapport risques/bénéfices justifiable sur le plan éthique pour l'emploi du liso-cel.
- Il existe également des préoccupations éthiques à prendre en compte à l'échelle des systèmes de santé, puisque le coût élevé des thérapies par cellules CAR-T peut avoir des répercussions sur la viabilité de ces systèmes. Les thérapies par cellules CAR-T, et par le liso-cel en particulier, nécessitent une allocation financière juste et équitable ainsi qu'une évaluation raisonnable des risques et bénéfices. Les systèmes de santé devront également pondérer l'incertitude clinique, le besoin non comblé des patients, l'existence ou non d'autres options thérapeutiques et le coût élevé de ces traitements (en tenant compte du fait que les coûts pourraient baisser avec le temps).

Contexte

Les lymphomes englobent un ensemble complexe d'hémopathies malignes présentant des caractéristiques moléculaires diverses et associées à des pronostics bien différents. Ils sont répartis dans deux grands groupes, les LNH et les lymphomes hodgkiniens. Au Canada, l'incidence des LNH serait de 24,4 pour 100 000 avec des taux d'incidence normalisés selon l'âge de 29,3 pour 100 000 chez les hommes et de 20,2 pour 100 000 chez les femmes. Le LDGCB est le plus courant puisqu'il représente entre 30 % et 40 % de l'ensemble des cas de LNH. La plupart des personnes qui reçoivent un diagnostic de LDGCB sont au milieu de la soixantaine. Le type de LDGCB le plus courant est le type « non spécifié » (NS), qui représente entre 80 % et 85 % des cas. Le LMPGCB est un sous-type rare de LDGCB. Les patients chez

qui le traitement initial a échoué ont souvent de mauvais résultats (en particulier ceux dont la maladie est réfractaire au traitement de première intention ou aux traitements suivants), bien que certains patients puissent bénéficier d'une rémission durable et même d'une guérison après les traitements d'intentions ultérieures. Les résultats sont pires chez les patients atteints d'une maladie réfractaire à la chimiothérapie, puisque seulement 7 % d'entre eux obtiennent une réponse complète au traitement de référence et que la SG est de 6 mois. Chez les personnes âgées (de plus de 65 ans), celles comportant des atteintes au système nerveux central (SNC) et celles présentant des troubles comorbides, le risque de survenue d'EI est plus important. Pas plus de 50 % des patients atteints d'un LGCB R/R répondent à un traitement administré après un régime de sauvetage de référence en deuxième intention, et très peu guérissent.

Le liso-cel (JCAR017) est une suspension cellulaire destinée à un patient précis, contenant entre 60×10^6 et 120×10^6 lymphocytes T viables CAR positifs pour perfusion intraveineuse. Il est indiqué par Santé Canada dans le traitement du LGCB R/R, notamment du LDGCB NS, du LMPGCB, du LBHG et du LDGCB naissant d'un LF, chez l'adulte ayant reçu au moins deux traitements à action générale. Le liso-cel cible l'antigène CD19, un marqueur exprimé sur les précurseurs des lymphocytes B et sur les lymphocytes B malins présents dans le LDGCB et d'autres lymphomes. Le liso-cel est composé de lymphocytes T CD8-positifs et CD4-positifs purifiés selon une composition définie, qui ont été séparément activés et transduits au moyen d'un vecteur lentiviral incapable de se répliquer codant pour un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19. Le liso-cel doit être administré dans un centre de traitement spécialisé, sous la supervision de professionnels de la santé expérimentés dans le traitement des cancers hématologiques et connaissant les effets toxiques des thérapies par cellules CAR-T. Il doit être conservé à $-130\text{ }^\circ\text{C}$ ou moins jusqu'à son utilisation. Parmi les effets toxiques entraînés par le liso-cel, on compte le SLC, l'hypogammaglobulinémie, les effets toxiques neurologiques, la cytopénie et le syndrome de lyse tumorale.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue portant sur une étude clinique de phase I (plan adaptatif) menée en mode ouvert chez un seul groupe de patients atteints d'un LGCB R/R en traitement de troisième intention ou plus : l'étude TRANSCEND-NHL-001;
- les renseignements issus de deux comptes-rendus de CTI soumis par le promoteur : le premier compare le liso-cel (données individuelles des patients) à deux autres thérapies par cellules CAR-T, l'axi-cel (données groupées de l'étude ZUMA-1) et le tisa-cel (données groupées de l'étude JULIET); le deuxième compare le liso-cel (données individuelles des patients ayant participé à l'étude TRANSCEND) à une chimiothérapie de sauvetage (données groupées de l'étude SCHOLAR-1). Tous les comptes-rendus utilisaient des comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAIC);
- les points de vue des patients, recueillis par un groupe de défense des intérêts des patients : Lymphome Canada;
- les commentaires de régimes d'assurance médicaments publics et d'organismes de lutte contre le cancer qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;

- les avis de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du lymphome;
- les observations de deux groupes de cliniciens : le comité consultatif sur les médicaments contre les cancers hématologiques de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) et Lymphome Canada;
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.
- une recherche documentaire sur les questions éthiques pertinentes en lien avec le liso-cel ou d'autres thérapies par cellules CAR-T.

Remarque : l'examen de l'ACMTS en vue du remboursement de ce produit a été mené avant l'octroi de l'avis de conformité par Santé Canada.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Un groupe de défense des intérêts des patients a soumis des observations de patients. Lymphome Canada, un organisme de bienfaisance enregistré canadien situé à Toronto qui confère une plus grande autonomie aux patients atteints d'un lymphome ainsi qu'à la communauté concernée par la maladie au moyen d'activités éducatives, de services de soutien et de contributions à la recherche, a soumis un sondage anonyme mené en ligne auprès de patients atteints d'un LGCB entre le 21 juin et le 25 août 2021. Les participants à ce sondage (total : 331, LDGCB : 126, LF : 191, autres LGCB : 14) venaient du Canada, des États-Unis, d'Europe et d'autres pays. En complément, des réponses aux sondages antérieurs menés auprès de sous-groupes de patients atteints d'un LDGCB (sondages de 2018 et 2020) et d'un LF (2017 et 2018) et de patients ayant reçu une thérapie par cellules CAR-T (du 18 avril au 15 juin 2018) ont également été soumises.

Les répondants (n = 63) ont évoqué les sueurs nocturnes (57 %), la fatigue et le manque d'énergie (54 %) et les courbatures et la douleur (54 %) comme symptômes du lymphome les plus inconfortables pour leur qualité de vie. De plus, l'anxiété ou l'inquiétude (75 %), le stress lié au diagnostic (73 %) et la peur de la progression (64 %) étaient les principales répercussions psychosociales citées. L'association du diagnostic, des symptômes et des effets sur la santé mentale a des répercussions significatives sur les activités quotidiennes des patients (43 %), leur sommeil (41 %), leur concentration (40 %) et leur capacité à se rendre au travail ou à l'école (40 %). Parmi les 230 personnes ayant répondu au sondage, 7 % n'avaient pas encore reçu de traitement (surveillance active), 50 % avaient reçu un traitement et 43 % avaient reçu deux traitements ou plus au moment du sondage. Chez les patients atteints d'un LDGCB en cours de traitement, les effets secondaires les plus fréquents (n = 103) étaient la perte de cheveux (87 %), la fatigue (84 %) et les problèmes cognitifs (68 %); les effets secondaires les plus intolérables (n = 85) étaient la fatigue (41 %), les nausées ou vomissements (19 %) et les problèmes cognitifs causés par la chimiothérapie (15 %). Chez les patients atteints d'un LF en cours de traitement, les effets secondaires les plus fréquents (n = 61) étaient la fatigue (85 %), les nausées ou vomissements (51 %) et la perte de cheveux (39 %); les effets secondaires les plus intolérables (n = 49) étaient la fatigue (37 %), les nausées ou vomissements (10 %) et la douleur (10 %). Parmi les répercussions psychosociales des traitements, les répondants (n = 49) mentionnent la peur de la progression ou d'une rechute (67 %), l'anxiété ou l'inquiétude (65 %) et la dépression

(47 %). Les plus importantes répercussions négatives des traitements sur la qualité de vie ou la vie quotidienne étaient la fatigue liée au traitement (57 %, n = 273), les effets secondaires d'apparition tardive ou de longue durée (41 %, n = 49) et la réduction forcée des activités (39 %, n = 176). Par ailleurs, 13 % des patients (n = 44) estiment qu'il est très difficile d'avoir accès aux options de traitement. Le fait d'habiter dans une ville sans centre anticancéreux (35 %, n = 49) était la principale cause de la difficulté d'accès aux traitements. L'absence du travail (62 %), les frais de déplacement (28 %) et les coûts des médicaments complémentaires (26 %) représentaient les principales répercussions financières associées à l'accès aux traitements nécessaires (n = 39). Les résultats des traitements les plus souhaités comprennent une amélioration de la qualité de vie et des capacités fonctionnelles au quotidien (93 %, n = 176), l'allongement de la survie (88 %, n = 223) et l'allongement de la durée de rémission (85 %, n = 223). De plus, 47 % des patients ont répondu qu'ils seraient prêts à tolérer les effets secondaires immédiats d'un nouveau traitement efficace et 47 %, qu'ils seraient prêts à prendre le traitement recommandé par leurs médecins même s'il pouvait entraîner des effets secondaires graves. D'après les réponses au sondage de 2018, aucun patient n'avait lui-même reçu un traitement par le liso-cel. Parmi les 7 patients ayant reçu d'autres thérapies par cellules CAR-T dans le cadre d'essais cliniques, 5 ont répondu à un questionnaire sur les effets de ce traitement sur leur qualité de vie. Les patients ont donné une note inférieure à 3 (sur une échelle allant de 1 : aucune répercussion négative sur ma vie à 5 : des répercussions négatives significatives sur ma vie) à tous les aspects à l'étude : nombre de consultations en clinique (2,8), déplacement vers le centre de traitement (2,8), perfusion de cellules CAR-T (2,6), effets secondaires immédiats (2,5), niveau d'activité (2,5), fatigue liée au traitement (2,5), effets secondaires durables (2,0) et leucaphérèse (1,8). Enfin, 5 patients sur 7 ont dit qu'ils recommanderaient une thérapie par cellules CAR-T à d'autres patients admissibles, 1 patient qu'il ne la recommanderait pas et 1 patient qu'il ne savait pas.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS sont d'accord pour dire qu'il existe un besoin non comblé de médicaments mieux tolérés, qui ont un meilleur profil d'innocuité et qui puissent être utilisés plus souvent en consultation externe et chez une population plus large de patients atteints d'un lymphome. Dans certaines provinces, l'insuffisance de disponibilité des produits de thérapie par cellules CAR-T commercialisés oblige les médecins à envoyer les patients qui ont besoin d'un tel traitement à l'extérieur de la province ou même du pays. D'autres traitements novateurs (comme le polatuzumab védotine) pourraient ne pas être accessibles largement ou être plus coûteux.

Bien qu'au Canada, le liso-cel ne soit pas la première thérapie par cellules CAR-T sur le marché dans le traitement du LDGCB R/R, certains cliniciens experts mentionnent que ce traitement pourrait avoir un meilleur profil d'innocuité, puisqu'il entraînerait moins d'effets toxiques si l'on en croit les données probantes de l'étude TRANSCEND, tandis que d'autres mentionnent que les traitements récents pourraient être bénéfiques après une expérience clinique avec d'autres traitements similaires. Le liso-cel serait toujours utilisé en traitement de troisième intention (chez les patients ayant déjà essayé deux traitements de chimiothérapie), mais il aurait l'avantage de pouvoir être utilisé chez une population plus large.

Les cliniciens experts estiment que les patients les plus susceptibles de tirer un bénéfice du liso-cel ont des caractéristiques semblables à celles des patients inclus dans l'étude TRANSCEND (par exemple, indice fonctionnel [IF] ECOG de 0 ou 1, faible taux de

lactate déshydrogénase), mais que des données complémentaires seraient nécessaires dans certains sous-groupes particuliers (patients ayant un IF ECOG de 2, par exemple). Chez les patients qui ont reçu une greffe autologue de cellules souches puis dont la maladie a rechuté ou chez ceux qui ne sont pas admissibles à une telle greffe, l'administration de liso-cel pourrait probablement entraîner de bons résultats. Les cliniciens experts mentionnent que les patients qui ne peuvent pas recevoir un traitement par le liso-cel sont ceux qui ne répondent pas aux critères établis d'admissibilité à une thérapie par cellules CAR-T (c'est-à-dire aux critères d'admissibilité à l'étude TRANSCEND). Cependant, comme pour les autres thérapies par cellules CAR-T, il est encore difficile de prédire au début d'un traitement quels patients répondront probablement bien au liso-cel.

L'amélioration de la survie, la réduction de la fréquence et de la gravité des symptômes et la guérison représentent des critères adéquats de mesure de la réponse dans la pratique clinique. Les examens d'imagerie peuvent aussi être utilisés afin d'évaluer la réponse au traitement de manière objective.

Les cliniciens experts recommandent d'effectuer une évaluation des patients tous les un à trois mois. Les critères d'abandon de la thérapie par cellules CAR-T n'ont pas été abordés, puisque ce traitement est administré en une seule dose (bien qu'un nouveau traitement pourrait être possible à l'avenir). L'état clinique de certains patients pourrait devenir instable pendant le processus de fabrication du liso-cel, ce qui les obligerait à abandonner le traitement (par exemple, patients ayant un IF ECOG de 4, soudaine détérioration clinique ou infection opportuniste).

La thérapie par cellules CAR-T s'administre principalement dans les centres de transplantation du Canada. Actuellement au Canada, la plupart des provinces ont (ou vont avoir) l'expertise et les ressources nécessaires pour effectuer l'administration du liso-cel. Dans certaines régions, cependant, l'accès à de tels centres peut être difficile (par exemple dans les zones rurales). Par conséquent, l'accès à des centres de greffe de cellules souches homologués par Santé Canada et la Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) constitue un facteur limitant. Les cliniciens experts estiment qu'il est possible de traiter les patients en consultation externe, pour peu que de tels programmes disposent de l'infrastructure et de l'homologation appropriées.

Groupes de cliniciens

La collecte des réponses des groupes de cliniciens a été coordonnée par Lymphome Canada. Le groupe de cliniciens a mentionné que l'ajout du liso-cel aux traitements actuels de troisième intention et d'intentions ultérieures est important pour les raisons suivantes : comme il s'agit d'un traitement curatif, le liso-cel devrait améliorer la rémission (c'est-à-dire les réponses complètes et partielles) et prolonger la survie (c'est-à-dire la SG et la SSP) des patients admissibles; la disponibilité du liso-cel empêcherait les retards de traitements évitables causés par le faible approvisionnement actuel en thérapies par cellules CAR-T; il a été montré que le liso-cel entraîne des EI (comme le SLC ou des effets toxiques neurologiques) moins fréquents que l'axi-cel, sans pour autant compromettre l'efficacité (cependant il n'existe aucune étude de comparaison directe); et le liso-cel peut être administré en toute sécurité en consultation externe, comme c'est le cas pour le tisa-cel.

Le Comité consultatif sur les médicaments contre les cancers hématologiques de Santé Ontario (Action cancer Ontario) a également soumis des commentaires. Ce comité estime que le liso-cel répond aux besoins non comblés dans les indications non couvertes par les

autres thérapies par cellules CAR-T (le LF de grade 3B et le lymphome secondaire du SNC, notamment). Par ailleurs, le comité mentionne que le nombre limité de centres offrant les thérapies par cellules CAR-T disponibles au Canada pourrait entraîner des difficultés d'accès à ces traitements pour les patients.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance médicaments

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
L'étude TRANSCEND-NHL-001 comporte un seul groupe de traitement. Parmi les comparateurs pertinents, on compte l'axi-cel, le tisa-cel, la chimiothérapie de sauvetage (GDP, DHAP, ICE, gemcitabine en monothérapie, cyclophosphamide-étoposide par voie orale) et la combinaison polatuzumab-BR.	Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts, selon lequel les comparateurs indiqués au protocole du présent examen comprennent d'autres thérapies par cellules CAR-T, comme l'axi-cel et le tisa-cel, ainsi que des traitements pharmacologiques.
Deux autres thérapies par cellules CAR-T (tisa-cel et axi-cel) ont fait l'objet d'une évaluation par l'ACMTS et sont remboursées au Canada dans le traitement du LDGCB. D'après les données de l'étude pivot et l'indication autorisée, le liso-cel permet-il d'élargir la population de patients admissibles à une thérapie par cellules CAR-T par rapport à la situation actuelle?	Même si l'étude comprenait une population plus large, l'indication autorisée du liso-cel correspond à celle de l'axi-cel. En conséquence, le liso-cel ne permet pas d'atteindre un bassin de population plus large que celui qui est déjà admissible à une thérapie par cellules CAR-T. La présence d'une atteinte secondaire au SNC constitue une exception, puisqu'il ne s'agit pas d'une contreindication au traitement et que les patients en présentant étaient admissibles à l'étude TRANSCEND.
Amorce du traitement	
Est-il possible de clarifier si les patients doivent recevoir de nouveau la confirmation que leur maladie est positive à l'examen de TEP avant le traitement de lymphodéplétion (il ne s'agit pas d'une exigence pour les deux thérapies par cellules CAR-T actuellement remboursées au Canada)?	Il n'est pas nécessaire d'avoir les résultats de TEP avant le traitement de lymphodéplétion ou la perfusion de cellules, puisqu'on s'attend à ce que ces résultats soient positifs chez la plupart des patients, que l'on utilise ou non un traitement de transition.
Dans les cas de LDGCB ayant évolué d'une autre forme de maladie, les patients doivent-ils avoir reçu des traitements du LDGCB précisément (ou de tels traitements doivent-ils avoir échoué), ou une biopsie confirmant la présence d'un LDGCB est-elle suffisante (par exemple si le patient a reçu uniquement un traitement de la LLC ou du LPL, qui a ensuite évolué vers un LDGCB)?	Les patients doivent avoir reçu au moins deux traitements à action générale à partir du moment où ils ont reçu le diagnostic de LDGCB naissant d'une autre forme de maladie. Les personnes atteintes d'un lymphome folliculaire et ayant déjà reçu une chimiothérapie d'induction suivie d'une GACS, puis dont la maladie s'est transformée en LDGCB ou LBHG peuvent faire partie des exceptions possibles. Dans ces cas, les cliniciens pourraient vouloir passer directement à une thérapie par cellules CAR-T, parce que les autres options sont limitées. Les cliniciens experts proposent que les critères précisent les types de traitements minimalement nécessaires dans ces situations.

Questions de mise en œuvre	Réponse
Les critères d'admissibilité des patients correspondent-ils en tout ou en partie à ceux des thérapies par cellules CAR-T déjà commercialisées (tisa-cel et axi-cel)? Le liso-cel a aussi fait l'objet d'une évaluation dans le traitement du LDGCB naissant de lymphomes indolents et dans le traitement du lymphome folliculaire de grade 3B.	Les critères d'admissibilité à un traitement par le liso-cel correspondraient au moins en partie à ceux de l'axi-cel et du tisa-cel. L'indication autorisée correspond à l'indication de l'axi-cel, et ne comprend ni le LDGCB naissant de lymphomes indolents, ni le lymphome folliculaire de grade 3B. Par conséquent, le CEEP ne peut pas se prononcer pour ces populations.
L'emploi du liso-cel est-il recommandé (c'est-à-dire existe-t-il des données probantes particulières) chez les groupes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • patients de > 75 ans (10 % des patients ayant participé à l'essai clinique); • IF ECOG de 2 (1 %); • antécédents d'allogreffe de cellules souches (3 %); • lymphome secondaire du SNC (3 %)? 	Le CEEP et les cliniciens experts indiquent que l'utilisation du liso-cel peut être envisagée chez les patients de > 75 ans, chez ceux qui ont un IF ECOG > 2 ou chez ceux qui présentent une atteinte au SNC. Ils insistent cependant sur le besoin de données complémentaires, et en particulier de données comparatives. L'étude TRANSCEND est la première étude à inclure des patients présentant une atteinte au SNC et ayant déjà reçu une allogreffe de cellules souches. Le CEEP et les cliniciens experts remarquent qu'en pratique, ces deux sous-groupes de patients représentent une petite proportion de la population à traiter, ce qui complique la mise en œuvre d'études cliniques qui leur seraient consacrées spécifiquement.
Est-il possible de confirmer que les patients présentant des troubles comorbides (comme une fonction cardiaque ou rénale réduite) sont admissibles au traitement?	Oui, mais les patients doivent avoir un cœur suffisamment fonctionnel pour survivre à un SLC ou à une sepsie, et une fonction rénale suffisante pour tolérer la fludarabine. Actuellement, les centres canadiens n'adoptent pas tous la même approche pour ce qui est de la prise en charge des patients présentant des troubles comorbides.
Les patients qui ont reçu d'autres thérapies par cellules CAR-T dans le traitement du LDGCB devraient-ils être admissibles à un traitement par le liso-cel?	On ne dispose actuellement d'aucune donnée appuyant le fait que les patients qui ont reçu d'autres thérapies par cellules CAR-T dans le traitement du LDGCB devraient recevoir le liso-cel. On ne connaît pas la réponse à une deuxième thérapie par cellules CAR-T (différente de la précédente), et cette réponse devrait faire l'objet d'études indépendantes.
Merci de confirmer qu'il s'agit d'un traitement à dose unique et qu'il n'est pas recommandé d'effectuer un nouveau traitement.	On a tenté de réutiliser le liso-cel chez une petite proportion de patients de l'étude TRANSCEND. Selon les cliniciens experts et le CEEP, les données sur l'issue d'un tel deuxième traitement sont toujours insuffisantes pour appuyer ce scénario.
Les patients présentant une atteinte secondaire au SNC sont-ils admissibles au traitement?	Le CEEP et les cliniciens experts s'accordent pour dire que cette population de patients peut être admissible si elle répond aux critères d'admissibilité de l'étude clinique. En effet, cette population a grand besoin de meilleurs traitements.
Le liso-cel est-il suffisamment différent de l'axi-cel et du tisa-cel pour justifier l'établissement de critères d'admissibilité différents? Le GCP demande au CEEP d'envisager d'aligner les critères de remboursement du liso-cel sur ceux des autres thérapies par cellules CAR-T : le tisa-cel et l'axi-cel.	Les experts traiteraient les mêmes patients qu'avec l'axi-cel, mais pourraient ajouter ceux qui présentent une atteinte secondaire au SNC s'ils ne font pas partie de la population chez qui ce traitement est remboursé, puisque ces patients ont été inclus dans l'étude TRANSCEND.
Prescription du traitement	
L'analyse d'impact budgétaire du fabricant suppose une perfusion unique, mais l'étude pivot autorisait une deuxième perfusion chez les patients réfractaires.	Le CEEP confirme que les patients recevront uniquement une perfusion de liso-cel.

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>L'administration doit s'effectuer dans des centres de traitement spécialisés homologués par la FACT et par le fabricant.</p> <p>Le GCP remarque que l'échéancier correspondant aux hypothèses du fabricant en matière de lieux d'administration pourrait être irréaliste, puisque le déploiement des thérapies par cellules CAR-T dépend du remboursement provincial et des capacités d'administration des établissements. Cela pourrait avoir des répercussions sur l'analyse d'incidence budgétaire.</p>	<p>Le CEEP indique que l'administration se fera préférablement dans les centres de greffe de cellules souches homologués par Santé Canada et par la FACT. L'administration du traitement en consultation externe est possible pourvu que l'infrastructure pour ce faire ait été mise en place. L'homologation de la FACT n'est pas uniforme au Canada.</p> <p>Les entreprises promotrices travailleront avec tout centre de transplantation dont les normes de pratique répondent aux exigences de l'homologation par la FACT.</p> <p>Tous les centres de greffe de cellules souches sont homologués par Santé Canada, et la plupart le sont déjà également par la FACT. Ceux qui ne sont pas encore homologués par la FACT pourraient tenter de justifier auprès du fabricant qu'ils peuvent administrer les thérapies par cellules CAR-T, donc il est possible que l'administration dans ces centres puisse se faire.</p> <p>Un clinicien expert remarque que dans un centre, toutes les entreprises ont communiqué auprès des cliniciens en affirmant qu'ils n'avaient plus besoin de détenir une homologation de la FACT. Cependant, leur programme doit respecter les normes de la FACT, ce qui implique dans les faits que ce centre est habitué à effectuer des aphèreses pour prélever des cellules souches ou des perfusions de lymphocytes issus de donneurs.</p>
<p>Au Canada, l'accès aux services de thérapie par cellules CAR-T est limité. Même si l'accès s'améliore, le financement de déplacements interprovinciaux ou internationaux reste nécessaire dans bon nombre de régions du Canada.</p> <p>En raison du nombre limité de sites et de leur répartition géographique, les patients pourraient devoir se déplacer pour recevoir leur traitement. Il est donc nécessaire de disposer d'accords interprovinciaux pour assurer un accès équitable au traitement, mais aussi aux deux autres thérapies par cellules CAR-T déjà autorisées dans le traitement du LDGCB.</p>	<p>Le CEEP prend acte des problèmes d'accès aux thérapies par cellules CAR-T, qui devront être examinés par les provinces lors de la mise en œuvre du traitement par le liso-cel.</p>
<p>Les sites d'administration pourraient avoir des problèmes de capacité et de faisabilité pour être homologués par plus d'un fabricant de thérapies par cellules CAR-T (formation, vérifications continues, protocoles légèrement différents).</p>	<p>Le CEEP prend acte des problèmes de capacité, de formation et de processus.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Algorithme de financement (oncologie seulement)	
<p>Le médicament pourrait prendre la place des médicaments de comparaison dans le traitement.</p> <p>Dans quelles circonstances préférerait-on utiliser le liso-cel plutôt que les thérapies par cellules CAR-T actuellement remboursées?</p> <p>Existe-t-il suffisamment de données probantes cliniques pour recommander une thérapie par cellules CAR-T plutôt qu'une autre, que ce soit pour la population générale ou pour un sous-groupe en particulier?</p> <p>Si ce médicament est offert au même prix que le tisa-cel ou l'axi-cel, les remplacera-t-il?</p>	<p>Les cliniciens experts et le CEEP ne s'attendent pas à ce que le liso-cel soit meilleur que les autres thérapies par cellules CAR-T. Il pourrait cependant être offert à une population plus large de patients présentant des atteintes au SNC.</p> <p>Même si ce traitement semble avoir un meilleur profil d'innocuité, les experts s'accordent pour dire que cela pourrait être dû à une meilleure compréhension de la prise en charge optimisée du SLC et de l'ICANS par les cliniciens, ce qui entraînerait l'obtention de meilleurs résultats. Les données probantes ne permettent cependant pas d'appuyer une hypothèse avec certitude.</p> <p>Un autre expert mentionne qu'aucune donnée probante clinique claire ne permet de recommander une thérapie par cellules CAR-T plutôt qu'une autre pour les indications communes. Cependant en pratique, certains centres pourraient choisir de travailler en collaboration avec un nombre restreint de fabricants afin de réduire au minimum les exigences contractuelles et les exigences spécifiques à un fabricant en particulier (c'est-à-dire qu'il est possible qu'un fabricant soit préféré pour des raisons logistiques).</p>
<p>Cet espace thérapeutique est complexe et comporte de multiples cycles de traitement, des sous-populations ou des produits concurrents, parmi lesquels le tisa-cel et l'axi-cel.</p>	<p>Le CEEP prend acte de la complexité de l'espace thérapeutique.</p>
<p>Autres aspects :</p> <p>Préoccupations autour des sites d'administration qui manipulent les thérapies par cellules CAR-T de trois fabricants différents; coûts additionnels en raison de la non-utilisation de sites quand des patients partent à l'extérieur de leur province de résidence pour obtenir leur traitement.</p>	<p>Le CEEP prend acte des problèmes de capacité et des coûts additionnels potentiels.</p>
Prestation de soins	
<p>Comme avec les autres thérapies par cellules CAR-T, les hospitalisations pour cause d'évènement indésirable, qui peuvent comprendre une admission aux soins intensifs, ne sont pas rares.</p> <p>Le profil d'effets indésirables du traitement est-il significativement différent de celui des thérapies par cellules CAR-T actuellement remboursées?</p> <p>Le SLC est parfois pris en charge avec du tocilizumab. Le tocilizumab figure sur la liste du site Web Pénurie de médicaments Canada en raison de son utilisation dans le traitement de la COVID-19, avec une date de résolution prévue pour le 31 décembre 2021.</p> <p>Est-il possible d'utiliser un autre traitement pour prendre en charge le SLC si l'on n'a pas accès à du tocilizumab? Les centres de traitements devraient-ils s'assurer d'avoir accès à du tocilizumab avant de commencer à administrer le liso-cel (ou toute autre thérapie par cellules CAR-T)?</p>	<p>Le CEEP et les cliniciens experts s'accordent pour dire que le liso-cel pourrait avoir un meilleur profil d'innocuité, mais la question n'est pas tranchée. Pour l'instant, il serait important de se focaliser sur la proportion de patients traités en consultation externe lors de l'étude TRANSCEND.</p> <p>L'utilisation du tocilizumab et les pénuries éventuelles pour ce médicament sont problématiques étant donné que les entreprises exigent d'avoir deux doses à portée de main pour chaque patient. L'utilisation du siltuximab a été envisagée par certains cliniciens en cas de grave pénurie. Il serait utile à l'avenir d'avoir accès à un biosimilaire du tocilizumab.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Aspects systémique et économique	
<p>La thérapie par cellules CAR-T est dispendieuse et son administration nécessite des ressources importantes. Comme les patients atteints d'un LDGCB sont potentiellement déjà admissibles à une thérapie par cellules CAR-T au Canada, le GCP aimerait savoir dans quelle mesure la population de patients admissibles va augmenter (en supposant qu'il n'y ait aucune contrainte d'administration) si le liso-cel est remboursé.</p>	<p>Le CEEP reconnaît les problèmes de financement des thérapies par cellules CAR-T.</p>
<p>L'accès à une thérapie par cellules CAR-T peut nécessiter un déplacement interprovincial. Le fabricant devrait offrir un programme d'aide pour financer les frais de déplacement encourus par les patients jusqu'à ce que l'accès au traitement soit généralisé dans l'ensemble du Canada.</p> <p>En raison du nombre limité de sites et de leur répartition géographique, les patients pourraient devoir se déplacer pour recevoir leur traitement. Il est donc nécessaire de disposer d'accords interprovinciaux pour assurer un accès équitable au traitement, mais aussi aux deux autres thérapies par cellules CAR-T déjà autorisées dans le traitement du LDGCB.</p>	<p>Le CEEP reconnaît les problèmes liés aux déplacements et à l'accès équitable au traitement dans l'ensemble des provinces et territoires.</p>
<p>Le tisa-cel et l'axi-cel sont déjà remboursés au Canada dans le traitement du LDGCB R/R après au moins deux traitements antérieurs.</p> <p>Les prix ont été négociés pour ces deux traitements dans la même indication.</p>	<p>Le CEEP reconnaît que d'autres thérapies par cellules CAR-T sont déjà accessibles.</p>
<p>On ne dispose pas d'un rapport cout/efficacité du traitement fondé sur des données d'utilisation à long terme.</p> <p>On ne connaît pas l'ampleur du fardeau et du cout en personnel pour traiter les cellules pour un troisième produit et maintenir le niveau d'expertise.</p> <p>Certaines préoccupations quant aux renseignements personnels des patients et à la propriété des cellules des patients existent, étant donné que les cellules CAR-T sont fabriquées par des entreprises établies aux États-Unis et donc non régies par les lois du Canada (ce qui est aussi le cas pour les autres thérapies par cellules CAR-T remboursées par les régimes publics d'assurance médicaments).</p>	<p>Le CEEP prend acte des problèmes relatifs au rapport cout/efficacité du traitement à long terme, aux exigences en matière de ressources humaines et à la protection des renseignements personnels des patients.</p>

axi-cel = axicabtagène ciloleucel; BR = bendamustine-rituximab; CAR = récepteur antigénique chimérique (*chimeric antigen receptor*); CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; DHAP = dexaméthasone, dose élevée de cytarabine, cisplatine; FACT = Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy; GCP = Groupe consultatif provincial; GDP = gemcitabine, dexaméthasone, cisplatine; ICANS = syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*); ICE = ifosfamide, carboplatine, étoposide; LBHG = lymphome B de haut grade; LDGCB = lymphome diffus à grandes cellules B; LLC = leucémie lymphoïde chronique; LNH = lymphome non hodgkinien; LPL = lymphome à petits lymphocytes; R/R = réfractaire ou en rechute; SLC = syndrome de libération de cytokines; SNC = système nerveux central; TEP = tomographie par émission de positrons; tisa-cel = tisagenlecleucel; TRC = taux de réponse complète

Données probantes cliniques

Description des études

Le présent rapport porte sur une étude clinique évaluant l'innocuité et l'efficacité du liso-cel en traitement de troisième intention ou plus du LDGCB R/R. L'étude TRANSCEND-NHL-001 (appelée ci-après « étude TRANSCEND ») est une étude multicentrique de phase I menée en mode ouvert chez un seul groupe de patients (avec un plan adaptatif) aux États-Unis. La population incluse dans l'étude est composée de patients atteints d'un LDGCB NS (*de novo*, naissant d'un LF ou naissant d'un LNH indolent), d'un LBHG avec réarrangements des gènes *MYC* (*myelocytomatosis oncogene*) et *BCL2* (*B-cell lymphoma 2*) et/ou *BCL6* (*B-cell lymphoma 6*), d'un LMPGCB ou d'un LF3B. Les patients étaient admissibles si leur maladie était R/R après au moins deux traitements antérieurs, qu'ils avaient un IF ECOG compris entre 0 et 2, que leur maladie était positive à la TEP, qu'ils présentaient une atteinte secondaire au SNC et qu'ils avaient reçu une greffe autologue de cellules souches ou une allogreffe de cellules souches. Les patients qui présentaient une atteinte primaire au SNC et avaient reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les 90 jours précédant la leucaphérèse étaient exclus. Le plan adaptatif de l'étude permettait de passer de la phase de détermination de la dose (chez des groupes de patients) à la phase de confirmation de la dose puis à des groupes de confirmation de la dose. L'étude évalue 3 schémas posologiques : la dose 1 est de 50×10^6 lymphocytes T CAR+, la dose 2 de 100×10^6 lymphocytes T CAR+ et la dose 3 de 150×10^6 lymphocytes T CAR+; de ces trois schémas, c'est la dose 2 qui a été retenue pour l'indication actuellement en cours d'évaluation, pour l'usage clinique et pour l'approbation réglementaire. Les patients participant à l'étude TRANSCEND ont en moyenne 60 ans (médiane : 63 ans) et sont globalement en relativement bonne santé.

Après leur inscription, les patients subissent une leucaphérèse afin de permettre la fabrication du produit, soit le JCAR017/liso-cel (un traitement anticancéreux à action générale de transition est autorisé), puis ils doivent obtenir un résultat positif à l'examen de TEP. Une fois le produit fabriqué, les patients reçoivent une chimiothérapie de lymphodéplétion par la combinaison fludarabine et cyclophosphamide, puis une ou deux doses de JCAR017/liso-cel administrées par perfusion intraveineuse le 1^{er} jour. À partir du 29^e jour, les patients sont suivis dans le cadre de l'étude pendant deux ans après l'administration de la dernière dose de liso-cel afin d'évaluer l'innocuité du traitement, la progression de la maladie et la survie des patients. Des 427 patients sélectionnés (341 dans la cohorte atteinte d'un LDGCB), 344 ont subi la leucaphérèse (population en intention de traiter), parmi lesquels 50 n'ont pas pu recevoir de traitement, 25 ont reçu un traitement non conforme et 269 ont reçu le liso-cel (groupe atteint d'un LDGCB traité) et ont fait l'objet d'une évaluation à la date limite de collecte des données du 12 août 2019. L'analyse principale a été menée chez la population d'analyse primaire, constituée des patients ayant reçu la dose 2 du schéma posologique.

Les critères d'évaluation principaux comprennent les EI et le TRO selon l'évaluation d'un comité d'examen indépendant (CEI). Les critères d'évaluation secondaires comprennent le TRC (selon l'évaluation du CEI), la durée de la réponse (DDR), la SSP et la SG. Le TRO correspond à la proportion de patients dont la meilleure réponse globale est soit une réponse complète ou une réponse partielle, selon les critères 2014 de Lugano. L'analyse statistique séquentielle commence par le test d'une première hypothèse correspondant à un TRO de 40 % ou moins. On passe ensuite au test de la deuxième hypothèse, uniquement après le rejet de l'hypothèse nulle pour le test de la première hypothèse, et ainsi de suite. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité ont été résumés. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour

estimer la DDR et les taux de SSP et de SG après 6, 12, 18 et 24 mois. Le taux de réussite de la fabrication au moyen du processus de fabrication proposé pour un usage commercial est de 90,0 %, et le temps médian écoulé entre la leucaphérèse et la disponibilité du JCAR017/liso-cel est de 24,0 jours (entre 17 et 51 jours).

Efficacité

Au sein de la population de patients atteints d'un LDGCB (LDGCB NS, LBHG ou naissant d'un LF) ayant reçu au moins deux traitements antérieurs et affectés au groupe recevant le schéma posologique recommandé à la dose 2 (soit 100×10^6 lymphocytes T CAR+), le TRO chez la population d'analyse primaire (critère d'évaluation principal) est de 74,4 % (IC à 95 % de 66,2 % à 81,6 %), l'hypothèse nulle correspondant à un TRO de 40 % ou moins. Le TRC (critère d'évaluation secondaire clé) chez la population d'analyse primaire est de 54,1 % (IC à 95 % de 45,3 % à 62,8 %; valeur unilatérale de $p < 0,0001$). Les analyses de sensibilité effectuées selon le protocole ont donné des résultats similaires. Le groupe de patients ayant subi la leucaphérèse (population en intention de traiter) comprend des patients qui ont reçu un produit non conforme (N = 25) ainsi que des patients qui n'ont reçu aucun traitement (N = 50). La principale raison pour ne pas avoir reçu le traitement était la mort (N = 33), la plupart du temps en raison de la progression de la maladie (N = 27). Selon l'évaluation du CEI, le TRO du groupe ayant subi la leucaphérèse est de [REDACTED], et son TRC de [REDACTED]. La limite inférieure de chaque IC était égale ou supérieure à l'hypothèse nulle utilisée pour la population d'analyse primaire (40 % et 20 %, respectivement). Après une durée médiane de suivi de [REDACTED] mois, la SSP médiane est de 4,8 mois (IC à 95 % de 4,3 à 7,3 mois). Après une durée médiane de suivi de la survie de 18,8 mois, la SG médiane est de 14,0 mois (IC à 95 % de 11,1 à 21,1 mois). Les taux de survie estimés à 6 mois et à 12 mois sont de 70,2 % (IC à 95 % de 65,0 % à 74,8 %) et 54,0 % (IC à 95 % de 48,5 % à 59,2 %), respectivement. Seulement 7 des 269 patients n'ont jamais été hospitalisés. Dix-neuf patients (7,1 %) ont été admis aux soins intensifs, avec une durée de séjour comprise entre 2 et 88 jours.

Les résultats de l'évaluation de la QVLS se sont améliorés pendant le traitement par le liso-cel, même si les domaines évalués n'ont pas tous atteint le seuil de signification statistique par rapport à une différence minimale d'importance et qu'ils n'ont pas été inclus dans l'ajustement effectué pour tenir compte de la multiplicité.

Effets néfastes (innocuité)

Les EI apparus en cours de traitement les plus souvent signalés sont la neutropénie (169 patients sur 269; 62,8 %), l'anémie (129 patients sur 269; 48,0 %) et la fatigue (119 patients sur 269; 44,2 %), suivis du SLC (113 patients sur 269; 42,0 %). Le SLC est également l'EI grave le plus souvent signalé (chez 44 patients sur 269; 16,4 %), mais des SLC de grade 3 ou plus n'ont été observés que chez 6 patients sur 269 (2,2 %). Le deuxième EI grave apparu en cours de traitement signalé le plus souvent est l'encéphalopathie ([REDACTED]), qui est l'effet toxique neurologique le plus fréquent selon l'évaluation du chercheur. Tous les autres EI graves apparus en cours de traitement ont été signalés chez moins de 5 % des patients. Un SLC de grade 3 ou plus s'est produit chez 6 des 269 sujets (2,2 %); des effets toxiques neurologiques de grade 3 ou plus se sont produits chez 27 des 269 patients (10,0 %) selon l'évaluation du chercheur, mais aucun SLC ni effet toxique neurologique selon l'évaluation du chercheur de grade 5 n'a été signalé. Les admissions aux soins intensifs ont été rares. Pendant leur hospitalisation initiale, 19 des 269 patients (7,1 %) ont été admis aux soins intensifs, le nombre médian de jours passés dans ce service étant de [REDACTED]. En tenant compte de toutes les hospitalisations jusqu'à la fin de l'étude, [REDACTED] ont été

admis aux soins intensifs, le nombre médian de jours passés dans ce service étant de 8 jours (entre 1 et 56 jours).

Évaluation critique

La principale limite de l'étude TRANSCEND vient de son plan à un seul groupe de traitement, sans groupes de référence. Au lieu d'utiliser un traitement de comparaison directe existant, les chercheurs mesurent le critère d'évaluation principal (TRO) par rapport à une hypothèse nulle (dans la population d'analyse primaire) consistant en un TRO de 40 % ou moins, l'autre hypothèse étant un TRO supérieur à 40 % avec une ampleur de l'effet de 25 % (TRO = 65 %). Le test des hypothèses et l'ajustement pour tenir compte de la multiplicité ne sont effectués que chez la population d'analyse primaire, ce qui peut induire une incertitude dans l'estimation de l'effet chez les autres groupes (groupe ayant subi la leucaphérèse [population en intention de traiter] et groupe atteint d'un LDGCB traité). Le plan en mode ouvert peut également augmenter l'incertitude relative aux résultats rapportés par les patients (QVLS), ce qui introduit un biais en raison de la subjectivité de cette évaluation en l'absence d'insu (tant chez les patients que chez les chercheurs). Par ailleurs, les critères relatifs à la QVLS sont évalués à titre de critères secondaires sans ajustement pour tenir compte de la multiplicité et avec une diminution de la taille de l'échantillon aux derniers points d'évaluation, ce qui diminue la précision de l'analyse à cause du plus petit nombre de patients pris en compte pour cette analyse. On ne connaît pas l'ampleur de l'effet des traitements anticancéreux (traitement de transition) sur les résultats évalués lors de l'étude TRANSCEND chez les patients qui ont reçu le liso-cel. Les analyses de sensibilité effectuées sur la population ayant subi la leucaphérèse selon l'analyse prévue au protocole, l'histologie de la maladie et la réponse au traitement évaluée par le chercheur appuient la robustesse des résultats. Aucun effet sur les différents sous-groupes ne fournit de renseignements étant donné la petite taille de l'échantillon, qui ne comprend que la population d'analyse primaire.

Les problèmes de généralisabilité des résultats proviennent des différences entre la population de patients inclus dans l'étude TRANSCEND, qui est plutôt jeune (moyenne d'âge de 60,1 ans dans le groupe atteint d'un LDGCB traité, contre une moyenne d'âge de 65 ans d'après les lignes directrices de pratique clinique et les examens cliniques) et présente moins de risques au départ (seulement 4 patients de la population atteinte d'un LDGCB traité avaient un IF ECOG de 2). Cela concorde avec l'avis des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, lors de leur évaluation des similitudes entre la population incluse dans l'étude TRANSCEND et la population qu'il est probable de rencontrer dans la pratique clinique au Canada. Toutefois, on ne connaît pas avec certitude les répercussions de ces éléments sur la mise en œuvre globale du traitement. Parmi les autres problèmes de généralisabilité, on compte le petit nombre de patients atteints d'un LF3B, d'un LDGCB naissant de lymphomes indolents autres qu'un lymphome folliculaire ou d'un lymphome secondaire du SNC inclus dans l'étude TRANSCEND. En raison de ces petits nombres, il est difficile de tirer des conclusions sur l'effet du liso-cel chez ces populations. De plus, la durée relativement courte de suivi pour l'analyse principale de l'étude sur la population d'analyse primaire (durée médiane de 11,5 mois chez le groupe atteint d'un LDGCB traité au moment de la date limite de collecte des données, soit le 12 août 2019) peut être source d'incertitude quant aux estimations de l'effet et à la généralisabilité des résultats sur la durée. Des données complémentaires recueillies le 19 juin 2020 (durée médiane de suivi de 19,1 mois) et le 4 janvier 2021 (durée médiane de suivi de 19,9 mois) permettent d'atténuer ce problème.

Comparaisons indirectes

Deux comptes-rendus portant sur trois CTI ont été soumis par le promoteur. Les deux premières CTI comparent les données probantes individuelles des patients inclus dans une étude à groupe unique (étude TRANSCEND) et les données groupées de deux publications évaluant le tisa-cel et l'axi-cel, respectivement. Dans ces deux comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAIC) sans comparateur commun (l'une entre le liso-cel et le tisa-cel et l'autre entre le liso-cel et l'axi-cel), les patients sont atteints d'un LGCB R/R, avec des sous-types de lymphomes communs aux trois groupes de données probantes (LDGCB NS, LBHG et lymphome naissant d'un LF). Le deuxième compte-rendu soumis (CTI-2) porte sur une MAIC sans comparateur commun entre les données individuelles des patients ayant participé à l'étude TRANSCEND et les données groupées de l'étude SCHOLAR-1, menée auprès d'une population de patients atteints d'un LDGCB ayant reçu des traitements de sauvetage. Les sous-types de lymphomes inclus dans la CTI-2 (donc ceux qui étaient communs aux deux ensembles de données probantes) sont le LDGCB, le LMPGCB et le lymphome naissant d'un LF.

Lors de la comparaison du liso-cel et du tisa-cel, après l'appariement et la pondération de 6 facteurs cliniques, le TRO obtenu lors de l'analyse primaire présente un rapport des cotes (RC) en faveur du liso-cel par rapport au tisa-cel (RC de 2,77; IC à 95 % de 1,63 à 4,73; $p < 0,001$). Pour ce qui est du TRC, le RC penche significativement en faveur du liso-cel par rapport au tisa-cel (RC de 1,92; IC à 95 % de 1,17 à 3,17; $p = 0,010$). En matière de survie, les résultats des MAIC montrent une plus longue SSP médiane et une plus longue SG médiane pour le liso-cel que pour le tisa-cel. Ainsi, la SSP médiane du groupe du liso-cel est de 6,7 mois (IC à 95 % de 3,5 à *non atteinte*) alors que celle du tisa-cel est de 2,8 mois (IC à 95 % de 2,3 à 4,2), et le taux de progression de la maladie ou de mortalité est significativement plus faible avec le liso-cel qu'avec le tisa-cel (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,66; IC à 95 % de 0,47 à 0,92; $p = 0,013$). De même, le liso-cel a une SG médiane de 28,9 mois (IC à 95 % de 19,9 à *non atteinte*), comparativement à 11,7 mois (IC à 95 % de 7,2 à *non atteinte*) pour le tisa-cel. Dans cette comparaison, le taux de mortalité est significativement plus faible avec le liso-cel qu'avec le tisa-cel (RRI de 0,66; IC à 95 % de 0,46 à 0,93; $p = 0,019$).

Dans la CTI portant sur la comparaison du liso-cel et de l'axi-cel, les résultats de la MAIC ne permettent de dégager aucune différence significative quel que soit le critère d'évaluation examiné (TRO, TRC, SSP ou SG).

Une CTI soumise par le promoteur compare le liso-cel à une chimiothérapie de sauvetage dans une MAIC évaluant la SG, le TRC et le TRO. Dans le scénario de référence comprenant un appariement et une pondération selon sept facteurs cliniques, pour l'étude TRANSCEND, la SG médiane est de 21,1 mois (IC à 95 % de 12,1 à *non atteinte*), avec une taille réelle d'échantillon de 142 patients (sur un effectif d'origine de 257 patients); l'analyse donne un RRI de 0,47 (IC à 95 % de 0,37 à 0,60) par rapport à la chimiothérapie de sauvetage. L'étude SCHOLAR ne comporte pas d'évaluation de la SSP. La SG médiane non ajustée est de 27,3 mois (IC à 95 % de 16,8 à *non atteinte*) pour le liso-cel (N = 257) et de 6,0 mois (IC à 95 % de 5,6 à 6,8) pour la chimiothérapie de sauvetage (N = 603). Après un ajustement pour 7 facteurs cliniques, le TRC au traitement par le liso-cel est de 49,2 % avec une taille réelle de l'échantillon de 142 patients; l'effet du traitement sur le TRC après appariement et ajustement est plus important qu'avec la chimiothérapie de sauvetage (TRC de 7,0 %; N = 523), avec un RC de 12,89 (IC à 95 % de 8,04 à 20,68; $p < 0,001$). On ne dispose d'aucune donnée sur les effets néfastes pour la CTI-2.

En matière d'effets néfastes, le liso-cel entraîne moins d'EI d'intérêt (SLC, effets toxiques neurologiques et neutropénie, notamment) que l'axi-cel ou le tisa-cel. Par comparaison avec le tisa-cel, le liso-cel entraîne une plus faible probabilité de SLC (RC de 0,52; IC à 95 % de 0,31 à 0,87) et de cytopénie de longue durée (RC de 0,43; IC à 95 % de 0,26 à 0,73); cependant les autres EI sont similaires entre les deux traitements. Par comparaison avec l'axi-cel, le liso-cel entraîne une plus faible probabilité de SLC (RC de 0,03; IC à 95 % de 0,01 à 0,07), d'effets toxiques neurologiques (RC de 0,16; IC à 95 % de 0,08 à 0,32), de neutropénie fébrile (RC de 0,09; IC à 95 % de 0,03 à 0,28), de thrombocytopénie de longue durée (RC de 0,34; IC à 95 % de 0,13 à 0,86), d'infections (RC de 0,19; IC à 95 % de 0,07 à 0,47) et d'EI de grade 3 ou plus (RC de 0,04; IC à 95 % de 0,01 à 0,19). La CTI comparant le liso-cel et la chimiothérapie de sauvetage ne comporte aucune donnée sur les effets néfastes.

Les deux comptes-rendus de CTI comparent les données individuelles des patients ayant participé à une étude clinique à un seul groupe de traitement (l'étude TRANSCEND) aux données groupées issues d'études d'observation. Le premier compte-rendu porte sur une CTI comparant le liso-cel à l'axi-cel (étude ZUMA-1) et une autre CTI comparant le liso-cel au tisa-cel (étude JULIET). Le second compte-rendu porte sur une CTI comparant le liso-cel à une chimiothérapie de sauvetage (issue de l'étude SCHOLAR-1). Toutes les CTI utilisaient un modèle de MAIC sans comparateur commun. La principale limite des MAIC sans comparateur commun réside dans le manque d'inclusion de variables pronostiques pertinentes et de caractéristiques pouvant modifier l'effet du traitement, mais qui ne sont pas incluses dans le processus de pondération. Les différences des caractéristiques initiales de certaines variables entre les études incluses portent à croire que d'autres facteurs parasites pourraient être présents, et que ces facteurs pourraient être répartis inégalement entre les groupes. Dans les deux CTI, les auteurs tentent d'obtenir toutes les variables pronostiques et toutes les caractéristiques possibles pouvant modifier l'effet du traitement à inclure dans le processus de pondération de la MAIC. Ce travail de recherche des facteurs cliniques pertinents a été fondé sur les données et comprend une recherche documentaire et des observations de cliniciens. Cependant, comme le mentionnent les auteurs, il est possible de rater des facteurs pertinents avec les méthodes fondées sur les données et l'on n'a aucune garantie d'avoir repéré tous les facteurs pertinents. Des différences importantes ont été constatées entre les variables mesurées (âge, score de l'International Prognostic Index et IF ECOG, notamment), ce qui peut augmenter encore davantage le risque de biais. La taille réelle de l'échantillon a diminué de façon importante pour les deux CTI, ce qui fournit une indication du volume de données perdues en raison du processus d'appariement et d'ajustement, qui introduit de l'incertitude et qui trahit l'hétérogénéité des études d'origine. Des préoccupations quant aux potentielles violations des hypothèses des risques proportionnels ont été formulées pour ce qui concerne le temps écoulé avant l'évènement dans des critères d'évaluation comme la SG dans la CTI-1. Dans l'ensemble, les populations de patients atteints d'un LGCB R/R du groupe de la chimiothérapie de sauvetage ont eu de mauvais résultats (par exemple, une SG proche d'une valeur médiane de 6 mois). La comparaison des traitements utilisés chez ces populations par rapport aux thérapies novatrices par cellules CAR-T pourrait signifier des différences de risque au départ et une généralisabilité incertaine des effets estimés du traitement.

Autres données probantes pertinentes

Une étude en cours (étude TRANSCEND WORLD) est incluse dans le présent rapport à titre d'« autres données probantes pertinentes ». Il s'agit d'une étude clinique multicentrique de phase II à un seul groupe de traitement menée en mode ouvert chez plusieurs cohortes de

patients, et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du liso-cel chez des patients adultes atteints d'un LDGCB NS (*de novo* ou naissant d'un LF), d'un LBHG avec réarrangements des gènes *MYC* et *BCL2* et/ou *BCL6* de type histologique LDGCB ou d'un LF3B (cohorte européenne n° 1; patients ayant subi la leucaphérèse N = 1) et chez des patients atteints d'un LDGCB et qui ne sont pas admissibles à une greffe (cohorte japonaise n° 3, patients ayant subi la leucaphérèse N = 14). Ces deux cohortes ont inclus 37 patients qui ont subi la leucaphérèse, 17 qui ont reçu le JCAR017 (liso-cel) ou d'autres produits non conformes et 20 qui ont finalement reçu le JCAR017 (liso-cel). L'âge médian des patients de cette cohorte est relativement bas (58 ans) et seulement 4 patients avaient un IF ECOG de 2.

L'étude a atteint son objectif principal en matière d'efficacité, avec un TRO selon l'évaluation du CEI de 40,1 % dans le groupe d'évaluation de l'efficacité, rejetant par conséquent l'hypothèse nulle d'un TRO de 40 % ou moins (valeur unilatérale de $p = 0,020$). Dans le groupe de patients ayant reçu le liso-cel, le TRO selon l'évaluation du CEI est de 40,1 %. Dans l'ensemble, la SSP médiane estimée selon la méthode de Kaplan-Meier est de 6,39 mois. La SG médiane estimée selon la méthode de Kaplan-Meier est de 6,39 mois et la durée médiane de suivi est de 6,39 mois (IC à 95 % de 3,09 à 9,33). Un seul des 37 patients a été admis aux soins intensifs. Les EI apparus en cours de traitement les plus souvent signalés sont la neutropénie, l'anémie et la pyrexie. Les EI graves apparus en cours de traitement les plus souvent signalés sont le SLC et l'aphasie. Les décès observés parmi l'ensemble des patients inscrits à l'étude étaient principalement dus à la progression de la maladie. Les effets néfastes notables les plus fréquents, connus pour être associés aux thérapies par cellules CAR-T, sont le SLC, la cytopénie de longue durée, les effets toxiques neurologiques selon l'évaluation du chercheur et l'hypogammaglobulinémie.

Les limites de cette étude sont du même ordre que celles de l'étude TRANSCEND, notamment le manque de groupe témoin qui rend la formulation de conclusions sur l'efficacité et l'innocuité difficile. Parmi les autres limites d'ordre méthodologique, on compte la petite taille de l'échantillon et la courte durée de suivi. Le plan en mode ouvert pourrait aussi introduire un biais dans l'interprétation des résultats. La population de l'étude comprenait un patient ayant un IF ECOG de 2, et aucun des patients n'était atteint d'un lymphome du SNC au début de l'étude. Comme indiqué dans l'étude, un lymphome secondaire du SNC pourrait être apparu chez des patients pendant l'étude, mais aucun cas n'a été confirmé. Cette population très précise de patients pourrait compliquer les généralisations aux patients atteints d'une maladie présentant un fardeau plus important.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 3 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Arbre de décision, suivi d'un modèle à survie partitionnée avec un composant de mélange avec taux de guérison
Population cible	Adultes atteints d'un LGCB R/R chez qui au moins deux traitements antérieurs ont échoué

Aspect	Description
Traitements	Lisocabtagène maraleucel (liso-cel; Breyanzi)
Prix indiqué	501 900 \$ par administration
Cout du traitement	501 900 \$ par administration
Comparateurs	Axicabtagène ciloleucel (axi-cel; Yescarta) Tisagenlecleucel (tisa-cel; Kymriah) Chimiothérapie de sauvetage, soit un ensemble de chimiothérapies comprenant les combinaisons GDP, DHAP, ICE, la gemcitabine en monothérapie et la cyclophosphamide-étoposide par voie orale
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (50 ans)
Principales sources de données	Les données sur l'efficacité clinique proviennent des études TRANSCEND (liso-cel), JULIET (tisa-cel), ZUMA-1 (axi-cel) ou SCHOLAR-1 (chimiothérapie de sauvetage). L'efficacité relative a été évaluée à partir d'une comparaison naïve et de trois MAIC par paires sans comparateur commun.
Résultats présentés	RCED = 127 679 \$ l'AVAQ par comparaison avec la chimiothérapie de sauvetage (gain d'AVAQ de 3,32; couts différentiels de 423 404 \$). Le tisa-cel est largement dominé par la chimiothérapie de sauvetage et le liso-cel (RCED plus élevé et efficacité moindre). L'axi-cel est dominé par le liso-cel (plus coûteux et moins efficace).
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les estimations de l'efficacité comparative proviennent de 3 MAIC, qui sont associées à un fort degré d'incertitude en raison des populations de patients très différentes, de l'hétérogénéité des patients ayant pu être appariés, du petit nombre de patients ayant reçu le liso-cel inclus dans les analyses appariées et de l'absence de paramètres de pondération clés pour les MAIC. • Comme plusieurs MAIC ont été utilisées pour effectuer la comparaison économique, l'analyse séquentielle ne convenait pas pour comparer les traitements; il aurait fallu présenter les comparaisons par paires tenant compte des caractéristiques spécifiques et des données issues de chacune des MAIC afin de documenter chaque comparaison au lieu de fournir une estimation unique de l'efficacité du liso-cel déterminée par le promoteur. • Le composant mélange avec taux de guérison du modèle du promoteur est associé à une incertitude substantielle. Bien que la thérapie par cellules CAR-T ait le potentiel d'être curative, il y a peu de données probantes à long terme pour confirmer cette hypothèse à l'heure actuelle. • L'utilisation de données d'essais par le promoteur pour renseigner les caractéristiques avant traitement biaise les résultats en faveur du liso-cel par rapport aux autres thérapies par cellules CAR-T. À partir des données des essais, le promoteur a supposé que █ des patients recevant le liso-cel passent la période préalable au traitement et reçoivent effectivement le traitement (et en tirent les bénéfices), contre 90 % pour l'axi-cel et 75 % pour le tisa-cel; cependant, seulement █ des patients ayant reçu le liso-cel ont été comptés pour les couts, contre 90 % pour l'axi-cel et 70 % pour le tisa-cel. Ces données proviennent d'essais ayant des critères d'admissibilité différents, ce qui entraîne des différences qui ne seraient pas observées dans la pratique clinique. D'après les discussions avec les cliniciens experts, estimer les différences de proportions de patients qui recevront le traitement selon le type de thérapie par cellules CAR-T comporte de grandes incertitudes. De plus, il est inapproprié de supposer qu'il existe des différences d'augmentation des couts des médicaments entre les thérapies par cellules CAR-T. • D'après les observations de cliniciens experts, les différences en matière d'événements indésirables portant à croire que l'axi-cel est associé à des couts beaucoup plus élevés que le tisa-cel et le liso-cel sont vraisemblablement surestimées. On s'attend à ce que les couts liés aux événements indésirables soient similaires entre les différentes thérapies par cellules CAR-T.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • En raison des limites des données probantes cliniques et du modèle fournis, l'ACMTS n'a pas été en mesure de déterminer un scénario de référence permettant d'estimer le rapport cout/efficacité du liso-cel par rapport à une chimiothérapie de sauvetage ou aux autres thérapies par cellules CAR-T. • L'ACMTS a effectué une série d'analyses exploratoires qui indiquent que les résultats du modèle dépendent fortement des hypothèses relatives aux traitements préalables, à l'efficacité et l'innocuité comparatives et aux coefficients d'utilité liés aux états de santé. Dans ces analyses exploratoires, le RCED du liso-cel était compris entre 115 000 \$ l'AVAQ et plus de 13 millions de dollars l'AVAQ. • Dans l'un des scénarios, le liso-cel ne se trouvait même pas à la limite cout/efficacité (c'est-à-dire qu'il était plus coûteux pour un nombre équivalent ou moindre d'AVAQ que les autres thérapies par cellules CAR-T).

AV = années de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; DHAP = cytarabine-dexaméthasone-cisplatine; GDP = gemcitabine-dexaméthasone-cisplatine; ICE = carboplatine-étoposide-ifosfamide; LGCB = lymphome à grandes cellules B; MAIC = comparaisons indirectes ajustées par appariement (*matched-adjusted indirect comparison*); RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : le promoteur a supposé que les parts de marché des traitements ne dépendaient pas des différences d'indications autorisées, les patients atteints d'un LGCB réfractaire n'ont pas été pris en considération, il existe des incertitudes quant aux différences d'hypothèses au sujet des traitements préalables entre les produits de thérapie par cellules CAR-T, et les résultats individuels de chaque essai de thérapie par cellules CAR-T pourraient ne pas refléter le profil d'EI observé dans la pratique clinique au Canada. Dans ses nouvelles analyses, l'ACMTS a inclus la prise en compte des patients atteints d'une maladie réfractaire parmi ceux qui étaient admissibles à des thérapies par cellules CAR-T, a supposé que toutes ces thérapies nécessitaient des traitements préalables équivalents à ceux prévus avant l'administration du liso-cel, et a ajusté les probabilités d'EI pour correspondre aux plus récentes sources de données.

Bien que le promoteur ait estimé que le liso-cel entraînerait un impact budgétaire de 3 183 747 \$ sur trois ans, d'après les nouvelles analyses combinées de l'ACMTS, le remboursement du liso-cel chez la population correspondant à l'indication autorisée pourrait être associé à une augmentation budgétaire de 655 908 \$ la première année, de 4 014 550 \$ la deuxième année et de 2 208 224 \$ la troisième année, pour un cout différentiel total sur trois ans de 6 878 682 \$ pour les régimes d'assurance médicaments.

Préoccupations éthiques

Une analyse documentaire sur les préoccupations éthiques en lien avec l'utilisation du liso-cel dans le traitement du LGCB R/R a été effectuée. Le contenu portant sur l'éthique de publications empiriques et normatives a été examiné à l'aide de méthodes de description qualitative afin de relever les préoccupations et les thèmes relatifs à l'éthique. Soixante-et-une publications ont répondu aux critères d'admissibilité et ont donc été incluses dans le rapport. Aucune ne traitait directement de l'utilisation du liso-cel dans le traitement du LGCB R/R; les publications exploraient plutôt l'incidence du LGCB, le traitement et ses résultats, l'accès aux essais cliniques, les soins cliniques, les obstacles à l'accès aux thérapies par cellules CAR-T et les problèmes d'allocation de ressources.

- Les problèmes éthiques soulevés au sujet du LGCB comprennent les disparités en matière d'incidence de la maladie, de traitement et de résultats chez les patients qui en sont atteints, en particulier chez des groupes de personnes racisées, marginalisées ou ayant un faible statut socioéconomique; les disparités en matière d'accès aux essais cliniques; ainsi que les préoccupations au sujet des soins cliniques offerts dans le traitement du LGCB, y compris les difficultés liées aux relations patient-médecin, la fourniture de renseignements et la compréhension du patient.
- Les problèmes éthiques soulevés au sujet des thérapies par cellules CAR-T concernent les obstacles à l'accès à ces traitements, et notamment les obstacles financiers, géographiques et liés à la sélection des patients. Parmi les éléments relatifs à l'allocation de ressources à prendre en considération, on compte le besoin d'augmenter l'accès au traitement et d'établir des processus permettant de classer les patients par ordre de priorité de façon juste, les façons d'augmenter l'accès au traitement sans pour autant en sacrifier la qualité et l'innocuité ainsi que les répercussions du coût élevé des thérapies par cellules CAR-T pour les systèmes de santé.
- Les risques comportés par les thérapies novatrices par cellules CAR-T et les éventuels bénéfices à l'échelle individuelle soulèvent l'importance du consentement éclairé et d'une communication équilibrée entre les cliniciens et les patients, ainsi que la nécessité de tempérer les ardeurs enflammées par la nouveauté ou l'exagération des résultats positifs en minimisant les risques potentiels de ces traitements.

Comité d'experts en examen du PPEA

Membres du Comité

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

Date de la réunion : Le 13 avril 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.