

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Axicabtagène ciloleucel (Yescarta)

Indication : Dans le traitement du lymphome B diffus à grandes cellules ou du lymphome B de haut grade chez l'adulte, en cas de maladie réfractaire à une immunochimiothérapie de première intention ou de rechute au cours des 12 mois suivant ce traitement.

Promoteur : Gilead Sciences Canada

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 le patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

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

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

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

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

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

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

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document 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'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

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

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Yescarta?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Yescarta dans le traitement du lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) ou du lymphome B de haut grade (LBHG) qui est réfractaire à une immunochimiothérapie de première intention ou qui rechute au cours des 12 mois suivant ce traitement, chez l'adulte admissible à une greffe autologue de cellules souches (GASC), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Yescarta ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de LBDGC ou de LBHG dont la maladie est réfractaire au traitement de première intention ou rechute au cours des 12 mois suivant ce traitement, et qui sont admissibles à une GASC.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Yescarta ne doit être remboursé que chez les patients en assez bonne santé qui n'ont pas encore reçu de thérapie par lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques (cellules CAR-T), et si son coût est réduit. Il ne doit être prescrit et administré que par des cliniciens possédant une expertise des lymphomes et de la thérapie par cellules CAR-T, en milieu hospitalier où les ressources sont suffisantes.

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

- Des données probantes issues d'un essai clinique démontrent que Yescarta prolonge le délai jusqu'à la progression de la maladie, à un nouveau traitement contre le lymphome, ou au décès des patients présentant un LBGC réfractaire ou en rechute, comparativement au traitement de référence.
- Yescarta est une autre option de traitement efficace pouvant prolonger la rémission ou la survie des patients.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Yescarta ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Yescarta devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 348 millions de dollars sur les trois prochaines années. Cependant, son impact budgétaire réel est incertain du fait que l'analyse est influencée par les taux présumés d'adoption de ce médicament par le marché.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le lymphome B?

Les lymphomes B, type le plus courant des lymphomes non hodgkiniens, sont des cancers très proches qui se développent à partir des lymphocytes B, un certain type de leucocytes. 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 B

Les patients atteints d'un lymphome B ne répondent pas tous aux traitements existants. Les patients ont besoin d'autres options de traitements qui prolongent la survie et la rémission tout en améliorant la qualité de vie.

Combien coute Yescarta?

Le traitement par Yescarta devrait couter ponctuellement 485 021 \$ 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 du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'acicabtagène ciloleucel dans le traitement du lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) ou du lymphome B de haut grade (LBHG) chez l'adulte admissible à une greffe autologue de cellules souches (GACS) en cas de maladie réfractaire à une immunochimiothérapie de première intention ou de rechute au cours des 12 mois suivant ce traitement, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Un essai de phase III multicentrique, randomisé et réalisé en mode ouvert (l'essai ZUMA-7) démontre que le traitement par l'acicabtagène ciloleucel procure un bénéfice clinique supplémentaire comparativement au traitement de référence (TR) (immunochimiothérapie de rattrapage suivie d'un traitement à haute dose [THD] et d'une GACS), en tant que traitement de deuxième intention chez les patients présentant un lymphome B à grandes cellules (LBGC) réfractaire ou connaissant une rechute dans les 12 mois suivant le traitement de première intention et qui sont admissibles à une GACS. L'essai ZUMA-7 établit que le traitement par l'acicabtagène ciloleucel est associé à des améliorations cliniques d'importance et statistiquement significatives de la survie sans événement (SSE), comparativement au TR. Selon un examen centralisé réalisé en insu, la SSE médiane est de 8,3 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 4,5 à 15,8) dans le groupe traité par l'acicabtagène ciloleucel et de 2,0 mois (IC à 95 % de 1,6 à 2,8) dans le groupe recevant le TR; le rapport des risques instantanés (RRI) stratifiés d'évènement ou de décès est de 0,398 (IC à 95 % de 0,308 à 0,514; $p < 0,0001$).

Les patients soulèvent le besoin de traitements qui prolongent la survie et la rémission, améliorent la qualité de vie et entraînent moins d'effets secondaires. Ils indiquent également l'importance de pouvoir choisir le traitement, et la nécessité de disposer d'un plus grand nombre d'options thérapeutiques et d'améliorer l'accès à la thérapie par lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques (cellules CAR-T). Au vu de toutes les données probantes, le CEEP conclut que l'acicabtagène ciloleucel répond à certains des besoins exprimés par les patients, comme la prolongation de la SSE et l'existence d'une option thérapeutique supplémentaire dans le contexte étudié.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'acicabtagène ciloleucel et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 404 418 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement de référence. Selon ce RCED, l'acicabtagène ciloleucel n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée pour les adultes présentant un LBGC réfractaire ou en rechute et admissibles à une GACS. Une réduction du prix est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

| Condition de remboursement | Justification | Guide de mise en œuvre |
|---|--|---|
| Instauration | | |
| 1. L'axicabtagène ciloleucel n'est remboursé chez les adultes atteints de LBDGC ou de LBHG que si tous les critères suivants sont remplis : 1.1. la tumeur est réfractaire à une immunochimiothérapie de première intention ou il y a rechute au cours des 12 mois suivant ce traitement; 1.2. les patients sont admissibles à une GACS; 1.3. les patients présentent un bon indice fonctionnel. | L'essai ZUMA-7 inclut des patients qui présentent une maladie réfractaire primaire ou une rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première intention, qui sont admissibles à une GACS, et dont l'indice fonctionnel à l'échelle de l'ECOG est de 0 ou 1. | — |
| 2. L'axicabtagène ciloleucel 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 l'axicabtagène ciloleucel procure un bénéfice chez les patients ayant déjà reçu une thérapie par cellules CAR-T, car ces patients ont été exclus de l'étude ZUMA-7. | — |
| Renouveau | | |
| 3. Le traitement par l'axicabtagène ciloleucel est un traitement unique. | Le CEEP n'a pu examiner aucune donnée probante sur un deuxième traitement par l'axicabtagène ciloleucel. | 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 traitement. |
| Prescription | | |
| 4. L'axicabtagène ciloleucel est prescrit par des cliniciens possédant une expertise dans le traitement des lymphomes et les effets toxiques des cellules CAR-T. Il est administré dans un contexte hospitalier disposant d'une infrastructure, des ressources et d'une expertise suffisantes pour la conduite du traitement et la maîtrise des effets secondaires. | Cela vise à s'assurer que l'axicabtagène ciloleucel n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide. | — |
| Prix | | |
| 5. Le prix est réduit. | Le RCED de l'axicabtagène ciloleucel est de 404 418 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TR, en supposant que 50 % des patients qui n'ont pas répondu au TR reçoivent une thérapie | — |

| Condition de remboursement | Justification | Guide de mise en œuvre |
|---|---|------------------------|
| | <p>par cellules CAR-T comme traitement de troisième intention.</p> <p>Une réduction de prix de 45 % serait nécessaire pour que le RCED de l'axicabtagène ciloleucl atteigne le seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TR dans la population des patients admissibles à une GACS.</p> | |
| Faisabilité de l'adoption | | |
| 6. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption de l'axicabtagène ciloleucl. | <p>Au prix soumis :</p> <ul style="list-style-type: none"> • On s'attend à ce que l'impact budgétaire différentiel de l'axicabtagène ciloleucl soit supérieur à 40 millions de dollars chaque année d'une période de 3 ans. • Il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS. | — |

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CAR = récepteur antigénique chimérique; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; GACS = greffe autologue de cellules souches; LBDGC = lymphome B diffus à grandes cellules; LBHG = lymphome B de haut grade; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TR = traitement de référence

Points de discussion

- L'essai ZUMA-7 porte sur des patients qui présentent une maladie réfractaire ou en rechute à l'issue d'un traitement de première intention et sont admissibles à une GACS. Il existe aussi un besoin thérapeutique chez les patients qui présentent une maladie réfractaire ou en rechute à l'issue d'un traitement de première intention et ne sont pas admissibles à une GACS; cependant, il n'existe actuellement pas de données probantes appuyant l'emploi de l'axicabtagène ciloleucl en traitement de deuxième intention chez les patients qui ne sont pas admissibles à une telle greffe. Il n'y a pas de critères normalisés permettant de déterminer cette admissibilité; les critères sont en effet très variables d'un centre de traitement à l'autre, en fonction des pratiques cliniques et des ressources locales. Étant donné les défis cliniques que pose la détermination de l'admissibilité à une GACS ou, plus généralement, à une thérapie par cellules CAR-T, il est nécessaire d'établir des critères d'admissibilité normalisés et d'appliquer ces critères en toute impartialité d'une population à l'autre.
- Les patients indiquent le besoin de traitements qui prolongent la survie, et la survie globale (SG) est l'un des critères secondaires d'évaluation clés de l'essai ZUMA-7. Les données sur la SG sont incomplètes au moment de l'examen du CEEP. Lors de l'analyse intermédiaire de la SG (données recueillies à la date limite du 18 mars 2021), 72 patients (40 %) du groupe traité par axicabtagène ciloleucl et 81 patients (45 %) du groupe recevant le TR sont décédés. Le RRI de décès est de 0,730 (IC à 95 % de 0,530 à 1,007). Le Comité note que cette analyse intermédiaire de SG n'établit pas la significativité statistique.

- Les patients soulèvent le besoin de traitements qui améliorent la qualité de vie. Dans l'essai ZUMA-7, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) est évaluée en tant que critère secondaire d'évaluation. Comparativement au groupe recevant le TR, on constate dans le groupe traité par l'acicabtagène ciloleucel des différences d'importance clinique dans les variations moyennes, entre le début et le jour 100 de l'essai, des scores à l'indice de santé globale et à l'échelle fonctionnelle physique du questionnaire commun de qualité de vie à 30 items de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (EORTC-QLQ-C30), ainsi que du score à l'échelle visuelle analogique (EVA) du questionnaire EuroQol à cinq dimensions et à cinq niveaux (EQ-5D-5L). Cependant, les résultats sont incertains du fait de la grande quantité de données manquantes, qui n'est par ailleurs pas équilibrée d'un groupe à l'autre. Il n'est ainsi pas très clair, d'après ces données, si l'acicabtagène ciloleucel offre une meilleure QVLS comparativement au TR chez les patients présentant un LBGC réfractaire ou en rechute.
- Il demeure des incertitudes quant à la mise en œuvre des thérapies par cellules CAR-T et au système de soutien nécessaire pour optimiser l'accès en temps opportun et la capacité de livraison de l'acicabtagène ciloleucel dans le monde réel. Les patients soulèvent également le besoin d'améliorer l'accès aux thérapies par cellules CAR-T. Au moment d'envisager la mise en œuvre de ce traitement, il faudrait prendre en compte l'équité d'accès à l'acicabtagène ciloleucel, en particulier pour les groupes marginalisés qui peuvent déjà faire face à des disparités en matière de diagnostic et d'expériences vécues lors d'un LBGC. Cette mise en œuvre devrait viser à prévenir l'accentuation, voire l'enracinement, des disparités sur le plan des résultats de santé, objectif qui peut être appuyé par l'accessibilité des informations sur le LBGC et l'acicabtagène ciloleucel, par un accompagnement supplémentaire et une assistance tout au long du déroulement du traitement, par la collaboration en matière de soins, par l'allègement du fardeau que constituent les déplacements et par une réduction des obstacles d'accès aux programmes. L'accès aux centres de thérapie par cellules CAR-T qui peuvent administrer l'acicabtagène ciloleucel est actuellement limité par des facteurs géographiques, et un élargissement de cet accès doit être concilié avec la qualité et la sécurité des centres de traitement, et éclairé par une réflexion sur l'établissement et l'application de critères permettant de promouvoir un accès équitable.
- Le Comité constate la nécessité de solliciter la participation de parties prenantes nationales pour élaborer un processus de sélection des patients juste et établir, d'un centre de traitement à l'autre, des critères d'attribution de créneaux pour les thérapies par cellules CAR-T.
- L'acicabtagène ciloleucel est un traitement coûteux, et l'impact budgétaire estimé du remboursement de ce médicament peut avoir des conséquences sur la faisabilité de son adoption, en particulier si celle-ci est aussi importante que prévu. L'adoption par le marché de l'acicabtagène ciloleucel est un facteur clé de l'estimation de son impact budgétaire. Bien que le promoteur base son analyse sur de faibles taux d'adoption par le marché, la nouvelle analyse de référence de l'ACMTS ajuste les parts de marché projetées de l'acicabtagène ciloleucel à 77,4 %, 87,6 % et 93,8 % pour les années 1, 2 et 3 respectivement, en se basant sur la rétroaction des cliniciens experts qu'elle a consultés. Cette réanalyse démontre qu'avec des taux d'adoption plus élevés, l'impact budgétaire sur 3 ans pourrait être supérieur à 347 millions de dollars.

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), 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 8 novembre 2022

Absences : Deux membres du CCEM sont absents.

Conflits d'intérêts : Deux membres n'ont pas participé en raison d'un conflit d'intérêts.