

TECARTUS^{MC}

Lymphome à cellules du manteau

Avis transmis au ministre en juin 2021

Marque de commerce : Tecartus

Dénomination commune : Brexucabtagène autoleucl

Fabricant : Gilead

Forme : Suspension pour perfusion intraveineuse

Teneur : ≤ 200 000 000 cellules CAR-T

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Tecartus^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire (R/R), selon certaines conditions.

L'INESSS reconnaît, sur la base des données analysées, le caractère prometteur du brexucabtagène autoleucl (brexu-cel) pour le traitement du LCM R/R. De fait, l'efficacité clinique et l'innocuité à long terme de cette thérapie demeurent incertaines, de même que son efficacité. Cependant, étant donné que cette condition clinique à ce stade de la maladie est rare, qu'il n'y a actuellement pas d'alternative thérapeutique satisfaisante et qu'il serait difficile d'obtenir un devis d'étude permettant de démontrer avec plus de confiance les effets, il estime que son remboursement pourrait constituer une option juste et raisonnable dans la mesure où les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Réalisation d'un suivi clinique;
- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Considérations liées à l'implantation

À la lumière de nouvelles données, l'INESSS procédera à la réévaluation du brexu-cel dans au plus trois ans. Afin de mitiger les risques, de poursuivre le développement de la preuve relative à la valeur thérapeutique ainsi qu'à l'innocuité à long terme de la thérapie et de contribuer à l'atténuation du fardeau économique, l'INESSS recommande que le fabricant soutienne financièrement cette réévaluation et s'engage à resoumettre de nouvelles données, y compris celles du suivi à long terme de l'étude ZUMA-2,

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

celles de nouvelles études incluant les données de vie réelle (Real World Data) avec le brexu-cel, au Canada et à travers le monde, et applicables au contexte québécois.

Par ailleurs, afin d'optimiser l'implantation et la gestion de l'utilisation de cette thérapie au Québec, l'INESSS recommande que le fabricant soutienne financièrement la collecte de données en contexte réel de soins effectuée par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) en collaboration avec les établissements de santé désignés au Québec pour l'administration des thérapies d'immunothérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T).

Indication reconnue

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau récidivant ou réfractaire après au moins deux traitements systémiques, y compris un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), chez les personnes :
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
et
 - n'ayant jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable;
et
 - n'ayant jamais reçu d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques;
et
 - dont la maladie est réfractaire à un inhibiteur de la BTK ou a progressé pendant ou à la suite d'un traitement par un inhibiteur de la BTK.

L'autorisation est donnée pour une administration unique. Le retraitement au brexucabtagène autoleucel ou par une autre immunothérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique n'est pas autorisé.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus à la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

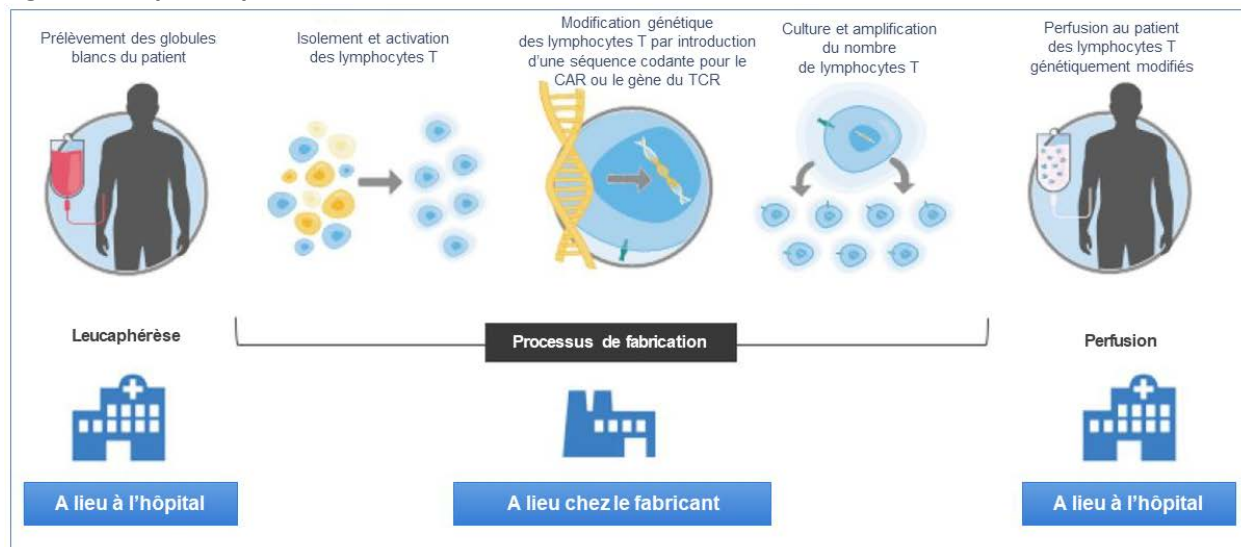
<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brexu-cel est une thérapie CAR-T qui cible la protéine CD19, exprimée à la surface des cellules saines et cancéreuses (Kite 2020). Le traitement est préparé à partir des cellules mononucléées du sang périphérique collectées par leucaphérèse chez le patient auquel le traitement est destiné. Les cellules mononucléées sont enrichies en lymphocytes T et activées à l'aide d'anticorps anti-CD3 et anti-CD28 en présence d'interleukine 2. Les lymphocytes T sont génétiquement modifiés *ex vivo* par transduction rétrovirale afin d'exprimer un récepteur antigène chimérique (CAR) comprenant un fragment variable à chaîne simple anti-CD19 murin couplé aux domaines de costimulation CD28 et CD3-zêta. Les cellules CAR-T anti-CD19 sont amplifiées avant d'être réintroduites chez le patient par perfusion, où elles peuvent reconnaître et détruire les cellules cibles qui expriment l'antigène CD19. À noter que le CAR exprimé par le brexu-cel est le même que celui produit avec l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel [Yescarta^{MC}]), indiqué pour le traitement du lymphome à grandes cellules B (Reagan 2021). Le brexu-cel se distingue par une étape de fabrication supplémentaire, au cours de laquelle les cellules tumorales en circulation sont séparées des cellules immunitaires. Cet enrichissement en lymphocytes T vise à réduire le risque que le sang du patient soumis à la leucaphérèse renferme des cellules tumorales circulantes exprimant l'antigène CD19. Ces dernières sont à l'origine de l'activation, de l'expansion et de l'épuisement des cellules CAR-T anti-CD19 pendant le processus de fabrication *ex vivo* (Kite).

Le brexu-cel s'administre par voie intraveineuse (I.V.) et est indiqué « pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire après au moins deux traitements systémiques, y compris un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK) ».

Figure 1. Étapes de production du brexu-cel



Source : Gilead 2021.

Abréviations : CAR : Récepteur chimérique antigénique; TCR : Récepteur des cellules T.

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

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation du brexu-cel par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité, dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies en santé (ACMTS). Il s'agit du troisième traitement CAR-T évalué par l'INESSS. En effet, le tisagenlecleucel (tisa-cel [Kymriah^{MC}]) ([INESSS janvier 2019](#)) et l'axi-cel ([INESSS août 2019](#)) sont déjà inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*, notamment pour le traitement d'un autre type de lymphome.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Données épidémiologiques

La Société canadienne du cancer estime qu'au Québec en 2020, 2 400 nouveaux cas de lymphomes non hodgkiniens (LNH) auront été diagnostiqués et que 680 décès auront été enregistrés (Brenner 2020). Le LCM représente de 3 à 6 % des cas de LNH (Cheah 2016). Il affecte plus souvent les hommes que les femmes, avec un ratio de 3 pour 1, et l'âge médian au moment du diagnostic est de 68 ans.

Évolution naturelle de la maladie

Le LCM est une hémopathie maligne qui résulte de la transformation des lymphocytes B matures situés dans la zone du manteau entourant le centre germinatif du ganglion lymphatique. La translocation t(11;14) (q13;q32), qui mène à la surexpression de la cycline D1, est observée dans la majorité des cas de LCM. L'acquisition d'altérations génétiques supplémentaires est toutefois essentielle pour compléter le processus de transformation. Le LCM se décline en deux formes principales, soit classique et leucémique extraganglionnaire (Swerdlow 2016, Bea 2017). Le LCM classique, le plus fréquent, entraîne une lymphadénopathie généralisée et a généralement une évolution clinique agressive avec une histologie blastoïde ou pléomorphe. La forme leucémique extraganglionnaire, qui représente environ 20 % des cas, se manifeste dans le sang périphérique, la moelle osseuse et la rate. Elle est moins instable génétiquement, présente souvent une évolution indolente et ne nécessite habituellement pas de traitement au moment du diagnostic. Cependant, des altérations génétiques additionnelles, impliquant fréquemment le gène *TP53*, peuvent survenir et conduire à une maladie très agressive.

Prise en charge actuelle

Le pronostic des patients atteints de LCM R/R dont la maladie progresse après avoir reçu un inhibiteur de la BTK, tel que l'ibrutinib qui est le seul remboursé au Québec actuellement, est sombre et l'approche thérapeutique optimale à privilégier dans ce contexte n'a pas été clairement définie. Le choix du traitement dépend de plusieurs facteurs, y compris les traitements antérieurs reçus ainsi que la réponse obtenue avec ceux-ci, l'âge des patients, la présence de comorbidités et le statut de performance. Les traitements évalués dans les principales études recensées à ce stade de la maladie incluent notamment le lénalidomide, le vénétoclax, une chimiothérapie R-BAC (rituximab, bendamustine et cytarabine) ou R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), le bortézomib et la bendamustine, ces deux derniers pouvant être associés ou non avec le rituximab (Cheah 2015, Epperla 2017, Eyre 2019, Jain 2018, Martin 2016, McCulloch 2020, Wang 2017, Zhao 2020). La plupart de ces traitements ne sont toutefois pas homologués par Santé Canada pour traiter le LCM ou sont difficilement accessibles dans les établissements de santé. Lorsque ces résultats sont rapportés, le taux de réponse tumorale objective (TRO) varie entre 25 et 83 %, avec une médiane de survie sans progression (SSP) qui

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

fluctue entre 1,9 et 10,1 mois et une médiane de survie globale (SG) entre 2,5 et 13,5 mois (Cheah 2015, Epperla, Eyre, Jain, Martin, McCulloch, Wang 2017, Zhao). Cependant, la qualité méthodologique de ces études est très faible et l'efficacité des traitements n'a pas été comparée directement entre elles.

Perspective des cliniciens :

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien.

Les experts consultés lors du groupe de travail sont d'avis que les résultats d'efficacité des traitements utilisés actuellement sont peu intéressants, bien que certains semblent présenter des résultats un peu plus favorables que les autres. Ils confirment l'absence de traitement standard et les difficultés d'accès à certains traitements, ce qui contribue à créer des inégalités entre les établissements de santé. Ils soulignent également l'importance de ne pas confondre l'admissibilité à une greffe de cellules souches hématopoïétiques à celle pour un traitement CAR-T. En effet, l'âge serait un facteur beaucoup moins important pour l'admissibilité aux traitements CAR-T, et les experts témoignent d'expériences positives avec le CAR-T à un âge plus avancé, y compris des patients de plus de 80 ans.

Ils soulignent que la très grande majorité des LCM sont incurables et une allogreffe à visée curative peut être offerte à un très faible pourcentage de patients admissibles selon le statut de la maladie, l'âge, l'absence de comorbidités et la disponibilité d'un donneur. Ainsi, le pronostic chez les patients réfractaires ou ayant rechuté après un inhibiteur de la BTK est assez sombre, avec une estimation de la survie entre 3 et 12 mois dont la moyenne se rapproche davantage de la borne inférieure. Dans ce contexte, les résultats d'une étude comme celle de McCulloch, qui évalue le régime R-BAC chez une petite cohorte de patients avec un LCM R/R, sont jugés particulièrement optimistes avec une SSP médiane de 10,1 mois et une SG médiane de 12,5 mois. Cette différence en faveur du régime R-BAC (McCulloch) pourrait s'expliquer notamment par un nombre de thérapies antérieures plus petit, avec une médiane à deux, et par une proportion importante de patients ayant aussi reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en consolidation.

Besoin de santé

Le LCM R/R qui progresse en dépit d'un traitement par un inhibiteur de la BTK est associé à un pronostic sombre et est une maladie généralement incurable. À ce stade de la maladie, bien que les taux de réponse puissent varier selon l'agent utilisé, la SSP est généralement courte. Mentionnons également que les rechutes sont fréquentes, et de plus en plus rapides, ce qui fait qu'il n'est souvent plus possible d'utiliser des traitements d'association en raison de la chimiorésistance ou des toxicités cumulatives qui leur sont associées (Dreyling 2014, Smolewski 2015). Il existe donc un besoin important de traitements dotés d'un mécanisme d'action différent, présentant un profil d'innocuité favorable, qui retardent la progression de la maladie et qui augmentent la survie par rapport aux traitements utilisés actuellement.

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

Perspective du patient :

Au cours l'évaluation du médicament brexu-cel, l'INESSS a reçu une lettre de Lymphome Canada. Cet organisme a mené un sondage auprès de 33 patients atteints d'un LCM, dont la quasi-totalité était des Canadiens (32/33) et n'avait pas reçu le brexu-cel (32/33). Les répondants ont déclaré que leurs symptômes associés au LCM avaient fortement entravé leur capacité de voyager, de faire de l'exercice, de se concentrer, d'effectuer leurs activités quotidiennes et d'accomplir leurs tâches habituelles, dont le travail ou le bénévolat. Ils ont aussi déclaré que leurs deux préférences d'ordre thérapeutique étaient un traitement pouvant mener à la rémission et permettant de prolonger la vie. La majorité des répondants ont déclaré être prêts à accepter des effets indésirables potentiels d'un nouveau médicament s'ils étaient de courte durée. Finalement, la grande majorité des patients (29/33) conviennent qu'il faudrait offrir aux patients un plus grand nombre d'options thérapeutiques efficaces.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude ZUMA-2 (Wang avril 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique, complétée par des mises à jour de cette étude après un suivi minimum d'un an (Wang novembre 2020) ainsi que par des données non publiées après un suivi minimum de deux ans. De plus, l'INESSS a apprécié des comparaisons indirectes ajustées par appariement non publiées, soumises par le fabricant.

Étude ZUMA-2

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, sans insu et sans comparateur. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du brexu-cel sur 74 adultes atteints d'un LCM R/R dont la maladie a progressé pendant ou après l'administration d'un inhibiteur de la BTK. Notons que six patients n'ont pas reçu le brexu-cel, trois en raison d'un échec de fabrication, deux décédés à la suite de la progression de la maladie et un dont les comorbidités ont évolué durant la période de fabrication, ce qui le rendait inadmissible selon les critères d'inclusion. Ainsi, 68 adultes ont reçu le brexu-cel. Pour être admis, les patients devaient notamment avoir reçu un à cinq traitements systémiques, dont minimalement les trois suivants :

- Une chimiothérapie contenant une anthracycline ou de la bendamustine;
- Un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20;
- L'ibrutinib ou l'acalabrutinib.

De plus, les patients devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1, afficher des indicateurs de santé cardiaque, pulmonaire, hépatique et rénale adéquats, ainsi que présenter une maladie active nécessitant un traitement. Ceux ayant déjà été traités par une thérapie qui cible le CD19, ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches, ayant reçu une autre thérapie par lymphocytes T génétiquement modifiés ou présentant une atteinte du système nerveux central étaient exclus. Les patients ont reçu les traitements et procédures séquentiels suivants :

- Leucaphérèse;
- Thérapie de transition (optionnelle) chez les patients présentant une atteinte sévère avec :
 - Dexaméthasone ou l'équivalent par voie orale ou I.V. avec ou sans
 - Ibrutinib ou acalabrutinib par voie orale;
- Chimiothérapie de lymphodéplétion les jours -5, -4 et -3 avant l'injection des cellules CAR-T avec :

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

- Cyclophosphamide 500 mg/m² par voie I.V. et
- Fludarabine 30 mg/m² par voie I.V.;
- Injection unique de cellules CAR-T au jour 0 sous forme de suspension pour perfusion I.V. avec une dose cible de 2 x 10⁶ lymphocytes T viables exprimant le CAR-T par kilogramme (kg) de poids corporel, avec une teneur maximale de 2 x 10⁸ cellules CAR-T.

Le retraitement par le brexu-cel était permis. Le paramètre d'évaluation principal est le TRO évalué par un comité indépendant chez les 60 premiers patients ayant reçu le brexu-cel, après un suivi minimum de 6 mois. Les paramètres d'évaluation secondaires principaux incluent la SSP et la SG. Le plan statistique du paramètre principal se base sur l'hypothèse selon laquelle le TRO d'une cohorte de 60 patients traités par le brexu-cel sera d'au moins 50 %, différence significative par rapport à un taux historique établi à 25 %. Aucun ajustement n'a été effectué pour la multiplicité des analyses. L'INESSS estime que l'analyse sur la cohorte de 60 patients traités ne reflète pas les différents traitements et procédures de la thérapie CAR-T et considère qu'une analyse en intention de traitement permet de mieux estimer les impacts cliniques en contexte réel de soins. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter (n = 74), après un suivi médian de 12,3 mois ainsi qu'après un suivi médian de 17,5 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ZUMA-2 obtenus sur la population en intention de traiter (Wang avril 2020, Wang novembre 2020 et EMA 2021)

Paramètre d'efficacité	Brexucabtagène autoleucel (n = 74)	Intervalle de confiance à 95 %
ANALYSE APRÈS UN SUIVI MINIMUM DE 6 MOIS ET UN SUIVI MÉDIAN DE 12,3 MOIS		
Réponse tumorale objective ^{a,b}	85 %	75,0 à 92,3 %
Réponse complète ^{a,c}	59 %	47,4 à 70,7 %
Survie médiane sans progression	Non atteinte	nd
Survie médiane globale	Non atteinte	nd
ANALYSE APRÈS UN SUIVI MINIMUM DE 1 AN ET UN SUIVI MÉDIAN DE 17,5 MOIS		
Survie médiane sans progression	16,2 mois	9,9 mois à non atteinte
Survie médiane globale	Non atteinte	nd

nd : Non disponible.

a Évaluation selon le comité indépendant.

b Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou une réponse partielle selon les critères de classification de Lugano (*Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The Lugano Classification* [Cheson 2014]).

c Pourcentage de patients ayant une réponse complète selon les critères de classification de Lugano (Cheson).

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

- Il s'agit d'une étude de faible qualité méthodologique. Le devis ouvert, le petit nombre de patients et l'absence de comparateur constituent des limites, particulièrement dans le contexte où aucun autre essai ne vient appuyer les résultats du brexu-cel.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des patients ni des investigateurs, ce qui peut entraîner un risque de biais de détection pour ce qui est des paramètres subjectifs tels que l'innocuité. Néanmoins, la réponse au traitement a été évaluée par un comité indépendant selon des critères reconnus, ce qui réduit le biais et permet de confirmer les résultats des investigateurs.

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

- Le choix du TRO est jugé acceptable comme paramètre d'évaluation principal pour estimer l'activité antitumorale d'un traitement dans les études de phase I ou II qui sont de nature exploratoire et dont le but est de générer des hypothèses. Ce choix représente une limite pour ZUMA-2, comme il s'agit de la seule étude soumise. En effet, l'INESSS considère que, dans le contexte d'une maladie agressive telle que le LCM R/R, la SG aurait été un paramètre d'évaluation préférable.
- Il aurait été souhaitable que le plan statistique de l'analyse principale se base sur la population en intention de traiter, et non sur les 60 premiers patients traités après un suivi minimal de 6 mois.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients ayant reçu le brexu-cel (n = 74) sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 65 ans, étaient majoritairement des hommes (84 %) et avaient un statut CD19 positif (92 %), lorsque cette information était disponible (n = 51). Trente-et-un pour cent des patients étaient atteints d'une forme blastoïde ou pléomorphe. La majorité présentait un risque pronostique intermédiaire (41 %) ou élevé (18 %) selon le score au *simplified Mantle-cell lymphoma International Prognostic Index* (sMIPI) et ils avaient reçu en médiane trois traitements (intervalle d'un à cinq traitements). Par ailleurs, la totalité des patients à l'étude avait reçu un inhibiteur de la BTK antérieurement, dont la grande majorité était l'ibrutinib (84 %). La plupart des patients étaient réfractaires à un inhibiteur de la BTK ou avaient eu une récurrence pendant ou après celui-ci.
- De l'avis des experts, la population étudiée est globalement représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.
- Faut de comparateur, il est difficile de statuer sur l'efficacité relative du brexu-cel. Une étude à répartition aléatoire contrôlée aurait été toutefois ardue, puisque le pronostic est sombre et qu'il n'y a pas de traitement standard à ce stade de la maladie. Il aurait été souhaitable du moins de comparer les résultats à ceux d'une cohorte historique.

Après un suivi médian de 12,3 mois, le TRO chez les 60 premiers patients traités est de 93 %, avec un taux de réponse complète de 67 %. Ces taux sont similaires à ceux de la population en intention de traiter, avec respectivement 85 % et 59 %. Ainsi, l'hypothèse nulle d'un TRO de 25 % est rejetée. Après un suivi médian de 17,5 mois, la SSP médiane chez la population en intention de traiter est de 16,2 mois et la SG médiane n'est pas atteinte. Des données non publiées montrent que plus de ■ % des patients sont toujours en vie après un suivi minimum de 24 mois. Il est à noter que seulement deux patients ont été retraités par le brexu-cel; l'un a eu une réponse complète et l'autre a vu sa maladie progresser. Globalement, l'efficacité du brexu-cel est cliniquement importante, même en l'absence de comparateur, notamment en considérant les résultats de survie globale après un suivi minimum de deux ans.

En ce qui a trait à l'innocuité, après un suivi minimum de 6 mois et un suivi médian de 12,3 mois, un syndrome de relargage de cytokines a été rapporté chez 91 % des patients de la population traitée (n = 68), dont 15 % de grade 3 ou plus. Cinquante-neuf pour cent des patients traités par le brexu-cel ont reçu du tocilizumab et 22 % un glucocorticoïde pour la prise en charge d'un syndrome de relargage de cytokines. Des événements neurotoxiques ont été observés chez 63 % des patients, dont 31 % de grade 3 ou plus. Vingt-six pour cent des patients traités par le brexu-cel ont reçu du tocilizumab et 38 % un glucocorticoïde pour la prise en charge d'un événement neurotoxique. Par ailleurs, des cytopénies sont survenues chez 96 % des patients, dont 94 % avec grade 3 ou plus. Parmi ces derniers, 60 % avaient

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

toujours une cytopénie de grade 3 ou plus au moins 30 jours suivant la perfusion. Au total, une thérapie par immunoglobulines intraveineuses a été administrée chez 32 % des patients, afin de pallier une aplasie ciblée des lymphocytes B. Finalement, après un suivi minimum d'un an avec un suivi médian de 17,5 mois, aucun nouveau signal n'a été relevé et 26 % des patients traités étaient décédés, 2 de ces décès (3 %) étant liés à des effets indésirables. Globalement, la toxicité du brexu-cel est importante, même si les effets indésirables peuvent être pris en charge d'une manière à en réduire la fréquence et la gravité. Il est à noter que ces effets sont attendus, puisqu'ils sont observés également avec les autres CAR-T actuellement remboursés.

Perspective des cliniciens :

Selon les cliniciens, la thérapie de transition avec un inhibiteur de la BTK serait souhaitable. Toutefois, aucune donnée probante n'appuie son utilisation. En effet, la thérapie de transition était optionnelle dans l'étude ZUMA-2 et une minorité de patients ont reçu un inhibiteur de la BTK comme thérapie de transition. Chez ces patients, il s'agissait de poursuivre le traitement pour plusieurs, mais de le réintroduire pour certains. Finalement, les données disponibles dans ce contexte ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de cette thérapie optionnelle. Il est donc difficile de statuer sur sa pertinence. Ainsi, les cliniciens souhaitent que le recours à cette thérapie de transition soit laissé au jugement du clinicien.

L'option de retraitement par le brexu-cel (n = 2 dans cette étude) demeure hautement incertaine et expérimentale.

Pour ce qui est de l'innocuité, la survenue du syndrome de relargage des cytokines et d'événements neurotoxiques est attendue considérant le mécanisme d'action similaire avec les autres CAR-T évalués antérieurement et l'expérience avec ceux-ci. À cet égard, les experts mentionnent avoir développé leur expertise pour la détection et la prise en charge de ces effets indésirables. Le syndrome peut être prévenu en bloquant le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) avec le tocilizumab. Par ailleurs, ce syndrome survient généralement à court et moyen terme après l'injection unique. Cela diffère de ce qui peut être observé avec les allogreffes, par exemple, où des effets indésirables peuvent survenir à plus long terme, notamment en raison de la prise d'immunosuppresseurs.

Comparaison indirecte entre le brexu-cel et les traitements comparateurs

Comme mentionné, il n'y a pas de traitement standard pour les patients qui sont réfractaires ou dont la maladie a progressé après ou pendant un traitement par un inhibiteur de la BTK. À défaut d'options thérapeutiques satisfaisantes, les cliniciens utilisent plusieurs alternatives de traitements, y compris le lénalidomide, le vénétoclax, une chimiothérapie R-BAC ou R-CHOP, le bortézomib ou la bendamustine, ces deux derniers pouvant être associés ou non avec le rituximab.

En l'absence de données comparant directement ces traitements au brexu-cel, le fabricant a soumis plusieurs comparaisons indirectes ajustées par appariement, non ancrées et non publiées. L'INESSS a retenu deux de ces comparaisons à explorer, selon la disponibilité des données de SG et la pertinence des

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

traitements comparateurs. Dans ces deux cas, les analyses ont été réalisées à partir de données individuelles des patients de l'étude ZUMA-2. Les sources des données des comparateurs sont toutefois différentes pour chacune de ces comparaisons retenues. Il y a eu ajustement en appariant différents facteurs pronostics et modificateurs de l'effet. Les paramètres analysés sont le TRO, la SSP et la SG. Dans le contexte d'une maladie agressive telle que le LCM R/R, la SG est considérée comme étant le paramètre le plus cliniquement pertinent.

Première comparaison indirecte retenue

Les données de l'essai ZUMA-2 sont comparées à celles agglomérées des patients des études de Jain, Martin et McCulloch, qui recevaient des combinaisons de traitements variés, extrapolées à partir d'une méta-analyse, et qui comprenaient notamment le R-CHOP, la bendamustine, le bortézomib et le lénalidomide. La majorité des patients inclus dans ces études étaient atteints de LCM R/R et avaient préalablement reçu un inhibiteur de la BTK.

Après l'appariement pour six variables jugées pertinentes, la taille d'échantillon de l'étude ZUMA-2 a été diminuée de 48 %, ce qui est jugé acceptable. Les résultats suggèrent un gain de SG pour le brexu-cel par rapport aux traitements comparateurs. Notons que certaines variables non appariées sont à l'avantage du brexu-cel, telles que la proportion plus faible de patients ayant un risque élevé selon l'échelle MIPI et le statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1.

Deuxième comparaison indirecte retenue

Cette comparaison fait suite à une demande de l'INESSS au fabricant. Les données de l'essai ZUMA-2 sont comparées uniquement aux données des patients de l'étude de McCulloch qui recevaient une chimiothérapie R-BAC. Ce choix repose sur le constat des cliniciens que l'étude de McCulloch montre des résultats impressionnants, tant pour la SSP que pour la SG. Ainsi, même si ce traitement n'est pas fréquemment utilisé au Québec, considérant les résultats jugés optimistes par les cliniciens, cette comparaison s'avère un scénario conservateur pour juger de l'efficacité comparative du brexu-cel.

Pour cette comparaison, l'appariement en fonction des différentes variables sélectionnées a pour effet de réduire considérablement le nombre de patients du groupe ayant reçu le brexu-cel, soit à seulement 18 % de la population à l'étude. Notons cependant que le déséquilibre principal avant l'appariement, qui concerne le nombre de traitements antérieurs, est en défaveur du groupe ayant reçu le brexu-cel, avec une médiane de deux dans l'essai de McCulloch comparativement à trois dans l'étude ZUMA-2. De plus, la proportion de patients ayant reçu une allogreffe, qui est une variable non appariée, est plus importante dans l'étude de McCulloch, ce qui est en défaveur du brexu-cel. En ventilant les résultats selon les différentes variables d'appariement, ceux obtenus chez une population d'environ 50 % de la taille d'échantillon initiale de l'étude ZUMA-2 suggèrent un gain de SG avec le brexu-cel comparativement au R-BAC. Il est important de mentionner que pour ces analyses ventilées, peu de variables d'appariement ont permis d'atteindre ce seuil, à savoir seulement celles de la proportion de patients ayant préalablement reçu une greffe autologue de cellules souches, la réponse à un traitement antérieur d'inhibiteur de la BTK et la proportion de patients avec un LCM de morphologie blastoïde. Les intervalles de confiance sur les résultats obtenus à partir des autres variables, soit le nombre de thérapies antérieures et la proportion de patients avec un risque élevé selon l'échelle MIPI, sont très larges et font foi du faible nombre de patients provenant de l'étude ZUMA-2 après appariement (entre 16 et 48 %).

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

Limites

De l'avis de l'INESSS, ces comparaisons comportent d'importantes limites et le niveau d'incertitude des résultats est extrêmement élevé. Parmi les principales limites, notons que toutes les études incluses sont de faible qualité méthodologique. De plus, l'absence de traitement standard nécessite l'inclusion de plusieurs études dans lesquelles les patients ont reçu de nombreux de traitements différents, ce qui accentue l'hétérogénéité des populations. Par ailleurs, n'étant pas ancrées par un comparateur commun, ces comparaisons indirectes reposent sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostics et les modificateurs d'effet sont pris en compte par les ajustements, ce qui n'est pas possible sans réduire considérablement le nombre de patients du groupe ayant reçu le brexu-cel. Cela diminue le nombre d'événements évaluable, entraîne des biais importants et réduit la puissance des comparaisons. Par ailleurs, l'INESSS a jugé qu'il n'était pas adéquat de retenir les résultats de la SSP, notamment en raison du faible nombre d'études qui rapportaient ce paramètre et des différences entre les études quant à sa définition.

Conclusion

Bien que l'incertitude soit très importante, considérant les résultats de SG de l'étude ZUMA-2, jugés impressionnants par les cliniciens, et ceux des comparaisons indirectes, l'INESSS juge que les résultats du brexu-cel suggèrent un bénéfice d'efficacité, mais dont l'ampleur ne peut être quantifiée en raison de la trop grande incertitude des comparaisons. Quant à l'innocuité, aucune conclusion ne peut être tirée sur ce paramètre, car celui-ci n'a pas été évalué.

Perspective des cliniciens :

Bien que l'étude ZUMA-2 ne soit pas comparative, que les données soient encore immatures et que les comparaisons indirectes fournies par le fabricant soient empreintes de beaucoup d'incertitude, les experts consultés jugent que les résultats d'efficacité du brexu-cel sont impressionnants par rapport à ce qu'ils observent dans leur pratique. Ainsi, ils sont d'avis que le brexu-cel apporte des bénéfices cliniques, même si l'ampleur ne peut être évaluée avec précision en raison de la trop grande incertitude des données comparatives. Ils rappellent que la qualité méthodologique du devis de l'étude ZUMA-2 est similaire à celle des études évaluées pour le tisa-cel et l'axi-cel (INESSS janvier 2019, INESSS août 2019).

Enfin, ils jugent que le brexu-cel comblerait un besoin de santé d'une grande ampleur chez les patients atteints de LCM R/R. Considérant la grande incertitude entourant les données, ils suggèrent de circonscrire l'utilisation aux patients représentés dans l'étude ZUMA-2. Néanmoins, ils soulignent l'importance de poursuivre la recherche et la collecte des données d'efficacité et d'utilisation du brexu-cel chez certaines populations, y compris les patients ayant subi une allogreffe antérieure. De plus, ils souhaiteraient que la recherche se penche sur la pertinence de commencer plus précocement le brexu-cel, soit avant que la maladie ait progressé à la suite d'un traitement par un inhibiteur de la BTK, notamment chez les patients jugés à haut de risque de rechute.

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

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le LCM est un lymphome non hodgkinien rare dont la très grande majorité est incurable. Le pronostic des patients atteints d'un LCM R/R post inhibiteur de la BTK est assez sombre, avec une estimation de la survie entre 3 et 12 mois.
- Il n'y a pas de traitement standard établi pour le LCM R/R après un traitement par un inhibiteur de la BTK. De plus, l'accès aux différents régimes est difficile, parce qu'ils ne sont pas remboursés, voire pas homologués par Santé Canada.
- Il existe un besoin de grande ampleur et non comblé pour des traitements dotés d'un mécanisme d'action différent, présentant un profil d'innocuité favorable, qui retardent la progression de la maladie et qui augmentent la survie des patients par rapport aux résultats des traitements utilisés actuellement à ce stade de la maladie.
- Le brexu-cel représente un changement de paradigme dans la prise en charge du LCM. Cette immunothérapie personnalisée consiste en la modification génique des lymphocytes T d'un patient pour qu'ils ciblent la protéine CD19, exprimée à la surface des cellules saines et cancéreuses.
- Le processus de fabrication (aux États-Unis) est d'environ trois semaines, pendant lesquelles les patients sont susceptibles de recevoir d'autres traitements pour limiter la progression de la maladie. Néanmoins, des échecs de fabrication et des complications (p. ex. événements indésirables, décès) peuvent survenir et pourraient empêcher l'administration de la thérapie.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une seule étude de faible qualité méthodologique (étude ZUMA-2).
- Bien qu'acceptable pour une étude de phase II, le choix du paramètre principal du TRO représente une limite. De plus, la durée de suivi est courte, mais jugée acceptable pour une telle étude qui inclut des patients au pronostic sombre.
- Les résultats d'efficacité sur la population en intention de traiter montrent un TRO de 85 %, une durée médiane de SSP de 16,2 mois et une durée médiane de la SG non atteinte après un suivi de 17,5 mois. Les experts jugent ces résultats cliniquement importants.
- Le profil d'innocuité comporte des effets indésirables fréquents, dont plusieurs sont jugés graves. Cependant, ceux-ci surviennent généralement à court ou moyen terme après le traitement unique et les cliniciens expérimentés sont généralement capables de les prendre en charge.
- Il n'existe aucune donnée chez les patients ayant préalablement reçu une allogreffe, puisqu'ils étaient exclus de l'étude, ni chez les patients n'ayant pas encore progressé sur un inhibiteur de la BTK. Les profils d'efficacité et d'innocuité du brexu-cel chez ces patients sont inconnus.
- L'absence de données comparatives directes limite l'appréciation des résultats de l'étude ZUMA-2. Les résultats de SG des deux comparaisons indirectes sont jugés extrêmement incertains. Néanmoins, sur la base de ces constats, de l'appréciation des cliniciens et des données de l'étude ZUMA-2, l'INESSS juge que le brexu-cel a un bénéfice clinique sur la SG par rapport aux chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie. L'ampleur ne peut être toutefois mesurée en raison de la trop grande incertitude des comparaisons.
- Une très grande incertitude demeure sur le maintien à long terme des bénéfices cliniques observés dans ZUMA-2. Par exemple, l'administration observée chez certains patients d'un deuxième

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

traitement après le brexu-cel, l'impact d'une persistance limitée des cellules CAR-T chez les patients sur la durée de la réponse, de même que les risques d'innocuité inhérents à ce type de thérapie cellulaire (p. ex. cancer secondaire, séquelles neurologiques) représentent des enjeux qui ne pourront être dénoués qu'après un suivi à plus long terme.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO ayant exercé leur droit de vote reconnaissent majoritairement, bien que des incertitudes persistent, le caractère prometteur du brexucabtagène autoleucel (brexu-cel) pour le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire (R/R).

Motifs de la position majoritaire

- Bien que la qualité méthodologique de l'étude soit faible, l'ampleur des résultats de l'étude ZUMA-2 dont le taux de réponse tumorale objective, la survie sans progression et la survie globale permettent de reconnaître le caractère prometteur du brexu-cel.
- Bien que très incertains, les résultats des comparaisons indirectes, jumelés au fait que plus de 50 % étaient toujours en vie après 24 mois, semblent montrer un gain de survie global comparativement à l'estimation du pronostic à ce stade de la maladie.
- Bien que le profil de toxicité soit lourd, notamment pour la survenue du syndrome de relargage des cytokines et des événements de neurotoxicité, les effets indésirables sont jugés acceptables. Cela repose sur la considération du pronostic sombre de la maladie, sur le constat que la majorité des effets indésirables surviennent à court terme et sur le fait que les cliniciens ont acquis de l'expérience pour détecter et prendre en charge ces événements, puisqu'il s'agit de la troisième thérapie CAR-T évaluée. Ces effets indésirables correspondent aux effets attendus de ce type de thérapie.
- L'ampleur du besoin de santé est importante pour les patients atteints de LCM R/R après un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton. En prenant de plus en considération la rareté de la maladie à ce stade, l'absence de traitement standard à l'intention visée, les difficultés d'accès à ces traitements, l'efficacité modeste ou la toxicité élevée des options thérapeutiques disponibles et le pronostic sombre de la maladie, le niveau d'incertitude de la preuve est jugé acceptable pour reconnaître le caractère prometteur du brexu-cel.

Motifs de la position minoritaire

- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une seule étude de faible qualité méthodologique, sans comparateur et dont les données sont trop immatures pour apprécier la durée de la réponse, la survie globale et le potentiel de guérison du brexu-cel.
- Une étude de phase III avec un comparateur aurait été possible.
- L'absence de données comparatives directes limite l'appréciation des résultats de l'étude ZUMA-2.
- Les résultats de survie globale des comparaisons indirectes sont jugés extrêmement incertains.
- Le profil de toxicité est jugé très lourd.
- Une très grande incertitude demeure sur le maintien à long terme des bénéfices cliniques observés dans ZUMA-2. Par exemple, l'impact d'une persistance limitée des cellules CAR-T sur la durée de la réponse n'est pas encore bien caractérisé, pas plus que les risques relatifs au profil d'innocuité inhérents à ce type de thérapie cellulaire, notamment pour les cancers secondaires et les séquelles neurologiques.

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

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix soumis d'une dose de brexu-cel est de ■■■ \$. Il se présente en sac de perfusion d'environ 68 ml contenant un nombre ciblé de 2×10^6 cellules CAR-T par kg (dose maximale de 2×10^8 CAR-T) et s'administre en une seule fois par voie I.V. À ce coût s'ajoutent ceux inhérents à son administration et à la prise en charge initiale du patient, tel celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion (1 012 \$) constituée de cyclophosphamide et de fludarabine. Le coût de brexu-cel est supérieur à celui de ses comparateurs, notamment les régimes à base de rituximab (R-CHOP, R-bendamustine, R-BAC et R-bortézomib), dont le coût varie de 2 228 à 4 667 \$ par cycle de traitement standardisé de 21 jours. Notons que ces chimiothérapies sont administrées jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ainsi sur plus d'un cycle. L'ensemble de ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg et d'une surface corporelle de 1,85 m². Les pertes en médicament sont aussi considérées.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du brexu-cel par rapport à un panier de chimiothérapies pour le traitement des patients atteints d'un LCM R/R qui ont déjà reçu un inhibiteur de la BTK. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée, auquel se greffe une composante de rémission fonctionnelle (*mixture-cure*). Trois états de santé sont considérés, soit la SSP de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 50 ans, à raison de cycles mensuels;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude ZUMA-2, ainsi que des comparaisons indirectes ajustées par appariement soumises par le fabricant. Les données de survie sont extrapolées au moyen de distributions paramétriques; au terme des cinq premières années suivant l'administration du brexu-cel, chez les patients dont la maladie n'a pas progressé, la survie est supposée légèrement inférieure à celle de la population générale ajustée selon l'âge et le sexe puisqu'ils sont considérés comme étant en rémission fonctionnelle;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimension* (EQ-5D) administré au sein de l'étude RAY (Hess 2017), laquelle est réalisée sur des patients recevant l'ibrutinib pour le traitement de leur LCM R/R;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts directs d'acquisition des médicaments (brexu-cel, chimiothérapies de transition, chimiothérapie de lymphodéplétion, panier de chimiothérapies) et de leur administration (leucaphérèse, perfusion et temps de chaise, hospitalisation), du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables ainsi que des soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en pertes de productivité pour les patients et les proches aidants.

Selon le fabricant, le RCUI du brexu-cel est estimé à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Celui-ci pourrait varier de ■■■ à ■■■ \$/QALY gagné en fonction des différentes analyses de scénarios présentées. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à ■■■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de ■■■ %.

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

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate. La structure et les hypothèses du modèle pharmacoéconomique sont dans l'ensemble acceptables, mais certains intrants cliniques l'alimentant sont empreints d'une trop grande incertitude, ce qui rend hasardeuse l'interprétation des résultats générés. De fait, les données disponibles informant de l'efficacité des traitements pouvant être administrés à ce stade de la maladie sont de faible qualité, la plupart provenant d'études observationnelles de petite taille et non comparatives. Par ailleurs, le faible nombre de patients et le court suivi de l'étude ZUMA-2 permettent difficilement d'appuyer certains des bénéfices potentiels modélisés par le fabricant, telle la rémission fonctionnelle pour une proportion des patients traités. Suivant ces constats, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficacité du brexu-cel. Cependant, il juge plausible qu'un gain de survie globale se dégage pour ce dernier par rapport aux traitements comparateurs. Puisque l'ampleur exacte de ce gain ne peut être quantifiée, observation à laquelle s'ajoutent les limites entourant la trop petite taille d'échantillon pour l'analyse comparative de la survie sans progression, il s'est servi du modèle pharmacoéconomique afin de générer des scénarios exploratoires qui traduisent l'incertitude entourant ces paramètres. Parmi les modifications effectuées, qui ont le plus d'influence sur le RCUI, on compte les suivantes :

- Efficacité du brexu-cel : Dans l'analyse de base du fabricant, l'efficacité relative des traitements repose sur les données non ajustées de la comparaison indirecte initialement soumise. L'INESSS, quant à lui, retient les données ajustées de cette même comparaison puisque, même si elles portent sur un nombre plus restreint de patients, elles ont l'avantage d'être plus homogènes, étant appariées pour différents facteurs pronostics et modificateurs de l'effet. Par ailleurs, l'application aux données cliniques disponibles de diverses distributions paramétriques, ayant une bonne correspondance et permettant d'explorer des gains de SG et de SSP plus conservateurs, a été retenue par l'Institut.
- Rémission fonctionnelle : L'approche de modélisation qui intègre la composante de rémission chez les patients dont la maladie est stable depuis cinq ans est conservée seulement dans le scénario exploratoire optimiste réalisé par l'INESSS. De plus, par rapport au fabricant, une variation à la baisse de 15 % de la proportion de patients en rémission a été appliquée, ce qui a permis d'obtenir des résultats cliniques plus plausibles et de recouper les données de l'étude ZUMA-2. De plus une modification a été apportée au ratio de mortalité standardisé (RMS) pour ces patients. Selon le fabricant, leur risque serait supérieur de 9 % à celui de la population générale, ce que vient appuyer une étude réalisée sur le lymphome diffus à grandes cellules B (Maurer 2014). Selon les experts consultés, ces observations seraient difficilement applicables en LCM et l'ajustement par rapport à la population générale est jugé optimiste. Ainsi, l'INESSS retient un risque supérieur de décès se traduisant par un RMS de 2,4 et tiré de l'étude de Smeland (2016) qui évalue notamment la survie à 5 ans et le RMS chez ces patients atteints d'un LCM.

Pour traduire cette incertitude, l'INESSS a retenu les trois scénarios exploratoires suivants, lesquels intègrent notamment les modifications précitées :

- Scénario optimiste : L'hypothèse d'une rémission fonctionnelle est explorée à l'aide du modèle de type *mixture-cure*; cela permet à une proportion considérable de patients (28 %) de demeurer en vie plus de 15 ans. Les distributions retenues pour extrapoler les données d'efficacité du brexu-cel engendrent des médianes non actualisées de SSP et de SG de 17 mois et de 5 ans, respectivement. Le RCUI pour ce scénario est de 151 390 \$/QALY gagné.

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

- Scénario alternatif : Pour ce scénario, l'hypothèse d'une rémission fonctionnelle est écartée et seul le modèle de survie cloisonnée est utilisé. Les distributions retenues pour extrapoler les données d'efficacité du brexu-cel engendrent des médianes non actualisées de SSP et de SG de 17 mois et de 4 ans, respectivement. À noter que dans ce scénario, une faible proportion de patients (13 %) demeure en vie après 15 ans. Le RCUI pour ce scénario est de 217 759 \$/QALY gagné.
- Scénario pessimiste : L'hypothèse d'une rémission fonctionnelle est également écartée pour ce scénario. Les distributions retenues engendrent des médianes non actualisées de SSP et de SG de 17 mois et de 3 ans, respectivement. Plus précisément, concernant la SG, une distribution plus conservatrice est retenue par rapport au scénario alternatif, afin de réduire davantage le gain sur ce paramètre en comparaison des chimiothérapies utilisées à ce stade de la maladie. Cette modification reflète également la grande incertitude entourant ce paramètre. De plus, il est à noter que dans ce scénario, seule une faible proportion de patients (11 %) demeure en vie après 10 ans. Le RCUI pour ce scénario est de 338 510 \$/QALY gagné.

Il ressort globalement de ces scénarios exploratoires que le brexu-cel ne serait pas une option efficiente comparativement au panier de chimiothérapies pouvant être administrées à ce stade de la maladie. Il est important de rappeler qu'en raison des nombreuses sources d'incertitude, les RCUI estimés constituent des mesures imparfaites de l'efficacité et l'INESSS ne peut donc pas apprécier adéquatement cet aspect pour le brexu-cel chez les patients atteints d'un LCM R/R ayant reçu un inhibiteur de la BTK.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Enjeux liés aux tests pour la détection du statut CD19

L'analyse du marquage CD19 est inscrite au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Néanmoins, la réalisation de cette analyse comporte plusieurs difficultés techniques et la pertinence clinique de l'exiger pour le LCM R/R ne semble pas avérée selon les experts consultés.

D'abord, il est attendu que la quasi-totalité des LCM soit positive pour le marqueur CD19. Ensuite, le marquage CD19 n'est pas effectué au moment du diagnostic du LCM et la grande majorité des échantillons sont des spécimens solides sur lesquels il est plus difficile d'effectuer le marquage. De plus, les résultats sur les spécimens solides semblent plus erratiques, aucun consensus sur le seuil à utiliser ne semble établi et la présence de résultats faux-négatifs ne peut être exclue. Par ailleurs, le marquage CD19 sur des échantillons solides ne semble pas accessible dans tous les établissements de santé et des délais parfois longs pour obtenir le spécimen dans un centre spécialisé peuvent survenir. Considérant que des délais dans l'accès au traitement CAR-T peuvent compromettre l'admissibilité des patients en raison de la progression rapide du LCM sous-jacent, que le statut CD19 ne faisait pas partie des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ZUMA-2 et des éléments mentionnés précédemment, le marquage CD19 n'est pas jugé essentiel pour l'accès au brexu-cel pour le traitement des personnes atteintes d'un LCM R/R après un traitement par un inhibiteur de la BTK.

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

Contexte de l'intervention et faisabilité

Afin de pouvoir recevoir le brexu-cel, les patients doivent être dirigés vers une équipe de soins spécialisée et certifiée pour l'utilisation des traitements CAR-T. Au Québec, deux centres sont actuellement certifiés pour l'administration des thérapies CAR-T chez les adultes. Il s'agit de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et du Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval. Il est à noter qu'un centre supplémentaire au Québec est en attente d'une telle certification. Les centres certifiés administrent déjà l'axi-cel, autre traitement CAR-T produit par le même fabricant. Ainsi, il est attendu qu'ils n'aient besoin d'aucune qualification supplémentaire pour administrer le brexu-cel, bien qu'une étude d'impact doive préalablement être réalisée. La trajectoire d'approvisionnement des deux produits est la même, ce qui simplifie le processus de commande et d'acheminement. Cependant, il est à noter que chaque CAR-T a un profil de toxicité légèrement différent, ce qui nécessite une adaptation de sa gestion et de la formation continue du personnel des unités d'urgence, des soins intensifs et d'hématologie.

Perspective des cliniciens

La sélection des patients jugés aptes à recevoir une thérapie par CAR-T s'appuie sur plusieurs facteurs liés à l'état de santé du patient, par exemple la présence de comorbidités, mais aussi aux caractéristiques de la maladie. L'objectif est de permettre aux patients les plus susceptibles d'en bénéficier de recevoir la thérapie tout en minimisant les risques d'échec d'administration du traitement ou de survenue d'événements indésirables importants.

La pratique actuelle en LCM préconise souvent un suivi clinique plutôt que par imagerie, particulièrement une fois que la réponse à un traitement a été confirmée par imagerie. De façon générale, un scan ou une tomographie par émission de positrons est effectué environ tous les 3 à 4 mois, et ces examens sont espacés de 6 mois si une rémission complète est atteinte. Advenant l'inscription du brexu-cel, il est possible que ces tests soient effectués plus fréquemment pour déceler une progression. Néanmoins, à ce stade la maladie, la progression est rapide et s'accompagne généralement de symptômes cliniques qui permettent de l'objectiver avant d'avoir les résultats d'imagerie. De plus, advenant le remboursement du brexu-cel, il est possible qu'une proportion plus grande de patients atteigne une rémission complète à ce stade de la maladie et qu'elle puisse ainsi espérer recevoir une allogreffe. Par conséquent, une augmentation du nombre d'allogreffes pourrait théoriquement survenir, bien que cette tendance n'ait pas été observée dans l'étude ZUMA-2. Notons également que l'âge médian des patients au moment du diagnostic de LCM et le fait que l'allogreffe serait au-delà de la troisième intention de traitement rendent cette possibilité peu probable.

L'administration du brexu-cel nécessite l'utilisation d'un ensemble de ressources de soins de santé. Afin de recevoir le traitement, les patients admissibles doivent se soumettre à une phase de prétraitement comprenant notamment une leucaphérèse ainsi que l'administration d'une chimiothérapie de lymphodéplétion. Les ressources requises pour cette phase comprennent le temps infirmier, la supervision par un médecin ainsi que les analyses sanguines. À la suite de l'administration du brexu-cel, les patients doivent être hospitalisés pour une durée minimale de sept jours, afin de déceler tout signe ou symptôme de libération de cytokines ou d'effet neurologique, et doivent demeurer à proximité de la

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

clinique ou de l'établissement de santé certifié pendant au moins quatre semaines après la perfusion. À titre de référence, la durée moyenne d'hospitalisation suivant l'administration du traitement observée dans l'étude ZUMA-2 est de 21,2 jours, en raison d'effets indésirables nécessitant une prolongation du séjour en établissement de santé. De plus, l'utilisation de thérapies telles que le tocilizumab et les immunoglobulines est nécessaire afin de traiter certains effets indésirables du brexu-cel. Les coûts relatifs à chacune des précédentes étapes de traitement sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Coût moyen associé à l'usage du brexucabtagène autoleucl pour un patient

Principale étape	Coût
Prétraitement	
Leucaphérèse	1 037 \$
Chimiothérapie de lymphodéplétion	1 012 \$
Coût d'acquisition du brexu-cel	█ \$
Hospitalisation associée au brexu-cel	52 631 \$ ^b
Effets indésirables	
Syndrome de relargage des cytokines	3 278 \$ ^c
Aplasie des cellules B	2 339 \$ ^d
Total	█ \$

Brexu-cel : Brexucabtagène autoleucl.

- Elle est constituée de la fludarabine et de la cyclophosphamide par voie intraveineuse, et administrée en clinique externe.
- Le coût est estimé à partir de la durée moyenne observée dans l'étude ZUMA-2 (Wang avril 2020) de 21,2 jours, laquelle inclut des prolongations d'hospitalisation en raison d'effets indésirables. Par ailleurs, le coût tient compte du fait que 30 % du séjour requiert des soins intensifs.
- Ce coût représente celui d'acquisition du tocilizumab, administré chez 59 % des patients (selon les observations de l'étude ZUMA-2), pour un nombre moyen de 4 doses.
- Ce coût représente celui d'acquisition des immunoglobulines, pour une durée de traitement de 11 mois, administrées chez 10 % des patients. Ce pourcentage provient de l'opinion des experts consultés.

Considérations éthiques

Différents enjeux éthiques et sociaux liés au contexte de développement et d'évaluation des traitements de type CAR-T ont été relevés dans la littérature.

Événements indésirables graves et incertitudes

Le brexu-cel présente des taux importants d'effets indésirables, dont certains potentiellement mortels. Ces événements peuvent être difficilement supportés par les populations malades et fragilisées par les traitements antérieurs (Kanesvaran 2018), et ce, pour une efficacité non garantie. De surcroît, faute de données sur les impacts à long terme, il existe des incertitudes quant à la présence de préjudices à long terme et à leur nature (Miliotou 2018). La gravité de l'impasse thérapeutique et le sombre pronostic des patients admissibles au traitement pourraient néanmoins rendre plus acceptables les effets indésirables et les incertitudes liés à la thérapie.

Prise de décision volontaire et éclairée

Le contexte de dernier recours dans lequel est proposé le traitement va généralement de pair avec une grande vulnérabilité des patients et des proches. De plus, dans le cas de thérapies médiatisées, des attentes irréalistes peuvent être générées en partie par les médias (Bach 2017, Madden 2018, Zheng 2018), ainsi que par une compréhension incomplète du traitement (Madden, Dominici 2016). Il appartient

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

donc aux intervenants, aux groupes scientifiques et aux associations de patients d'être une source d'informations précises (Dominici). Certains patients évitent de discuter de leur intérêt pour les thérapies avancées avec leurs médecins, ce qui pourrait signifier que certains craignent que ces derniers minimisent ou rejettent les avantages potentiels (Aiyebusi 2020). Par conséquent, s'il est important de gérer des attentes irréalistes, il est également nécessaire que les avantages potentiels ne soient pas minimisés. La communication du médecin avec les intéressés joue en effet un rôle clé dans la formulation d'une décision volontaire et éclairée (Imbach 2018). La transmission de l'ensemble des éléments incluant les risques et incertitudes, ainsi que certaines informations sur le contexte de la thérapie elle-même (telle l'utilisation des cellules à d'autres fins si cela est prévu), dans le cadre de la réception d'une nouvelle technologie comme le CAR-T, est essentielle à la prise de décision volontaire et éclairée du patient, et au respect de son autonomie (Imbach, Mahadeo 2018, McConville 2017).

Accessibilité variable

Un autre enjeu concerne les contraintes d'accès géographiques, financières et organisationnelles non négligeables pour le patient et ses proches, que l'administration du traitement CAR-T implique (Maschke 2017). En premier lieu, le nombre limité de centres pouvant administrer le brexu-cel peut compliquer l'accès au traitement pour certains patients ne demeurant pas à proximité. Il faut, entre autres, considérer que certains patients et leurs proches devront voyager pour recevoir la thérapie, mais également qu'il sera exigé d'eux qu'ils restent près du centre de traitement pendant au moins quatre semaines suivant l'infusion des cellules CAR-T. En deuxième lieu, les dépenses associées à cette situation peuvent rendre l'accès au traitement plus contraignant, favorisant de ce fait les populations plus aisées ou celles vivant à proximité d'un centre (Imbach). En troisième lieu, l'administration du traitement en temps voulu peut être compromise en raison des risques pouvant survenir lors des étapes de production et de transport des cellules CAR-T. Le délai d'administration du CAR-T est long et des dégradations de l'état de santé, voire des décès, pourraient être observées pendant cette période et empêcher les patients de recevoir le traitement.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du brexu-cel pour les patients atteints d'un LCM R/R ayant reçu un traitement par un inhibiteur de la BTK. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Taux de prévalence sur cinq ans du LNH	0,07 %	s. o.
Proportion de patients atteints d'un LCM et traités	█ %	s. o.
Proportion de patients atteints d'un LCM R/R	█ %	s. o.
Proportion des patients atteints d'un LCM R/R traités par un inhibiteur de la BTK (sur 3 ans)	█, █ et █ %	s. o.
Proportion de patients R/R à un inhibiteur de la BTK	█ %	s. o.
Nombre de patients exposés à l'ibrutinib et l'ayant cessé (sur 3 ans)	s. o.	25, 28 et 29
Proportion de patients admissibles à une thérapie CAR-T ^a	█ %	35 %
Taux de couverture de la portion publique du régime d'assurance médicaments	s. o.	72 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	█, █ et █	13, 14 et 15
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du brexu-cel (sur 3 ans)	█, █ et █ %	15, 37 et 46 %
Provenance de ses parts de marché	Chimiothérapies	Chimiothérapies
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement par patient	Brexu-cel █ \$ ^b Chimiothérapies █ \$ ^c	█ \$ ^b █ \$ ^d

Brexu-cel : Brexucabtagène autoleucel; BTK : Tyrosine kinase de Bruton; CAR-T : Cellules T à récepteur antigénique chimérique; LCM : Lymphome à cellules du manteau; LNH : Lymphome non hodgkinien; R : Rituximab; R-BAC : Rituximab/bendamustine/cytarabine; R-CHOP : Rituximab/doxorubicine/cyclophosphamide/vincristine/prednisone; R/R : Récidivant et réfractaire; s. o. : Sans objet.

- a Cette estimation tient compte des patients toujours en vie après leur traitement à l'ibrutinib et ayant maintenu un état physique général permettant le traitement par une thérapie CAR-T (notamment un ECOG de 0 ou 1).
- b Ce coût inclut aussi celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion (constituée de fludarabine et cyclophosphamide).
- c Ce coût inclut celui du rituximab, de la bendamustine, du lénalidomide, du bortézomib et des anthracyclines.
- d Ce coût correspond au coût moyen pondéré des options de traitement, selon la pondération suivante : R-CHOP (33 %), R-bendamustine (33 %), R-BAC (11 %), R-bortézomib (11 %) et protocoles expérimentaux (11 %).

Selon le fabricant, un impact budgétaire net d'environ █ \$ est estimé sur le budget des établissements de santé, pour permettre le traitement de █ patients au cours des 3 premières années suivant l'inscription du brexu-cel.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, l'approche épidémiologique, les principales références de même que les différentes hypothèses ont été jugées bien documentées et plausibles. Toutefois, une approche reposant sur les statistiques de facturation des patients ayant été traités par l'ibrutinib est privilégiée par l'Institut. Un ensemble de modifications ont également été apportées à certaines hypothèses mises de l'avant par le fabricant. Celles ayant le plus d'effets sur les résultats sont les suivantes :

- Nombre de patients exposés à l'ibrutinib et l'ayant cessé : Le fabricant estime ce nombre à partir d'hypothèses épidémiologiques, notamment la prévalence du LNH et la proportion de ces lymphomes qui seraient à cellules du manteau. Selon l'indication retenue pour le remboursement,

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

les patients admissibles au brexu-cel doivent avoir reçu un inhibiteur de la BTK antérieurement et avoir une maladie R/R. Ainsi, le nombre de patients atteints d'un LCM traités par l'ibrutinib et ayant cessé le traitement, tiré des statistiques de facturation de la RAMQ, a plutôt été retenu. Cette approche permet de réduire l'incertitude associée à l'utilisation de plusieurs hypothèses épidémiologiques.

- Taux de couverture de la portion publique du régime d'assurance médicaments : L'approche employée par l'INESSS permet de connaître le nombre de patients assurés par celle-ci et ayant été traités avec l'ibrutinib. Selon les estimations réalisées, ils représentent environ 72 % des patients du régime général d'assurance médicaments (RGAM). Cette proportion est utilisée afin de dériver le nombre total de patients qui seraient admissibles au traitement dans les établissements de santé désignés.
- Marché et traitements comparateurs : Selon le fabricant, les chimiothérapies utilisées en pratique à ce stade de la maladie correspondent à une combinaison de traitements, dont le rituximab, la bendamustine, le lénalidomide, le bortézomib et les anthracyclines. Toutefois, selon les experts consultés, les régimes plus utilisés actuellement seraient les polychimiothérapies R-CHOP ainsi que R-bendamustine, qui détiendraient chacune environ le tiers des parts de marché des traitements du LCM R/R suivant un inhibiteur de la BTK. Le tiers restant des parts de marché serait attribué aux régimes R-BAC et R-bortézomib, ainsi qu'à des protocoles d'études cliniques. Cette modification a pour effet d'augmenter les estimations budgétaires.
- Parts de marché du brexu-cel : Le fabricant estime que ses parts de marché, parmi les patients atteints de LCM R/R précédemment traités par un inhibiteur de la BTK, seraient de [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] % durant les trois premières années. Selon les experts, les parts de marché proposées [REDACTED] semblent sous-estimées. Bien qu'il n'y aurait vraisemblablement pas de bolus de patients en attente du traitement, il est raisonnable de croire qu'en raison du caractère prometteur des données et du sombre pronostic des patients à cette intention de traitement, les parts de marché du brexu-cel seraient plus élevées. Par ailleurs, ils mentionnent que les procédures entourant ce type de traitement sont déjà bien établies dans les centres désignés, ce qui facilite l'accès au traitement. Le changement apporté aux parts de marché a pour effet d'augmenter le nombre attendu de patients qui recevra le brexu-cel.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Tecartus^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau récidivant ou réfractaire et ayant reçu un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$ ^a
Nombre de personnes	2	5	7	14
IMPACT NET				
Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Autres coûts sur le système de soins de santé ^b	118 568 \$	296 421 \$	414 989 \$	829 978 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			■ \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			■ \$

Brexu-cel : Brexucabtagène autoleucel; CAR-T : Cellules T à récepteur antigénique chimérique.

- a Ce coût inclut aussi celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion (constituée de fludarabine et cyclophosphamide). Lorsque seul celui du brexu-cel est retenu, des coûts de ■ \$ sur 3 ans sont attendus.
- b Ces coûts incluent ceux associés à la leucaphérèse, aux frais d'hospitalisation ainsi qu'à la gestion des effets indésirables (syndrome de relargage des cytokines et aplasie des cellules B).
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des prises de parts de marché du brexu-cel (11, 28 et 35 % sur 3 ans) et d'une proportion de patients admissibles à une thérapie CAR-T réduite de 25 % (26 %).
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché du brexu-cel (19, 46 et 58 % sur 3 ans) et d'une proportion de patients admissible à une thérapie CAR-T augmentée de 25 % (44 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ ■ \$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant l'inscription du brexu-cel, selon la perspective qui ne prend en compte que le coût des médicaments. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 14 patients recevraient le brexu-cel sur 3 ans. L'administration de la thérapie CAR-T engendre également d'autres coûts sur le système de soins de santé, non négligeables et non compris dans la perspective médicaments de la présente analyse, y compris les frais d'hospitalisation, de leucaphérèse et de gestion des effets indésirables (syndrome de relargage des cytokines et aplasie des cellules B). Ces coûts sont estimés à environ 830 000 \$ sur 3 ans.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin non comblé important.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une seule étude de faible qualité méthodologique.
- Le profil d'innocuité comporte des effets indésirables fréquents, dont plusieurs sont jugés graves. Cependant, ceux-ci surviennent généralement à court ou moyen terme après le traitement unique et les cliniciens expérimentés sont généralement capables de les prendre en charge.
- L'absence de données comparatives directes limite l'appréciation des résultats de l'étude ZUMA-2. Les résultats de SG des deux comparaisons indirectes sont jugés extrêmement incertains.

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

Néanmoins, sur la base de ces constats, de l'appréciation des cliniciens et des données de l'étude ZUMA-2, l'INESSS juge que le brexu-cel a un bénéfice clinique sur la SG par rapport aux chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie. L'ampleur ne peut être toutefois mesurée en raison de la trop grande incertitude des comparaisons.

- Une très grande incertitude demeure sur le maintien à long terme des bénéfices cliniques observés dans ZUMA-2.

Effets sur la santé de la population

- Différents enjeux éthiques et sociaux liés au brexu-cel ont été relevés, y compris la survenue potentielle d'effets indésirables graves et les contraintes liées à l'accès au traitement pour le patient. Considérant le contexte de dernier recours et la grande vulnérabilité des patients et des proches, il est nécessaire de porter une attention particulière à la prise de décision volontaire et éclairée.
- Par ailleurs, l'accès à une thérapie CAR-T est limité actuellement à deux centres au Québec, ce qui peut entraîner des inégalités d'accès régionales susceptibles d'être lourdes de conséquences, particulièrement considérant l'urgence d'amorcer le traitement à ce stade de la maladie.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition du brexu-cel est de ■■■ \$, auquel s'ajoute celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion, estimé à 1 012 \$. Il est supérieur à celui des chimiothérapies utilisées à ce stade de la maladie, tels les régimes à base de rituximab (2 228 à 4 667 \$ par cycle standardisé de 21 jours, administrés jusqu'à la progression de la maladie).
- Notamment, en raison de la grande incertitude entourant les données disponibles étayant l'efficacité relative du brexu-cel par rapport aux chimiothérapies, l'INESSS considère que l'interprétation des résultats de l'analyse coût-utilité est hasardeuse. Toutefois, selon une approche par scénarios exploratoires, il appert que le ratio coût-utilité incrémental pourrait être de 151 390 \$/QALY gagné, advenant que certains patients puissent évoluer vers une rémission fonctionnelle, mais pourrait s'élever à 338 510 \$/QALY gagné si des gains plus conservateurs, mais plausibles en termes de survie, sont plutôt retenus.

Fardeau budgétaire

- Des coûts de ■■■ \$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'inscription du brexu-cel. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 14 patients auraient reçu le traitement au cours de cette période.
- L'administration de la thérapie CAR-T engendre également d'autres coûts sur le système de soins de santé, non négligeables et non compris dans la perspective médicaments de la présente analyse. Ces coûts sont estimés à environ 830 000 \$ sur 3 ans.

Capacité organisationnelle

- Les traitements CAR-T sont actuellement exclusivement administrés dans des centres désignés, au personnel formé. Ainsi, les cliniciens jugent que ce constat est rassurant quant à la sélection des patients qui recevront le traitement et à la gestion des effets indésirables. Les processus et la formation du personnel sont déjà en place par rapport aux précédentes évaluations de CAR-T, mais une formation continue est essentielle du fait du profil de toxicité propre à chaque thérapie.

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

- Considérant qu'il est attendu que la quasi-totalité des LCM soit CD19+, que le marquage CD19 est complexe pour les échantillons solides (soit la majorité des échantillons pour le LCM) et qu'il ne s'agissait pas d'un critère d'inclusion de l'étude ZUMA-2, il est suggéré de ne pas exiger une preuve que la maladie exprime le CD19 advenant l'inscription du brexu-cel.
- Il est possible que l'introduction du brexu-cel entraîne des changements de prise en charge des patients à ce stade de la maladie, que ce soit au niveau de la fréquence du suivi par imagerie ou encore au niveau du nombre d'allogreffes administrées.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ayant exercé leur droit de vote sont unanimement d'avis d'inscrire Tecartus^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire (R/R).

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Malgré la très grande incertitude, les résultats rapportés avec le brexucabtagène autoleucel (brexu-cel) sont suffisamment prometteurs pour justifier son remboursement. En effet, pour ce cancer rare, le besoin de santé est important, peu ou pas d'options thérapeutiques sont disponibles, le nombre de patients recrutés est raisonnable et le taux de réponse tumorale objective obtenu est d'une ampleur importante. Par ailleurs, la survie globale après un suivi minimum de 24 mois est prometteuse. Cette position pourrait évoluer dans le temps, selon la publication de nouvelles données.
- Faute de données démontrant le bénéfice de l'administration du brexu-cel après une allogreffe ou chez les patients dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après le traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, il est préférable de ne pas la permettre.
- Bien qu'associé à des toxicités importantes et significatives, le profil d'innocuité de brexu-cel est jugé acceptable en raison du pronostic sombre de la maladie, du constat que la majorité des effets indésirables surviennent à court terme et du fait que les cliniciens ont acquis de l'expérience pour détecter et prendre en charge ces effets indésirables.
- En l'absence de données comparatives valides permettant d'apprécier et de quantifier l'effet du brexu-cel par rapport aux chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie, et parce que les scénarios exploratoires ne démontrent pas qu'il pourrait s'agir d'une stratégie de traitement efficiente, son coût de traitement très élevé ne peut être justifié.
- L'impact budgétaire net de l'inscription du brexu-cel, assumé par seulement deux établissements de santé désignés, est important, et ce, pour le traitement d'un petit nombre de patients.
- La mise en place d'un suivi clinique en contexte réel de soins, à la charge du fabricant, pourrait permettre d'optimiser l'implantation et la gestion de l'utilisation de cette thérapie et de corroborer certains résultats observés dans l'étude clinique.

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

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'INESSS considère que le remboursement du brexu-cel pour le traitement du LCM R/R constituerait une décision responsable, juste et équitable, s'il était inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* avec une indication reconnue encadrant son utilisation, si le fabricant poursuivait le développement de la preuve qui devra faire l'objet d'une réévaluation par l'INESSS dans un délai d'au plus trois ans, s'il y avait suivi des patients traités, accompagné d'une collecte de données en contexte réel de soins, et si le fabricant contribuait à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir de la présente analyse, chaque baisse de 1 % du prix du brexu-cel réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$.
- Il est à noter que la mise en place d'un suivi clinique en contexte réel de soins pour, notamment, confirmer les résultats observés en clinique en contexte réel de soins nécessitera des ressources additionnelles qui seront à la charge du centre hospitalier. Les investissements et démarches nécessaires à la mise en œuvre d'un tel suivi pourraient être en partie facilités par la présence d'un centre de référence.
- Comme relevé dans l'état des connaissances portant sur l'implantation des technologies innovantes (INESSS 2020), il existe un coût d'opportunité irrévocable lorsque les coûts initiaux d'un traitement ne sont compensés que par des avantages de santé observables dans un avenir éloigné, ce qui constitue le cas présent. Des modèles de paiement alternatifs pourraient être considérés afin de répartir le risque financier dans le temps. Le modèle de paiement retenu pourrait ne pas exiger du payeur de prendre la totalité du risque dès l'administration du traitement. Une méthode de mitigation du risque autre que l'estimation du juste prix à l'administration ou d'un rabais associé au volume de patients traités pourrait donc être explorée, par exemple, en étalant le prix sur plusieurs années jusqu'à un montant maximal.
- Il est à noter que le comité national du réseau de thérapie immunocellulaire, en collaboration avec le Programme québécois de cancérologie et les établissements de santé désignés pour l'administration de thérapies CAR-T, chapeauté par le MSSS, organise la collecte de données et la mise en place d'un suivi clinique en contexte réel de soins pour les thérapies CAR-T au Québec. Cette collecte et ce suivi nécessiteront des ressources additionnelles. Par ailleurs, l'INESSS est disposé à collaborer à la détermination des indicateurs de suivi.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bach PB, Giral SA, Saltz LB.** Fda approval of tisagenlecleucel: Promise and complexities of a \$475 000 cancer drug. *JAMA* 2017;318(19):1861-2.
- **Bea S and Amador V.** Role of SOX11 and Genetic Events Cooperating with Cyclin D1 in Mantle Cell Lymphoma. *Curr Oncol Rep* 2017;19(6):43.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* 2020;192(9):E199-E205.
- **Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, et coll.** Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. *Ann Oncol* 2015;26(6):1175-9.
- **Cheah CY, Seymour JF, and Wang ML.** Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34(11):1256-69.

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

- **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et coll.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-68.
- **Dominici M, Nichols KM, Levine AD, et coll.** Science, ethics and communication remain essential for the success of cell-based therapies. *Brain Circ* 2016;2(3):146-51.
- **Dreyling M, Ferrero S, Hermine O.** How to manage mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2014;28(11):2117-30.
- **European Medicines Agency (EMA).** 25 janvier 2021. Tecartus : EPAR - Public assessment report. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, et coll.** Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma-a "real world" study. *Hematol Oncol* 2017;35(4):528-35.
- **Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, et coll.** Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica* 2019;104(2):e68-e71.
- **Gilead Sciences Canada Inc.** Sommaire des études cliniques Tecartus^{MC} (brexucabtagène autoleucel). Janvier 2021.
- **Hess G et coll.** Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus. *Leuk Lymphoma*. 2017 Dec;58(12):2824-2832.
- **Imbach KJ, Patel A, Levine AD.** Ethical considerations in the translation of CAR-T cell therapies. *Cell Gene Ther* 2018;4(4):295-307.
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).** Acicabtagene ciloleucel pour le traitement des lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies_cellulaires/INESSS_Yescarta_Avis_Cav.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).** Tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies_cellulaires/INESSS_Avis_Kymriah_LDGCB.pdf.
- **Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, et coll.** Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. *Br J Haematol* 2018;183(4):578-87.
- **Kanesvaran R, Cordoba R, Maggiore R.** Immunotherapy in older adults with advanced cancers: implications for clinical decision-making and future research. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:400-14.
- **Kite Pharma Inc.** Manufactured for Gilead Science Canada Inc. Product monograph : TECARTUS (brexucabtagene autoleucel). Santa Monica, CA 90404; December 2020 (draft).
- **Madden DL.** From a patient advocate's perspective: does cancer immunotherapy represent a paradigm shift? *Current Oncology Reports* 2018;20 (1):8.
- **Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et coll.** Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(1):45-63.
- **Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et coll.** Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2016;127(12):1559-63.
- **Maschke KJ, Gusmano MK, Solomon MZ.** Breakthrough cancer treatments raise difficult questions. *Health Aff (Millwood)* 2017;36(10):1698-700.
- **Maurer MJ et coll.** Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1066-73.
- **McConville P.** Presuming patient autonomy in the face of therapeutic misconception. *Bioethics* 2017;31(9):711-5.
- **McCulloch R, Visco C, Eyre TA, et coll.** Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol* 2020;189(4):684-8.
- **Miliotou AN et Papadopoulou LC.** CAR T-cell therapy: a new era in cancer immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol* 2018;19(1):5-18.

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

- **Reagan PM and Friedberg JW.** Axicabtagene ciloleucel and brexucabtagene autoleucel in relapsed and refractory diffuse large B-cell and mantle cell lymphomas. *Future Oncol* 2021;17(11):1269-83.
- **Smeland KB, Kiserud CE, Lauritzsen GF, et coll.** A national study on conditional survival, excess mortality and second cancer after high dose therapy with autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2016;173(3):432-43.
- **Smolewski P, Witkowska M, Robakt T.** Treatment options for mantle cell lymphoma. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(16):2497-501.
- **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et coll.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.
- **Wang M, Munoz J, Goy A, et coll.** (Avril 2020) KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382(14):1331-42.
- **Wang M, Munoz J, Goy AH, et coll.** (Novembre 2020) One-year follow-up of ZUMA-2, the multicenter, registrational study of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2020;136 (Supplement 1):20-2.
- **Wang M, Schuster SJ, Phillips T, et coll.** Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *J Hematol Oncol* 2017;10(1):171.
- **Zheng PP, Kros JM, Li J.** Approved CAR T cell therapies: ice bucket challenges on glaring safety risks and long-term impacts. *Drug Discov Today* 2018;1(17):12.
- **Zhao S, Kanagal-Shamanna R, Navsaria L, et coll.** Efficacy of venetoclax in high risk relapsed mantle cell lymphoma (MCL) - outcomes and mutation profile from venetoclax resistant MCL patients. *Am J Hematol* 2020;95(6):623-9.

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

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