Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

BREYANZI[MC]

Lymphome à grandes cellules B

Avis transmis au ministre en mai 2022

Marque de commerce : Breyanzi
Dénomination commune : Lisocabtagène maraleucel
Fabricant : Celgene
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 60 000 000 à 120 000 000 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 Breyanzi[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R), selon certaines conditions.

L'INESSS reconnaît, sur la base des savoirs mobilisés et intégrés, le caractère prometteur du lisocabtagène maraleucel (liso-cel) pour le traitement du LGCB R/R. Compte tenu des limites des données disponibles, l'efficacité clinique et l'innocuité à long terme de cette thérapie, de même que son efficience, demeurent incertaines. Étant donné que certaines personnes atteintes de LGCB R/R sont considérées être en impasse thérapeutique et qu'il serait difficile d'obtenir un devis d'étude permettant d'apprécier avec plus de confiance la valeur de la thérapie, l'Institut estime que son remboursement pourrait constituer une option juste et raisonnable dans la mesure où les conditions suivantes étaient respectées.

Conditions

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

Considérations liées à l'implantation

À la lumière des préoccupations exprimées par les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), l'INESSS soulève les considérations suivantes liées à l'implantation du liso-cel :

- L'INESSS procédera à la réévaluation du liso-cel à la lumière des nouvelles données probantes disponibles dans un horizon jugé raisonnable et opportun. L'Institut recommande que le fabricant soutienne financièrement cette réévaluation et s'engage à soumettre toutes nouvelles données

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).

disponibles, y compris celles du suivi à long terme de l'étude TRANSCEND NHL 001, celles de nouvelles études incluant les données de vie réelle (Real World Data) avec le liso-cel au Canada et à travers le monde, et applicables au contexte québécois. L'INESSS considèrera également les données colligées en contexte réel de soin au Québec, lesquelles pourront être triangulées avec celles de la littérature.

- Les objectifs de la réévaluation comprennent :
  - Évaluer le potentiel du liso-cel à entraîner des rémissions de long terme;
  - Établir le profil d'innocuité à plus long terme;
  - Déterminer les caractéristiques des patients qui répondront au traitement.

Indication reconnue

- pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R) après au moins 2 intentions de traitement systémique, y compris les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, d'un lymphome à cellules B de haut grade ou d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. Les personnes doivent de plus satisfaire à tous les critères suivants :

  - présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1;
    et
  - n'avoir jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable.

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, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par 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, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. 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 autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lisocabtagène maraleucel (liso-cel) est une immunothérapie cellulaire autologue génétiquement modifiée qui est dirigée contre l'antigène CD19 et administrée selon une composition définie visant à réduire la variabilité de la dose de lymphocytes T CD8-positifs et CD4-positifs. Le CAR est composé d'un

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).

fragment variable à chaîne unique (scFv) dérivé de l'anticorps monoclonal FMC63, de la région charnière de l'IgG4, du domaine transmembranaire CD28, du domaine de costimulation 4-1BB (CD137) et du domaine d'activation zêta CD3. La signalisation CD3 zêta est essentielle pour déclencher l'activation des lymphocytes T et l'activité antitumorale, tandis que la signalisation 4-1BB (CD137) renforce l'expansion et la persistance du liso-cel. En outre, le liso-cel comprend un récepteur de croissance épidermique humain tronqué (EGFRt) non fonctionnel qui est coexprimé à la surface cellulaire avec le CAR spécifique au CD19. La liaison de CAR au CD19 exprimé à la surface des cellules de la tumeur et des lymphocytes B normaux induit l'activation et la prolifération des cellules de thérapies d'immunothérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T), la libération de cytokines pro-inflammatoires et la mort des cellules cibles par cytotoxicité.

Le liso-cel est administré par perfusion intraveineuse (I.V.) en 1 seule dose cible de 60 à 120 millions de lymphocytes T viables. La composition du liso-cel se distingue de celle des autres CAR-T notamment par des parts comparables de cellules CD8+ et CD4+ (ratio de 0,8 à 1,2) qui sont conservées dans des flacons séparés. Ce traitement est indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (R/R) après au moins deux cycles de traitements systémiques, incluant les cas de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), de lymphome à cellules B de haut grade et de LDGCB issu d'un lymphome folliculaire. »

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Breyanzi[MC] par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Il s'agit du 5e traitement CAR-T évalué par l'INESSS et du 3e pour cette indication, après le tisagenlecleucel (Kymriah[MC] [tisa-cel]) (INESSS 2019b) et l'axicabtagène ciloleucel (Yescarta[MC] [axi-cel]) (INESSS 2019a).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Données épidémiologiques

Le lymphome non Hodgkinien (LNH) est la cause principale de malignité hématologique, représentant 85 % de tous les cas de lymphome (Lymphome Canada 2020). La Société canadienne du cancer estime qu'au Québec en 2021, 2 550 nouveaux cas de LNH auront été diagnostiqués et 730 décès auront été enregistrés (CCSCC 2021). Le LGCB est une forme de LNH. Celui-ci peut se développer chez les enfants et les jeunes adultes, mais la plupart des patients sont diagnostiqués à l'âge de 50 ans ou plus (Lymphome Canada), avec un âge médian au diagnostic de 66 ans. Les hommes sont plus susceptibles de développer la maladie que les femmes (CCSCC, SCC 2020).

Évolution naturelle de la maladie

Les lymphomes à cellules B se développent à partir de cellules B anormales et représentent environ 90 % de tous les cas de LNH (AMC 2019). Le LDGCB est le type le plus fréquent de LNH, représentant de 30 à 40 % des cas (Lymphome Canada) et est caractérisé par des lymphocytes plus gros que la normale. Il se présente généralement sous la forme d'un lymphome au comportement agressif, se propageant dans les ganglions lymphatiques, mais également dans d'autres organes, dont la rate, le foie, la moelle osseuse ou le tube digestif (Sehn 2015). Il existe de nombreux sous-types de LGCB, dont le lymphome

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).

médiastinal primitif à grandes cellules B, le LDGCB découlant d'un lymphome indolent tel qu'un lymphome folliculaire ou un lymphome de la zone marginale (LZM).

Prise en charge actuelle

Le traitement de 1re intention du LGCB est à visée curative. Il est composé de la chimiothérapie R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone) avec ou sans radiothérapie (Lymphome Canada). Alors qu'environ 70 % des patients auront une réponse complète à ce traitement, 10 à 15 % des patients auront une maladie réfractaire au traitement, tandis que 20 à 30 % présenteront une récidive de leur maladie (CCSCC, SCC).

En présence d'une maladie récidivante ou réfractaire, un traitement de sauvetage est amorcé. Les traitements les plus souvent utilisés au Québec incluent les régimes, avec ou sans rituximab, GDP (gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine), ESHAP (étoposide/méthylprednisolone/cytarabine/ cisplatine), ICE (ifosfamide/carboplatine/étoposide), GemOX (gemcitabine/oxaliplatine) et DHAP (dexaméthasone/ cytarabine/cisplatine) (AMC, Sehn 2015, INESSS 2019a). Dans certains cas sélectionnés, un traitement de sauvetage à haute dose est administré, et, en présence d'une réponse complète ou partielle à ce traitement à haute dose, une chimiothérapie et une greffe de cellules souches (GCS) pourront être réalisées. Cependant, de nombreux patients ne sont pas admissibles à une GCS en raison de leur âge, de leurs comorbidités ou parce qu'ils n'ont pas répondu au traitement de sauvetage à haute dose. Environ 50 % des patients atteints d'un LGCB R/R ne répondent pas au traitement de sauvetage et leur pronostic est sombre (Coiffier 2010, Sehn 2007, NCCN 2021).

Au Québec, les traitements utilisés en 3e intention incluent une immunothérapie cellulaire de type CAR-T telle que l'axi-cel et le tisa-cel, une radiothérapie, un 2e traitement de sauvetage avec des chimiothérapies, une monochimiothérapie (étoposide, cyclophosphamide, gemcitabine, bendamustine), ou la participation à des essais cliniques (Chaganti 2016, Sehn 2007, Tilly 2015). La récente introduction des thérapies cellulaires de type CAR-T dirigées contre l'antigène CD19 pour le traitement des patients atteints d'un LGCB R/R après au moins 2 traitements systémiques a considérablement amélioré les résultats dans les situations de rechute tardives. Les études non comparatives JULIET (tisa-cel) et ZUMA-1 (axi-cel) ont rapporté une survie sans progression médiane de 2,9 et 5,9 mois respectivement, une réponse globale de 53 et 83 % et une réponse complète de 39 et 58 % lors de l'utilisation d'une thérapie CAR-T (Locke 2019, Schuster 2021).

Perspective des cliniciens :

Les cliniciens consultés rapportent qu'au Québec, ce sont les immunothérapies cellulaires de type CAR-T qui sont les plus utilisées en 3e intention de traitement chez les patients admissibles. Ils ajoutent que les monochimiothérapies sont peu utilisées en 3e intention pour le traitement du LGCB R/R : ces traitements sont à visée palliative uniquement.

Les cliniciens indiquent que le choix de la thérapie CAR-T peut reposer sur plusieurs facteurs spécifiques au patient, dont 2 principaux :

- *La capacité du patient à surmonter un effet indésirable sévère, tels un syndrome de relargage des cytokines (SRC) ou un événement neurotoxique. Pour les patients qui présentent de nombreuses comorbidités et facteurs 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).

risque liés aux effets indésirables associés aux thérapies CAR-T, le choix serait de prioriser la thérapie que le clinicien juge la plus facile à tolérer.

- *Le fardeau tumoral, la cinétique de la progression de la maladie et la rapidité de la prolifération cellulaire. Pour les patients qui présentent une maladie agressive, le choix serait de prioriser la thérapie que le clinicien juge la plus efficace malgré un profil de toxicité qui pourrait être défavorable.*

Dans un cas de figure mixte, c'est-à-dire pour un patient qui présente des facteurs de risque associés aux effets indésirables avec un fardeau tumoral important, les cliniciens rapportent généralement prioriser le fardeau tumoral et opter pour la thérapie qu'ils jugent la plus efficace en considérant la préférence du patient.

Actuellement, il existe 2 centres désignés au Québec pour les injections de thérapies CAR-T chez les adultes. Il s'agit de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et du CHU de Québec – Université Laval. Dans l'un, les patients qui reçoivent le tisa-cel sont hospitalisés avant de le recevoir, en raison d'un manque d'infrastructures permettant un suivi adéquat en milieu ambulatoire. Dans l'autre, la quasi-totalité des patients ne sont pas hospitalisés de façon préventive pour l'administration du tisa-cel. Dans les 2 centres, tous les patients sont hospitalisés avant de recevoir l'axi-cel, notamment en raison du profil de toxicité.

Besoin de santé

Les personnes atteintes de LGCB R/R, ayant reçu au moins 2 intentions de traitement systémique, peuvent être admissibles à une thérapie CAR-T. En ce moment, le besoin de santé à combler semble d'ampleur faible à modérée, puisque les 2 thérapies CAR-T inscrites le comblent au moins partiellement. Néanmoins, considérant l'issue fatale de cette maladie malgré les traitements disponibles, il demeure un besoin non comblé. Seraient souhaitables des traitements dont l'efficacité est supérieure à celle des thérapies actuellement inscrites, notamment quant au taux de réponse et à la survie globale, ou qui présenteraient un profil d'effets indésirables favorable par rapport aux options disponibles d'efficacité au moins équivalente.

Perspective des cliniciens :

Les cliniciens consultés sont d'avis que le liso-cel s'adresse essentiellement à la même population que le tisa-cel et l'axi-cel. Il s'agit donc d'une option supplémentaire de traitement. Les cliniciens soulignent toutefois que certaines sous-populations de patients atteints de LGCB R/R sont actuellement non admissibles à une thérapie CAR-T et pourraient recevoir le liso-cel, notamment :

- *Les patients atteints d'un LGCB d'un sous-groupe histologique non admissible aux thérapies CAR-T actuellement inscrites, tels le lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) et le LDGCB transformé d'un LZM;*
- *les patients avec une atteinte secondaire du système nerveux central;*
- *les patients présentant une atteinte modérée de leur fonction cardiaque avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) de 40 à 45 %;*
- *les patients présentant une atteinte modérée de leur fonction rénale avec clairance de la créatinine (Clcr) entre 30 à 45 ml/min.*

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 les cliniciens, sont également souhaitables des traitements qui permettent une administration en milieu ambulatoire, puisque ce n'est actuellement pas possible spécifiquement avec l'axi-cel.

Les cliniciens mentionnent que l'approvisionnement en CAR-T peut parfois s'avérer complexe. Les délais d'accès à ces thérapies peuvent varier notamment d'un CAR-T à l'autre, mais aussi fluctuer pour un même produit selon les périodes. Ainsi, l'accès à une 3e option offrirait davantage de souplesse en cas de difficulté d'approvisionnement, et pourrait répondre à un besoin considérant que cette maladie peut évoluer très rapidement.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude TRANSCEND NHL 001 et ses mises à jour (Abramson 2020, Abramson 2021a, Abramson 2021b) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a également apprécié des données de qualité de vie (Patrick 2021) et 1 comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) entre le liso-cel et l'axi-cel (Maloney 2021). D'autres analyses indirectes comparant le liso-cel au tisa-cel ont été évaluées, mais n'ont pas été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude TRANSCEND NHL 001

Il s'agit d'un essai de phase I multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur, ayant pour but la détermination de la dose optimale ainsi que l'évaluation de la pharmacocinétique, de l'activité antitumorale et de l'innocuité du liso-cel. Il a été réalisé aux États-Unis sur 344 adultes atteints d'un LGCB R/R. Notons que 50 patients n'ont pas reçu le liso-cel, dont 2 en raison d'un échec de fabrication et 33 en raison de décès hâtifs à la suite de la progression de leur maladie. De plus, 25 patients ont reçu un produit non conforme aux standards établis par le protocole. Ainsi, 269 adultes ont reçu le liso-cel.

Pour être admis, les patients devaient notamment avoir reçu au moins 2 traitements systémiques, incluant 1 anthracycline et 1 anticorps ciblant l'antigène CD20, avoir un indice de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et présenter une maladie qui a progressé pendant ou après le dernier traitement. Les personnes souffrant d'une atteinte secondaire du système nerveux central (SNC), ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches plus de 90 jours auparavant, et celles atteintes d'un LF3B ou d'un LDGCB transformé à partir de n'importe quel lymphome indolent tel le LZM pouvaient également participer à l'étude. Une exposition antérieure à d'autres thérapies anti-CD19 était permise si l'expression de l'antigène CD19 chez ces patients était confirmée après la fin de la thérapie anti-CD19 précédente (n = 12) (Solomon 2021). Ceux affichant une ClCr de 30 ml/min ou moins et ceux avec une FEVG de moins de 40 % étaient exclus. Les patients ont reçu les traitements et procédures séquentiels suivants :

- Leucaphérèse;
- Thérapie de transition (optionnelle), à la discrétion de l'équipe traitante, avec :
  - Une thérapie systémique, 1 radiothérapie ou les 2;
- Chimiothérapie de lymphodéplétion pendant 3 jours, 2 à 7 jours avant la perfusion des cellules CAR-T avec :
  - Cyclophosphamide 300 mg/m^2 par voie I.V. et
  - Fludarabine 30 mg/m^2 par voie I.V.;

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).

- Injection unique de cellules CAR-T sous forme de suspension pour perfusion I.V. avec 1 dose cible de :
  - 50×10^6 cellules CAR-T (n = 45), ou
  - 50×10^6 cellules CAR-T, aux jours 1 et 15 (n = 6), ou
  - 100×10^6 cellules CAR-T (n = 177), ou
  - 150×10^6 cellules CAR-T (n = 41).

Le retraitement par le liso-cel était permis. Les paramètres d'évaluation principaux de cette étude sont l'incidence des événements indésirables, la probabilité de toxicités limitant la dose et le taux de réponse tumorale objective (TRO) évalué par un comité indépendant. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent le taux de réponse complète, la durée de la réponse clinique, la survie sans progression (SSP), et la survie globale (SG). L'hypothèse nulle est rejetée pour le paramètre du TRO si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à 40 %. Les analyses d'efficacité ont été effectuées dans 3 sous-populations :

- Population évaluable pour l'efficacité : tout participant avec confirmation de présence tumorale avant d'avoir reçu au moins 1 dose de liso-cel (toutes doses confondues) (n = 256);
- *Primary analysis set* (PAS) : tout patient ayant reçu 100×10^6 cellules CAR-T avec confirmation de présence tumorale. Les patients avec ECOG ≥ 2 (n = 2 [les patients qui présentaient un ECOG de 2 pouvaient participer jusqu'à un amendement au protocole 18 mois après le début de l'étude, où le score ECOG était limité à 0 ou 1]), ceux ayant subi une allogreffe, atteints d'un lymphome médiastinal primitif, d'un LF3B, ou d'une transformation d'un lymphome indolent autre qu'un LF étaient exclus (n = 133);
- Population en intention de traitement (ITT) : tout participant ayant subi une leucaphérèse, que le liso-cel ait été reçu ou non (n = 344).

Les principaux résultats, obtenus sur la population *efficacy-evaluable set* et celle en intention de traiter (n = 344), après un suivi médian de 18,8 mois ainsi qu'après un suivi médian de 19,9 mois (dont l'échéance pour la collecte des résultats est prolongée d'un peu plus de 10 mois comparativement aux analyses précédentes), sont présentés dans le tableau suivant.

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 résultats d'efficacité de l'étude TRANSCEND NHL 001 obtenus sur l'*efficacy-evaluable set* et sur la population en intention de traiter (Abramson 2020, Abramson 2021a, Abramson 2021b, EMA 2022)

Paramètre d'efficacité	Lisocabtagène maraleucel *efficacy-evaluable set*[a] (n = 256) [IC95 %]	Lisocabtagène maraleucel intention de traitement[b] (n = 344) [IC95 %]
ANALYSE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 18,8 MOIS (ÉCHÉANCE POUR LA COLLECTE DE RÉSULTATS LE 12 AOÛT 2019)		
Réponse tumorale objective[c,d] (%)	73 [66,8 à 78,0]	60,5 [55,1 à 65,7]
Réponse complète[c,e] (%)	53 [46,8 à 59,4]	43,6 [38,3 à 49,0]
Survie médiane sans progression (mois)	6,8 [3,3 à 14,1]	4,8 [4,3 à 6,6]
Survie médiane globale (mois)	21,1 [13,3 à non atteinte]	14,0 [11,1 à 21,1]
ANALYSE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 19,9 MOIS[f] (ÉCHÉANCE POUR LA COLLECTE DE RÉSULTATS LE 19 JUIN 2020)		
Survie médiane sans progression (mois)	(n = 257) 6,8 [3,3 à 12,7]	(n = 345) 4,9 [4,4 à 7,0]
Survie médiane globale (mois)	(n = 257) 27,3 [16,2 à 45,6]	(n = 345) 15,2 [11,4 à 23,4]

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible.

a Tous participants avec confirmation de présence tumorale avant d'avoir reçu au moins 1 dose de liso-cel (toutes doses confondues), parmi lesquels 168 ont reçu la dose recommandée par Santé Canada de 100 x 10^6 cellules CAR-T.

b Tout participant ayant subi une leucaphérèse, que le liso cel ait été reçu ou non.

c Évaluation selon le comité indépendant.

d 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]).

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

f Le recrutement s'est poursuivi après le 12 août 2019 exclusivement pour des patients atteints de FL3B. Un seul patient additionnel a été recruté après cette date.

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, l'absence de comparateur et le regroupement de plusieurs doses différentes pour les analyses, notamment, constituent des limites, particulièrement dans le contexte où aucun autre essai ne vient appuyer les résultats du liso-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 résultats subjectifs tels que l'incidence des certains effets indésirables et les paramètres évaluant la qualité de vie. 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.
- 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

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).

exploratoire et dont le but est de générer des hypothèses. Ce choix représente une limite pour TRANSCEND NHL 001, comme il s'agit de la seule étude soumise.

- Il aurait été souhaitable que le plan statistique de l'analyse principale se base sur la population en intention de traiter, car cela permet d'éviter les biais liés au non-respect du protocole ainsi que ceux liés au fait que plusieurs patients n'ont pas pu recevoir la thérapie CAR-T. Notons que des analyses de sensibilité ont toutefois été effectuées sur la population en ITT.

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

- Les caractéristiques de base des patients ayant reçu le liso-cel (n = 269) sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 63 ans, étaient majoritairement des hommes (65 %) et la plupart présentaient un indice fonctionnel de 0 ou 1 selon l'ECOG (99 %), 19 % affichaient une ClCr entre 30 et 60 ml/min et 5 % avaient une FEVG supérieure ou égale à 40 % et inférieure à 50 %. Trois pour cent des patients étaient atteints d'un lymphome secondaire du SNC, 33 % avaient reçu une autogreffe de cellules souches (AGCS) et 3 % une allogreffe de cellules souches. La majorité présentait un LDGCB non spécifié (51 %). Les patients avaient reçu en médiane 3 traitements (intervalle de 1 à 8 traitements). La plupart des patients étaient réfractaires au dernier traitement reçu ([redacted] %), c'est-à-dire qu'il n'avait pas obtenu de réponse complète au dernier traitement.
- Cinquante-neuf pour cent des patients ont reçu une thérapie de transition avant la perfusion du liso-cel.
- Faute de comparateur, il est difficile de statuer sur l'efficacité relative du liso-cel. Une étude à répartition aléatoire contrôlée aurait toutefois été ardue, selon l'Institut, puisque le pronostic est sombre et qu'il n'y avait pas de traitement standard à ce stade de la maladie au moment où l'étude a débuté.

Perspective des cliniciens :
Les experts consultés sont d'avis que la population étudiée est globalement représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.

Les experts considèrent l'inclusion d'une grande variété de sous-groupes histologiques de LGCB comme une force pour la validité externe de l'étude. En contrepartie, ils sont d'avis que le très petit nombre de patients inclus dans certains sous-groupes rend difficile d'émettre des conclusions pour ces patients, notamment ceux atteints de LF3B (n =3) et d'un LDGCB transformé à partir d'un LZM (n = 10).

Ils sont d'avis qu'une étude à répartition aléatoire contrôlée contre une autre thérapie CAR-T serait également difficile à réaliser, puisque l'approvisionnement en thérapie CAR-T pour le groupe contrôle présente une grande complexité et nécessite la collaboration d'un compétiteur.

Après un suivi médian de 18,8 mois, les résultats chez les 256 patients de l'*efficacy-evaluable set* montrent un TRO de 73 % (IC95 % : 66,8 à 78,0 %) avec un taux de réponse complète (RC) de 53 % (IC95 % : 46,8 à 59,4 %). Ainsi, l'hypothèse nulle d'un TRO inférieur ou égal à 40 % est rejetée. Ces taux sont similaires à ceux des 133 patients de la population du PAS, avec respectivement 74 et 54 %. Les 344 patients de la population en intention de traiter affichent des taux légèrement inférieurs avec 61 et

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).

44 %. Après un suivi médian de 19,9 mois, la SSP médiane chez les 257 patients de l'*efficacy-evaluable set* est de 6,8 mois, la durée médiane de la réponse est de 23,1 mois et la SG médiane est de 27,3 mois. Il est à noter que 16 patients ayant initialement eu une RC puis une rechute ont été retraités par le liso-cel; le TRO de 19 % rapporté pour ce sous-groupe est modeste. L'INESSS juge ces résultats d'efficacité cliniquement importants, même en l'absence de comparateur, notamment en appréciant les résultats de SSP, de durée médiane de la réponse et de SG. Néanmoins, considérant les limites mentionnées précédemment, ces résultats demeurent empreints d'incertitude.

> ***Perspective des cliniciens :***
> *Les experts consultés sont d'avis que les données pour le retraitement avec le liso-cel concernent peu de patients (n = 16) et que les résultats semblent d'une ampleur modeste. Ainsi, ceux-ci sont jugés insuffisants pour appuyer cette pratique et l'option de retraitement par le liso-cel demeure hautement incertaine et expérimentale.*
>
> *Les experts soulignent que le liso-cel est la seule thérapie de type CAR-T qui a été utilisée dans une étude sur des patients ayant déjà reçu une thérapie anti-CD19. Ils sont toutefois d'avis que ces données concernent peu de patients (n = 12). Par ailleurs, les techniques et seuils utilisés pour confirmer le marquage CD19 positif ne sont pas détaillés. À ce sujet, les experts rappellent qu'il n'y a actuellement pas de thérapie anti-CD19 utilisée pour le traitement des personnes atteintes de LGCB au Québec. à l'exception des thérapies CAR-T. Ainsi, les experts estiment qu'il n'y a pas de besoin actuel pour le marquage du CD19 et jugent les données insuffisantes pour appuyer cette pratique.*

En ce qui a trait à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés par 79 % des 269 patients ayant reçu 1 dose de liso-cel après un suivi médian de 18,8 mois. Parmi les plus fréquemment observés, notons la neutropénie (60 %), l'anémie (37 %), et la thrombocytopénie (27 %). Trente-sept pour cent des patients ont présenté une cytopénie de grade 3 ou plus après 30 jours, ce pourcentage chutant à 11 % après 90 jours, puis à 7 % après 180 jours.

Parmi les effets indésirables d'intérêt des thérapies CAR-T, 42 % patients ayant reçu le liso-cel ont subi un SRC, dont 2 % de grade 3 ou plus. Le tocilizumab a été administré à 18 % des patients ayant reçu le liso-cel pour la prise en charge d'un SRC, avec ou sans corticostéroïdes. Des événements neurotoxiques ont été observés chez 30 % des patients, dont 10 % de grade 3 ou plus. Par ailleurs, les profils de toxicité des différents paliers de dose du liso-cel ne semblent pas révéler de différences notables. Sept patients sont décédés en raison d'effets indésirables, dont 4 attribuables au CAR-T ou à la chimiothérapie de lymphodéplétion. Parmi les patients qui sont décédés après avoir reçu le liso-cel, 2 présentaient un SRC au moment de leur décès. Finalement, après un suivi médian de 19,9 mois, aucun nouveau signal n'a été relevé. Globalement, l'INESSS est d'avis que la toxicité du liso-cel est importante. Ces constats s'appliquent aux autres thérapies CAR-T actuellement inscrites pour cette indication, puisque ces effets indésirables sont également observés avec celles-ci. Malgré tout, la toxicité du liso-cel semble acceptable considérant le pronostic défavorable des patients admissibles à ce traitement ainsi que l'expertise acquise et développée par les cliniciens pour la détection et la gestion des effets indésirables de manière à en réduire la fréquence et la gravité.

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 des cliniciens :
Selon les cliniciens consultés, il est attendu que la très grande majorité des effets indésirables associés aux CAR-T surviennent rapidement à la suite de leur administration, dans les jours ou semaines qui suivent, ce qui est en adéquation avec les résultats observés concernant le liso-cel. Le profil de toxicité du liso-cel leur apparaît favorable comparativement à celui de l'axi-cel, notamment pour la survenue de SRC et d'événements neurotoxiques de grade 3 ou plus.

Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude TRANSCEND NHL 001 (Patrick 2021). Les questionnaires utilisés, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) et la version à 5 niveaux de l'*EuroQol-5-Dimensions* (EQ-5D-5L), sont des outils reconnus et validés. L'administration de ces questionnaires a débuté après un amendement du protocole de l'étude TRANSCEND NHL 001. Parmi les 199 participants admissibles, 91 % ont rempli les questionnaires au début de l'étude et seulement 12,5 % au mois 18. Il ressort notamment de l'analyse du questionnaire QLQ-C30 une amélioration cliniquement et statistiquement significative quant à la variation du score de santé globale dans le temps jusqu'à 18 mois, par rapport aux valeurs initiales. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car l'étude présente des limites importantes, dont l'absence de comparateur et la forte attrition pour les paramètres de qualité de vie pouvant entraîner un biais de sélection des patients. Il apparaît ainsi difficile de tirer des conclusions sur l'effet du liso-cel sur la qualité de vie des patients.

<u>Comparaison entre le liso-cel et les traitements usuels</u>
Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du liso-cel pour le traitement du LGCB R/R sont l'axi-cel et le tisa-cel. En l'absence de données comparant directement ces traitements au liso-cel, une MAIC du liso-cel à l'axi-cel, non ancrée (Maloney 2021) qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du liso-cel à celle de l'axi-cel a été considérée, complétée par les résultats d'une autre MAIC (Oluwole 2021). Les analyses de la MAIC de Maloney ont été réalisées à partir de données individuelles des patients de l'étude TRANSCEND NHL 001 (Abramson 2020) et des résultats de l'étude ZUMA-1 (Locke).

- Les données cliniques d'efficacité concernant le liso-cel ont été obtenues chez les patients du sous-groupe *evaluable efficacy* (n = 256) de l'étude TRANSCEND NHL 001. Les données d'innocuité ont été obtenues chez tout patient ayant reçu 1 dose de liso-cel (n = 269). La durée médiane de suivi de l'étude est de 18,8 mois.
- Les données cliniques de l'axi-cel ont été obtenues des données publiées de l'étude ZUMA-1 (Locke). Cette dernière est une étude multicentrique de phase 1/2, sans comparateur, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'axi-cel chez des patients atteints de LGCB R/R. Pour l'efficacité et l'innocuité, les données publiées des sous-populations en ITT modifiée (n = 101) et population d'innocuité (n = 108) de cette étude ont été utilisées, respectivement. Les patients ne pouvaient pas recevoir une thérapie de transition durant la fabrication des cellules CAR-T dans l'étude ZUMA-1, contrairement à ceux de l'étude TRANSCEND NHL 001. La durée médiane de suivi de ZUMA-1 est de 27,1 mois.

Les comparaisons ont été ajustées en appariant selon différents facteurs pronostics et modificateurs de l'effet. Les paramètres principaux de comparaison sont la survenue d'effets indésirables et le TRO établi

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).

par un comité de révision indépendant. Les paramètres secondaires sont le taux de RC, la durée de réponse, la SG, et la SSP.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- Les études jugées pertinentes sont incluses.
- Il s'agit d'une comparaison indirecte non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. Considérant que les études les plus pertinentes sont non comparatives, la MAIC non ancrée est un devis jugé acceptable dans ces circonstances.
- N'étant pas ancrée par un comparateur commun, cette comparaison indirecte repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs importants sont pris en compte par les ajustements. En effet, la problématique des potentiels facteurs non mesurés ou non disponibles demeure pour cette MAIC non ancrée, et pourrait induire un éventuel biais de confusion résiduel. À cela s'ajoutent les facteurs mesurés dont l'ajustement n'était pas possible dans les analyses.
- Le choix du comparateur est jugé acceptable, puisqu'il s'agit de la thérapie CAR-T la plus utilisée pour cette indication au Québec.
- La méthodologie et les analyses sont bien détaillées.
- L'exclusion de certains patients de l'étude TRANSCEND NHL 001 a assuré une meilleure homogénéité des critères d'inclusion et d'exclusion entre les études. Plusieurs facteurs pronostiques et modificateurs d'effets ont été identifiés par l'intermédiaire d'une revue de la littérature et la consultation d'experts cliniques par les investigateurs, méthode de sélection qui est jugée appropriée par l'Institut. Les facteurs identifiés sont jugés pertinents et incluent l'histologie de la maladie, le score ECOG, la charge tumorale et le statut réfractaire ou récidivant au dernier traitement reçu.
- Les ajustements, les paramètres d'évaluation et les analyses de sensibilité de cette étude sont jugés appropriés. En effet, les multiples analyses de sensibilité présentées sont considérées comme pertinentes. Par ailleurs, dans la majorité des analyses de sensibilité présentées, l'attrition de la cohorte de l'étude TRANSCEND NHL 001 est jugée acceptable. Bien que l'attrition soit très importante dans les scénarios qui incluent l'appariement pour la thérapie de transition, il est jugé pertinent que ces analyses soient présentées par les investigateurs.
- L'évolution de la prise en charge des effets indésirables entre les 2 périodes durant lesquelles se sont déroulées les études représente une limite. L'étude TRANSCEND NHL 001 a eu lieu après l'étude ZUMA-1, ce qui apportait une meilleure connaissance des effets indésirables de ce type de thérapie et de leur prise en charge, ce qui pourrait favoriser le profil de toxicité des patients traités par le liso-cel.
- Par ailleurs, le choix de la population évaluée ne tient pas compte des délais, des décès avant l'infusion et des taux d'échecs de fabrication, y compris les produits non conformes, des thérapies CAR-T, ce qui pourrait favoriser les résultats d'efficacité des patients de l'étude TRANSCEND NHL 001. Parmi les patients infusés de l'étude TRANSCEND NHL 001, la proportion de ceux ayant reçu un produit non conforme est d'environ 9 % (25/294). De plus, la durée médiane requise pour la fabrication du liso-cel (24 jours) semble plus longue que celle de l'axi cel (17 jours), temps pendant lequel l'état des patients pourrait se détériorer. Il aurait été souhaitable de présenter une comparaison sur la population en intention de traitement.

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 résultats de cette MAIC ne permettent pas de distinguer l'efficacité du liso-cel de celle de l'axi-cel pour les paramètres d'efficacité analysés. Ces résultats sont jugés trop incertains pour tirer des conclusions.

Quant à l'innocuité, les résultats suggèrent un profil d'innocuité favorable de liso-cel comparativement à l'axi-cel. En effet, les résultats indiquent que le liso-cel entraînerait significativement moins de SRC de tout grade et de grade 3 ou plus, d'événements neurotoxiques de tous grades et de grade 3 ou plus, et d'infection de tous grades et de grade 3 ou plus, comparativement à l'axi-cel. Ces résultats semblent relativement homogènes pour les différentes analyses de sensibilité présentées. Par ailleurs, ces résultats convergent avec ceux d'une autre MAIC (Oluwole 2021) qui utilise les données individuelles de ZUMA-1, contrairement à celle de Maloney. De fait, les résultats de la MAIC d'Oluwole suggèrent des constats similaires, c'est-à-dire un profil d'innocuité favorable du liso-cel comparativement à l'axi-cel pour les SRC de grade 3 ou plus et les événements neurotoxiques de grade 3 ou plus. Il est important d'interpréter l'ampleur de ce gain avec prudence en raison, notamment, des incertitudes liées à ce devis et de l'évolution de la détection et de la prise en charge des effets indésirables entre les périodes durant lesquelles se sont déroulées les 2 études. Ainsi, bien que ce gain semble cliniquement significatif, l'ampleur réelle demeure incertaine.

> ***Perspective des cliniciens :***
> *Les cliniciens consultés reconnaissent que les résultats de cette MAIC suggèrent une efficacité similaire de liso-cel et axi-cel, avec un profil d'innocuité favorable pour le liso-cel. Néanmoins, ils mentionnent que sur la base de leur expérience et des données de vie réelle disponibles, il leur apparaît que l'incidence d'effets indésirables observés avec l'axi-cel en contexte réel de soins serait moindre à celui rapporté dans l'étude ZUMA-1.*

Conclusion
Bien que l'incertitude soit très importante, l'INESSS juge que les résultats du liso-cel suggèrent une efficacité similaire à celle des autres thérapies CAR-T inscrites. Ce constat se base notamment sur les résultats de TRO, de RC et de SG de l'étude TRANSCEND NHL 001, jugés intéressants par les cliniciens, et sur ceux de la comparaison indirecte. Quant à l'innocuité, les résultats de l'étude TRANSCEND NHL 001 et ceux de la comparaison indirecte suggèrent un profil de toxicité favorable comparativement aux thérapies CAR-T actuellement inscrites. Cet avantage sur le plan de l'innocuité demeure également empreint d'une grande incertitude.

Perspective du patient
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une communication de l'organisme Lymphome Canada. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance.

L'organisme a mené un sondage auquel 331 patients atteints d'un LGCB ont répondu. De ce nombre, 193 répondants étaient canadiens, dont 103 présentaient un LDGCB, 87 présentaient un LF3B, et 3 souffraient d'un autre type de LGCB. Plus de la moitié des 331 répondants (57 %) étaient des femmes et 42 % étaient âgés de 60 ans ou plus. Aucun participant n'avait reçu le liso-cel au moment du sondage.

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).

Lorsqu'ils envisagent de nouveaux traitements, la grande majorité des répondants sont d'avis qu'il est plus important que ceux-ci contribuent à améliorer leur qualité de vie, à allonger leur survie et à prolonger la rémission. Un traitement avec moins d'effets secondaires semblait moins important pour les patients. Parmi les 7 patients ayant reçu 1 traitement par cellules CAR-T pour le traitement de LDGCB, 5 recommanderaient ce traitement à d'autres personnes pour la même indication, 1 a répondu « Non » et 1 était incertain.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu la communication d'un clinicien oncologue. Ce clinicien a représenté le fabricant dans sa rencontre avec l'Institut. Les éléments principaux sont les suivants.

Le clinicien appuie une recommandation favorable pour le remboursement du liso-cel et soutient sa position en rapportant le pronostic sombre des patients atteints de LGCB chez qui la 2e intention de traitement s'est avérée inefficace. Il cite l'efficacité et l'amélioration de la survie observées avec les thérapies CAR-T précédemment évaluées par l'INESSS (INESSS 2019a, INESSS 2019b), ainsi que les résultats favorables de l'étude TRANSCEND NHL 001. Selon lui, les principaux avantages du liso-cel sont les suivants :

- La faible incidence de SRC et d'événements neurotoxiques qui pourrait faciliter une administration du liso-cel en milieu ambulatoire;
- L'inclusion dans l'étude TRANSCEND NHL 001 de patients qui ne sont pas admissibles à recevoir les 2 autres thérapies CAR-T :
  - les patients atteints d'un LF3B, d'un lymphome transformé à partir d'un lymphome indolent non folliculaire et d'un lymphome secondaire du SNC;
  - les patients qui présentent une insuffisance rénale ou cardiaque.

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 :

- À ce stade de la maladie, une thérapie CAR-T constitue le standard de soins pour les patients admissibles. Deux thérapies CAR-T sont actuellement disponibles à certaines conditions pour cette indication : l'axi-cel et le tisa-cel.
- Certains patients ne sont pas admissibles aux CAR-T actuellement inscrits, et il existe toujours un besoin de santé pour des traitements dont l'efficacité, notamment pour la survie globale, serait supérieure à celle des thérapies actuellement inscrites ainsi que pour des traitements au profil d'effets indésirables favorable, en raison du profil de toxicité important des CAR-T.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité du liso-cel repose sur 1 seule étude, TRANSCEND NHL 001, dont le devis est jugé de faible qualité méthodologique. En effet, il s'agit d'une étude de phase I, sans comparateur, et dans laquelle seulement une fraction des patients a reçu la dose recommandée de liso-cel. Malgré tout, considérant le pronostic sombre des patients ciblés et des défis accompagnant la réalisation d'étude de meilleure qualité, le devis de l'étude TRANSCEND NHL 001 est jugé acceptable.

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 résultats d'efficacité de l'étude TRANSCEND NHL 001 montrent une survie médiane sans progression de 6,8 mois, un taux de réponse tumorale objective de 73 %, une durée médiane de la réponse de 23,1 mois et une survie médiane globale de 27,3 mois.
- Les résultats d'innocuité de cette même étude montrent des effets indésirables fréquents, dont certains sont jugés graves. Ceux-ci surviennent généralement à court ou moyen terme après le traitement unique par le liso-cel. Cependant, ces effets sont ceux attendus des thérapies CAR-T pour lesquels les cliniciens ont développé une expertise dans la détection et la prise en charge.
- Les résultats d'une MAIC suggèrent que, par rapport à l'axi-cel, le liso-cel entraîne significativement moins de SRC de tous grades et de grade 3 ou plus, d'événements neurologiques de tous grades et de grade 3 ou plus, ainsi que d'infection de grade 3 ou plus. Les résultats de cette comparaison indirecte ajustée par appariement ne permettent pas de distinguer l'efficacité du liso-cel comparativement à celle de l'axi-cel.
- Les données évaluées ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'efficacité et l'innocuité de liso-cel comparativement à celles de tisa-cel.
- Au cours de l'essai clinique TRANSCEND NHL 001, le délai médian entre la leucaphérèse et la livraison des cellules au centre désigné était de 24 jours (17 à 51 jours), avec un taux d'échec de fabrication y compris les produits non conformes, avoisinant 10 %.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO reconnaissent majoritairement, bien que des incertitudes persistent, le caractère prometteur du lisocabtagène maraleucel (liso-cel) pour le traitement du lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R).

Motifs de la position majoritaire

- Bien que les principales données examinées proviennent d'une étude de faible qualité méthodologique (TRANSCEND NHL 001), les résultats d'efficacité analysés, notamment les taux de réponse tumorale objective et de réponse complète de même que la survie globale, sont jugés cliniquement importants chez les patients rendus à ce stade de la maladie. Par ailleurs, l'incertitude des données d'efficacité du liso-cel est jugée similaire à celle observée lors de l'évaluation des autres thérapies d'immunothérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) pour cette indication. De surcroît, cette étude inclut un plus grand nombre de patients que les études des autres thérapies CAR-T évaluées. En conséquence, cela permet de reconnaître le caractère prometteur du liso-cel.
- La réalisation d'une étude comparative à répartition aléatoire aurait été difficile dans les circonstances spécifiques de cette évaluation. Ainsi, le recours à une comparaison indirecte ajustée par appariement est considéré comme acceptable. Bien qu'incertains, les résultats d'une comparaison indirecte suggèrent un profil d'innocuité favorable du liso-cel par rapport à l'axi-cel, dont cet avantage est d'ampleur incertaine. Cette même comparaison indirecte n'a pas permis de distinguer l'efficacité du liso-cel de celle de l'axi-cel.
- Bien que les effets indésirables graves comportent des conséquences importantes sur certains patients, principalement lors de la survenue du syndrome de relargage des cytokines et d'événements de neurotoxicité, le profil d'innocuité de la thérapie est jugé acceptable. Les membres ont pris en considération le pronostic sombre de la maladie, le fait que la majorité des effets indésirables connus surviennent à court terme, et l'expérience

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).

acquise par les cliniciens sur le terrain dans la gestion de ces événements.

- Ces effets indésirables correspondent à ceux attendus de ce type de thérapie. Par ailleurs, la majorité des membres estime que le profil de toxicité du liso-cel est au moins comparable à celui des autres CAR-T, et certains jugent que les résultats montrent un gain d'innocuité par rapport à l'axi-cel, malgré l'incertitude des données qui repose sur la comparaison indirecte.
- L'ampleur du besoin de santé est importante pour les patients en impasse thérapeutique présentement non admissibles à recevoir une thérapie CAR-T pour le traitement du LGCB R/R, notamment ceux présentant certains sous-types histologiques de la maladie ainsi qu'une atteinte modérée de leur fonction cardiaque ou rénale. L'élargissement des critères d'inclusion dans l'étude TRANSCEND NHL 001 comparée aux études des autres CAR-T permettrait de combler ce besoin chez certains de ces patients.

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, qui regroupe plusieurs doses différentes et dont les données sont trop immatures pour apprécier la durée de la réponse, la survie globale et le potentiel de guérison du liso-cel.
- L'absence de données comparatives directes limite l'appréciation des résultats de l'étude TRANSCEND NHL 001.
- Le niveau d'incertitude en l'absence de comparaison directe est trop important pour reconnaître la valeur thérapeutique, surtout considérant qu'il s'agit d'une 3e option de traitement pour le traitement d'une maladie dont le besoin est déjà partiellement comblé par 2 autres thérapies CAR-T.
- Le profil de toxicité est jugé lourd et ne doit pas être sous-estimé, surtout lorsqu'on soupèse l'entièreté des incertitudes liées à ce traitement.
- Les résultats de TRANSCEND NHL 001 spécifiques à certains sous-types histologiques qui ne sont actuellement pas admissibles à recevoir une thérapie CAR-T concernent trop peu de patients et sont trop incertains pour affirmer que le liso-cel comblerait le besoin de santé chez ces patients.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis de Breyanzi^MC et de ses comparateurs ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement du LGCB R/R après au moins 2 traitements se trouvent dans le tableau suivant.

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).

Coût d'acquisition du Breyanzi^MC et de ses principaux comparateurs

Thérapies CAR-T	Posologie considérée[a]	Coût d'acquisition du traitement[b,c]
Lisocabtagène maraleucel Breyanzi^MC	60 à 120 x 10^6 cellules CAR-T	[redacted] $
COMPARATEURS		
Axicabtagène ciloleucel Yescarta^MC	2 x 10^6 cellules CAR-T/kg Max : 200 x 10^6 cellules CAR-T	[redacted] $
Tisagenlecleucel Kymriah^MC	0,6 à 6,0 x 10^8 cellules CAR-T	[redacted] $

CAR-T : Cellules T à récepteur antigénique chimérique.

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit ou l'usage clinique courant. Une seule administration est requise pour l'ensemble de ces traitements. Le liso-cel se présente en 2 flacons à dose unique distincts comprenant les composants CD8 et CD4, alors que l'axi-cel et le tisa-cel se présentent en sac pour perfusion unique.

b Ces prix proviennent des prix de vente soumis par le fabricant et de ceux tirés d'évaluations antérieures réalisées par l'INESSS.

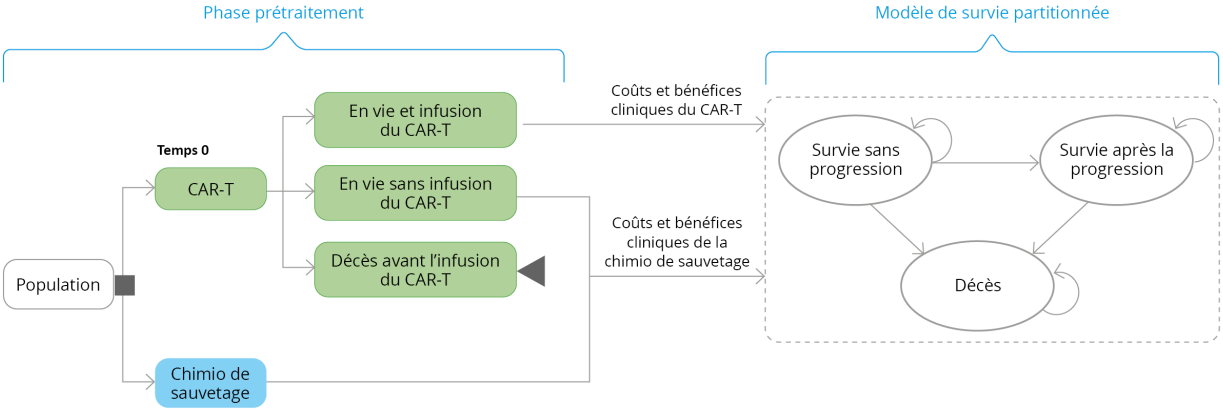
c Une chimiothérapie de conditionnement composée de fludarabine et de cyclophosphamide est administrée durant 3 jours débutant 2 à 7 jours avant l'infusion du CAR-T. Son coût est estimé à 1 062 $ et s'ajoute au coût de chacun des CAR-T.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du liso-cel comparativement à l'axi-cel et au tisa-cel pour le traitement du LGCB R/R après au moins 2 traitements. Cette analyse :

- se base sur le modèle de survie partitionnée à 3 états de santé, auquel se greffe une composante de rémission fonctionnelle (*mixture-cure*) ainsi qu'une phase de modélisation prétraitement, présentés à la figure ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



ABRÉVIATIONS
CAR-T : Immunothérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique
Chimio de sauvetage : Chimiothérapie de sauvetage

- porte sur un horizon temporel de 50 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;

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).

- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude TRANSCEND NHL 001 ainsi qu'une comparaison indirecte ajustée non publiée soumise par le fabricant. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique. Notons qu'une mise à jour de la comparaison indirecte soumise a fait l'objet d'une publication (Maloney). L'analyse non publiée partage des points communs avec celle publiée;
- retient des valeurs d'utilité et décréments d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-5L et tirées de l'étude TRANSCEND NHL 001;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, les coûts associés au suivi médical ainsi que ceux associés aux soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité.

Selon le fabricant, le RCUI du liso-cel, selon une approche probabiliste, est estimé à 23 633 $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement au tisa-cel. La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné en comparaison au tisa-cel est de [redacted] % ou [redacted] %, respectivement. En comparaison de l'axi-cel, il est estimé [redacted]. La probabilité que le liso-cel soit [redacted] comparativement à l'axi-cel est de [redacted] %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. La structure et les hypothèses retenues dans le modèle sont, pour la plupart, acceptables. Au regard des données actuelles, il demeure plausible que le liso-cel et l'axi-cel présentent une efficacité somme toute comparable. Toutefois, il appert que le liso-cel présenterait un profil d'innocuité plus favorable en comparaison de l'axi-cel, notamment quant à la survenue des SRC, des événements neurotoxiques et de l'hypogammaglobulinémie. Cette conclusion est appuyée par les résultats concordants des 2 comparaisons indirectes ajustées. Cependant, il est à noter que le profil d'innocuité des CAR-T en contexte réel de soins semble plus favorable qu'initialement observé en contexte d'étude clinique. Ainsi, une incertitude subsiste quant à cet avantage au niveau de l'innocuité.

Pour la comparaison avec le tisa-cel, aucune analyse d'efficience n'a pu être réalisée par l'INESSS en raison du manque de données comparatives valides. Néanmoins, il convient de noter que l'axi-cel correspond au traitement CAR-T le plus utilisé, selon les données de ventes tirées de la base de données *Canadian Drugstore & Hospital* (CDH) d'IQVIA[MC] ainsi que l'avis des experts consultés, ce qui en fait un comparateur pertinent.

Ainsi, 2 scénarios d'analyse coût-utilité comparant le liso-cel à l'axi-cel ont été réalisés par l'INESSS. Le premier présumant un avantage au niveau de l'innocuité, mais une efficacité similaire entre les traitements et le 2e présumant une efficacité et une innocuité similaires. De plus, l'INESSS a relevé d'autres éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et il a effectué les modifications suivantes :

- Phase de prétraitement : Dans son modèle, le fabricant a réalisé un arbre de décision permettant de tenir compte des coûts encourus (leucaphérèse, thérapie de transition, chimiothérapie de lymphodéplétion) par certains patients qui ne recevront pas une thérapie CAR-T. Toutefois, il résulte de cette modélisation qu'un avantage de survie ainsi que des économies sont attribués au liso-cel, notamment en raison d'un plus long délai de fabrication, d'un plus grand nombre de décès préinfusion et d'un plus grand nombre de produits non conformes. Un ajustement a donc été réalisé afin de rehausser le coût de prétraitement par personne traitée et le gain de survie

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).

associé au délai de fabrication a été retiré. Il convient de noter que ces éléments influencent l'efficacité des thérapies CAR-T en intention de traiter, mais qu'ils n'étaient toutefois pas modélisables en raison de la disponibilité des données de comparaison indirecte chez les patients infusés seulement.

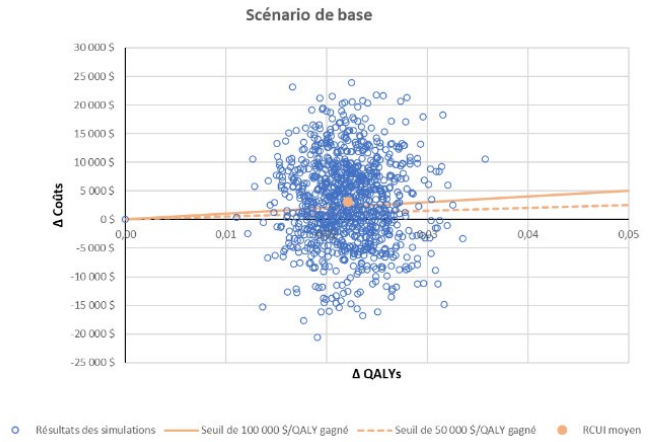
- Administration du liso-cel : Dans l'analyse du fabricant, il est considéré que l'ensemble des patients recevraient leur thérapie CAR-T en interne. Selon les experts consultés, l'administration du liso-cel s'effectuerait majoritairement en clinique externe, notamment en raison de son profil d'innocuité qui semble plus favorable. Toutefois, cette pratique ne serait pas courante dans les 2 établissements autorisés au Québec. Selon la répartition géographique des établissements administrant des CAR-T, il a été estimé qu'environ 40 % des patients recevraient le traitement après une hospitalisation et que 60 % le recevraient plutôt en clinique externe. Il a été considéré que l'ensemble des patients traités par l'axi-cel seraient hospitalisés en raison de la survenue d'un SRC et d'une neurotoxicité précoce à la suite de l'infusion.
- Données d'innocuité comparative : Les données de la comparaison indirecte ajustée non publiée précitée ont été retenues par le fabricant pour informer de l'innocuité comparative. L'INESSS retient quant à lui les données la comparaison indirecte ajustée publiée de Maloney (2021) pour son analyse. Ces données présument un gain statistiquement et cliniquement significatif du liso-cel au regard de la survenue des SRC, des neurotoxicités et de l'hypogammaglobulinémie, et ce, tous grades confondus. Le gain retenu est de moindre ampleur que celui initialement retenu par le fabricant, ce qui a pour effet de réduire le gain en QALY et d'augmenter les coûts de prise en charge de ces effets indésirables.
- Coûts associés à la prise en charge des effets indésirables : Le fabricant estime dans son analyse le coût de prise en charge associé à chacun des effets indésirables de manière indépendante. Toutefois, les données utilisées n'excluent pas la possibilité que divers effets indésirables puissent survenir concurremment, ce qui entraîne de potentiels doubles comptes. L'INESSS retient quant à lui une approche reposant sur les durées moyennes d'hospitalisation et d'utilisation des unités de soins intensifs tirées des études TRANSCEND NHL 001 et ZUMA-1. Il est supposé que les ressources nécessaires à la prise en charge de ces effets indésirables sont majoritairement captées par la durée moyenne d'hospitalisation. Cette hypothèse a été validée avec les experts consultés. Cette approche permet d'éviter un double compte des ressources au sein de la modélisation et repose sur les données tirées de circulaires du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), rehaussant la validité externe de l'analyse.

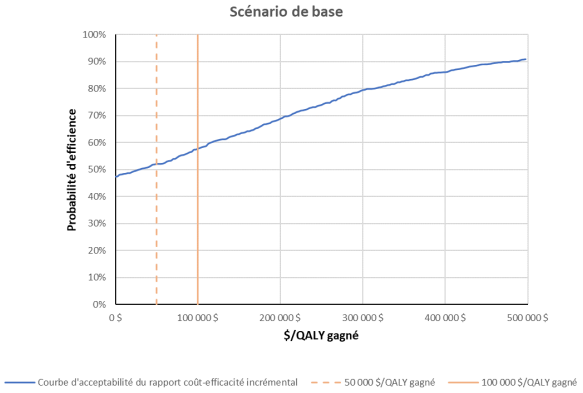
De plus, une limite importante de l'analyse a aussi été relevée. Elle concerne principalement la modélisation en phase de prétraitement. Les données comparatives disponibles intègrent seulement les patients ayant reçu une thérapie CAR-T. Toutefois, la phase de prétraitement fait partie intégrante du traitement. Les progressions de la maladie, les décès, les délais et échecs de fabrication influencent l'efficacité clinique du traitement. Les aspects économiques de la phase de prétraitement ont pu être intégrés à l'analyse. En contrepartie, en raison du manque de données et des limites de la comparaison indirecte précitée, les aspects cliniques n'ont pu être modélisés. L'impact sur les résultats est inconnu.

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).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le lisocabtagène maraleucel à l'axicabtagène ciloleucel pour le traitement du lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (LGCB R/R) après au moins 2 traitements

	ΔAVG	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS [a]				
SCÉNARIO DE BASE PRÉSUMANT UN AVANTAGE AU LISO-CEL AU REGARD DE L'INNOCUITÉ (APPROCHE PROBABILISTE)	~0,00	0,02	3 062	138 511[b]
SCÉNARIO ALTERNATIF PRÉSUMANT UNE EFFICACITÉ ET UNE INNOCUITÉ NON DIFFÉRENTIELLES	~0,00	~0,00	16 376	Option plus coûteuse, aux bénéfices similaires[b]





ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; Liso-cel : lisocabtagène maraleucel; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Elle repose sur 1000 tirages aléatoires de valeurs issues de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

b L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 138 511 $/QALY gagné. La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est de 52 ou 55 %, respectivement. En présumant plutôt une efficacité et innocuité similaire entre les traitements, il appert que le liso-cel est une alternative au coût plus important que celui de l'axi-cel.

Le RCUI estimé est très sensible considérant l'ampleur marginale de l'avantage en QALY sur le plan de l'innocuité ainsi que le faible différentiel de coûts. À noter que l'axi-cel et le tisa-cel avaient été jugés non efficients et qu'ils ont fait l'objet d'une entente d'inscription (MSSS 2021).

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).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Contexte de l'intervention et faisabilité

Sur le plan de la capacité organisationnelle du système à administrer cette thérapie, plusieurs éléments sont à considérer.

- Une certification du fabricant et une autorisation du MSSS sont requises pour la désignation d'un centre afin d'administrer les thérapies CAR-T. Actuellement, 2 centres ont été autorisés à administrer les thérapies CAR-T chez les adultes. Notons que la multiplication des modalités de certification propres à chacun des fabricants, le cas échéant, pourrait créer une lourdeur administrative supplémentaire pour les centres désignés.
- L'administration des thérapies CAR-T dont le liso-cel requiert une grande expertise, notamment pour la gestion des effets indésirables (SRC et événements de neurotoxicité sévères, cytopénie) qui peuvent parfois entraîner une prise en charge à l'unité des soins intensifs. L'utilisation de thérapies telles que le tocilizumab et les immunoglobulines est nécessaire afin de traiter certains effets indésirables du liso-cel. Les coûts relatifs à chacune des précédentes étapes de traitement sont détaillés dans le tableau ci-dessous. Afin de recevoir le traitement, les patients admissibles doivent se soumettre à 1 phase de prétraitement comprenant notamment 1 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. Bien que les équipes cliniques des centres désignés soient déjà formées, des particularités propres à chaque nouvelle thérapie CAR-T peuvent également impliquer des apprentissages additionnels.
- Un réseau québécois de thérapie immunocellulaire a été mis en place lors de l'introduction des premières thérapies CAR-T dans le panier de soins et services. Le Programme québécois de cancérologie a confié la responsabilité de ce réseau au CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal.

Coût associé à l'usage du lisocabtagène maraleucel pour 1 patient (année 1)

Principale étape	Coût
Prétraitement	
Leucaphérèse	1 037 $
Thérapie de transition[a]	601 $
Chimiothérapie de lymphodéplétion[b]	1 062 $
Acquisition du liso-cel	[redacted] $
Hospitalisations et gestion des EI[c]	18 838$
Total des coûts	[redacted] $

EI : Effets indésirables; Liso-cel : Lisocabtagène maraleucel; R - DHAP : Rituximab/gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine; R - GDP : Rituxiumab/cytarabine/dexaméthasone/cisplatine; R - ICE : Rituximab/carboplatine/étoposide/ifosfamide/mesna; s. o. : Sans objet

a Les thérapies de transition incluent la radiothérapie ou l'un des régimes de polychimiothérapie suivants : R-DHAP, R-GDP et R-ICE. De tels traitements seraient nécessaires chez environ 50 % des patients.

b Il inclut l'utilisation de fludarabine et de cyclophosphamide.

c Il est considéré qu'environ 60 % des patients recevraient le liso-cel en clinique externe d'hémato-oncologie. Le coût est estimé à partir des durées moyennes d'hospitalisation et d'utilisation des unités de soins intensifs telles qu'observées dans les études TRANSCEND NHL 001 et OUTREACH. Il inclut donc des prolongations d'hospitalisation en raison d'EI.

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).

Considérations éthiques

Bien que d'autres thérapies de type CAR-T soient disponibles depuis quelques années, différents enjeux éthiques et sociaux leur étant liés et relevés dans la littérature demeurent pertinents.

Événements indésirables graves et incertitudes

Le liso-cel peut entraîner des effets indésirables graves dont certains sont potentiellement mortels. Bien que l'expérience acquise permette de mieux anticiper et gérer ces événements, ces derniers peuvent être difficilement supportés par des patients fragilisés par les traitements antérieurs (Kanesvaran 2018) et affecter leur qualité de vie. De surcroît, faute de données disponibles, il existe des incertitudes quant à la présence de préjudices à long terme et à leur nature (Miliotou 2018).

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. Des attentes irréalistes peuvent être générées en partie par une compréhension incomplète du traitement (Madden 2018, Dominici 2016). Il appartient 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 (Aiyegbusi 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, est essentielle à la prise de décision volontaire et éclairée du patient et au respect de son autonomie (Imbach, Mahadeo 2018, McConville 2017). À ce sujet, certains cliniciens consultés travaillant dans les centres administrant les thérapies CAR-T réitèrent l'importance accordée à la prise de décision autonome et informée du patient.

Accessibilité variable

Un autre enjeu concerne les contraintes d'accessibilité d'ordre géographique, financier et organisationnel non négligeables pour le patient et ses proches (Maschke 2017). En 1er lieu, le nombre limité de centres pouvant administrer le liso-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 4 semaines suivant l'infusion des cellules CAR-T. En 2e lieu, les dépenses associées à cette situation peuvent rendre l'accès au traitement plus contraignant, et donc favoriser les populations plus aisées ou celles vivant à proximité d'un centre (Imbach). Enfin, l'administration du traitement en temps opportun pourrait être compromise en raison des risques d'échec pouvant survenir lors de la fabrication des cellules CAR-T. Le délai de fabrication du CAR-T peut être long et des dégradations de l'état de santé empêchant les patients de recevoir le traitement, voire des décès, pourraient être observées pendant cette période.

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).

Coût de la thérapie

Certains fabricants de thérapies CAR-T ont été critiqués pour ne pas avoir rendu publics les coûts de fabrication de leur traitement. En raison de ce manque de transparence, il devient difficile d'estimer les coûts réels de production pouvant justifier le prix élevé de la thérapie CAR-T (Abbas 2020).

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant pour évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements* du liso-cel pour le traitement du LGCB R/R après au moins 2 traitements. 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.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de patients nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	76, 87 et 96[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Taux d'adoption du liso-cel (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	15, 20 et 30 %
Principale provenance de ces parts de marché	[redacted] et [redacted]	Axi-cel et tisa-cel (proportionnellement)
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par personne traitée		
Axi-cel	[redacted] $	[redacted] $
Liso-cel	[redacted] $	[redacted] $
Tisa-cel	[redacted] $	[redacted] $
Chimiothérapies[b]	[redacted] $	s. o.

Axi-cel : Axicabtagène ciloleucel; DHAP : Gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine; GDP : Cytarabine/dexaméthasone/cisplatine; ICE : Carboplatine/étoposide/ifosfamide/mesna; Liso-cel : Lisocabtagène maraleucel; Tisa-cel : Tisagenlecleucel; s. o. : Sans objet

a Nombre de patients estimés à partir des données de ventes de produits pharmaceutiques du *Canadian Drugstore & Hospital* (CDH) d'IQVIA[MC]. Une croissance annuelle de 10 % est appliquée telle qu'estimée par l'INESSS lors de la réévaluation du critère de remboursement d'axi-cel et de tisa-cel.

b Coût moyen des régimes GDP, DHAP, ICE, gemcitabine en monothérapie et cyclophosphamide-étoposide.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients engendrerait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ pour les établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire prévu pour la population ciblée par l'indication. De plus, les hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées et applicables au contexte québécois. Néanmoins, l'INESSS a réalisé sa propre analyse d'impact budgétaire reposant sur les données de ventes tirées de la base de données *Canadian Drugstore & Hospital* (CDH) d'IQVIA[MC]. Les différences entre les 2 approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas.

- Croissance prévue à la suite du changement de critère portant sur le marquage CD19 : L'INESSS a émis une recommandation en août 2021 afin de modifier le critère portant sur le marquage CD19.

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).

Une croissance du marché d'environ 10 % a été estimée suivant la décision de retirer la mention du marquage CD19. Cette hypothèse a été reprise dans le cadre de la présente analyse afin d'estimer le nombre projeté de patients admissibles au traitement.

- Taux d'adoption du liso-cel : Ce taux a été ajusté à la hausse au sein de l'analyse de l'INESSS afin de tenir compte du fait que la population admissible au traitement est plutôt dérivée de celle recevant actuellement l'une des thérapies CAR-T remboursées. Par ailleurs, un scénario dans lequel le liso-cel deviendrait le traitement CAR-T privilégié dans ce marché a été exploré en analyse de sensibilité.
- Coûts considérés dans l'analyse : Dans son analyse, le fabricant intègre des coûts d'administration, de suivis médicaux et de prise en charge des effets indésirables. Par convention, l'INESSS réalise son analyse d'impact budgétaire selon la perspective du budget médicament des établissements de santé. Cela augmente l'impact budgétaire net.

Impacts budgétaires de l'inscription de Breyanzi[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire après au moins 2 traitements (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de personnes	11	17	29	57[a]
IMPACT NET[d]				
Établissements	361 791 $	554 471 $	918 041 $	1 834 303 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[e]		1 250 661 $
		Scénario supérieur[f]		2 486 110 $

Liso-cel : Lisocabtagène maraleucel.

a Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront reçu le liso-cel sur 3 ans.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction du nombre de patients admissibles de 10 % (69, 79 et 87 sur 3 ans) et d'une réduction relative des parts de marché du liso-cel de 25 % (11, 15 et 23 % sur 3 ans).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation du nombre de patients admissibles de 10 % (83, 95 et 105 sur 3 ans) et d'une augmentation relative des parts de marché du liso-cel de 25 % (15, 25 et 40 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 1,8 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription du liso-cel, selon la perspective qui ne compte que les coûts en médicaments. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 57 patients seraient traités.

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

- Les patients qui sont admissibles reçoivent comme standard de soins 1 des 2 thérapies CAR-T à cette intention, le tisa-cel ou l'axi-cel. Cependant, ces thérapies demeurent non accessibles aux patients présentant certains sous-types de la maladie ou une atteinte modérée de leur fonction rénale ou cardiaque, ces caractéristiques et sous-types ayant été exclus des études des fabricants.

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).

En conséquence, il demeure un besoin de santé non comblé d'ampleur faible pour la plupart et important pour certains.

- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur 1 seule étude de faible qualité méthodologique (TRANSCEND NHL 001).
- Les résultats d'efficacité de l'étude TRANSCEND NHL 001 montrent une survie médiane sans progression de 6,8 mois, un taux de réponse tumorale objective de 73 %, une durée médiane de la réponse de 23,1 mois et une survie médiane globale de 27,3 mois. 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 TRANSCEND NHL 001. Les résultats de la comparaison indirecte avec l'axi-cel sont jugés incertains, mais suggèrent un profil d'innocuité favorable du liso-cel par rapport à l'axi-cel, sans toutefois permettre de distinguer l'une des thérapies sur le plan de son efficacité.
- Une incertitude demeure sur le maintien à long terme des bénéfices cliniques observés dans l'étude TRANSCEND NHL 001.

Effets sur la santé de la population

- Différents enjeux éthiques et sociaux liés aux thérapies CAR-T ont été relevés, y compris la survenue potentielle d'effets indésirables graves et les contraintes liées à l'accès d'ordre géographique et financier 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.
- Les patients traités doivent demeurer proches du centre de traitement pendant 1 mois, ce qui peut entraîner des frais pour ceux qui habitent à distance des centres spécialisés.
- Des échecs de fabrication et des complications peuvent survenir et empêcher l'administration de la thérapie.

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

- Le coût d'acquisition du liso-cel est de [redacted] $ par patient. Il est supérieur à celui de l'axi-cel ([redacted] $) et du tisa-cel ([redacted] $).
- En raison du manque de données comparatives valides, l'INESSS n'a pu évaluer l'efficience du liso-cel par rapport au tisa-cel. Néanmoins, suffisamment de données de bonne qualité sont disponibles pour appuyer la comparaison avec l'axi-cel. À noter que ce dernier serait le CAR-T le plus utilisé.
- Une analyse coût-utilité comparant le liso-cel à l'axi-cel a été retenue pour évaluer son efficience. Elle présume une efficacité somme toute comparable et un avantage au regard de l'innocuité. Dans ce scénario, un ratio coût-utilité incrémental de 138 511 $/QALY gagné est généré. Toutefois, en raison de l'incertitude quant à l'ampleur de ce gain, l'INESSS a aussi réalisé un scénario alternatif dans lequel il est présumé que les traitements présentent une innocuité similaire. Il ressort de cette analyse que le liso-cel constitue une alternative au coût plus élevé ([redacted] $) pour des bénéfices similaires à ceux de l'axi-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).

Fardeau budgétaire

- Des coûts de 1,8 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements dans les 3 premières années suivant l'inscription du liso-cel. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 57 patients recevront le liso-cel sur 3 ans.

Capacité organisationnelle

- Les traitements CAR-T sont actuellement exclusivement administrés dans des centres désignés, par du personnel formé encadré par un protocole rigoureux. Ainsi, les cliniciens consultés 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.
- La multiplication des modalités de certification de chacun des fabricants de thérapies CAR-T pourrait créer une lourdeur administrative supplémentaire pour les centres désignés.

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 majoritairement d'avis d'inscrire Breyanzi[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome à grandes cellules B (LGCB) 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 majoritaire

- Bien qu'ils soient empreints d'une grande incertitude, les membres jugent que les résultats rapportés concernant le liso-cel sont suffisamment prometteurs pour lui reconnaître un caractère prometteur, au même titre que les autres thérapies d'immunothérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) évaluées auparavant par l'INESSS. En effet, les résultats d'efficacité analysés sont considérés comme cliniquement importants et suggèrent que le liso-cel puisse répondre à un certain besoin de santé de manière similaire et complémentaire aux autres thérapies CAR-T disponibles.
- Bien qu'associé à des toxicités importantes, le profil d'innocuité du liso-cel est jugé acceptable considérant le pronostic sombre de la maladie et le fait que la majorité des effets indésirables connus surviennent à court terme. Ils ajoutent que les professionnels impliqués dans les centres ont acquis de l'expérience au fil du temps, ce qui leur permettrait de mieux prévenir et prendre en charge ces effets indésirables. Certains membres, malgré l'incertitude, estiment d'ailleurs que le profil de toxicité du liso-cel serait favorable par rapport à celui de l'axi-cel.
- La disponibilité d'une 3e thérapie CAR-T pour cette indication pourrait répondre à un besoin pour ce type de thérapie dont l'accès peut s'avérer parfois difficile lorsque des obstacles relatifs à sa fabrication surviennent.
- Comparativement à l'axi-cel, le ratio coût-utilité incrémental du liso-cel est jugé élevé et son estimation, incertaine, en fait une option non efficiente. Il convient de noter que l'axi-

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).

cel et le tisa-cel n'ont pas été jugés efficients lors de leur évaluation.

- En raison de l'incertitude sur les bienfaits cliniques présumés à liso-cel par rapport au l'axi-cel, il serait justifié que son coût d'acquisition avoisine celui de l'axi-cel dans l'attente de données plus robustes les confirmant.
- De fait, bien qu'un impact budgétaire de 1,8 M$ soit attendu, les membres sont d'avis que cette autre option ne doit pas avoir d'incidence additionnelle sur le budget des établissements de santé désignés.
- La mise en place d'un suivi clinique en contexte réel de soins pourrait optimiser l'implantation et la gestion de l'utilisation de cette thérapie et de corroborer certains résultats observés dans l'étude clinique.

Motifs de la position minoritaire

- Le niveau d'incertitude des données est jugé trop important considérant que celles-ci proviennent exclusivement d'une étude de phase I non comparative et que le besoin de santé est presque entièrement comblé par 2 autres thérapies CAR-T.
- Les données observées chez les patients présentant des sous-types de LGCB non admissibles aux autres thérapies CAR-T concernent trop peu de patients pour apprécier adéquatement les bienfaits par rapport aux coûts. D'ailleurs, l'indication de Santé Canada n'inclut pas les patients atteints d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) ou d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) transformé d'un lymphome de la zone marginale (LZM).

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'INESSS considère que le remboursement de Breyanzi[MC] pour le traitement du LGCB 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 horizon jugé raisonnable et opportun et si le fabricant contribuait à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abbas MZ.** Strategic use of patent opposition safeguard to improve equitable access to innovative health technologies: A case study of CAR T-cell therapy Kymriah. Glob Public Health 2020:1-11.
- **Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et coll.** Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 2020; 396(10254):839-852.
- **Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et coll.** Two-Year Follow-up of Transcend NHL 001, a Multicenter Phase 1 Study of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphomas (LBCL). ASH 2021a, Presentation Number 2840.
- **Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et coll.** Two-Year Follow-up of Transcend NHL 001, a Multicenter Phase 1 Study of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphomas (LBCL). Blood 2021b;138(Supplement 1):2840-40.
- **Aiyegbusi, O.L., Macpherson, K., Elston, L. et coll**. Patient and public perspectives on cell and gene therapies: a systematic review. Nat Commun 11, 6265 (2020). https://doi.org/10.1038/s41467-020-20096-1
- **American Cancer Society (AMC)**. Types of B Cell Lymphomas, 2019. [En ligne. Page consultée le 11 janvier 2022] Disponible à : https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/about/b-cell-lymphoma.html.

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).

- **Celgene Inc., une société de Bristol Myers Squibb (Celgene)**. Monographie de produit BREYANZI[MC]. Saint-Laurent (Québec);2021 (ébauche).
- **Chaganti S, Illidge T, Barrington S et coll.** Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 2016;174(1):43-56.
- **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(27):3059-68.
- **Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et coll.** Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010;116(12):2040-5.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer (CCSCC)** en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada, et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021, 2021, Société canadienne du cancer: Toronto, ON. Disponible à : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-fr-final.pdf.
- **European Medicines Agency (EMA)**. 27 janvier 2022. Assessment report, Breyanzi, International non-proprietary name: lisocabtagne maraleucel. [En ligne. Page consultée le 11 avril 2022] Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/breyanzi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- **Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et coll.** Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017;130(16):1800-8.
- **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
- **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 en services sociaux (INESSS).** Axicabtagene ciloleucel pour le traitement des lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires. Québec. Qc: INESSS;2019a 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 en services sociaux (INESSS).** Modification de l'indication reconnue du Kymriah et Yescarta (Lymphome à grandes cellules B). Québec. Qc: INESSS; 2021 Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2021/Kymriah_Yescarta_2021_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire**.** Québec, Qc : INESSS;2019b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies_cellulaires/INESSS_Avis_Kymriah_LDGCB.pdf.
- **International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project.** A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;329(14):987-94.
- **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.
- **Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et coll.** Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2019;20(1):31-42.
- **Lymphoma Canada**. Understanding NHL. A patient's guide to Non-hodgkin Lymphoma. 2020; Disponible à : https://www.lymphoma.ca/wp-content/uploads/2020/05/2020430-NHL-Interior-WEB.pdf.
- **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.
- **Maloney G, Kuruvilla J, Liu FF, et coll.** Matching-adjusted indirect treatment comparison of liso-cel versus axi-cel in relapsed or refractory large B cell lymphoma. J Hematol Oncol 2021;14(1):140.

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).

- **Maschke KJ, Gusmano MK, Solomon MZ**. Breakthrough cancer treatments raise difficult questions. Health Aff (Millwood) 2017;36(10):1698-700
- **McConville P**. Presuming patient autonomy in the face of therapeutic misconception. Bioethics 2017;31(9):711-5.
- **Miliotou AN et Papadopoulou LC**. CAR T-cell therapy: a new era in cancer immunotherapy. Curr Pharm Biotechnol 2018;19(1):5-18.
- **Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS).** Rapport annuel de gestion (2020-2021), Disponible à : https://cdncontenu.quebec.ca/cdn-contenu/adm/min/sante-services-sociaux/publications-adm/rapportannuel-de-gestion/RA_19-102-01W_MSSS.pdf.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**, B-Cell Lymphomas, 2021. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
- **Oluwole OO, Chen JMH, Chan K, et coll.** ABCL-289: Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) and Lisocabtagene Maraleucel (Liso-Cel) in Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) After Two or More Prior Lines of Therapy. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 2021;21:S388.
- **Patrick DL, Powers A, Jun MP, et coll.** Effect of lisocabtagene maraleucel on HRQoL and symptom severity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2021 Apr 27;5(8):2245-2255. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003503. PMID: 33904895; PMCID: PMC8095132.
- **Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et coll.** Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2021;22(10):1403-15.
- **Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M,et coll.** The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 2007;109(5):1857-61.
- **Sehn LH and Gascoyne RD**. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood 2015;125(1):22-32.
- **Société canadienne du cancer (SCC)**. Statistiques de survie pour le lymphome non hodgkinien. 2020. [En ligne. Page consultée le 11 janvier 2022] Disponible à : https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/non-hodgkin-lymphoma/prognosis-and-survival/survival-statistics.
- **Solomon S, Mehta A, Abramson JS et coll**. Experience of Prior Anti-CD19 Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Receiving Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), an Investigational Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Product. Affiche présentée Transplantation & Cellular Therapy Meetings, 8 au 12 février 2021. Disponible à: https://tct.confex.com/tct/2021/meetingapp.cgi/Paper/17374
- **Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et coll.** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v116-25.

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).