

YESCARTA^{MC}

Lymphome à grandes cellules B

Avis transmis au ministre en mai 2023

Marque de commerce : Yescarta

Dénomination commune : Axicabtagène ciloleucel

Fabricant : Gilead

Forme : Suspension pour perfusion intraveineuse

Teneur : ≤ 200 000 000 cellules CAR-T

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Yescarta^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B ou d'un lymphome à cellules B de haut grade, réfractaire à une immunochimiothérapie à base de rituximab de première intention ou récidivant au cours des 12 mois suivant ce traitement. Les personnes doivent de plus satisfaire à tous les critères suivants :
 - être candidates à une greffe de cellules souches;
et
 - n'avoir jamais reçu de thérapie anti-CD19;
et
 - présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé

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).

principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, 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. 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. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'hématologues et de pharmaciens, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du lymphome non hodgkinien, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par le CDP – Remboursement et accès.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'axicabtagène ciloleucel (axi-cel) est une immunothérapie de cellules T autologues modifiées génétiquement et dirigées contre l'antigène CD19. Les cellules T du patient sont collectées par leucaphérèse, modifiées ex vivo par transduction rétrovirale, mises en culture, puis réintroduites chez le patient. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ sont modifiés afin qu'ils expriment un récepteur antigénique chimérique comprenant un fragment murin variable à chaîne simple (monocaténaire) (scFv) lié aux domaines co-stimulateurs CD28 et CD3 Zeta.

L'axi-cel est administré par perfusion intraveineuse (I.V.) en 1 seule dose cible de 2 millions de lymphocytes T viables par kg de poids corporel jusqu'à un maximum de 200 millions de lymphocytes T viables. Ce traitement est notamment indiqué « pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou d'un lymphome à cellules B de haut grade qui est réfractaire à une immunochimiothérapie de première intention ou qui récidive au cours des 12 mois suivant ce traitement. »

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Yescarta^{MC} par l'INESSS pour cette indication, évaluation réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

L'axi-cel est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* à titre de médicament d'exception pour le traitement des adultes atteints d'un LGCB 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.

Le fabricant demande à l'INESSS d'évaluer l'axi-cel chez les personnes décrites dans l'indication reconnue par Santé Canada et qui, de plus, sont candidats à une autogreffe de cellules souches (AGCS).

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).
--

Bref historique

Septembre 2021 [Modification d'une indication reconnue](#)

Août 2019 [Inscription – Avec conditions](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est la 5^e néoplasie la plus fréquente chez l'homme et la 6^e chez la femme (Brenner 2022). Selon une extrapolation à partir des données du [Registre québécois du cancer](#), 2 838 nouveaux cas de LNH étaient projetés au Québec en 2022, soit près de 4,5 % de tous les nouveaux cas de cancer dans la province (RQC 2023). Le LDGCB représente près de 30 % de tous les cas de lymphome non Hodgkinien (LNH), ce qui en fait le type de lymphome le plus courant (Rosenquist 2017, Salles 2020, Sehn 2021). L'âge médian au moment du diagnostic de LDGCB se situe au milieu de la soixantaine; 30 % des patients ont plus de 75 ans. Bien que la majorité des patients se présentent sans antécédent de lymphome, le LDGCB peut résulter de la transformation d'un lymphome à cellules B de bas grade connu ou non sous-jacent. (Sehn 2021). Il s'agit d'une forme très agressive de LNH. La maladie se propage généralement dans les ganglions lymphatiques, mais elle peut aussi toucher la moelle osseuse ou d'autres organes, dont la rate, le foie ou le tube digestif (Sehn 2015). Les lymphomes B de haut grade, représentant de 10 à 15 % des LDGCB, ont une évolution clinique agressive souvent assortie d'une atteinte extraganglionnaire et sont en général réfractaires au traitement de 1^{re} intention des LDGCB (Myit 2018).

Le traitement de 1^{re} intention du LDGCB, à visée curative, repose sur l'usage de protocoles de chimiothérapies associés au rituximab; le plus fréquemment prescrit est le R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone), auquel peut s'ajouter de la radiothérapie. Alors qu'environ 60 à 65 % des patients obtiennent la guérison, 10 à 15 % ont une maladie réfractaire au traitement et 20 à 30 % ont une récurrence (Coiffier 2010, Chaganti 2016).

En présence d'une maladie R/R, le traitement standard est une AGCS. La 1^{re} étape avant de procéder à l'AGCS est l'amorce d'une chimiothérapie de sauvetage. Au Québec, les chimiothérapies de sauvetage le plus fréquemment utilisées sont les protocoles R-DHAP (rituximab, dexaméthasone/cytarabine à haute dose/cisplatine), R-ICE (rituximab, ifosfamide/carboplatine/ étoposide) et R-GDP (rituximab, gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine). Environ 50 % auront une réponse tumorale objective à la chimiothérapie de sauvetage initial et pourront passer à la prochaine étape, la chimiothérapie à haute dose, puis, ultimement, l'AGCS. Les chimiothérapies à haute dose généralement utilisées sont les protocoles BEAM (carmustine/étoposide/cytarabine/melphalan), Benda-EAM (bendamustine/étoposide/cytarabine/melphalan) ou l'association melphalan et étoposide, selon les cliniciens consultés. Selon les cliniciens consultés, le pronostic est plus sombre chez les patients qui présentent une maladie réfractaire.

Le traitement par chimiothérapie à haute dose suivi d'une AGCS offre les meilleures chances de guérison chez les patients atteints d'un LDGCB R/R sensible à la chimiothérapie, mais, en raison de l'âge avancé et de conditions médicales coexistantes, seule la moitié de ces patients sont considérés comme des candidats potentiels à l'AGCS (Sehn 2021, Salles). Environ 25 à 50 % de ceux traités par l'AGCS seront guéris, ce qui équivaut à environ 12 à 25 % des patients admissibles à ce traitement (Friedberg 2011).

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).

Besoin de santé

Malgré l'atteinte d'une rémission à long terme chez plusieurs patients atteints d'un LGCB grâce aux traitements de 1^{re} intention, environ 40 % vont avoir une maladie réfractaire ou récidivante (Coiffie 2016, Lymphome Canada 2021). Environ la moitié d'entre eux sont candidats à une AGCS, mais ils seront seulement 12 à 25 % à guérir (Friedberg 2011). De façon générale, le pronostic des personnes atteintes d'un LGCB R/R est sombre, il l'est encore plus chez les personnes atteintes d'une maladie réfractaire ou qui ont rechuté dans les 12 mois suivant le traitement de 1^{re} intention (Gisselbrecht 2010, Rovira 2015).

Il existe un besoin de nouvelles thérapies, dotées de nouveaux mécanismes d'action, qui procureraient un haut taux de réponses complètes et de longue durée. Le but de ces traitements est d'améliorer la survie et la qualité de vie. Ceux-ci devraient également présenter un profil d'innocuité acceptable. Puisque l'AGCS fait l'objet de restrictions relatives à l'âge et aux comorbidités et que cette thérapie présente des risques de toxicité importante, un traitement offrant un potentiel de guérison plus accessible et mieux toléré serait souhaitable.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ZUMA-7 (Locke 2022), complétée par des données de qualité de vie (Elsawy 2022) et une mise à jour non publiée des résultats de SG est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude ZUMA-7

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'axi-cel à celles de l'AGCS. Il a été réalisé sur 359 personnes atteintes d'un LGCB réfractaire ou récidivant dans les 12 mois suivant la fin de l'immunochimiothérapie de 1^{re} intention et chez qui une AGCS était envisagée. Pour être admis, les sujets devaient notamment être atteints d'un LGCB confirmé histologiquement selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 2016 et présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. Ceux-ci étaient exclus s'ils présentaient des antécédents d'allogreffe ou d'AGCS, s'ils avaient déjà reçu une thérapie CAR-T ou anti-CD19, ou si un traitement urgent était nécessaire en raison des effets de la tumeur. La répartition aléatoire a été réalisée par stratification selon la réponse au traitement de 1^{re} intention (maladie réfractaire ou récidivante) et le *Second-line Age-Adjusted International Prognostic Index score* (sAAPI) [0 à 1 ou 2 à 3], au moment du recrutement. Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir les traitements et procédures séquentiels suivants :

▪ **Groupe axi-cel (n = 180)**

Leucaphérèse (délai médian entre la leucaphérèse et la livraison à l'établissement désigné de 18 jours et entre la leucaphérèse et l'infusion de l'axi-cel de 26 jours);

Thérapie de transition (optionnelle) pendant la fabrication de l'axi-cel :

- Dexaméthasone 20 à 40 mg par voie orale ou I.V. ou l'équivalent durant 1 à 4 jours, puis cessé au moins 5 jours avant l'administration de l'axi-cel;

Chimiothérapie de lymphodéplétion pendant 3 jours les jours -5, -4 et -3 avant l'injection des cellules CAR-T :

- Cyclophosphamide 500 mg/m²/jour par voie I.V. et
- Fludarabine 30 mg/m²/jour par voie I.V.;

Injection unique de cellules CAR-T sous forme de suspension pour perfusion I.V. avec une dose cible de 2 x 10⁶ lymphocytes T viables exprimant le CAR-T par kg de poids corporel.

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).

ou

▪ **Groupe AGCS (n = 179)**

Chimiothérapie de sauvetage sur 2 à 3 cycles, tous les 14 à 21 jours :

- R-ICE (rituximab 375 mg/m² I.V. au jour 1, ifosfamide 5000 mg/m² I.V. au jour 2, carboplatine AUC = 5 I.V. au jour 2, étoposide 100 mg/m² I.V. 1 fois par jour aux jours 1 à 3, MESNA 5000 mg/m² I.V. au jour 2, neupogen 5 µg/kg SC 1 fois par jour aux jours 4 à 13 ou 5 µg/kg SC 2 fois par jour aux jours 4 à 13 si collecte de cellules souches), (n = 84), ou
- R-DHAP/R-DHAX (rituximab 375 mg/m² I.V. au jour 1, cisplatine 100 mg/m² I.V. au jour 1, cytarabine 2000 mg/m² I.V. 2 fois par jour au jour 2, dexaméthasone 40 mg 1 fois par jour aux jours 1 à 4), (n = 37), ou
- R-ESHAP (rituximab 375 mg/m² I.V. au jour 1, étoposide 40 mg/m² I.V. 1 fois par jour aux jours 1 à 4, méthylprednisolone 500 mg I.V. 1 fois par jour aux jours 1 à 4 ou 1 à 5, cisplatine 25 mg/m² I.V. 1 fois par jour aux jours 1 à 4, cytarabine 2000 mg/m² I.V. au jour 5), (n = 5), ou
- R-GDP (rituximab 375 mg/m² I.V. au jour 1, cisplatine 75 mg/m² I.V. au jour 1, gemcitabine 1000 mg/m² I.V. au jour 1 et au jour 8, dexaméthasone 40 mg 1 fois par jour aux jours 1 à 4), (n = 42);

Chimiothérapie de haute intensité (n = 64) :

- Selon les protocoles régionaux, par exemple BEAM ou CBV (cyclophosphamide, étoposide, carmustine);

AGCS (n = 62).

Les patients qui présentaient une réponse partielle ou complète à la chimiothérapie de sauvetage pouvaient recevoir la chimiothérapie de haute intensité, puis l'AGCS.

Le retraitement par CAR-T était possible (n = 13), mais le *crossover* n'était pas permis.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans événement (SSE), évaluée par un comité indépendant. La SSE est définie par le délai entre la répartition aléatoire et la survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie selon la classification Lugano (Cheson 2014), l'amorce d'une nouvelle thérapie pour le LGCB, le décès de toutes causes ou une maladie stable comme meilleure réponse obtenue au jour 150 après la répartition aléatoire. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent le taux de réponse objective (TRO) évaluée par un comité indépendant et la survie globale (SG). Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), la SSE, le TRO et la SG ont été testés selon une approche hiérarchisée avec un seuil unilatéral de 0,025. Deux analyses intermédiaires et 1 analyse finale de SG étaient prévues. La 1^{re} analyse intermédiaire de SG était prévue après la survenue de 250 événements de SSE, mais la survenue de ce nombre d'événements a entraîné un délai plus long que prévu. Après amendement du protocole, 1 analyse intermédiaire et 1 analyse finale de la SG ont été réalisées; elles ont été ajustées afin de tenir compte de la multiplicité des analyses. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 24,9 mois, sont présentés dans le tableau suivant. Cette analyse représente l'analyse finale pour les paramètres de SSE et de taux de réponse objective et une analyse intermédiaire pour le paramètre de survie globale.

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 ZUMA-7 (EMA 2022, Locke 2022)

Paramètre d'évaluation ^a	Axicabtagène ciloleucel (n = 180)	Autogreffe de cellules souches ^b (n = 179)	RRI ou différence (IC95 %); valeur p
ANALYSE PRINCIPALE DE LA SURVIE SANS ÉVÉNEMENT : SUIVI MÉDIAN DE 24,9 MOIS^c			
Survie médiane sans événement ^{d,e}	8,3 mois	2,0 mois	0,40 ^f (0,31 à 0,51) p < 0,001 ^g
Réponse tumorale objective ^{e,h}	83 %	50 %	33,1 ⁱ (23,2 à 42,1) p < 0,0001 ^j
Réponse complète ^h	65 %	32 %	
Réponse partielle ^h	18 %	18 %	
Survie médiane globale ^k	Non atteinte	35,1 mois	0,73 ^f (0,53 à 1,01) p = 0,027 ^m
Survie médiane globale avec mise à jour des décès ^{k,l}	Non atteinte	25,7 mois	0,71 ^f (0,54 à 0,97) p = 0,0159 ^m
ANALYSE FINALE DE LA SURVIE GLOBALE : SUIVI MÉDIAN DE 47,2 MOISⁿ			
Survie médiane globale	Non atteinte	31,1 mois	0,73 (0,54 à 0,98) p = 0,0168 ^o

AAIPI : Age-adjusted International Prognostic Index; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés; RTO : Réponse tumorale objective; SG : Survie globale; SSE : Survie sans événement.

- a Le paramètre principal et les paramètres secondaires ont été évalués dans l'ordre hiérarchique suivant : SSE, RTO et SG.
- b Chimiothérapie de sauvetage, suivie d'une chimiothérapie à haute dose et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- c Résultats obtenus à la date butoir de collecte des données, soit le 18 mars 2021. Cette analyse représente l'analyse finale de SSE et de RTO et l'analyse intermédiaire de SG.
- d Définie par le délai entre la répartition aléatoire et la survenue de l'un des événements suivants: progression de la maladie selon la classification Lugano (Cheson 2014), amorce d'une nouvelle thérapie pour le lymphome à grandes cellules B, décès de toutes causes ou maladie stable comme meilleure réponse obtenue au jour 150 après la répartition aléatoire.
- e Selon le comité indépendant.
- f RRI stratifié selon la réponse au traitement de 1^{re} intention et le score AAIPI.
- g Le seuil de significativité prédéfini de 0,025 (unilatéral) est atteint.
- h Pourcentage de patients présentant une réponse selon la classification de Lugano (Cheson).
- i Différence.
- j Calculée par la méthode Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée selon la réponse au traitement de 1^{re} intention et le score AAIPI. Le seuil de significativité prédéfini de 0,025 (unilatéral) est atteint.
- k Estimation réalisée à l'aide des courbes de Kaplan-Meier.
- l Inclut 4 décès survenus (total de 157 décès) avant la date butoir du 18 mars 2021, mais rapportés après l'analyse intermédiaire de SG (total de 153 décès) (EMA 2022).
- m Le seuil de significativité prédéfini de 0,004 (unilatéral) n'est pas atteint.
- n Résultats obtenus à la date butoir de collecte des données, soit le 25 janvier 2023.
- o Le seuil de significativité prédéfini de 0,02 (unilatéral) est atteint.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Un biais de détection ne peut pas être exclu, notamment en raison du devis ouvert de l'étude et du crossover des patients. En effet, le devis ouvert peut influencer sur l'évaluation des paramètres subjectifs, telles l'amorce d'une nouvelle thérapie pour le LGCB sans démonstration de progression de la maladie sur le paramètre de SSE, l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, compte tenu du profil d'innocuité et des suivis caractéristiques de la séquence de traitement par l'axi-cel et l'AGCS, l'insu aurait été difficile à préserver; le devis ouvert est en conséquence jugé acceptable. De plus,

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 paramètres de SSE et de TRO ont été évalués par un comité indépendant, ce qui atténue le risque de biais de détection. Ce dernier est également présent en raison du *crossover*. Bien que celui-ci ne fût pas permis, 56 % des patients du groupe AGCS ont reçu une immunothérapie cellulaire comme thérapie subséquente. L'effet sur les résultats d'efficacité est incertain, notamment sur ceux de SG, mais cela pourrait défavoriser l'axi-cel. Par ailleurs, 11 % des patients du groupe axi-cel ont reçu une greffe de cellules souches comme thérapie subséquente, dont 6 % ayant reçu une AGCS et 5 %, une greffe allogénique de cellules souches, ce qui ajoute de l'incertitude.

- Les risques de biais d'attrition sont considérés comme faibles.
- Une proportion plus élevée de patients affectés au groupe axi-cel ont pu recevoir ce traitement (94 %) comparativement à celle du groupe comparateur ayant pu recevoir l'AGCS (35 %). Selon les cliniciens consultés, cela serait représentatif de la pratique clinique et n'affecterait pas la validité interne.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Le paramètre d'évaluation principal (SSE) est jugé acceptable dans le contexte du LGCB R/R.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont globalement adéquats, à l'exception de l'exclusion des patients les plus instables. En effet, puisque les patients qui ont besoin d'un traitement urgent en raison des risques de complications liées à la tumeur étaient exclus, et qu'un traitement de pont par chimiothérapie n'était pas permis, un biais de sélection est présent, ce qui pourrait surestimer l'effet observé des traitements.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. La majorité des patients sont des hommes (66 %) et 83 % sont caucasiens. Ceux-ci sont d'un âge médian de 59 ans, 30 % ont 65 ans ou plus. Environ 79 % des patients sont atteints d'un cancer de stade III ou IV et 74 % présentent une maladie réfractaire. De plus, la majorité des patients (63%) présente un LDGCB non spécifié.
- Selon les cliniciens consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, malgré certaines différences. En effet, la population à l'étude, d'un âge médian de 59 ans, est plus jeune que celle à traiter. De plus, selon certains cliniciens, la proportion de patients qui présentent un *activated B-cell*, sous-type de LDGCB au pronostic moins favorable, est faible dans l'étude ZUMA-7, soit 9 %, alors que l'on s'attendait à ce que cette proportion soit de l'ordre d'environ 25 à 30 %, ce qui pourrait surestimer l'effet de l'axi-cel. Notons toutefois que, selon certains autres cliniciens, cette différence ne devrait avoir qu'un faible impact sur la validité externe, en raison de la forte proportion de patients présentant une maladie réfractaire dans l'étude ZUMA-7.
- Le choix du comparateur, comprenant la chimiothérapie de sauvetage, la chimiothérapie à haute dose, suivie de l'AGCS, est adéquat, selon les cliniciens. Cette séquence de traitements correspond aux traitements standards de 2^e intention utilisés au Québec pour le LGCB R/R chez les patients jugés aptes à les recevoir.

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).

Après un suivi médian de 24,9 mois, les résultats démontrent que le traitement par axi-cel prolonge de 5,3 mois la SSE des patients atteints d'un LGCB R/R par rapport à l'AGCS. En effet, 60 % des patients du groupe axi-cel et 80 % de ceux du groupe AGCS avaient subi un événement. Les bénéfices sur la SSE en faveur de l'axi-cel semblent présents dans tous les sous-groupes préplanifiés. Par ailleurs, le taux de réponse tumorale objective obtenu par l'axi-cel est supérieur à celui observé dans le cas des AGCS.

Les résultats de l'analyse finale de SG (non publiée), effectuée après un suivi médian de 47,2 mois, démontrent un bénéfice statistiquement significatif sur la SG en faveur de l'axi-cel comparativement à AGCS. Les résultats des autres paramètres évalués, notamment les médianes de survie sans progression (14,7 contre 3,7 mois) et de la durée de la réponse (26,9 mois contre 8,9 mois), semblent également en faveur de l'axi-cel. Ces analyses sont toutefois exploratoires en l'absence d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses et doivent être interprétées avec prudence.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de grade 3 ou plus liés aux séquences de traitements sont survenus chez 66 % des patients du groupe axi-cel et chez 78 % de ceux du groupe AGCS. Les effets indésirables de tous grades observés le plus fréquemment dans le groupe axi-cel sont la pyrexie (93 %), la neutropénie (71 %) et l'hypotension (44 %). Dans le groupe AGCS, ce sont les nausées (69 %), la thrombocytopénie (60 %) et l'anémie (54 %). Deux patients du groupe AGCS ont arrêté le traitement pendant la séquence de traitements, en raison d'effets indésirables de grade 4 (dommages rénaux aigus) et de grade 1 (échec lors de la récolte des cellules souches). Aucun participant n'a abandonné la séquence de traitements en raison d'effets indésirables dans le groupe axi-cel. Des décès liés aux effets indésirables sont survenus chez 4 % (n = 7) et 1 % (n = 2) des patients des groupes axi-cel et AGCS, respectivement. Dans le groupe axi-cel, seul 1 décès lié aux effets indésirables est considéré comme associé à l'axi-cel, selon les investigateurs (réactivation d'une hépatite B), tandis que les 2 décès liés aux effets indésirables dans le groupe AGCS sont considérés comme étant associés à la séquence de traitement, plus précisément à la chimiothérapie de haute intensité (1 arrêt cardiaque et 1 syndrome de détresse respiratoire aiguë). La nature des effets indésirables observés s'apparente généralement à ceux rapportés concernant les CAR-T. Parmi les effets indésirables d'intérêt des thérapies CAR-T, 92 % des patients ayant reçu l'axi-cel ont subi un syndrome de relargage des cytokines (SRC); chez 6 % d'entre eux, le SRC était de grade 3 ou plus. Le tocilizumab, avec ou sans corticostéroïdes, a été administré à 65 % des patients ayant reçu l'axi-cel pour la prise en charge d'un SRC. Des événements neurotoxiques ont été observés chez 60 % des patients; ils étaient de grade 3 ou plus chez 21 % d'entre eux. Globalement, l'INESSS est d'avis que la toxicité de l'axi-cel est importante. Ce constat s'applique aux autres thérapies CAR-T actuellement inscrites sur les listes des médicaments pour une indication similaire.

Une analyse exploratoire de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude Zuma-7 (Elsawy). Celle-ci a été mesurée à l'aide d'outils reconnus et validés : l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30-items* (EORTC-QLQ-30), l'*EuroQol visual analogue scale* (EQ-VAS) et l'*EuroQol 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L). Au moment de l'analyse au jour 100 après la répartition aléatoire, les données comparatives étaient fournies concernant 146 (81 %) et 62 (35 %) patients des groupes axi-cel et AGCS, respectivement. Les résultats des analyses préspecifiées suggèrent des gains statistiquement et cliniquement significatifs en faveur de l'axi-cel au jour 100 sur les échelles QLQ-C30 score de santé globale/score de qualité de vie globale et la sous-échelle liée aux fonctions physiques, ainsi que sur la EQ-5D-5L VAS. Ces gains semblent temporaires et s'estompent pour disparaître de 150 jours à 9 mois après la répartition aléatoire, selon le paramètre. Ces résultats sont

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).

exploratoires et empreints de grandes incertitudes, notamment en raison du devis ouvert, du *crossover* important dans le groupe AGCS et de l'attrition notable du nombre de répondants, ce qui limite leur portée.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'axi-cel, l'INESSS a reçu 1 communication de l'association Lymphome Canada. Cette lettre fait état des résultats de 2 sondages sur la perspective des patients au sujet de leur cancer et de leur expérience de traitement. Au total, 97 personnes ont répondu au 1^{er} sondage en 2018 et 23 personnes au deuxième en 2022.

Les symptômes physiques de la maladie rapportés le plus fréquemment par les patients comprenaient la fatigue (83 %), les douleurs musculaires (67 %), la thrombocytopénie (67 %), l'hypertrophie ganglionnaire (58 %), l'anémie (58 %), la neutropénie (58 %), ainsi que les sueurs nocturnes (58%). Par ailleurs, les symptômes psychologiques de la maladie soulevés le plus souvent par les patients étaient la peur de la progression ou de la récurrence de la maladie (67 %), l'anxiété (37 %), les pertes de mémoire (37 %), ainsi que les problèmes de concentration (36 %). En ce qui a trait aux impacts de la maladie sur les relations interpersonnelles, 42 % des patients ont rapporté que le LGCB avait affecté les membres de leur famille, 25 %, leurs relations intimes et 19 %, leurs relations d'amitié.

Les principaux effets indésirables ressentis par les patients à la suite des traitements contre le LDGCB étaient la perte de cheveux (93 %), la fatigue (85 %), la neutropénie (70 %), les problèmes de mémoire et de confusion (67 %), ainsi que la nausée (60 %). Les participants ont jugé que les aspects de leur qualité de vie les plus impactés par la maladie sur une échelle de 1 (aucun impact) à 5 (impact négatif important) étaient en lien avec le travail (4,04), les déplacements (3,87), puis leurs autres activités (3,85).

Trois participants ayant répondu aux sondages ont reçu l'axi-cel. Un défi majeur de logistique et d'accessibilité au traitement a été soulevé, puisque celui-ci n'était pas offert dans la province ou dans le centre de traitement local de ces patients. Par conséquent, ils ont dû se déplacer et résider plus de 3 mois loin de leur domicile afin d'être traités. Malgré les effets indésirables et les impacts psychosociaux liés à un traitement par l'axi-cel, les patients jugent que leur expérience globale est bonne (sur une échelle la qualifiant de « mauvaise », « satisfaisante », « bonne » ou « très bonne ») et recommanderaient l'axi-cel à d'autres patients.

En outre, les résultats du sondage montrent que l'ensemble des patients lui ayant répondu favorisent le prolongement de la survie et la rémission, bien que l'amélioration de la qualité de vie et la diminution des effets indésirables soient également jugées importantes.

Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens mentionnent qu'une réponse tumorale objective autre que complète est considérée comme un échec de l'immunochimiothérapie de 1^{re} intention R-CHOP pour les patients atteints d'un LGCB. Le pronostic des patients atteints d'un LGCB réfractaire ou récidivant dans les 12 mois suivant le traitement est plus sombre que celui des patients dont la récurrence est plus tardive. Ainsi, l'ampleur du besoin de santé

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).

dans cette sous-population serait encore plus importante que chez les patients dont la maladie récidive plus tardivement.

Ils sont d'avis que la proportion de patients candidats à l'AGCS et qui la reçoivent, soit de l'ordre de 50 %, est représentative de la pratique clinique, si l'on considère tous les patients atteints d'un LGCB R/R sans égard au moment de la récurrence. Cependant, chez les patients atteints d'une maladie réfractaire ou récidivante dans les 12 mois suivant le traitement de 1^{re} intention, les taux attendus de greffe et de guérison sont plus faibles. Les taux d'environ 35 et 16 % respectivement observés dans l'étude ZUMA-7 sont représentatifs de la pratique clinique. Le principal obstacle pour ces patients est de se rendre à l'AGCS, notamment en raison de la chimiorésistance. Par ailleurs, la séquence de traitements de l'AGCS est associée à une toxicité importante.

Les cliniciens dénotent que les résultats d'efficacité de l'étude ZUMA-7 démontrent que l'axi-cel entraîne un bénéfice sur la SSE et la SG comparativement à l'AGCS. Ils font aussi mention que les résultats semblent en faveur de l'axi-cel concernant la SSP, la durée de la réponse, la profondeur de la réponse ainsi que la SSE dans les différents sous-groupes évalués. Certains cliniciens considèrent que la SSE est un paramètre plus qu'acceptable pour évaluer l'efficacité d'un traitement chez les patients à ce stade de la maladie; ils admettent toutefois certaines limites à ce paramètre, dont le risque de biais de détection qui ne peut être écarté lorsque le devis de l'étude est ouvert. Dans l'ensemble, les résultats sont jugés comme étant très importants d'un point de vue clinique, surtout le gain de SG. Les cliniciens estiment qu'il pourrait être sous-estimé en raison de la forte proportion de patients du groupe AGCS ayant reçu une CAR-T comme traitement subséquent. Ils s'attendent donc à ce que l'axi-cel soit largement utilisé advenant une recommandation d'inscription et que le nombre d'AGCS réalisées diminue.

Le profil de toxicité de l'axi-cel observé dans l'étude ZUMA-7 semble légèrement plus favorable que dans l'étude ZUMA-1 en 3^e intention ou plus, dans laquelle des SRC et des événements neurotoxiques de grade 3 ou plus sont survenus respectivement chez 13 et 28 % des patients (Neelapu 2023). Cette observation est en adéquation avec le développement d'une expertise pour la détection et la gestion rapide des effets indésirables de manière à en réduire la fréquence et la gravité. Par ailleurs, les résultats à long terme de l'étude ZUMA-1 réduisent l'incertitude sur l'innocuité à long terme de l'axi-cel. Ainsi, globalement, bien qu'il soit important, le profil de toxicité est jugé acceptable à ce stade de la maladie, considérant le pronostic des patients admissibles à ce traitement.

Les résultats de l'étude ZUMA-7 sur les paramètres de qualité de vie sont jugés intéressants. Les cliniciens sont d'avis que la principale différence concernant le CAR-T par rapport à l'AGCS est une récupération plus rapide de l'état initial, ce qui est cohérent avec les résultats observés dans l'étude ZUMA-7. En effet, dans ces cas, il s'agit de procédures lourdes pour le patient, mais la période d'inconfort serait plus brève dans le cas du CAR-T que dans celui de l'AGCS.

La plupart des cliniciens sont d'avis qu'une réponse complète maintenue à 5 ans indique la guérison chez les patients atteints d'un LGCB R/R. À cet égard, les résultats de l'étude ZUMA-1 après un suivi minimal de 5 ans font état d'une réponse durable chez environ 30 % des patients traités par l'axi-cel en 3^e intention (Neelapu). Sur la base de ces résultats, ces cliniciens s'attendent à ce que l'axi-cel guérisse certains patients atteints d'un LGCB. D'autres cliniciens sont plutôt d'avis que les résultats sont trop immatures pour confirmer le pouvoir curatif de l'axi-cel, contrairement à celui de l'AGCS qui est confirmé,

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).

puisqu'utilisé depuis plusieurs décennies. Ils croient toutefois qu'il est plausible que l'axi-cel puisse guérir certains patients.

Les résultats d'une analyse exploratoire (Westin 2022) semblent indiquer qu'un âge de 65 ans ou plus n'affecte pas l'efficacité de l'axi-cel chez les patients admissibles à l'AGCS. Cependant, ces résultats ne permettent pas d'écartier une augmentation du risque d'événements neurologiques, qui sont plus fréquents dans le cas des CAR-T chez les personnes plus âgées.

Selon les cliniciens, la demande du fabricant d'exclure de l'évaluation les patients non admissibles à la greffe en dépit de leur inclusion dans l'indication octroyée par Santé Canada est liée à l'absence de patients non admissibles à une AGCS dans l'étude ZUMA-7. Toutefois, ils pensent que ces patients pourraient bénéficier de l'accès à l'axi-cel en 2^e intention. Ainsi, ils s'attendent à ce que l'interprétation d'une admissibilité à l'AGCS puisse devenir plus inclusive advenant la recommandation d'inscription de l'axi-cel pour le traitement de 2^e intention, et ce, afin de l'offrir à un plus grand nombre de patients à cette intention. Ils sont toutefois incapables de se prononcer quant au nombre de patients concernés par cette interprétation différente.

Les cliniciens estiment que les patients traités par l'axi-cel fréquenteront davantage les unités de soins intensifs que ceux recevant une AGCS, mais la durée totale de leur hospitalisation devrait être plus courte. Selon eux, l'impact de l'ajout d'une indication de l'axi-cel sur le fardeau de l'équipe de soins est incertain. Néanmoins, ils sont d'avis que les équipes actuelles pourraient absorber la hausse de la demande advenant l'ajout d'une indication pour l'axi-cel en 2^e intention. En contrepartie, advenant l'inscription d'une thérapie CAR-T pour le traitement d'un cancer plus prévalent, tel le myélome multiple, ils estiment que la demande pourrait excéder les capacités actuelles des équipes de soins désignées pour l'administration de CAR-T. Par conséquent, ils demandent que la croissance et l'évolution des équipes spécialisées pour l'administration soient bien planifiées en amont afin d'éviter de créer un goulot dans l'accès aux soins.

Actuellement, le fabricant offre un programme de soutien aux patients qui résident à au moins 2 heures ou 200 km de l'établissement désigné pour l'administration de l'axi-cel et qui ne disposent pas de ressources suffisantes pour couvrir les frais de déplacement et d'hébergement. Ce programme s'appliquerait de la même façon aux patients traités en 2^e intention. Selon certains cliniciens, ce programme soulève un enjeu éthique. Ils craignent que certains patients puissent privilégier un traitement par rapport à l'autre (axi-cel ou AGCS), en raison des sommes que les patients doivent déboursier pour l'hébergement et le transport. Selon d'autres, ce programme est très utile pour assurer l'accessibilité au traitement au plus grand nombre. Dans tous les cas, idéalement, ce type de soutien devrait être offert pour toutes les options de traitements.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

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

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).

Besoin de santé

- Le LGCB est un cancer agressif dont le pronostic est sombre, particulièrement chez les personnes atteintes d'une maladie réfractaire ou qui rechutent dans les 12 mois suivant le traitement de 1^{re} intention. Si la majorité des personnes atteintes sont guéries après une chimiothérapie de 1^{re} intention à visée curative, environ 40 % d'entre elles auront une maladie réfractaire ou qui récidivera à la suite de ce traitement.
- Le traitement standard du LGCB R/R repose sur l'AGCS, procédure à visée curative. Les patients admissibles à ce type de traitement représentent environ 50 % des cas.
- Les cliniciens sont d'avis que la proportion de patients ayant reçu une AGCS dans l'étude ZUMA-7 ainsi que le taux de guérison attendu observé (35 et 16 %, respectivement) sont représentatifs de la pratique clinique.
- Il existe un besoin de nouvelles thérapies qui procureraient un haut taux de réponse complète et de longue durée chez les patients ayant une maladie résistante à l'immunochimiothérapie de 1^{re} intention. Ultiment, le but de ces traitements est d'améliorer la survie et la qualité de vie.

Bénéfices cliniques

- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur l'étude ZUMA-7, dont le devis est de bonne qualité méthodologique (phase III comparative à répartition aléatoire avec un plan statistique adéquat).
- La médiane de SSE est prolongée de façon statistiquement significative dans le groupe axi-cel comparativement au groupe AGCS (8,3 mois contre 2,0 mois). Les résultats de l'analyse finale de SG, effectuée après un suivi médian de 47,2 mois, démontrent un bénéfice statistiquement significatif en faveur de l'axi-cel comparativement à l'AGCS.
- Selon la majorité des cliniciens, l'axi-cel présente un potentiel curatif aux patients atteints d'un LGCB R/R. Toutefois, en raison du faible recul par rapport à son utilisation, cette assertion est incertaine.
- La toxicité de l'axi-cel est importante, mais les effets indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement surviennent moins fréquemment avec ce traitement qu'avec l'AGCS (66 % contre 78 %). La nature des effets indésirables observés s'apparente à ceux généralement rapportés concernant les CAR-T. Le SRC et les événements neurologiques de grade 3 ou plus, 2 effets indésirables préoccupants liés à ce type de traitement, surviennent chez respectivement 6 et 21 % des patients recevant l'axi-cel.
- Les résultats à long terme de l'étude ZUMA-1, portant sur une population atteinte d'un LGCB R/R ayant reçu au moins 2 traitements systémiques, réduisent l'incertitude sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'axi-cel, selon les cliniciens.
- Les données de qualité de vie suggèrent que l'axi-cel offre temporairement une meilleure qualité de vie aux patients comparativement aux patients qui reçoivent l'AGCS. Les résultats sont incertains en raison des limites de cette analyse.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel) est reconnue pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire, qui sont candidats à une autogreffe de cellules souches (AGCS).

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).

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que l'étude ZUMA-7 est de bonne qualité méthodologique et que ses résultats permettent de reconnaître que l'axi-cel entraîne des bénéfices cliniques par rapport aux traitements standards comprenant l'autogreffe de cellules souches, notamment sur la survie sans événement, le taux de réponse objective et la survie globale. Néanmoins, certains membres soulignent que le potentiel curatif est incertain.
- Bien que la toxicité de l'axi-cel soit importante, elle est jugée globalement acceptable par les membres compte tenu des bénéfices que l'axi-cel procure et du pronostic très sombre des patients admissibles à ce traitement. De plus, l'expérience des cliniciens en lien avec la prise en charge des effets indésirables de l'axi-cel et les résultats de l'étude ZUMA-1 sur l'efficacité et l'innocuité à long terme les rassurent.
- Le besoin de santé est important chez les personnes atteintes d'un LGCB qui est réfractaire à une immunochimiothérapie de 1^{re} intention ou qui récidive au cours des 12 mois suivant ce traitement. Les membres sont d'avis que l'axi-cel contribue à répondre aux principaux besoins de santé de ces personnes considérant ses bénéfices cliniques par rapport aux risques.

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition de Yescarta^{MC} et de son principal comparateur se trouve 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 de Yescarta^{MC} et de son principal comparateur

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition par traitement ^{b,c}
Chimiothérapie de déplétion lymphocytaire ^d et Traitement de pont ^e et Axicabtagène ciloleucel Susp. Perf. I.V. Yescarta ^{MC}	Administration unique : sac pour perfusion spécifique à un patient donné	■ \$/sac	■ \$ ■ \$ ■ \$ <u>Total</u> 488 714 \$
COMPARATEUR (PROCÉDURE POUR L'AGCS)			
Chimiothérapie de sauvetage (R-GDP, R-ICE, R-DHAP) et Chimiothérapie à haute dose (Benda-EAM)			6 499 à 28 337 \$ 720 \$ <u>Total</u> 7 219 à 29 057 \$

AGCS : Autogreffe de cellules souches; Benda-EAM : Bendamustine/Étoposide/Cytarabine/Melphalan; R-DHAP : Rituximab/Dexaméthasone/Cytarabine/Cisplatine; R-GDP : Rituximab/Gemcitabine/Dexaméthasone/Cisplatine; R-ICE : Rituximab/Ifosfamide/Carboplatine/Étoposide/Mesna/Filgrastim; Susp. Perf. I.V. : Suspension pour perfusion intraveineuse.

- a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.
- b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé (mars 2023).
- c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids ou 1,85 m² de surface corporelle et inclut les pertes de médicament, le cas échéant. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d La chimiothérapie de déplétion lymphocytaire est constituée de fludarabine et de cyclophosphamide.
- e Le traitement de pont est constitué notamment de l'un de ces régimes de chimiothérapies : GDP, ICE, DHAP et de corticostéroïdes.

À titre informatif, les traitements comparateurs présentés dans le tableau ci-dessus sont offerts en préparation à l'AGCS. Ainsi, le coût de la procédure de l'AGCS (en moyenne 97 845 \$) vient s'ajouter à ceux de la chimiothérapie de sauvetage et de la chimiothérapie à haute dose, pour un coût total de traitement variant de 105 064 à 126 902 \$ par patient.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficacité de l'axi-cel par l'INESSS repose sur l'examen d'une étude pharmacoéconomique soumise par le fabricant. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées ainsi que les résultats obtenus se trouvent ci-dessous.

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

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type analyse	Coût-utilité
Population ciblée	Les patients atteints de LGCB récidivant (≤ 12 mois) ou réfractaire, et admissibles à une AGCS
Traitement(s) comparé(s)	Axi-cel (leucaphérèse, chimiothérapie de déplétion lymphocytaire, traitement de pont et axi-cel) comparativement à l'AGCS (chimiothérapie de sauvetage suivie d'une chimiothérapie à haute dose et d'une AGCS)
Perspective de l'analyse retenue	Ministère de la Santé et des Services sociaux
Horizon temporel	À vie (43 ans)
Modèle et modélisation	<p>Représentation adaptée du modèle de survie partitionnée</p> <p>— Survie globale --- Temps jusqu'au prochain traitement — Survie sans événement</p>
Sources des données	Étude ZUMA-7
Coûts considérés	D'acquisition, d'administration, de procédure (AGCS), de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, d'hospitalisation, de traitements subséquents et de fin de vie.
AGCS : Autogreffe de cellules souches; LGCB : Lymphome à grandes cellules B.	

Principales modifications effectuées par l'INESSS

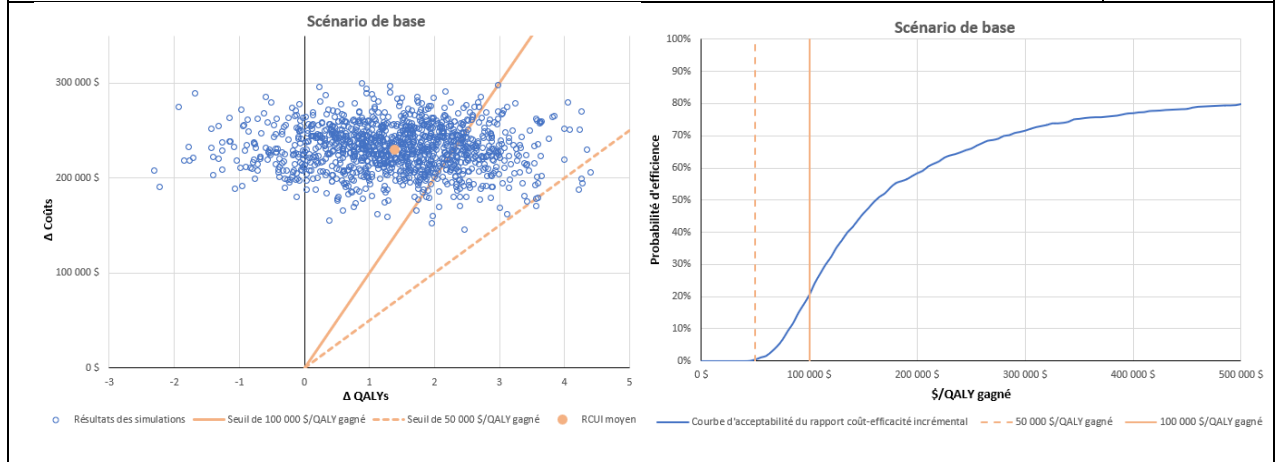
- Valeurs d'utilité : L'utilité associée à l'état de santé de SSE est légèrement supérieure à celle de la population générale. Elle a donc été réduite à partir de données d'utilité provenant de la littérature (0,81 au lieu de ■■■), tout en conservant le différentiel entre les états de santé préalablement estimé par le fabricant. (Wang 2018)
- Coûts des traitements et des interventions : Les prix obtenus des récents contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour la région de Montréal (consulté en mars 2023) sont plutôt retenus pour calculer le coût des chimiothérapies. Pour ce qui a trait aux coûts des interventions, ceux-ci proviennent de la circulaire ministérielle québécoise concernant l'AGCS et les séjours hospitaliers (2023-008) ainsi que des rapports financiers annuels en établissement québécois concernant les coûts de la radiothérapie et de la leucaphérèse.
- Ratio de mortalité standardisé : Un ratio de mortalité standardisé plus élevé, basé sur les données de la littérature (Smeland 2015), est retenu pour l'analyse (1,90 au lieu de ■■■), afin de mieux refléter le risque accru de mortalité chez les patients dont la maladie n'a pas progressé.

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).

Notons qu'une incertitude réside quant à la visée curative de l'axi-cel qui est présumée dans l'analyse pharmacoéconomique. En effet, bien que les données de l'étude ZUMA-7 et celles à long terme de l'étude ZUMA-1 suggèrent un potentiel curatif de l'axi-cel, des données à plus long terme seront nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Yescarta^{MC} à l'autogreffe de cellules souches (AGCS) pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire, qui sont candidats à une AGCS

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
INESSS				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) ^a	1,30	1,38	230 969	166 823 ^b
Les réductions de prix suivantes doivent s'appliquer à Yescarta ^{MC} pour atteindre :				
50 000 \$/QALY gagné				46 %
100 000 \$/QALY gagné				26 %



Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a Elle repose sur 1 200 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- b Selon une approche avec la perspective sociétale, le RCUI est plutôt de 151 795 \$/QALY gagné. Par ailleurs, le scénario de base, selon une approche déterministe, est de 147 934 \$/QALY gagné.

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

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, 3 centres ont été autorisés à les administrer chez les adultes.

L'administration des thérapies CAR-T, dont l'axi-cel, requiert une grande expertise, notamment de la gestion des effets indésirables (SRC et événements de neurotoxicité sévères, cytopénie) qui peuvent

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).

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 de l'axi-cel.

Il y a un défi qui concerne les contraintes d'accessibilité d'ordre géographique, financier et organisationnel non négligeables pour le patient qui nécessite l'administration d'une thérapie CAR-T et pour ses proches (Maschke 2017). En 1^{er} lieu, le nombre limité de centres pouvant administrer l'axi-cel peut compliquer l'accès au traitement de 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 après l'injection des cellules CAR-T. En 2^e 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 2018). Enfin, l'administration du traitement en temps opportun pourrait être compromise en raison du délai de fabrication du CAR-T et du risque de dégradation de l'état de santé pendant cette période empêchant les patients de le recevoir.

Analyse d'impact budgétaire

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS s'attend à ce que l'ajout d'une indication à l'axi-cel ait, sur 3 ans, une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget des établissements de santé. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire.

Les principales hypothèses de ces analyses ainsi que leurs résultats sont présentés ci-dessous.

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

Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement de 2 ^e intention (sur 3 ans)	■, ■ et ■	Avant l'inscription de l'axi-cel 150, 150 et 153 Après l'inscription de l'axi-cel 165, 165 et 168 ^a (150, 150 et 153 et 173, 173 et 176)
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS (2^e INTENTION)		
Parts de marché de l'axi-cel (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	59, 64 et 73 % (± 10 %)
Principale provenance de ces parts de marché	■	Autogreffe de cellules souches
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Considération des traitements subséquents	■	Oui
Coût moyen par personne traitée - Perspective des médicaments en établissements de santé		
<u>Axi-cel</u>	■ \$	488 714 \$
Leucaphérèse	■ \$	0 \$
Chimiothérapie de déplétion lymphocytaire	■ \$	■ \$
Traitement de pont	■ \$	■ \$
Axi-cel	■ \$	■ \$
<u>Autogreffe de cellules souches</u>	■ \$	9 435 \$
Chimiothérapie de sauvetage	■ \$	8 715 \$
Chimiothérapie à haute dose	■ \$	720 \$
Autogreffe de cellules souches	■ \$	0 \$
Coût moyen par personne traitée – Perspective du système de soins de santé ^b		
<u>Axi-cel</u>	■ \$	530 239 \$
Leucaphérèse	■ \$	1 563 \$
Chimiothérapie de déplétion lymphocytaire	■ \$	■ \$
Traitement de pont	■ \$	■ \$
Axi-cel	■ \$	■ \$
<u>Autogreffe de cellules souches</u>	■ \$	108 590 \$
Chimiothérapie de sauvetage	■ \$	8 715 \$
Chimiothérapie à haute dose	■ \$	720 \$
Autogreffe de cellules souches	■ \$	97 845 \$

Axi-cel : Axicabtagène ciloleucel.

a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une croissance du marché d'environ 10 % suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'axi-cel.

b Notons que l'approche basée sur la perspective du système de soins de santé considère également les coûts liés aux séjours hospitaliers et aux soins intensifs, et ce, tant pour l'axi-cel que pour l'autogreffe de cellules souches.

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 le fabricant, le traitement de ■ patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de ■ \$ pour les établissements de santé.

L'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS comprend notamment ces différences :

- Perspective : L'INESSS a opté pour une approche avec 2 perspectives afin de bien refléter l'ensemble des coûts qui seront engendrés sur le système de santé advenant l'ajout d'une indication reconnue à l'axi-cel :
 - Perspective des médicaments en établissement de santé : Pour cette analyse, seuls les coûts d'acquisition en médicaments associés au traitement standard et à l'axi-cel sont considérés, y compris ceux des traitements préalables à la thérapie cellulaire ou de l'AGCS.
 - Perspective du système de soins de santé : Pour cette analyse, les coûts associés aux séjours hospitaliers et aux soins intensifs ainsi que ceux de la leucaphérèse, de la radiothérapie et de l'AGCS sont considérés en ajout à ceux des médicaments.
- Population admissible au traitement : L'INESSS a utilisé les données portant sur le nombre d'AGCS effectuées chez des patients atteints d'un LGCB au Québec, auxquelles il applique des hypothèses pour cibler spécifiquement la population visée par la présente évaluation, soit les patients qui seraient candidats à l'AGCS.
- Croissance de marché : En considérant que les critères d'admissibilité à l'AGCS ne sont pas clairement définis, il est attendu que l'interprétation d'une admissibilité à l'AGCS peut devenir plus inclusive advenant une recommandation positive de l'axi-cel afin de l'offrir en 2^e intention à ces patients. L'INESSS retient une croissance de 10 % d'admissibilité à l'AGCS dans son analyse et l'ensemble de ces patients recevraient l'axi-cel.
- Parts de marché de l'axi-cel : En raison du besoin de santé à cette intention de traitement et de l'efficacité observée de l'axi-cel, des parts de marché supérieures sont retenues par l'INESSS.

Impacts budgétaires – Perspective des médicaments en établissements de santé

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Yescarta^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire, qui sont candidats à une autogreffe de cellules souches (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	45 157 917 \$	48 631 603 \$	56 690 554 \$	150 480 074 \$ ^a
Nombre de personnes	98	105	122	325
IMPACT NET				
Établissements	29 853 362 \$	31 298 901 \$	35 987 384 \$	97 139 647 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^b			63 754 813 \$
	Scénario supérieur ^c			119 936 421 \$

a Ce coût inclut aussi celui de la chimiothérapie de déplétion lymphocytaire (constituée de fludarabine et cyclophosphamide) et du traitement de pont. Lorsque seul celui de l'axicabtagène ciloleucel est retenu, des coûts de ■ \$ sur 3 ans sont attendus.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution absolue de 10 % des parts de marché de l'axicabtagène ciloleucel (49, 54 et 63 % sur 3 ans) et ne considèrent pas de croissance de marché après l'ajout d'une indication reconnue à l'axicabtagène ciloleucel (234 patients traités sur 3 ans).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation absolue de 10 % des parts de marché de l'axicabtagène ciloleucel (69, 74 et 83 % sur 3 ans) et d'une augmentation de 5 % de la croissance de marché prévue après l'ajout d'une indication reconnue à l'axicabtagène ciloleucel (393 patients traités sur 3 ans).

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

Impacts budgétaires – Perspective du système de soins de santé

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Yescarta^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire, qui sont candidats à une autogreffe de cellules souches (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	45 338 163 \$	48 825 714 \$	56 916 832 \$	151 080 709 \$ ^a
Nombre de personnes	98	105	122	325
IMPACT NET				
Établissements	30 063 446 \$	31 446 296 \$	36 045 742 \$	97 555 484 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^b			62 317 663 \$
	Scénario supérieur ^c			121 126 624 \$

- a Ce coût inclut aussi celui de la chimiothérapie de déplétion lymphocytaire (constituée de fludarabine et cyclophosphamide), de la leucaphérèse et du traitement de pont. Lorsque seul celui de l'axicabtagène ciloleucel est retenu, des coûts de ■ \$ sur 3 ans sont attendus.
- b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution absolue de 10 % des parts de marché de l'axicabtagène ciloleucel (49, 54 et 63 % sur 3 ans) et ne considèrent pas de croissance de marché après l'ajout d'une indication reconnue à l'axicabtagène ciloleucel (234 patients traités sur 3 ans).
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation absolue de 10 % des parts de marché de l'axicabtagène ciloleucel (69, 74 et 83 % sur 3 ans) et d'une augmentation de 5 % de la croissance de marché prévue après l'ajout d'une indication reconnue à l'axicabtagène ciloleucel (393 patients traités sur 3 ans).

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

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

Valeur thérapeutique

- Le pronostic des personnes atteintes d'un LGCB R/R est sombre, particulièrement celui des patients atteints d'une maladie réfractaire ou qui rechutent dans les 12 mois suivant le traitement de 1^{re} intention.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'axi-cel reposent sur 1 étude dont le devis est de bonne qualité méthodologique.
- Les résultats d'efficacité de cette étude révèlent des gains de SSE, de TRO et de SG statistiquement significatifs, et cliniquement importants selon les experts consultés.
- Bien que le profil de toxicité de l'axi-cel soit important, il est considéré comme acceptable compte tenu des bénéfices qu'il procure et du pronostic des patients à ce stade.

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

- Le coût d'acquisition de l'axi-cel est de ■ \$, coût auquel s'ajoute celui de la chimiothérapie de déplétion lymphocytaire (■ \$) et du traitement de pont (■ \$), pour un coût total de traitement d'environ 489 000 \$. Il est supérieur au coût de la procédure de l'AGCS, comprenant la chimiothérapie de sauvetage (6 499 à 28 337 \$), la chimiothérapie à haute dose (720 \$) et l'AGCS (97 845 \$), pour un coût total de traitement d'environ 105 000 à 127 000 \$.
- Une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficacité de l'axi-cel. Comparativement à l'AGCS, le RCUI moyen est estimé à 166 823 \$/QALY gagné.

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

- Un ratio coût-utilité incrémental de 50 000 et de 100 000 \$/QALY gagné est obtenu en supposant un prix inférieur à l'axi-cel de 46 et 26 %, respectivement.

Conséquences de l'inscription sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

- Il y a un risque d'inégalité d'accès à l'axi-cel, qui varie selon les régions du Québec.
- Les traitements CAR-T sont actuellement exclusivement administrés dans des centres désignés, par du personnel formé et encadré par un protocole rigoureux. 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 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.
- Selon la perspective en médicaments, des coûts d'environ 97,1 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout de cette indication reconnue à l'axi-cel. Notons également que, selon l'analyse basée sur la perspective du système de soins de santé, une incidence budgétaire d'environ 97,6 M\$ serait plutôt à prévoir. Ces 2 estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 325 patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Yescarta^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire, qui sont candidats à une autogreffe de cellules souches (AGCS).

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

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent les bénéfices cliniques de l'axi-cel, notamment l'amélioration de la survie globale (SG) des personnes atteintes de LGCB R/R comparativement aux traitements standards incluant l'autogreffe de cellules souches.
- Bien qu'associé à des toxicités importantes et significatives, le profil d'innocuité de l'axi-cel est jugé acceptable en raison du pronostic sombre de la maladie et du fait que les cliniciens ont acquis de l'expérience pour détecter et prendre en charge ces effets indésirables.
- Les membres sont d'avis que l'axi-cel contribue à répondre aux principaux besoins de santé des personnes atteintes d'un LGCB réfractaire à une immunochimiothérapie de 1^{re} intention ou qui récidive au cours des 12 mois suivant ce traitement, considérant le rapport favorable entre les bénéfices et les risques.
- Les membres sont préoccupés par les risques d'inégalité d'accès au traitement et recommandent un suivi exhaustif de l'évolution des besoins en raison du faible nombre actuel de centres désignés.

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).

- Comparativement à l'autogreffe de cellules souches, le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'axi-cel est jugé élevé, ce qui en fait une option inefficace. Certains membres soulèvent également l'incertitude qui réside quant à l'hypothèse de la visée curative de l'axi-cel. Les données ne permettent pas de confirmer cette hypothèse et, sans cela, le RCUI calculé s'en verrait davantage augmenté.
- Son remboursement engendrerait d'importants coûts additionnels sur le budget des établissements de santé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'axi-cel pour le traitement des adultes atteints d'un LGCB récidivant ou réfractaire, et qui sont candidats à une AGCS, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brenner DR, Poirier A, Woods RR et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *Can Med Assoc J* 2022;194(17):E601.
- **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.
- **Coiffier B et Sarkozy C.** Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016 (1):366-78.
- **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'études des lymphomes de l'adulte. *Blood* 2010;116(12):2040-5.
- **Elsawy M, Chavez JC, Avivi I, et coll.** Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucl in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 2022;140(21):2248-60.
- **European Medicines Agency (EMA).** 15 septembre 2022. Assessment report, Yescarta. International non-proprietary name: axicabtagene ciloleucl. Disponible à : [Yescarta, INN-axicabtagene ciloleucl \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta/yescarta_en).
- **Friedberg JW.** Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:498-505.
- **Frontzek F, Karsten I, Schmitz N, et coll.** Current options and future perspectives in the treatment of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2022;13:20406207221103321.
- **Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et coll.** Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4184-90.
- **Imbach KJ, Patel A, Levine AD.** Ethical considerations in the translation of CAR-T cell therapies. *Cell Gene Ther* 2018;4(4):295-307.
- **Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et coll.** Axicabtagene Ciloleucl as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):640-654.
- **Lymphoma Canada.** Relapsed/Refractory DLBCL Treatment Guideline. 2021. Disponible à : https://www.lymphoma.ca/wp-content/uploads/2021/09/LymphomaCanada_Guideline_Relapsed_Refractory_DLBCL_VF_Digital.pdf.
- **Maschke KJ, Gusmano MK, Solomon MZ.** Breakthrough cancer treatments raise difficult questions. *Health Aff (Millwood)* 2017;36(10):1698-700
- **Myit S et Lovey P.-Y.** Lymphomes B de haut grade selon la classification OMS 2017 des tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes. 2018. Disponible à : https://www.hopitalduvalais.ch/fileadmin/files/professionnels/ICH/caduceus/2018-04-Lymphome_B_haut_grade_F.pdf

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).

- **Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et coll.** 5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1). *Blood* 2023;blood.2022018893.
- **Registre québécois du cancer (RQC).** Statistiques du Registre québécois du cancer. 21 mars 2023. [En ligne. Page consultée le 5 avril 2023 Disponible à : [Statistiques du Registre québécois du cancer | Gouvernement du Québec \(quebec.ca\)](https://statistiques.quebec.ca/)].
- **Rosenquist R, Beà S, Du MQ, et coll.** Genetic landscape and deregulated pathways in B-cell lymphoid malignancies. *J Intern Med* 2017;282(5):371-94.
- **Rovira J, Valera A, Colomo L, et coll.** Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy. *Ann Hematol* 2015;94(5):803-12.
- **Salles G, Duell J, González Barca E, et coll.** Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21(7):978-88.
- **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.
- **Sehn LH et Salles G.** Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):842-58.
- **Smeland KB, Kiserud CE, Lauritzsen GF, et coll.** Conditional survival and excess mortality after high-dose therapy with autologous stem cell transplantation for adult refractory or relapsed Hodgkin lymphoma in Norway. *Haematologica*. 2015;100(6):e240-e243.
- **Susanibar-Adaniya S et Barta SK.** 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021;96(5):617-29.
- **Wang H, Manca A, Crouch S, et coll.** PCN351 - HEALTH-STATE UTILITY VALUES IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA. *Value in Health*. 2018;21:S74.
- **Westin J, Locke FL, Dickinson M, et coll.** Clinical and patient (pt)-reported outcomes (PROs) in a phase 3, randomized, open-label study evaluating axicabtagene ciloleucel (axi-cel) versus standard-of-care (SOC) therapy in elderly pts with relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL; ZUMA-7). *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(16_suppl):7548-48.

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).