

KYMRIAH^{MC} ET YESCARTA^{MC}

Lymphome à grandes cellules B

Avis transmis au ministre en août 2021

Marque de commerce : Kymriah

Dénomination commune : Tisagenlecleucel

Fabricant : Novartis

Forme : Suspension pour perfusion intraveineuse

Teneur : 60 000 000 à 600 000 000 cellules CAR-T

Marque de commerce : Yescarta

Dénomination commune : Axicabtagène ciloleucel

Fabricant : Gilead

Forme : Suspension pour perfusion intraveineuse

Teneur : ≤ 200 000 000 cellules CAR-T

Modification d'une indication reconnue

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 de modifier les indications reconnues sur la *Liste des médicaments – Établissements* de Kymriah^{MC} et Yescarta^{MC} pour le traitement du lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Les indications reconnues deviendraient les suivantes :

Indication reconnue – Kymriah^{MC}

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'un lymphome à grandes cellules B (**LGCB**) **récidivant ou réfractaire** ~~ou qui a récidivé (R/R)~~ après au moins deux **intentions** ~~lignes~~ de traitement systémique, y compris les adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) sans autre précision, d'un lymphome à cellules B de haut grade et d'un LDGCB résultant d'un lymphome folliculaire. Les patients doivent de plus satisfaire à tous les critères suivants :
 - ~~maladie positive pour le marqueur CD19;~~
et
 - présenter un statut de performance **selon l'ECOG** de 0 ou 1;
et
 - ~~espérance de vie d'au moins 12 semaines;~~
et
 - ~~ne pas avoir~~ **n'avoir jamais** reçu de thérapie anti-CD19 au préalable.

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).

Indication reconnue – Yescarta^{MC}

- ◆ pour le traitement des adultes atteints d'un **lymphome à grandes cellules B (LGCB) récidivant ou réfractaire (R/R)** après au moins deux **intentions** lignes de traitement systémique, y ~~inclus~~ **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 patients doivent de plus satisfaire à tous les critères suivants :
 - ~~maladie positive pour le marqueur CD19;~~
et
 - présenter un statut de performance **selon l'ECOG** de 0 ou 1;
et
 - ~~espérance de vie d'au moins 12 semaines;~~
et
 - **aucunen'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 experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus 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 de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie ([CEPO](#)) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles que 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 tisagenlecleucel (tisa-cel [Kymriah^{MC}]) et l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel [Yescarta^{MC}]) sont des immunothérapies géniques basées sur l'expression d'un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19 à la surface des lymphocytes T (CAR-T). Elles sont indiquées pour traiter des cancers hématologiques, dont le lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire (LGCB R/R). Le traitement est préparé à partir des cellules mononucléées du sang périphérique du patient collectées par leucaphérèse. Les lymphocytes T sont génétiquement modifiés *ex vivo* par transduction virale afin d'exprimer un CAR. Les cellules CAR-T sont ensuite amplifiées avant d'être réintroduites chez le patient par perfusion intraveineuse (I.V.), où elles peuvent reconnaître et détruire les cellules cibles qui expriment l'antigène CD19. Le tisa-cel et l'axi-cel se distinguent l'un de l'autre notamment par la nature des domaines coactivateurs du CAR, sollicités lors de l'activation des CAR-T au contact des cellules

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).

cibles, celui du tisa-cel étant constitué d'un domaine d'activation 4-1BB, comparativement à un domaine CD28 pour l'axi-cel. Cette différence est susceptible d'influencer la cinétique lors du processus d'activation, de même que la persistance des cellules CAR-T, c'est-à-dire la survie des cellules CAR-T après leur injection chez le patient.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

La présente réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, à la suite de la réception d'une lettre de cliniciens œuvrant dans le domaine de l'hémo-oncologie. Cette lettre fait état d'une discordance entre le libellé de l'indication reconnue pour le paiement du tisa-cel et de l'axi-cel en LGCB et la pratique clinique, notamment en ce qui a trait à la faisabilité, l'utilité et la complexité d'interprétation d'un test pour déterminer le statut CD19 et l'obtention d'un résultat en temps opportun. De plus, les plus récentes lignes directrices du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN [Zelenetz 2021]) pour la prise en charge du lymphome à grandes cellules B par une thérapie CAR-T précisent que le niveau d'expression du CD19 ne corrèle pas avec la réponse au traitement. Une lettre a également été reçue de la part du fabricant Novartis, dans laquelle il est fait mention que l'INESSS est la seule juridiction au Canada à exiger l'expression du marqueur CD19 pour le remboursement des thérapies CAR-T pour le LGCB.

L'objectif des présents travaux est donc d'évaluer le libellé des indications reconnues, dont la pertinence d'exiger le statut positif du marqueur CD19, des thérapies CAR-T en LGCB dans le contexte réel de soins québécois et d'estimer l'impact des modifications potentielles sur les ressources et l'organisation des soins de santé. Au cours de cette réévaluation, des cliniciens, dont certains spécialisés en hémo-oncologie et hémo-pathologie, ont été consultés.

Bref historique

Janvier 2019	Kymriah ^{MC} – Inscription avec conditions sur la Liste des médicaments – Établissements Décision de la ministre : Inscription – septembre 2019
Août 2019	Yescarta ^{MC} – Inscription avec conditions sur la Liste des médicaments – Établissements Décision du ministre : Inscription – décembre 2020

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Le caractère prometteur du tisa-cel ([INESSS janvier 2019](#)) et de l'axi-cel ([INESSS août 2019](#)) a été reconnu par l'INESSS. Devant les incertitudes soulevées lors de ces évaluations, il a été recommandé de restreindre l'accès à ces thérapies aux patients pour lesquels la présence de la cible thérapeutique, soit l'antigène CD19, avait été démontrée. L'ajout de cette exigence permettait également une harmonisation des libellés des thérapies CAR-T, dont celui du tisa-cel en leucémie lymphoblastique aigüe (LLA). Pour ce dernier, l'exigence du CD19 se fondait sur les critères d'admissibilité des études cliniques.

Les précédentes évaluations de ces thérapies pour le LGCB reposaient principalement sur l'étude JULIET pour le tisa-cel (Schuster 2019) et l'étude ZUMA-1 pour l'axi-cel (Neelapu 2017). À l'inverse des études du tisa-cel en LLA, une maladie positive pour le marqueur CD19 n'était pas un critère d'admissibilité des études cliniques en LGCB. Ainsi, 33 % des patients de l'étude JULIET avaient un LGCB dont le statut CD19 était négatif ou faible, lorsque cette information était disponible (65 % de la cohorte). Similairement,

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).

10 % des patients de l'étude ZUMA-1 avait un LGCB négatif pour le CD19, lorsque cette information était disponible (74 % de la cohorte).

Dans les présents travaux, les données des sous-groupes négatifs pour le marqueur CD19 de ces mêmes études ont été analysées. Du point de vue des paramètres d'efficacité, les données disponibles ne suggèrent pas de différence entre les patients dont la maladie exprime le marqueur CD19 et ceux dont la maladie ne l'exprime pas ou peu, que ce soit notamment au niveau du taux de réponse tumorale objective ou de la survie globale, et ce, après un suivi médian allant de 14 à 27 mois (Schuster, Gilead 2019, Awasthi 2020). Ainsi, il n'y a présentement pas de données qui contredisent l'efficacité de ces traitements dans le groupe de patients dont la maladie est négative pour le marqueur CD19.

Perspective des cliniciens :

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

Ces derniers estiment que les résultats sont similaires entre les groupes positifs et négatifs pour le marqueur CD19 et que l'ampleur de la réponse n'est pas corrélée avec les niveaux d'expression du CD19. Interrogés sur la prévalence estimée d'environ 10 % des LGCB qui auraient un statut CD19 réellement négatif (Kimura 2007), ils soulèvent que cette dernière est difficile à déterminer en contexte québécois, puisque le test du CD19 n'était pas fait fréquemment avant l'arrivée des thérapies CAR-T. Ils soutiennent que si le lymphome est à cellules B, il exprimera le marqueur CD19 dans la très grande majorité des cas. Dans cette optique, l'un d'eux précise qu'il n'y aurait pas de risque additionnel à administrer le traitement à un patient atteint d'un LGCB dont le résultat du test CD19 serait négatif. Finalement, certains experts sont d'avis que l'exigence de l'indication reconnue « n'ayant jamais reçu de thérapie anti-CD19 au préalable » est suffisante pour limiter les cas de réaction négative pour l'expression du CD19.

Interrogés sur la pertinence de conserver le libellé de l'indication reconnue d'avoir « une espérance de vie d'au moins 12 semaines », tiré des critères d'admissibilité des études sur le tisa-cel, les experts soulignent que la détermination de l'espérance de vie d'un patient est subjective. En outre, le statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 fait généralement état d'un patient ayant une espérance de vie de 12 semaines ou plus en LGCB. La mention à la fois du statut de performance selon l'ECOG et de l'espérance vie est donc considérée comme redondante. Ainsi, dans une optique d'harmonisation des façons de faire, ils estiment qu'il serait pertinent de retirer le critère portant sur l'espérance de vie et de conserver celui de l'ECOG de 0 ou 1, considéré comme plus reproductible.

Perspective du patient

Au cours des travaux de réévaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'associations regroupant l'*Advocacy for Canadian Childhood Oncology Research Network* (Ac2orn), la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC), Lymphome Canada, Myélome Canada et le Collaboratoire Cancer (colab). Il y est fait mention que l'exigence de l'expression du CD19 est un critère d'inclusion uniquement dans l'étude

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).

principale pour l'indication de la LLA et que la positivité du marqueur CD19 ne corrèle pas avec le traitement antérieur ou avec la réponse au traitement chez l'adulte, et ce, pour les deux thérapies CAR-T visées. De plus, il est souligné que l'exigence de ce marqueur complique l'accès au traitement pour des patients québécois qui ont échoué à d'autres traitements et crée un obstacle à l'accès éthique et équitable aux thérapies CAR-T au Canada. Pour ces raisons, ces associations se montrent favorables au retrait du libellé sur le statut CD19 de l'indication reconnue.

Perspective du clinicien

Outre la lettre à l'origine de cette réévaluation, l'INESSS n'a reçu aucune autre lettre de clinicien.

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

Le prix précédemment soumis d'une dose d'axi-cel est de ■■■ \$. Il se présente en sac d'environ 68 ml contenant une dose cible de 1 à 2×10^6 cellules CAR-T par kg de poids corporel (dose maximale de 2×10^8) et s'administre en une seule fois par voie I.V. Le prix précédemment soumis d'un sac de cellules pour perfusion I.V. de tisa-cel est quant à lui de ■■■ \$; il est administré en une seule dose cible de 0,6 à 6×10^8 cellules CAR-T, sans égard au poids corporel. À chacun de ces coûts s'ajoute celui de la chimiothérapie de lymphodéplétion (environ 700 \$), constituée de cyclophosphamide et de fludarabine. Le coût d'acquisition d'un traitement par chacune de ces thérapies est supérieur à celui des chimiothérapies de sauvetage, dont le coût varie de 3 028 à 4 510 \$ par cycle de 21 jours. Notons que ces chimiothérapies sont administrées jusqu'à la progression de la maladie. Tous les coûts sont calculés, le cas échéant, pour une personne d'un poids de 70 kg ou d'une surface corporelle de 1,73 m² et les pertes en médicament sont considérées.

Du point de vue pharmacoéconomique, il convient de mentionner que les analyses évaluées antérieurement avaient pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'axi-cel et du tisa-cel par rapport aux chimiothérapies de sauvetage pour le traitement des adultes atteints d'un LGCB R/R, sans égard au statut d'expression du CD19 ([INESSS janvier 2019](#) et [INESSS août 2019](#)). Ainsi, la modification proposée à l'indication reconnue ne changerait pas les constats émis antérieurement, à savoir que les résultats des scénarios exploratoires sont hautement incertains et que, même si la promesse de valeur est avérée, ils se situent au-delà de 155 000 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (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 (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Test compagnon

L'analyse du statut du marqueur CD19 est effectuée en utilisant l'immunohistochimie, au moyen d'une procédure générique inscrite au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux, à un coût unitaire de 21 \$. Ainsi, au vu de ce faible coût et du nombre annuel restreint de patients admissibles à l'axi-cel ou au tisa-cel, l'abolition de la nécessité d'obtenir le statut d'expression du marqueur CD19 serait à l'origine d'économies modestes pour les établissements de santé. L'ampleur est toutefois difficilement estimable, ce qui s'explique notamment par les deux éléments suivants. D'une part, dans un seul centre, les analyses sont réalisées au moment du diagnostic initial du LGCB. La taille de la population testée et, donc, le nombre de tests réalisés se trouvent alors augmentés par rapport aux autres établissements de santé où seule la

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

population admissible à l'axi-cel ou au tisa-cel est testée, à savoir celle qui a reçu au moins deux intentions de traitement systémique. Il est cependant hasardeux d'avancer des estimations quant à la proportion de patients testés d'emblée. D'autre part, la présence de résultats faux-négatifs ne peut être exclue, alors que des cellules exprimant le marqueur CD19 ont été détectées dans le liquide pleural de patients chez qui la biopsie démontrait plutôt une absence d'expression. Par conséquent, des analyses additionnelles par rebiopsie, ou, exceptionnellement, par cytométrie de flux si des échantillons tumoraux liquides sont disponibles, peuvent être réalisées chez les patients ayant une biopsie négative, analyses qui ne se font pas à coût neutre.

Perspective des cliniciens :

Les cliniciens précisent que le test du marqueur CD19 n'est pas fait d'emblée au diagnostic du LGCB, sauf au centre désigné de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, et qu'il est réalisé uniquement en vue de faciliter l'accès éventuel à une thérapie par CAR-T. Cette disparité entre les établissements de santé fait qu'un centre désigné doit entreprendre des démarches pour les patients qui lui sont adressés, afin d'obtenir un statut d'expression du CD19. Ces démarches consistent souvent à acheminer des échantillons tumoraux et à effectuer le test localement. Les délais sont parfois importants, soit jusqu'à plusieurs mois, pendant lesquels l'état de santé du patient est susceptible de se détériorer, ce qui peut empêcher l'administration de la thérapie en temps opportun ou, même, compromettre l'admissibilité au traitement. Alternativement, une deuxième biopsie est parfois prescrite dans le but d'accélérer le processus d'évaluation de l'admissibilité, mais cette procédure, effectuée sur des patients à un stade déjà avancé de la maladie, peut entraîner des complications et mener à une hospitalisation.

Les experts estiment également que le test du marqueur CD19 sur un échantillon tumoral solide, souvent le seul tissu disponible, n'est pas simple à interpréter en plus de présenter des limites techniques. En effet, il ne semble pas y avoir de seuil défini pour discriminer les échantillons qui expriment faiblement le marqueur CD19 de ceux qui ne l'expriment pas. Ainsi, en contexte réel de soins, une inégalité d'accès pour les patients québécois sur la base de ce critère ne peut être exclue. Ensuite, des cas de résultats faux-négatifs peuvent survenir. Cela souligne les limites techniques du test CD19 réalisé sur un échantillon solide, notamment en ce qui a trait à la capacité de capter l'hétérogénéité tumorale (biais d'échantillon). Par ailleurs, le test du marqueur CD19 est déjà efficacement employé, mais surtout comme marqueur d'appoint pour les lymphomes B quand le CD20 ou le CD79a est défaillant et comme marqueur pour le diagnostic des leucémies lymphoblastiques pré-B.

Analyse d'impact budgétaire

Les analyses d'impact budgétaire réalisées par le passé ([INESSS janvier 2019](#) et [INESSS août 2019](#)), dans le but d'estimer les coûts engendrés par l'inscription de l'axi-cel et du tisa-cel sur le budget des établissements de santé, ne restreignaient pas la population admissible à celle dont le lymphome exprimait le marqueur CD19. Ainsi, les hypothèses mises de l'avant lors de ces évaluations et les estimations qui en découlent demeurent en théorie actuelles. Cependant, puisque la première thérapie est inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements* depuis plus d'une année, une mise à jour des

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).

hypothèses est effectuée, notamment à partir d'informations provenant de centres traitants, de la banque de données du *Canadian Drugstore and Hospital Purchases Audit* (CDH) d'IQVIA^{MC}, de la documentation scientifique ainsi qu'à partir d'avis d'experts consultés.

Les données réelles retenues aux fins de la mise à jour de l'analyse sont celles qui portent sur l'utilisation des thérapies CAR-T depuis l'inscription de la première, à savoir en septembre 2019. Lorsqu'elles sont extrapolées, il appert que le nombre de patients traités atteindrait 70 à la troisième année, pour un total de 143 patients sur 3 ans. Cette utilisation est supposée exclusive aux patients dont le marquage est positif pour le CD19. Considérant ce qui est observé en pratique clinique et selon des données de la documentation scientifique, il est attendu qu'une croissance d'environ 10 % soit observée après le retrait de la mention du marquage CD19. Cela représenterait 7 patients de plus à la troisième année, lesquels s'ajouteraient aux 70 patients attendus. En supposant une répartition de ■ % pour l'axi-cel et de ■ % pour le tisa-cel, selon les experts consultés, cela se traduirait par une élévation des dépenses d'environ ■ \$. Par ailleurs, le retrait de la condition de l'indication reconnue qui a trait à l'espérance de vie du patient n'aurait aucun impact sur les estimations budgétaires.

Ainsi, par rapport à ce qui est actuellement imputé aux établissements de santé, une augmentation des dépenses est attendue afin de permettre le traitement des patients chez qui le LGCB R/R n'exprime pas le marqueur CD19. Cependant, malgré cette hausse, il est important de noter que les dépenses demeurent inférieures à celles estimées lors des évaluations antérieures. De fait, le nombre de patients recevant une thérapie CAR-T est moins élevé que celui qui avait été mis de l'avant, lequel pouvait aller jusqu'à 262 patients sur 3 ans. Certains éléments peuvent toutefois expliquer cette diminution des parts de marché attendues, telles que la présence de restrictions ■■■■■■■■■■ ainsi que la pandémie COVID-19 qui impose un fardeau considérable sur les ressources médicales du système de soins de santé.

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 de modifier l'indication reconnue de Kymriah^{MC} et de Yescarta^{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

- Le caractère prometteur du tisa-cel et de l'axi-cel a été reconnu par l'INESSS lors de leur évaluation respective. Cette reconnaissance s'est appuyée sur les études principales qui incluaient une proportion de patients avec un LGCB négatif pour le CD19.
- À la lumière des données cliniques disponibles, il n'y a pas d'évidence d'efficacité différentielle des thérapies CAR-T, que les échantillons tumoraux aient un statut positif ou négatif pour le marqueur CD19.
- L'exigence d'un résultat positif pour le marqueur CD19 dans le contexte actuel peut porter préjudice aux patients, soit par un refus d'accès du fait d'un résultat faux-négatif, soit par

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 retard cliniquement significatif de l'administration de la thérapie en raison d'analyses supplémentaires. La faible prévalence d'un statut CD19 négatif ainsi que les limites techniques du test de détection appuient aussi le retrait de cette exigence des indications reconnues.

- L'estimation de l'espérance de vie d'au moins 12 semaines est subjective, peu reproductible et se base principalement sur l'échelle de performance de l'ECOG. Dans la mesure où cette exigence n'offre pas de sélection additionnelle, il est jugé pertinent de la retirer.
- Aucune modification des conclusions pharmacoéconomiques émises antérieurement n'est attendue, puisque celles-ci portaient déjà sur la population globale, sans égard à l'expression du marqueur CD19. Il convient de rappeler que l'INESSS n'avait pas été en mesure d'évaluer adéquatement leur efficacité par rapport aux chimiothérapies.
- Bien qu'elles soient difficilement quantifiables, des économies modestes sont escomptées en lien avec les tests compagnons, advenant que ces derniers ne soient plus requis pour confirmer la positivité de l'expression du marqueur CD19.
- Par rapport à ce qui est actuellement imputé au budget des établissements, la modification prévue quant à positivité du CD19 pourrait être à l'origine de coûts additionnels de ■ \$ au cours de la prochaine année, et ce, pour le traitement de sept patients de plus. Malgré cette hausse, il convient de noter que les dépenses nouvellement estimées demeurent inférieures à celles des évaluations antérieures.

Motifs de la position minoritaire

- Il ne semble pas raisonnable d'exposer des patients à une thérapie par CAR-T, laquelle s'accompagne d'effets indésirables d'une grande ampleur et dont certains peuvent même mener à des décès, sans l'assurance que la cible du traitement est exprimée.
- La majorité des patients ayant pris part aux études cliniques ont été testés pour le marqueur CD19 et la plupart d'entre eux présentaient des échantillons tumoraux avec des niveaux détectables de CD19.
- Le retrait d'un critère sur la base d'enjeux techniques limitant la faisabilité d'un test n'en permet pas l'amélioration. Il devrait plutôt y avoir un effort investi dans le raffinement des procédés afin qu'on puisse éventuellement être mieux outillé dans l'identification des patients les plus à même de bénéficier de ces thérapies.
- Une redondance du critère actuel d'espérance de vie est souhaitable pour réduire les risques qu'un patient décède avant de recevoir son traitement, en considérant les délais de fabrication de la thérapie et les impacts qu'elle peut entraîner sur le système de soins.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, la modification des indications reconnues du tisa-cel et de l'axi-cel en LGCB R/R constituerait une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Un mécanisme mis en place dans les centres désignés par le MSSS permet actuellement une dérogation exceptionnelle en cas de préjudice potentiel porté au patient. Par ce mécanisme, il est attendu que l'analyse du marquage CD19 ne soit plus réalisée et que les patients dont la maladie est réfractaire ou récidivante, mais dont le lymphome n'exprime pas le CD19, aient déjà accès au tisa-cel et à l'axi-cel depuis les derniers mois. Ainsi, par rapport à la situation la plus récente qui

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

tient compte de cette dérogation, aucun différentiel de coût n'est attendu après le changement proposé à l'indication reconnue.

- À la lumière des informations soumises pour cette évaluation et des analyses conduites, il appert que les conditions émises dans les avis antérieurs, en lien avec la recommandation, demeurent pertinentes et d'actualité.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Awasthi R, Pacaud L, Waldron E, et coll.** Tisagenlecleucel cellular kinetics, dose, and immunogenicity in relation to clinical factors in relapsed/refractory DLBCL. *Blood Adv* 2020;4(3):560-72.
- **Boyd SD, Natkunam Y, Allen JR, et coll.** Selective immunophenotyping for diagnosis of B-cell neoplasms: immunohistochemistry and flow cytometry strategies and results. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013;21(2):116-31.
- **Gilead Sciences Canada.** Données internes. Addendum to ZUMA-1 clinical study report. Mississauga, ON: Gilead Sciences Canada, Inc.; 2018.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Kymriah^{MC} - Tisagenlecleucel pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B récidivant ou réfractaire. Québec, Qc : INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies_cellulaires/INESSS_Avis_Kymriah_LDGCB.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Yescarta^{MC} – Axicabtagène ciloleucel pour le traitement des lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires. Québec, Qc : INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Therapies_cellulaires/INESSS_Yescarta_Avis_Cav.pdf
- **Kimura M, Yamaguchi M, Nakamura S, et coll.** Clinicopathologic significance of loss of CD19 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol* 2007;85(1):41-8.
- **Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et coll.** Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531-44.
- **Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et coll.** Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380(1):45-56.
- **Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et coll.** NCCN Clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas, Version 4.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;306 p.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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).