

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Brexucabtagène autoleucel (Tecartus)

Indication : Dans le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute chez l'adulte ayant reçu deux traitements à action générale antérieurs ou plus, dont un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK).

Promoteur : Gilead Sciences Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

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

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

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

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

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

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

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

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

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Tecartus?

L'ACMTS recommande le remboursement de Tecartus par les régimes publics d'assurance médicaments dans le traitement du lymphome des cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute chez l'adulte ayant reçu deux traitements à action générale antérieurs ou plus, dont un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), sous réserve de certaines conditions.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Tecartus ne devrait être remboursé que s'il est prescrit comme traitement ponctuel par des spécialistes expérimentés dans des centres administrant des thérapies cellulaires, et si son prix est réduit.

Quels sont les patients admissibles?

Tecartus ne devrait être remboursé que pour le traitement du LCM réfractaire ou en rechute chez les patients ayant reçu un traitement par un inhibiteur de la BTK (ibrutinib ou acalabrutinib) et dont l'état de santé est suffisamment bon pour tolérer le traitement.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que Tecartus est associé à des taux de réponse cliniquement significatifs et durables, à un allongement de la survie et à des effets secondaires comparables à ceux d'autres thérapies à lymphocytes T CAR-positifs, répondant ainsi aux besoins des patients atteints de LCM réfractaire ou en rechute.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, chez la population indiquée, Tecartus n'est pas considéré comme une option rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), par rapport aux autres traitements actuellement remboursés. Les données économiques indiquent qu'une baisse de prix de 99 % est nécessaire pour que Tecartus soit rentable à ce seuil. Toutefois, en raison du manque de données comparatives robustes ou à long terme, les estimations du rapport cout/efficacité sont entachées d'une forte incertitude.
- L'impact budgétaire sur 3 ans pour le système de soins de santé est estimé à 46 millions de dollars, bien que cette estimation soit associée à une grande incertitude.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le lymphome à cellules du manteau?

Le LCM est un sous-type agressif de lymphome B non hodgkinien qui touche le système lymphatique. Au Canada, quelque 500 à 600 nouveaux cas de LCM sont diagnostiqués chaque année. Ce cancer survient plus fréquemment chez les hommes, et il est généralement diagnostiqué entre l'âge de 60 et 70 ans.

Besoins non comblés chez les patients atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute

Les patients atteints de LCM réfractaire ou en rechute, qui présentent une rechute ou une progression après traitement par un inhibiteur de la BTK ont une espérance de vie limitée et ne disposent que de quelques options de traitement. Des traitements efficaces permettant de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie sont donc nécessaires.

Combien coûte Tecartus?

Un traitement unique par Tecartus devrait coûter 533 523 \$ par patient, mais il faudra y ajouter les coûts associés aux soins avant et après la perfusion (c.-à-d. leucaphérèse, traitement de transition, chimiothérapie de conditionnement) et à l'administration.

Recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) de l'ACMTS recommande le remboursement du brexucabtagène autoleucl comme traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute chez l'adulte ayant reçu deux traitements à action générale antérieurs ou plus, dont un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

Justification

Une étude ouverte de phase II à un seul volet (ZUMA-2, n = 68) a montré que le traitement par le brexucabtagène autoleucl est associé à une rémission rapide et durable, se traduisant par un taux de réponse objective (TRO) cliniquement significatif de 93 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 83,8 à 98,2) et une proportion de patients obtenant une réponse complète (RC) au traitement de 67 % (IC à 95 % de 53,3 à 78,3). De plus, ni la survie sans progression (SSP) médiane (IC à 95 % de 9,6 à non estimable) ni la survie globale (SG) médiane (IC à 95 % de non estimable à non estimable) n'ont été atteintes après un suivi de 16,8 mois. Ces taux de survie ne sont généralement pas observés chez les patients atteints de LCM réfractaire ou en rechute. Le brexucabtagène autoleucl est également associé à un profil de toxicité important, mais maîtrisable, comme on s'y attend avec la thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (thérapie CAR-T). Cependant, le CEEP reconnaît que l'ampleur du bénéfice clinique est incertaine, étant donné que l'essai ZUMA-2 était une étude de phase II, à un seul volet, à devis ouvert, non randomisée et non comparative. Même si les patients souhaitent de nouveaux traitements du LCM réfractaire ou en rechute qui améliorent la qualité de vie liée à la santé (QVLS), le CEEP n'est pas certain que le brexucabtagène autoleucl confère un avantage sur ce plan, compte tenu du manque de données à cet égard. Ce traitement pourrait répondre à certaines valeurs des patients, soient le souhait d'obtenir une rémission plus rapide, une durée de vie plus longue et une meilleure maîtrise de la maladie et des symptômes et de disposer d'une autre option thérapeutique.

Le promoteur a présenté une comparaison indirecte deux à deux ajustée (CIA) de l'efficacité du brexucabtagène autoleucl et du traitement de référence en ce qui concerne la SG, la SSP et les résultats relatifs à la réponse tumorale. Le CEEP note que l'incertitude associée aux résultats de la CIA, qui n'était pas ancrée, est accrue par l'inclusion d'essais de comparaison de qualité inférieure et l'hétérogénéité clinique entre les études. En raison des limites de la comparaison de traitements indirecte (CTI), le Comité n'a pas été en mesure de tirer de conclusions quant à l'efficacité comparative du brexucabtagène autoleucl.

Le rapport cout/efficacité du brexucabtagène autoleucl par rapport au traitement de référence est très incertain en raison du manque de données comparatives solides et des limites de l'approche de modélisation. Par conséquent, ce rapport n'a pu être estimé dans le scénario de référence chez les patients atteints d'un LCM réfractaire ou en rechute dont la maladie a progressé après un traitement par une anthracycline ou la bendamustine, un anticorps anti-CD20 et un inhibiteur de la BTK. Le Comité examine les analyses exploratoires effectuées par l'ACMTS et détermine que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est probablement plus proche de la limite supérieure de la fourchette de ces estimations (422 000 \$) et que le brexucabtagène autoleucl n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. Sur la base d'un RCED de 308 000 \$ l'AVAQ, une baisse de prix de 99 % serait nécessaire pour que le traitement soit rentable au seuil de 50 000 \$ l'AVAQ.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
<p>1. Le brexucabtagène autoleucl doit être remboursé chez l'adulte (de 18 ans ou plus) qui remplit tous les critères suivants :</p> <p>1.1. Indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1</p> <p>1.2. LCM confirmé en pathologie, avec présence avérée d'une surexpression de la cycline D1 ou de la translocation t(11;14)</p> <p>1.3. Maladie réfractaire ou en rechute, définie par l'un des cas de figure suivants :</p> <p>1.3.1. Progression de la maladie après le dernier traitement (rechute)</p> <p>1.3.2. Absence de RP ou de RC au dernier traitement (réfractaire)</p>	<p>Cette condition reflète les critères d'admissibilité et la place dans les traitements définis dans l'essai ZUMA-2, ainsi que les recommandations des cliniciens experts.</p>
<p>2. Les patients peuvent avoir reçu jusqu'à 5 traitements antérieurs contre le LCM, lesquels doivent comprendre les médicaments suivants :</p> <p>2.1. Une chimiothérapie par une anthracycline ou la bendamustine</p> <p>2.2. Un anticorps monoclonal anti-CD20</p> <p>2.3. Un inhibiteur de la BTK</p>	<p>Cette condition reflète les traitements antérieurs exigés dans l'essai ZUMA-2.</p>
<p>3. Le traitement par le brexucabtagène autoleucl ne doit pas être amorcé chez les patients présentant :</p> <p>3.1. Un indice ECOG ≥ 2</p> <p>3.2. Plusieurs affections concomitantes non maîtrisées</p>	<p>Cette condition reflète les critères d'exclusion de l'essai ZUMA-2.</p>
Renouveau	
<p>4. Le traitement par le brexucabtagène autoleucl ne s'administre qu'une fois.</p>	<p>Il n'existe actuellement aucune donnée probante sur la répétition du traitement par le brexucabtagène autoleucl.</p>
Prescription	
<p>5. Le brexucabtagène autoleucl doit être administré par des spécialistes expérimentés dans des centres offrant des thérapies cellulaires, disposant d'une équipe multidisciplinaire de personnel médical qualifié et ayant les capacités nécessaires pour dispenser des soins intensifs d'urgence.</p>	<p>La prise en charge des patients recevant une thérapie cellulaire doit se faire dans un centre de soins tertiaires afin de veiller à ce que l'administration du traitement et des soins soit optimale.</p>
<p>6. Le brexucabtagène autoleucl ne doit pas être administré en combinaison avec d'autres traitements du LCM.</p>	<p>Il n'existe aucune donnée probante à l'appui de l'administration du brexucabtagène autoleucl en combinaison avec tout autre traitement du LCM.</p>

Condition de remboursement	Justification
Prix	
7. Réduction du prix	<p>Le rapport cout/efficacité du brexucabtagène autoleucl est très incertain.</p> <p>L'ACMTS a entrepris une analyse de réduction de prix reposant sur une analyse exploratoire utilisant des données de la CIA sur le brexucabtagène autoleucl et éliminant le volet guérison. Selon cette analyse, une réduction de prix de 99 % est nécessaire pour que le RCED atteigne le seuil de 50 000 \$ l'AVAQ.</p>

BTK = tyrosine kinase de Bruton; CIA = comparaison indirecte deux à deux ajustée; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LCM = lymphome à cellules du manteau; RC = réponse complète; RP = réponse partielle; SNC = système nerveux central

Guide de mise en œuvre

1. Place du brexucabtagène autoleucl dans le traitement

- Les cliniciens experts indiquent que le brexucabtagène autoleucl s'intègre le mieux dans le traitement du LCM réfractaire ou en rechute après l'échec d'un inhibiteur de la BTK. Dans l'essai ZUMA-2, la plupart des patients avaient reçu le brexucabtagène autoleucl après l'ibrutinib. Les cliniciens mentionnent également qu'en cas d'intolérance à l'ibrutinib, il est possible d'administrer le brexucabtagène autoleucl après l'acalabrutinib. Selon le CEEP, une intolérance à ces deux inhibiteurs de la BTK (ou à tous) est rare; cependant, dans cette éventualité, l'utilisation du brexucabtagène autoleucl devrait être envisagée au cas par cas.
- Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS affirment qu'aucune donnée probante, à l'heure actuelle, n'indique qu'il serait avantageux de répéter le traitement par le brexucabtagène autoleucl ou de l'insérer dans une séquence de traitements; le CEEP estime donc que le passage au brexucabtagène autoleucl n'est pas justifié sauf en cas de progression de la maladie pendant le traitement en cours d'un patient.
- Le CEEP a discuté de la nécessité limitée dans le temps de rembourser le brexucabtagène autoleucl pour les patients recevant d'autres traitements contre le LCM réfractaire ou en rechute, y compris une immunochimiothérapie et une chimiothérapie de secours. Les patients recevant actuellement un traitement de troisième ou quatrième intention par l'ibrutinib ou l'acalabrutinib à la suite de la progression de leur LCM pourraient être admissibles au brexucabtagène autoleucl au moment de la rechute, car on s'attend à ce que les effets bénéfiques des traitements susmentionnés soient de courte durée. Le passage au brexucabtagène autoleucl devrait être envisagé dès que les patients présentent un signe de rechute de la maladie après traitement par un inhibiteur de la BTK. Ceux-ci devraient également faire l'objet d'une surveillance fréquente par des examens d'imagerie afin de déterminer le moment propice pour passer au brexucabtagène autoleucl.
- La greffe de cellules souches (GCS) autologue est à privilégier en première intention chez les patients plus jeunes qui y sont admissibles; toutefois, la mise en œuvre du remboursement du brexucabtagène autoleucl obligerait probablement à administrer ce traitement avant d'envisager une GCS allogénique. Le brexucabtagène autoleucl pourrait remplacer la GCS allogénique.

Dans l'essai ZUMA-2, une chimiothérapie de lymphodéplétion, composée de fludarabine et de cyclophosphamide, a été administrée pendant 3 jours avant la perfusion de brexucabtagène autoleucl. Un traitement de transition a été administré après la leucaphérèse et à la discrétion clinique du chercheur dans l'objectif de maîtriser la maladie, et il a pris fin au moins 5 jours avant le début de la chimiothérapie de lymphodéplétion. Selon le CEEP, on pourrait envisager d'administrer le brexucabtagène autoleucl chez les patients intolérants à la fludarabine utilisée dans la chimiothérapie de lymphodéplétion. Le CEEP et les cliniciens experts consultés par l'ACMTS estiment qu'il est possible d'utiliser la bendamustine dans le cadre de la chimiothérapie de lymphodéplétion chez ces patients.

2. Établissement des priorités lorsque les ressources sont limitées

- Le brexucabtagène autoleucl doit être administré dans des centres spécialisés. Cependant, le nombre de centres au Canada ayant l'expertise et les ressources nécessaires pour offrir ce traitement est limité, et il est peu probable que des centres qualifiés existent dans chaque province et territoire. Par conséquent, le brexucabtagène autoleucl et les soins connexes pourraient devoir être administrés à l'extérieur de la province ou du territoire de résidence des patients, voire hors du pays, ce qui pourrait s'avérer impossible pour certains patients. Le CEEP recommande donc aux autorités sanitaires d'envisager l'élaboration d'accords interprovinciaux et internationaux (avec les États-Unis) pour assurer un accès équitable au traitement aux patients admissibles et à leurs aidants, notamment un éventuel soutien financier et logistique pour les déplacements requis et le logement à court terme.
- Le CEEP fait remarquer que, lors de la mise en œuvre du remboursement du brexucabtagène autoleucl, il se pourrait qu'il faille tenir compte de certaines considérations liées à la justice distributive et procédurale, si la demande de thérapies CAR-T (dont le brexucabtagène autoleucl) dépasse les capacités de production et d'administration. En effet, ces dernières peuvent s'avérer insuffisantes à cause du manque de personnel hautement qualifié et de centres capables d'évaluer l'admissibilité des patients au traitement, d'assurer la collecte, l'expédition et la manipulation des cellules, de même que l'administration du traitement. Les provinces et les territoires devraient établir, en collaboration avec les principaux intervenants, dont les patients, des critères d'établissement des priorités équitables et justes pour l'accès des patients aux thérapies CAR-T. De plus, il est important que ces critères soient clairs, transparents et fondés sur des motivations défendables auprès du public, et qu'ils prévoient un mécanisme d'appel.

Points de discussion

- Le CEEP a examiné les données probantes issues d'un essai ouvert de phase II, à un seul volet (ZUMA-2, n = 68), qui montrent que le traitement par le brexucabtagène autoleucl est associé à une rémission rapide et durable se traduisant par un TRO cliniquement significatif et une proportion élevée de patients ayant obtenu une RC. La SSP et la SG médianes n'ont pas été atteintes après une durée médiane de suivi de 16,8 mois chez les patients traités par le brexucabtagène autoleucl. Ces résultats relatifs à la survie sont plus favorables que ceux attendus chez les patients atteints d'un LCM de stade avancé. Le brexucabtagène autoleucl présente un profil de toxicité maîtrisable. Toutefois, le CEEP fait remarquer qu'il est impératif de soupeser les bienfaits et les risques associés à ce

traitement, notamment les cas graves de syndrome de libération des cytokines (SLC) et d'effets indésirables (EI) neurologiques.

- Les commentaires reçus de groupes de patients et de cliniciens rappellent que le LCM réfractaire ou en rechute est un cancer rare, de pronostic sombre, et pour lequel on manque d'options de traitement efficaces. Le CEEP conclut que le brexucabtagène autoleucl pourrait répondre aux besoins non comblés des patients, étant donné qu'il offre un traitement durable qui soulage les symptômes, présente des effets secondaires maîtrisables et prolonge la survie, bien que ses effets sur la qualité de vie et sa capacité à retarder la progression de la maladie ne soient pas établis avec certitude.
- Même si les résultats de la CIA indiquent que le brexucabtagène autoleucl peut augmenter le TRO et prolonger la SSP et la SG de manière significative, on ne peut tirer aucune conclusion quant à son efficacité comparative en raison des limites inhérentes aux comparaisons indirectes non ancrées, de l'inclusion d'essais comparatifs de qualité inférieure et de l'hétérogénéité clinique entre les études.
- Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS notent que l'essai ZUMA-2 pourrait représenter une population de patients qui sont généralement en meilleure santé que ceux traités dans la pratique clinique. L'indice fonctionnel ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) des patients admis à l'essai ZUMA-2 pourrait être inférieur à ce que l'on observe dans la pratique clinique. De plus, les cliniciens experts considèrent que la proportion de patients ayant reçu un traitement de transition dans l'essai est inférieure à la proportion de patients qui auraient besoin d'un tel traitement dans le cadre de leur pratique clinique. Le CEEP convient que ces facteurs peuvent avoir une incidence sur la généralisation des résultats de l'essai dans le contexte canadien.
- Le CEEP a discuté des préoccupations éthiques liées au coût élevé du brexucabtagène autoleucl, au nombre limité de centres autorisés à administrer le traitement et aux contraintes géographiques en matière d'accès. Il fait remarquer que les patients résidant dans des régions éloignées devront effectuer des séjours prolongés dans des centres spécialisés ou à proximité et que, pour recevoir ce traitement, certains d'entre eux devront se reloger et se déplacer vers une autre province. Les frais de déplacement encourus par les patients et leurs aidants et la nécessité de s'absenter du travail peuvent avoir une incidence disproportionnée sur certaines populations. Le CEEP et les cliniciens experts conviennent aussi que certaines provinces n'ont pas la capacité d'évaluer l'admissibilité des patients au traitement par le brexucabtagène autoleucl, ce qui entraînera des frais importants pour les patients devant se déplacer à l'extérieur de leur province afin de se soumettre à cette évaluation. Aux fins de la mise en œuvre, le CEEP reconnaît qu'il est nécessaire de défendre le droit à un accès équitable au traitement, qui ne doit pas dépendre de la capacité des patients à payer; il faut prévoir la mise en œuvre de programmes de soutien aux patients ou assurer le remboursement des frais d'hébergement, de déplacement et autres frais connexes, afin que tous les patients qui ont besoin de ce traitement y aient accès en temps opportun.

Contexte

Le brexucabtagène autoleucl est approuvé par Santé Canada pour le traitement du LCM réfractaire ou en rechute chez l'adulte ayant reçu deux traitements à action générale antérieurs ou plus, dont un traitement par un inhibiteur de la BTK. Le brexucabtagène autoleucl est une préparation de lymphocytes T autologues produite par leucaphérèse et administrée après une chimiothérapie de lymphodéplétion, et un traitement de transition, au besoin. La suspension de lymphocytes CAR-T dirigés contre l'antigène CD19 est contenue dans une poche de perfusion d'environ 68 ml. La dose cible est de 2×10^6 lymphocytes CAR-T par kilogramme (kg) de poids corporel (de 1×10^6 à 2×10^6 lymphocytes CAR-T/kg), et la dose maximale, de 2×10^8 lymphocytes CAR-T pour les patients d'un poids de 100 kg ou plus.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le PPEA a examiné les renseignements suivants :

- l'examen d'un essai clinique de phase II portant sur le traitement du LCM réfractaire ou en rechute par le brexucabtagène autoleucl;
- des observations des patients présentées par un groupe de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada;
- des commentaires des régimes publics d'assurance médicaments et des organismes de lutte contre le cancer qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- des observations de trois spécialistes cliniques ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du LCM réfractaire ou en rechute;
- des commentaires de deux groupes de cliniciens, y compris le Comité consultatif sur les médicaments destinés aux affections hématologiques de Santé Ontario (Action Cancer Ontario) et de sept cliniciens dont les commentaires ont été synthétisés par Lymphome Canada;
- un examen du modèle et du rapport pharmacoéconomiques présentés par le promoteur;
- un examen des questions éthiques pertinentes liées au brexucabtagène autoleucl relevées dans la documentation publiée.

Observations des patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, Lymphome Canada, a fourni des observations dans le cadre de cet examen. Les commentaires proviennent d'un sondage en ligne anonyme réalisé auprès de patients atteints de LCM entre octobre 2020 et janvier 2021. Au total, 33 patients ont fourni des commentaires sur leur expérience du LCM.

Les patients rapportent que les symptômes du LCM, tels que l'hypertrophie des ganglions lymphatiques, la fatigue et les troubles gastro-intestinaux, les courbatures et les douleurs, ainsi que la hausse ou la baisse du nombre de globules blancs, ont la plus grande incidence sur leur qualité de vie ainsi que sur leur capacité à voyager, à faire de l'exercice, à se concentrer, à effectuer des tâches quotidiennes comme le ménage et à s'acquitter de responsabilités habituelles comme le travail ou le bénévolat. La maladie a également des

effets négatifs sur le bien-être mental et émotionnel, et de nombreux patients éprouvent du stress, de l'anxiété ou de l'inquiétude, et ont de la difficulté à dormir.

Tous les patients interrogés indiquent que les résultats les plus importants d'un nouveau traitement sont l'obtention plus rapide d'une rémission et une durée de vie plus longue. Parmi les autres résultats importants, notons la maîtrise de la maladie et des symptômes, l'amélioration de la qualité de vie et des numérations globulaires. Le fait d'avoir le choix dans la sélection d'un traitement est jugé très important, une grande majorité des patients convenant qu'il existe un besoin d'options thérapeutiques plus efficaces.

La plupart des patients sont prêts à accepter un traitement ayant des effets indésirables connus et potentiellement graves, s'il est recommandé par leur médecin. Ils sont également prêts à tolérer les effets indésirables d'un nouveau traitement si ceux-ci sont de courte durée.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Des commentaires ont été obtenus auprès des régimes d'assurance médicaments (ministères de la Santé ou organismes de lutte contre le cancer) faisant partie du Groupe consultatif provincial (GCP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS. Le GCP a relevé les principaux facteurs suivants liés à la mise en œuvre :

- la place du brexucabtagène autoleucl dans le traitement du LCM réfractaire ou en rechute et sa séquence d'administration avec d'autres traitements pertinents;
- l'établissement des priorités lorsque les ressources sont limitées.

Données probantes cliniques

Essais cliniques

L'examen systématique de l'ACMTS porte sur une étude multicentrique ouverte de phase II, à un seul volet (ZUMA-2, n = 74), qui évalue l'efficacité et l'innocuité du brexucabtagène autoleucl chez des patients atteints de LCM réfractaire ou en rechute dont la maladie avait progressé au cours d'une chimiothérapie comportant une anthracycline ou de la bendamustine, un anticorps anti-CD20 et un inhibiteur de la BTK (ibrutinib ou acalabrutinib).

Les principaux critères d'admissibilité étaient les suivants : LCM confirmé en pathologie, associé à la présence avérée d'une surexpression de la cycline D1 ou de la translocation t(11;14), réfractaire ou en rechute tel que défini par la progression de la maladie après le dernier traitement, ou l'absence de réponse partielle (RP) ou de réponse complète (RC) au dernier traitement. Pour être admissibles, les patients devaient avoir reçu des traitements antérieurs (jusqu'à 5) intégrant chacun des composants suivants : chimiothérapie comportant une anthracycline ou de la bendamustine, anticorps anti-CD20, et ibrutinib ou acalabrutinib. Il n'était pas nécessaire que le dernier traitement avant l'admission à l'étude soit un inhibiteur de la BTK ou que le LCM soit réfractaire aux inhibiteurs de la BTK. Les patients devaient également avoir un indice ECOG de 0 ou 1, une numération absolue de neutrophiles supérieure ou égale à 1 000/ μ l, une numération plaquettaire supérieure ou égale à 75 000/ μ l et une

numération absolue de lymphocytes supérieure ou égale à 100/ μ l. Les critères d'exclusion étaient l'administration d'une GCS allogénique ou autologue dans les 6 semaines précédant la perfusion du médicament à l'étude et les antécédents de troubles du SNC ou cardiaques.

Les principales limites de l'essai ZUMA-2 sont l'absence d'un groupe de comparaison, qui peut fausser l'estimation des effets du traitement par le brexucabtagène autoleucl, et le devis ouvert, qui peut augmenter le risque de biais dans la déclaration des résultats dont la mesure et l'interprétation sont subjectives, comme la réponse, la QVLS et les EI. Le risque de biais dû au devis ouvert est sans doute inévitable compte tenu de la rareté de l'indication et du besoin non comblé dans une population où les essais randomisés comparatifs avec placebo ne sont pas réalisables sur le plan méthodologique ou éthique.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation d'intérêt examinés dans l'essai ZUMA-2 et retenus dans le cadre de cet examen comprennent :

- **Le TRO**, qui était le critère principal d'évaluation de l'efficacité de l'essai ZUMA-2, défini comme le taux de RC ou de RP déterminée par TEP-TDM par un comité d'évaluation central, selon la classification de Lugano des stades du lymphome. Les examens étaient réalisés 4 semaines après le traitement, puis tous les 3 mois, ou selon les besoins si les patients présentaient des symptômes évoquant une progression de la maladie. Des analyses de la moelle osseuse étaient également nécessaires pour confirmer la RC.
- **La durée de la réponse (DR)**, qui a été évaluée uniquement chez les patients ayant obtenu une réponse objective (RC ou RP), et qui était définie comme le temps écoulé entre la première réponse objective et la progression de la maladie ou le décès; la maladie étant évaluée par un comité central et par le chercheur).
- **La SSP**, qui était définie comme le temps écoulé entre la perfusion de brexucabtagène autoleucl et la date de progression de la maladie ou le décès toutes causes confondues, et qui a été évaluée par un comité central et par le chercheur. Dans l'analyse de l'ensemble intégral, la SSP a été définie comme le temps écoulé entre la date d'inscription à l'étude et la date de progression de la maladie ou le décès toutes causes confondues.
- **La SG**, qui était définie comme le temps écoulé entre la perfusion de brexucabtagène autoleucl et la date du décès toutes causes confondues. Dans l'analyse de l'ensemble intégral, la SG a été définie comme le temps écoulé entre la date d'inscription à l'étude et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.
- **La QVLS**, qui a été évaluée à l'aide du questionnaire EQ-5D au moment de la sélection (pour les scores de référence), à la 4^e semaine (\pm 3 jours), au 3^e mois (\pm 1 semaine) et au 6^e mois (pendant la période de suivi à long terme).

Efficacité

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de l'essai ZUMA-2 était le TRO, déterminé par un comité central. Deux dates limites de collecte de données ont été retenues, soit le 24 juillet 2019 après un suivi médian de 12,3 mois, et le 31 décembre 2019 après un suivi médian de 16,8 mois visant à évaluer les résultats à plus long terme.

Au 24 juillet 2019, le principal critère d'évaluation de l'essai ZUMA-2 avait été atteint. Le TRO était de 93 % (IC à 95 % de 83,8 % à 98,2 %), et 67 % (IC à 95 % de 53,3 % à 78,3 %) des patients avaient obtenu une RC. Au 31 décembre 2019, le TRO était de 92 % (IC à 95 % de 81,6 % à 97,2 %), et 67 % (IC à 95 % de 53,3 % à 78,3 %) des patients avaient obtenu une

RC. Le temps médian écoulé jusqu'à l'obtention d'une réponse (RC ou RP) était de 1,0 mois (extrêmes de 0,8 à 3,1 mois) et le temps médian écoulé avant l'obtention d'une RC était de 3,0 mois (extrêmes de 0,9 à 9,3 mois). Aux deux dates de collecte des données, le TRO était significativement supérieur au taux témoin historique prédéfini de 25 % ($p < 0,0001$), la limite inférieure de l'IC à 95 % pour le TRO dépassant les marges historiques témoins plus élevées. Aux deux dates, les analyses par sous-groupes prédéfinies pour le TRO étaient cohérentes avec les analyses primaires.

Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient la DR, la SSP et la SG. Au 24 juillet 2019, la DR médiane n'avait pas été atteinte après un temps de suivi médian de ce paramètre de 8,6 mois. Chez les patients ayant obtenu une RP, la DR médiane était de 2,2 mois (IC à 95 % de 1,4 mois à non évaluable). Au 31 décembre 2019, la DR médiane n'avait toujours pas été atteinte après un temps de suivi médian de 14,1 mois (IC à 95 % de 13,6 mois à non évaluable).

Au 24 juillet 2019, la SSP médiane et la SG médiane n'avaient pas été atteintes (SSP : IC à 95 % de 9,2 à non évaluable; SG : IC à 95 % de 24,0 à non évaluable). Les taux de SSP estimés à 6, 12 et 24 mois étaient de 77,0 %, 60,9 % et 56,9 %, respectivement; et les taux correspondants de SG étaient de 86,7 %, 83,2 % et 66 %, respectivement. Au 31 décembre 2019, la SSP et la SG médianes n'avaient toujours pas été atteintes (SSP : IC à 95 % de 9,6 à non évaluable; SG : IC à 95 % de non évaluable à non évaluable). Selon les estimations de Kaplan-Meier, les taux de SSP de 76,8 % à 6 mois et de 62,2 % à 12 mois étaient semblables à ceux relevés lors de la collecte des données pour l'analyse primaire. Quant aux taux de SSP estimés à 24 et 33 mois, ils étaient respectivement de 55,5 % et 50,5 %. Selon les estimations de Kaplan-Meier, les taux de SG de 86,7 % à 6 mois et de 83,3 % à 12 mois étaient comparables à ceux consignés lors de la collecte des données pour l'analyse primaire, et ils étaient de 68,8 % à 24 et 36 mois.

La QVLS a été mesurée à l'aide du questionnaire EQ-5D dans l'essai ZUMA-2. Au total, 62 patients (91 %) ont rempli le questionnaire à la visite de sélection de l'étude, mais seulement 42 patients (62 %) l'ont rempli à 6 mois. La proportion de patients ayant éprouvé des problèmes de santé de gravité modérée ou sévère a augmenté dans le mois suivant la perfusion de brexucabtagène autoleucel, et ce, pour toutes les sous-échelles du questionnaire EQ-5D. Cependant, les variations longitudinales de la QVLS ne peuvent pas être interprétées en raison du nombre décroissant de patients ayant déclaré leurs résultats quant à la QVLS au fil du temps. Dans l'ensemble, le score médian à l'échelle visuelle analogique (ÉVA) a augmenté de 5 points de la date de sélection à 6 mois, passant de 85,0 à 90,0; il a augmenté de 12 points de la semaine 4, où il était de 78,0, à 6 mois. Chez les patients atteints d'un LCM de stade avancé, on considère qu'une amélioration de 7 à 12 points à l'ÉVA est d'importance clinique; toutefois, en raison du manque de données à des temps ultérieurs, il est impossible d'interpréter les variations au fil du temps.

Innocuité (effets néfastes)

Tous les patients ont signalé au moins un EI apparu au traitement (EIAT), et 99 % ont rapporté des EI de grade 3 ou plus (grade 3 : 16 %, grade 4 : 76 % et grade 5 : 6 %). Les EI de grade 3 ou plus les plus courants à la date de collecte des données pour l'analyse primaire étaient l'anémie (50 %), la baisse du nombre de neutrophiles (50 %) et la baisse du nombre de globules blancs (40 %). Dans l'analyse mise à jour, les EIAT de grade 3 ou plus les plus courants étaient également la baisse du nombre de neutrophiles (53 %), l'anémie (51 %) et la baisse du nombre de globules blancs (41 %). Des effets indésirables graves (EIG) de grade 3,

4 et 5 ont été observés chez respectivement 29 %, 19 % et 6 % des patients. Les EIG de grade 3 ou plus signalés le plus fréquemment étaient l'encéphalopathie (18 %), l'hypotension (12 %) et l'hypoxie (12 %). Deux patients ont présenté des EIG de grade 5 dus au lymphome B, et sont décédés des suites de la progression de la maladie. Au 31 décembre 2019, les EIG de grades 3, 4 et 5 étaient semblables à ceux rapportés dans l'analyse primaire et ils ont été observés chez respectivement 31 %, 19 % et 6 % des patients. Les EIG de grade 3 ou plus les plus courants étaient l'encéphalopathie (16 %), la pneumonie (dont la fréquence est passée de 7 % à 13 %) et l'hypotension (12 %).

Les effets néfastes notables évalués dans l'essai ZUMA-2 étaient le SLC et les effets neurologiques. En tout, 91 % des patients ont présenté un SLC, dont les symptômes de grade 3 ou plus les plus courants étaient l'hypotension (25 %), l'hypoxie (19 %) et la pyrexie (11 %). Le temps médian écoulé entre la perfusion de brexucabtagène autoleucel et l'apparition du SLC était de 2 jours, la durée médiane étant de 11 jours (extrêmes de 1 à 50 jours). Au 24 juillet 2019, le SLC avait régressé chez les 62 patients. Des EI neurologiques se sont produits chez 63 % des patients; ils étaient de grade 3 chez 22 % des patients, et de grade 4 chez 9 % des patients; aucun effet neurologique de grade 5 n'a été rapporté. Les effets neurologiques de grade 3 ou plus les plus courants étaient l'encéphalopathie (19 %), la confusion (12 %) et l'aphasie (4 %). Le temps médian écoulé entre la perfusion de brexucabtagène autoleucel et l'apparition d'un effet neurologique était de 7 jours, et chez les patients dont les effets neurologiques avaient disparu, la durée médiane de ces effets a été de 12 jours (extrêmes de 1 à 567 jours). Trois patients ont présenté des effets neurologiques après 200 jours, lesquels ont été attribués à la chimiothérapie de lymphodéplétion et au brexucabtagène autoleucel.

Dans l'ensemble, il y a eu 18 décès dans l'essai ZUMA-2 (26 %), dont 16 (24 %) attribuables à la progression de la maladie, 2 (3 %) rapportés comme étant dus à des EI, y compris une pneumonie organisée et une bactériémie staphylococcique, toutes deux considérées comme liées à la chimiothérapie de lymphodéplétion, et 1 (1 %) de cause inconnue. La majorité des décès (14 sur 18) sont survenus plus de 3 mois après la perfusion de brexucabtagène autoleucel.

Données probantes indirectes

En l'absence d'études comparatives directes, le promoteur a présenté une comparaison de traitements indirecte (CTI) comparant l'efficacité du brexucabtagène autoleucel aux traitements de référence. Une analyse documentaire visant à repérer les études rapportant les résultats des traitements chez les patients atteints de LCM réfractaire ou en rechute après l'administration d'un inhibiteur de la BTK a permis d'établir la base de données probantes utilisée pour la CTI. Cette analyse a mis en évidence neuf études ouvertes non contrôlées, principalement rétrospectives, qui ont fourni des données sur les résultats obtenus chez des patients atteints de LCM réfractaire ou en rechute ayant reçu le(s) traitement(s) à l'étude après l'administration d'un inhibiteur de la BTK. Les études sur les traitements de référence ont utilisé des schémas à base de lénalidomide, le vénétoclax, le schéma R-BAC (rituximab, bendamustine, cytarabine), le schéma RiBVD (rituximab par voie intraveineuse, bendamustine, bortézomib [Velcade] par voie sous-cutanée, dexaméthasone par voie intraveineuse), ou un mélange de traitements (diverses chimio-immunothérapies ou traitements par voie générale).

Les effets absolus des traitements de référence sur le plan de la SG, de la SSP et de la réponse tumorale (TRO, RC et RP) ont été estimés à l'aide d'une métaanalyse des études relevées lors de l'analyse documentaire. L'efficacité du brexucabtagène autoleucl, par rapport aux traitements de référence, a été estimée au moyen d'une CIA. Pour les besoins de la CIA, un modèle de score de propension par régression logistique a été utilisé pour mettre en correspondance les données individuelles des patients de l'essai ZUMA-2 portant sur le brexucabtagène autoleucl et les données regroupées des études sur les traitements de référence relevées dans l'analyse documentaire, de manière à pouvoir comparer les caractéristiques moyennes pondérées initiales des patients de l'essai ZUMA-2 et les caractéristiques moyennes regroupées des études sur les traitements de référence. Les caractéristiques initiales des patients incluses dans la CIA en tant que covariables sont les suivantes : nombre de traitements antérieurs, greffe antérieure de cellules souches autologues, durée du traitement antérieur par un inhibiteur de la BTK, réponse aux inhibiteurs de la BTK administrés au préalable, marqueur de prolifération Ki67 et variante morphologique de type blastoïde. Les analyses primaires de la CIA font état d'un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,18 (IC à 95 % de 0,09 à 0,38; 4 études; taille effective de l'échantillon de 36,2) pour la SG, d'un RRI de 0,50 (IC à 95 % de 0,31 à 0,76, 2 études, taille effective de l'échantillon de 16,3) pour la SSP, et d'un rapport de cotes de 7,91 (IC à 95 % de 2,35 à 26,62, 8 études, taille effective de l'échantillon de 29,5) pour le TRO. La CIA présentée par le promoteur n'évalue pas les résultats relatifs à l'innocuité du brexucabtagène autoleucl.

La CIA repose sur l'hypothèse selon laquelle il est possible de prévoir les résultats absolus à partir des covariables incluses dans le modèle. Cette hypothèse en constitue la principale limite, car elle est considérée en grande partie comme impossible à confirmer et son invalidation introduit un nombre inconnu de biais dans l'estimation issue de la CIA non ancrée. Dans la CTI soumise par le promoteur, certains facteurs pronostiques sont exclus du modèle ou leur description est incomplète en raison du manque de données rapportées dans les essais cliniques. La taille effective de l'échantillon pour tous les critères d'évaluation est petite (16 à 36), ce qui laisse supposer un faible chevauchement de la population et une variabilité des estimations. Les résultats relatifs à la réponse tumorale sont imprécis et associés à de larges IC à 95 %. L'incertitude entourant les résultats de la CIA non ancrée est accrue par l'inclusion d'essais de comparaison de qualité inférieure et l'hétérogénéité clinique entre les études. Compte tenu des limites de la CTI, on ne peut pas tirer de conclusions sur l'efficacité comparative du brexucabtagène autoleucl de la CIA.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Le prix soumis pour une perfusion de brexucabtagène autoleucl est de 533 523 \$ (dose cible de 2×10^6 lymphocytes CAR-T par kg, et dose maximale de 2×10^8 lymphocytes). Ce prix n'inclut pas les coûts associés à la leucaphérèse, au traitement de transition et à la chimiothérapie de conditionnement (c.-à-d. la chimiothérapie de lymphodéplétion) alors que ces traitements sont, en général, nécessaires chez les patients recevant le brexucabtagène autoleucl. On suppose qu'il s'agit d'un cout ponctuel correspondant à une seule perfusion.

Le promoteur a soumis une analyse cout/utilité comparant le brexucabtagène autoleucl et le traitement symptomatique optimal (TSO) défini comme un comparateur mixte comprenant le rituximab, la bendamustine et le bortézomib, chez des patients atteints d'un

LCM réfractaire ou en rechute ayant progressé après l'administration d'une anthracycline ou de bendamustine, d'un anticorps anti-CD20 et d'un inhibiteur de la BTK (ibrutinib ou acalabrutinib). Le modèle soumis est un modèle de mélange avec taux de guérison (*mixture cure model*) et survie partitionnée à trois états : avant progression, après progression et décès. Tous les patients entrent dans le modèle à l'état de santé avant progression. La proportion des patients dans chacun des états à tout moment est fondée sur la modélisation directe des courbes de SG et de SSP, que le promoteur a extrapolées sur l'horizon temporel de l'analyse au moyen de méthodes paramétriques. Le promoteur a intégré une composante de guérison. Les patients dont le LCM n'a pas progressé dans les 5 premières années sont considérés comme guéris sur le plan fonctionnel (ils sont par exemple en rémission ou en survie à long terme). Les principales données sur l'efficacité du brexucabtagène autoleucl proviennent de l'essai ZUMA-2 à un seul volet, mené chez des patients atteints de LCM, tandis que celles utilisées pour évaluer l'efficacité du TSO sont tirées d'une métaanalyse d'études rétrospectives publiées, commandée par le promoteur, et d'entretiens en profondeur avec des cliniciens experts. Aucune donnée comparative directe ou indirecte n'a été utilisée pour étayer le scénario de référence du promoteur. Les valeurs d'utilité associées aux états de santé sont tirées de sources publiées. L'analyse adopte la perspective du système public canadien de soins de santé s'inscrivant dans l'horizon temporel de la vie entière (50 ans).

L'ACMTS a relevé plusieurs limites importantes dans l'analyse soumise :

- L'efficacité clinique du brexucabtagène autoleucl est incertaine. L'essai ZUMA-2 est une étude ouverte de phase II à un seul volet, dont les limites sont un échantillon de petite taille et une courte durée de suivi. La conception de l'étude ne permet pas de contrôler les variables confusionnelles et l'évaluation sans insu des résultats subjectifs, ce qui peut empêcher l'interprétation des résultats.
- Bien que la durée de suivi dans l'essai ZUMA-2 soit jugée appropriée pour évaluer la réponse au traitement, elle semble trop courte pour évaluer les résultats relatifs à la survie. Les effets bénéfiques extrapolés sont donc associés à une forte incertitude et le choix d'un modèle de mélange avec taux de guérison fonctionnelle à 5 ans n'est peut-être pas approprié.
- Bien que le promoteur ait commandé une CIA comparant les données de l'essai ZUMA-2 et des études examinées dans la métaanalyse, qu'il a également commandée, les résultats de la CIA ne sont pas valides à cause de l'hétérogénéité des populations des patients de l'essai ZUMA-2 et des études examinées pour recueillir des renseignements sur le TSO. Le modèle du promoteur repose sur une comparaison naïve comportant ses propres hypothèses, possiblement erronées, comme la constance conditionnelle. Aucune conclusion ne peut donc être tirée quant à l'efficacité clinique comparative du brexucabtagène autoleucl et du TSO.
- Les coûts pertinents associés au traitement par le brexucabtagène autoleucl sont sous-estimés ou exclus de l'analyse. Les coûts du traitement de transition et de la leucaphérèse sont également sous-estimés, alors que ceux associés aux évaluations permettant de déterminer l'admissibilité des patients au traitement ou à l'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ne sont pas pris en compte.

Les limites des données des essais cliniques, comme l'impossibilité de contrôler les variables confusionnelles et l'évaluation sans insu des résultats subjectifs qui peuvent empêcher l'interprétation des résultats, ainsi que le manque de données comparatives robustes ne permettent pas de tirer de conclusions concernant l'efficacité clinique comparative du brexucabtagène autoleucl et des traitements actuellement offerts. Par conséquent,

L'ACMTS n'a pas pu en dériver de scénario de référence. Des corrections ont été apportées à l'analyse du promoteur comme l'actualisation du coût de la leucaphérèse et l'utilisation d'hypothèses plus justes quant à l'utilisation du traitement de transition. L'ACMTS a également procédé à une série d'analyses exploratoires prenant en compte d'autres hypothèses sur l'efficacité, d'autres approches de modélisation paramétrique de la SG et de la SSP, ainsi que d'autres hypothèses concernant les coûts. D'après ces nouvelles analyses, le RCED du brexucabtagène autoleucl par rapport au TSO pourrait être plus élevé que celui estimé par le promoteur dans le scénario de référence (89 557 \$ l'AVAQ). L'efficacité clinique et les hypothèses de modélisation, ainsi que les changements apportés à l'horizon temporel, sont les facteurs ayant la plus grande influence sur les RCED, qui varient de 104 570 \$ à 422 416 \$ l'AVAQ. Dans une analyse qui omet la composante de guérison du modèle et qui utilise les données pondérées de l'essai ZUMA-2 pour déterminer l'efficacité comparative, le RCED du brexucabtagène autoleucl est de 308 034 \$, comparativement au TSO. Sur la base de ces analyses, il faudrait réduire le prix du traitement de plus de 99 % pour obtenir un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ.

Impact budgétaire

Le promoteur a estimé que l'impact budgétaire différentiel du remboursement du brexucabtagène autoleucl sur 3 ans est de 39 386 468 \$ pour un régime d'assurance médicaments et de 45 524 260 \$ pour le système de soins de santé. L'ACMTS a relevé des limites dans l'analyse d'impact budgétaire et procédé à de nouvelles analyses qui estiment le coût du traitement sur 3 ans pour un régime d'assurance médicaments à 39 386 468 \$ (identique au coût estimé par le promoteur) et à 46 439 484 \$ pour le système de soins de santé (plus élevé). L'ACMTS fait remarquer que l'impact budgétaire est sensible aux hypothèses relatives aux parts de marché et à la prise en compte des coûts de l'évaluation de l'admissibilité au traitement par le brexucabtagène autoleucl, et que lorsque ces facteurs ne sont pas pris en considération, on sous-estime l'impact budgétaire.

Considérations éthiques

Un examen de la documentation empirique et normative portant sur l'utilisation du brexucabtagène autoleucl et d'autres thérapies à lymphocytes CAR-T ainsi que des expériences relatives au LCM réfractaire a été effectué au moyen de méthodes de description qualitative visant à mettre en évidence des considérations et des thèmes liés à l'éthique. Neuf publications répondant aux critères retenus sont incluses dans le rapport. Elles examinent l'incidence et les issues du LCM, le coût et la valeur, les risques et les avantages des thérapies à lymphocytes CAR-T dans les populations vulnérables, ainsi que les capacités décisionnelles, mais aucune ne rend directement compte de l'utilisation du brexucabtagène autoleucl dans le traitement du LCM réfractaire.

Les résultats révèlent l'existence de plusieurs domaines de disparités dans l'incidence et les issues du LCM en fonction de l'âge, du sexe, de la race, du statut socioéconomique, ainsi que de l'accès différentiel à des thérapies et à des options de traitement efficaces dès le départ. Ils mettent en évidence la nécessité de recourir à des stratégies de mise en œuvre pour promouvoir un accès équitable des patients aux traitements et d'envisager des stratégies thérapeutiques différentielles pour différents groupes.

Les patients admissibles aux thérapies CAR-T disposent souvent de peu d'options thérapeutiques et sont donc prêts à suivre des traitements associés à des risques importants, ce qui souligne la nécessité de trouver un juste équilibre entre les risques et les avantages de ces traitements pour les patients qui les reçoivent et de le respecter.

Membres du Comité d'experts en examen du PPEA

Les D^{rs} Maureen Trudeau (présidente), Catherine Moltzan (vice-présidente), Jennifer Bell, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Avram Denburg, Leela John, Christine Kennedy, Christian Kollmannsberger, Christopher Longo, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M^{me} Valerie McDonald.

Date de la réunion : Le 13 mai 2021

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.