



Recommandation en vue du remboursement  
de l'ACMTS

# Axicabtagène ciloleucel (Yescarta)

**Indication :** Dans le traitement du lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire de grade 1, 2 ou 3a, chez l'adulte, après deux traitements à action générale ou plus.

**Promoteur :** Gilead Sciences Canada

**Recommandation finale :** Rembourser sous réserve de conditions.



# Résumé

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Yescarta?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Yescarta dans le traitement du lymphome folliculaire (LF) réfractaire ou récidivant chez l'adulte, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Yescarta ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de LF de grade 1, 2 ou 3a dont la maladie est revenue après un traitement de deuxième intention ou d'intention ultérieure.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Yescarta ne doit être remboursé que chez les patients en assez bonne santé qui n'ont pas encore reçu de thérapie par lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques (cellules CAR-T), et si son coût est réduit. Yescarta doit être prescrit et administré par des cliniciens possédant une expertise des cancers du sang, dans un hôpital doté des ressources nécessaires au traitement des patients et à la prise en charge des effets secondaires.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique laissent entendre que le traitement par Yescarta permet de maintenir la réduction tumorale et pourrait prolonger durée de vie moyenne des patients après le début du traitement. De plus, le traitement par Yescarta pourrait prolonger le délai avant la croissance ou la propagation de la tumeur, ou le décès.
- Yescarta pourrait être une option thérapeutique efficace chez les patients ayant reçu plusieurs traitements non fructueux et qui sont à la recherche d'un traitement pouvant prolonger la survie.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Yescarta ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Yescarta devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 210 586 531 \$ sur les trois prochaines années.



# Résumé

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le lymphome folliculaire?

Le LF est un type courant de lymphome dont l'apparition est due à la formation de cellules sanguines anormales qui s'agrègent et forment des grosseurs dans les nœuds lymphatiques ou d'autres tissus. Le LF évolue habituellement lentement sur de nombreuses années; cependant, les patients dont le LF ne répond pas au traitement ou dont la maladie revient après avoir répondu à un traitement antérieur ont une espérance de vie réduite. On estime qu'une personne sur 3 000 est atteinte de LF.

### Besoins non comblés en contexte de lymphome folliculaire

Les patients atteints d'un LF dont le cancer ne répond pas au traitement ou dont le cancer est revenu après un traitement ont un mauvais pronostic et des options de traitement limitées. De plus, tous les patients ne tirent pas profit des traitements limités disponibles. Il est donc besoin de nouveaux traitements pouvant prolonger la survie, offrir une guérison et améliorer la qualité de vie.

### Combien coûte Yescarta?

Le traitement par Yescarta devrait coûter environ 485 000 \$ par perfusion.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'acicabtagène ciloleucel dans le traitement du lymphome folliculaire (LF) récidivant ou réfractaire (r/r) de grade 1, 2 ou 3a chez l'adulte ayant déjà reçu deux traitements à action générale ou plus, sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

## Justification

Un essai de phase II, multicentrique, à groupe unique et mené en mode ouvert (ZUMA-5; N = 127) montre que le traitement par l'acicabtagène ciloleucel procure des avantages pour ce qui est du critère d'évaluation principal du taux de réponse chez les adultes atteints d'un LF récidivant ou réfractaire ayant déjà reçu deux traitements à action générale ou plus. Le taux de réponse objective (TRO) est de 94 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % █████) et le taux de réponse complète (TRC) est de 79 % (IC à 95 % █████). Les taux de réponse observés dans l'essai ZUMA-5 sont jugés comme étant cliniquement importants par les cliniciens experts comparativement aux résultats attendus chez les adultes atteints d'un LF r/r de grade 1, 2 ou 3a. L'acicabtagène ciloleucel est associé à des avantages potentiels relatifs à la survie; à l'analyse de suivi de 36 mois, la survie globale (SG) médiane n'avait pas été atteinte, alors que la survie sans progression (SSP) médiane était de 40,2 mois (IC à 95 % de 28,9 à non évaluable [NE]). La probabilité de survie selon l'analyse de Kaplan-Meier (KM) à 36 mois est de 75,5 % (IC à 95 % de 66,9 à 82,2 %).

Les patients soulèvent un besoin de traitements efficaces qui prolongent la survie et la rémission et améliorent la qualité de vie. De plus, les patients indiquent avoir besoin d'un meilleur accès aux nouveaux traitements comme la thérapie par lymphocytes T porteurs de récepteurs antigéniques chimériques (cellules CAR-T). L'acicabtagène ciloleucel offre une option thérapeutique supplémentaire sous la forme d'un traitement unique pour une population déjà lourdement traitée. À la lumière de l'ensemble des données probantes, le CEEP conclut que l'acicabtagène ciloleucel pourrait répondre à certains des besoins ciblés par les patients, puisqu'il semble procurer des réponses durables, pouvoir prolonger la survie et avoir un profil de toxicité maîtrisable.

Le Comité se penche sur les analyses effectuées par l'ACMTS, qui évaluent le rapport cout/efficacité de l'acicabtagène ciloleucel comparativement au traitement de référence actuel du LF r/r de grade 1, 2 ou 3a chez l'adulte ayant déjà reçu deux traitements à action générale ou plus. Étant donné l'ampleur de l'incertitude entourant la SG avec l'acicabtagène ciloleucel, l'efficacité comparative de ce traitement par rapport à celle du traitement de référence, et la durabilité d'un tel avantage, l'ACMTS n'est pas en mesure de donner une estimation robuste du rapport cout/efficacité de l'acicabtagène ciloleucel dans son scénario de référence. Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'acicabtagène ciloleucel et aux prix accessibles au public pour tous les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du médicament à l'étude se trouve entre 243 879 \$ et 544 875 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée, selon des réanalyses de l'ACMTS se penchant sur l'ampleur possible du bénéfice extrapolé sur le plan de la SG. Dans toutes les réanalyses, une réduction de prix est nécessaire pour que le RCED de l'acicabtagène ciloleucel atteigne le seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. L'axicabtagène ciloleucel est remboursé chez l'adulte dans le traitement du LF réfractaire ou récidivant de grade 1, 2 ou 3a défini comme suit : maladie réfractaire ou récidivante après deux traitements ou plus (qui doivent inclure un anticorps monoclonal anti-CD20 combiné à un agent alkylant).	Lors de l'essai ZUMA-5, l'axicabtagène ciloleucel a procuré un bénéfice clinique chez les adultes atteints d'un LF réfractaire ou récidivant de grade 1, 2 ou 3a correspondant aux caractéristiques indiquées.	—
2. Les patients ont : 2.1. un bon indice fonctionnel; 2.2. 18 ans ou plus.	Les patients recrutés pour l'essai ZUMA-5 avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 et avaient 18 ans ou plus.	—
3. Les patients ne correspondent pas aux cas de figure suivants : 3.1. LF de grade 3b; 3.2. LF transformé; 3.3. thérapie par cellules CAR-T antérieure; 3.4. atteinte évolutive du SNC. 3.5. réception d'un greffe autologue de cellules souches dans les 6 semaines précédant la perfusion prévue d'axicabtagène ciloleucel.	Aucune donnée probante n'a été relevée en appui à l'effet bénéfique de l'axicabtagène ciloleucel lorsqu'il est administré aux patients atteints d'un LF de grade 3b ou d'un LF transformé, aux patients ayant déjà reçu une thérapie par cellules CAR-T, ou une greffe autologue de cellules souches dans les 6 semaines précédant la date de perfusion prévue de l'axicabtagène ciloleucel, ou aux patients présentant une atteinte évolutive du SNC, puisque ces patients sont exclus de l'essai ZUMA-5.	—
<b>Prescription</b>		
4. Le traitement par l'axicabtagène ciloleucel est un traitement unique.	À l'heure actuelle, l'administration d'un deuxième traitement par cellules CAR-T ne constitue pas une stratégie efficace établie et ne fait pas partie des soins usuels. Dans l'essai ZUMA-5, le traitement répété était autorisé; cependant, les données probantes sont insuffisantes pour appuyer cette pratique.	Les patients doivent recevoir une perfusion unique de chimiothérapie de conditionnement avant la perfusion d'axicabtagène ciloleucel. Dans l'essai ZUMA-5, tous les patients devaient recevoir une chimiothérapie de conditionnement avant la perfusion d'axicabtagène ciloleucel.
5. L'axicabtagène ciloleucel est prescrit uniquement par des cliniciens possédant une expertise dans le traitement des hémopathies malignes. L'axicabtagène ciloleucel est administré dans des centres spécialisés dotés des infrastructures, des ressources et de l'expertise nécessaire à l'administration de thérapies CAR-T.	Cette condition vise à s'assurer que l'axicabtagène ciloleucel n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les événements indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	Le CEEP reconnaît qu'il faudra se pencher sur l'obstacle que constitue la disponibilité limitée de centres spécialisés dotés des infrastructures et des ressources nécessaires à l'administration de thérapies par cellules CAR-T au Canada.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Prix</b>		
6. Le prix est réduit.	D'après les réanalyses de l'ACMTS, une réduction de prix de 82 % à 95 % serait nécessaire pour que l'axicabtagène ciloleucel soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée par rapport aux soins usuels en vigueur. Cette plage reflète l'incertitude associée à l'extrapolation des données de survie en l'absence de données à long terme. L'ampleur du bénéfice sur ce plan est inconnue, étant donné les limites des données comparatives sur l'axicabtagène ciloleucel et les soins usuels. Étant donné le degré d'incertitude résiduelle dans les résultats, il se peut qu'une réduction de prix plus importante soit nécessaire.	—
<b>Faisabilité de l'adoption</b>		
7. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption de l'axicabtagène ciloleucel.	Au prix soumis, l'impact budgétaire différentiel de l'axicabtagène ciloleucel devrait être supérieur à 40 millions de dollars la deuxième et la troisième année.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux de l'ACMTS; cellules CAR-T= cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LF = lymphome folliculaire; SNC = système nerveux central

## Points de discussion

- En raison de l'incertitude associée à la méthodologie à groupe unique de l'essai ZUMA-5, le CEEP délibère sur l'axicabtagène ciloleucel en tenant compte du critère relatif au besoin important non comblé décrit à la section 9.3.1 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement à l'ACMTS](#) (en anglais seulement). Étant donné la gravité du LF réfractaire ou récidivant de grade 1, 2 ou 3a chez l'adulte et le besoin non comblé de traitements efficaces en troisième intention ou en intention ultérieure, le Comité conclut que les données probantes disponibles portent raisonnablement à croire que l'axicabtagène ciloleucel pourrait réduire de façon importante la morbidité et la mortalité associées à la maladie.
- Étant donné la méthodologie non comparative de l'essai ZUMA-5, le CEEP examine une comparaison de l'axicabtagène ciloleucel et d'une cohorte rétrospective recevant les soins usuels utilisant des scores de propension avec pondération du ratio normalisé de mortalité (RSM). Bien que l'analyse montre des améliorations de la SG et de la survie sans progression (SSP) associées à l'axicabtagène ciloleucel, l'interprétation des estimations de l'efficacité comparative est limitée par le risque de biais de sélection des patients dans l'essai clinique ZUMA-5, et par les déséquilibres résiduels dans des caractéristiques des patients importantes modifiant le pronostic et l'effet du traitement, malgré la pondération à l'aide du score de propension.

- Une des exigences de l'autorisation de mise en marché conditionnelle de l'acicabtagène ciloleucl est la réalisation d'un essai clinique randomisé (ECR) confirmatoire comparant l'acicabtagène ciloleucl aux soins usuels chez les patients atteints d'un LF r/r. La SSP constituera le critère d'évaluation principal, les critères d'évaluation secondaires étant la SG et le TRG. Cet ECR confirmatoire est en phase de recrutement de patients, et on estime qu'il sera terminé en 2029.
- Le CEEP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les taux de réponse observés dans l'essai semblent convaincants et cliniquement importants pour cette population de patients déjà fortement traités, dans un contexte où il n'existe pas d'options thérapeutiques usuelles. Le CEEP note la durabilité de la réponse, sa durée médiane étant de 38,6 mois dans l'essai ZUMA-5.
- À l'instar des cliniciens experts, le CEEP convient que le profil d'innocuité de l'acicabtagène ciloleucl semble concorder avec celui des autres thérapies par cellules CAR-T, et qu'aucune préoccupation imprévue en matière d'innocuité n'a été soulevée dans l'essai ZUMA-5. Il semble y avoir différents taux de syndrome de libération de cytokine (SLC) et de syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) avec différents agents CAR-T. Le CEEP convient également que cela pourrait influencer sur le choix de l'agent selon les caractéristiques du patient comme son indice fonctionnel et ses affections comorbides, qui pourraient aider à prédire sa capacité à tolérer un épisode de SLC ou d'ICANS. Cependant, en l'absence de données probantes directes ou d'une comparaison de traitements indirecte, les profils d'innocuité comparatifs sont inconnus.
- Il demeure des incertitudes quant à la mise en œuvre des thérapies par cellules CAR-T et aux systèmes nécessaires pour optimiser l'accès en temps opportun et la capacité de livraison de l'acicabtagène ciloleucl dans le monde réel. Les patients soulèvent également le besoin d'améliorer l'accès aux thérapies CAR-T. L'acicabtagène ciloleucl doit être administré dans des centres de traitement spécialisés dotés des infrastructures et des ressources nécessaires à son administration et à la prise en charge des éventuels événements indésirables. Cependant, un nombre limité de centres au Canada possèdent l'expertise et les ressources nécessaires pour administrer des thérapies par cellules CAR-T, et il est peu probable que des centres qualifiés soient disponibles dans l'ensemble des provinces et territoires. Certains patients pourraient être dans l'incapacité de se déplacer à l'extérieur de leur province ou du pays pour recevoir le traitement. Le CEEP se penche également sur le besoin d'une aide financière adéquate afin de faciliter l'accès équitable au traitement et de réduire les obstacles financiers, qui sont exacerbés par les considérations géographiques évoquées.
- Concernant les considérations éthiques du traitement du LF par l'acicabtagène ciloleucl, le CEEP discute à savoir si des sous-populations de patients atteints du LF devraient être prioritaires pour recevoir le traitement. Il faut tenir compte des obstacles socioéconomiques et structurels à l'accès équitable, notamment si l'administration se fait en milieu extrahospitalier et fait porter une plus grande responsabilité des soins aux patients et aux aidants. Les incertitudes dans les données probantes sur l'acicabtagène ciloleucl dans le traitement du LF ont une influence sur la gestion des budgets de santé limités. De plus, la surveillance postcommercialisation et la collecte continue de données issues d'ECR et de preuves du contexte réel pourraient mener à une meilleure

compréhension de l'innocuité et de l'efficacité à long terme du traitement, et de l'équilibre des risques et des avantages dans les divers milieux et communautés de pratique. Enfin, pour ce qui est des considérations à l'échelle du système de santé, le CEEP se penche sur le besoin de critères de priorité pancanadiens justes et équitables pour le cas où la demande dépasserait les capacités de production ou de prestation du traitement; il est également nécessaire de s'assurer de la pérennité du système de santé, de la juste répartition des ressources et des éventuels coûts d'opportunité en hématologie et au-delà.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> Maureen Trudeau (présidente), Jennifer Bell, Matthew Cheung, Winson Cheung, Michael Crump, Leela John, Christian Kollmannsberger, Catherine Moltzan, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang, Marianne Taylor et W. Dominika Wranik, MM. Daryl Bell et Cameron Lane, et M<sup>me</sup> Amy Peasgood.

**Date de la réunion** : Le 13 septembre 2023

**Absences** : Un membre est absent.

**Conflits d'intérêts** : Aucun.



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 chez le 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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'une cour 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 à des fins non commerciales est autorisée 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.